

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	江藤 昌平
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Neutralizing Type I Interferon Autoantibodies in Japanese Patients with Severe COVID-19 (本邦における抗 I 型インターフェロン中和抗体と COVID-19 重症化の関連)			
論文審査担当者			
主 査	教授	坂口 剛正	印
審査委員	教授	保田 朋波流	
審査委員	准教授	大下 慎一郎	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>COVID-19 は SARS-CoV-2 による感染症で、症状は多様である。多くの症例は軽症以下であるが、約 20%の例で重症化し、約 5%が集中治療を要する最重症例となる。感染力が強く罹患者が多いため、限られた医療資源の有効活用のためにも、診断時に適切に重症化を予測する因子の確立が求められている。疫学的に本症の最大の重症化因子は年齢(高齢)であり、性別(男性)も重症化の要因となる。宿主免疫の観点から、感染初期の免疫応答に重要な働きを示す I 型インターフェロン(IFN)に着目した研究が行われており、I 型 IFN に対する中和抗体が COVID-19 重症化の重要な因子となりうることを示されている。この抗体は最重症例の 15%以上に認めるとの報告もある。しかし、これらは欧米を中心とした海外からの報告であり、本邦での実態調査が必要と判断し、研究を実施した。</p> <p>本邦で 622 例の COVID-19 症例を収集し、重症度を 4 段階(最重症：集中治療例、重症：肺炎に対する酸素投与例、中等症：肺炎はあるが酸素投与不要例、軽症：肺炎を認めない軽症状例)に分けて、後方視的に以下の検討を行った。I 型 IFN として、代表的な IFN-<math>\alpha 2</math> と IFN-<math>\omega</math> を用いた。まず、ELISA 法により抗 I 型 IFN 自己抗体を測定し、最重症例の 5.9%、重症例の 1.7%、中等症例の 0.9%、軽症例の 3.8%で同抗体を検出した。次に、ISRE レポーターアッセイを用いて I 型 IFN 中和抗体を測定した。I 型 IFN 高濃度条件下(10 ng/mL)では、最重症例の 5.9%、重症例の 2.1%、中等症例の 0.9%、軽症例の 0%で同中和抗体を検出した。50 歳以上の 3.6%、50 歳以下の 0%、男性の 3.4%、女性の 0.5%が同中和抗体を保有していた。より生理的な低濃度条件下(100 pg/mL)では、最重症例の 10.6%、重症例の 2.6%、中等症例の 0.9%、軽症例の 1.0%で同中和抗体を検出した。50 歳以上の 5.8%、50 歳以下の 0%、男性の 5.5%、女性の 1.1%が同中和抗体を保有していた。全体の症例をみると、最重症例、高齢、男性で I 型 IFN 中和抗体の保有率は有意に高く、海外の報告と矛盾しなかった。中和抗体保有に伴う重症化の Odds 比は 13.5 (10 ng/mL 条件下)、12.7 (100 pg/mL 条件下)であった。また、中和抗体保有例では非保有例に比べて血清中の IFN-<math>\alpha 2</math> 濃度が有意に低下していた。</p> <p>I 型 IFN シグナル伝達系の障害を評価するには、I 型 IFN 中和抗体の測定が理想的であるが、測定は煩雑で有り、多数例の解析には ELISA 法による抗 I 型 IFN</p>			

自己抗体の測定が望ましい。そこで、自己抗体の有無により中和抗体の存在を予測すると、抗 IFN- $\alpha$ 2 抗体に関しては、10 ng/mL 条件下で感度 50%、特異度 99.3% で相関係数 -0.307 (P 値<0.0001)、100 pg/mL 条件下で感度 40%、特異度 99.3% で相関係数 -0.199 (P 値<0.0001)であった。そのため、ELISA 法で抗 IFN- $\alpha$ 2 抗体を測定することで、一般集団での COVID-19 重症化のリスクを予測できると考えた。一方で IFN- $\omega$  では感度が低く、相関関係を確認できなかった。

本邦の一般集団 3,456 名を対象に ELISA 法で抗 IFN- $\alpha$ 2 抗体を測定し、保有率は 0.087%であった。ELISA 法の感度が 40-50%であることを考慮すると、一般集団における IFN- $\alpha$ 2 に対する中和抗体の保有率は 0.17-0.22%と予測された。

本研究は単一の地域からの報告としてこれまでで最大の症例数の解析であり、またアジアで初めての報告であった。本研究により、本邦でも COVID-19 最重症例、高齢、男性で I 型 IFN 中和抗体の保有率が高く、同中和抗体の保有が重症化に寄与すると判断した。同中和抗体の測定により COVID-19 重症化を予測できる可能性があることを示すことができた。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。