

COVID-19 が重症化する人は血液の代謝産物組成が異なる

—感染初期での重症化リスクの予測マーカーを同定—

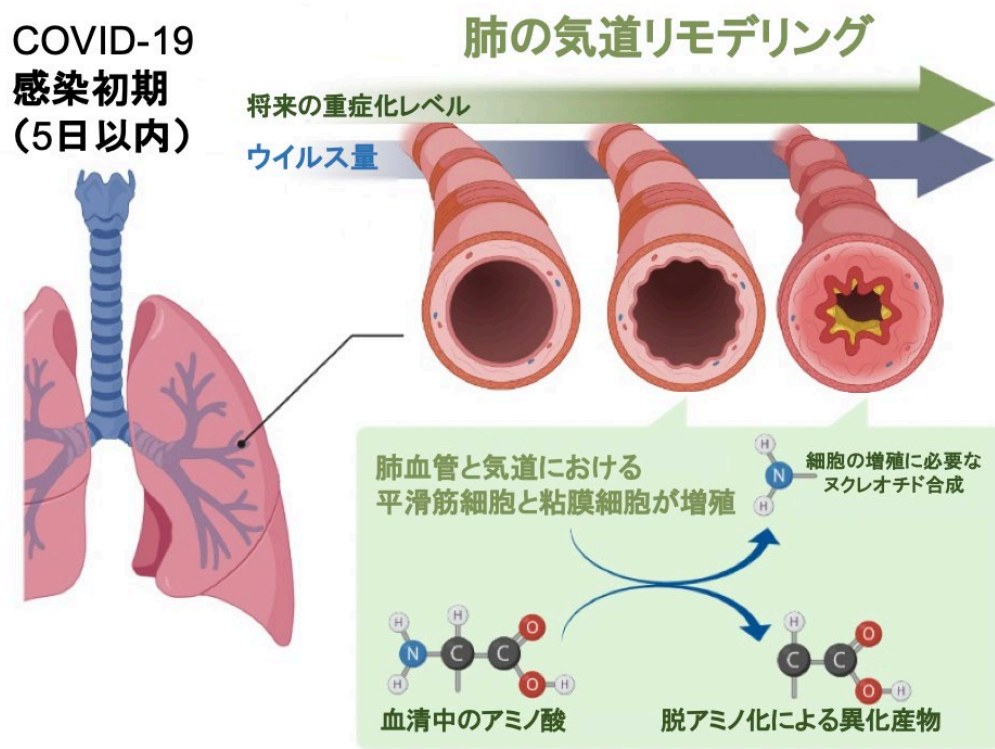
概要

京都大学大学院 医学研究科 がん免疫総合研究センター マルチオミクスプラットフォームの、前田黎 技術補佐員、関夏実 研究員、杉浦悠毅 特定准教授（研究開始時：慶應義塾大学医学部医化学教室専任講師）らの研究グループは、SARS-CoV-2（COVID-19 の原因となるウイルス）に感染した患者さんの血清（注1）を用いて、軽症のまま回復した人と重症化した人を感染初期に比較し、重症化リスクを予測するためのバイオマーカー（注2）となる代謝産物（注3）を明らかにしました。

COVID-19 は世界各国でパンデミックになり、多くの死者を出しました。感染しても、無症状や軽症で済む人もいる一方で、肺炎が進行して重症化する人もいます。重症化しやすい人には、感染後迅速に治療を開始すべきですが、重症化するかどうかを感染初期に予測することは困難でした。今回、研究チームは血清中に含まれる「代謝産物」に着目し、質量分析（注4）装置を用いて、重症化のバイオマーカーとなる物質を探索しました。その結果、軽症の人と、後に重症化する人では、アミノ酸分解物の量が感染初期の段階で異なることを発見しました。

今回発見した代謝産物は発熱などの発症から5日以内の患者血清で検出されました。従って感染初期に症状が出て病院を受診した際に、血液検査で重症化リスクがあるかどうかを予測できることが期待されます。

本成果は、2023年12月20日にイギリスの国際学術誌「*Nature Communications*」にオンライン掲載されました。



重症化レベルに伴ってアミノ酸異化物が産生

1. 背景と概要

SARS-CoV-2 による COVID-19 が 2019 年末に発生して以降、数年に渡って世界中に広がりパンデミックになりました。COVID-19 の症状は、その種類や症状の重さによっていくつかのレベルに分類されます。無症状と呼ばれるような目立った症状の出ない人がいる一方で、一般的な風邪に近い軽症の人、肺炎を起こして酸素吸入を必要とする中等症の人、さらにそこから急速に肺炎が悪化することで重症化し、亡くなってしまう人もいます。中には、感染初期には軽症だと思われたものの、急激に肺炎が進み致命的な転帰をたどる人もいます。感染初期の段階で、重症化する可能性が高いかどうかを予測することができれば、経過の観察等の治療の方針に役立つと考えられます。しかし、感染初期段階の体内に含まれるウイルス量と重症化のレベルは、必ずしも一致しないことから、感染初期段階で重症化を予測することはこれまで難しいと考えられてきました。

この研究では、COVID-19 感染初期の段階で重症化するかどうか判断するためのバイオマーカーの探索として、血中（血清）の代謝産物に着目しました。血液検査は臨床の現場で非常によく使われており、また代謝産物を測定する際に必要な血清量はわずかであることから、血清を用いてのバイオマーカーの探索を試みました。その結果、重症化せずに回復する患者さんと、後に重症化する患者さんとの間で、感染初期にアミノ酸異化物を中心とした代謝産物が増加していることを発見しました。この結果は、症状が現れて病院を訪れた際、血液検査を行うことで、感染のごく初期の段階で重症化のリスクを予測することが可能になることを示唆しています。

2. 研究手法・成果

この研究の目的は、COVID-19 の感染初期における代謝反応のメカニズムを解明して、重症化リスクのある患者さんを特定することでした。この目的のため、慶應義塾大学病院に来院された感染初期の段階（症状が出て5日以内）の患者さん 83 名の血清を用いて、メタボローム解析を行いました。メタボローム解析では、質量分析装置を用いて、アミノ酸やヌクレオチドといった小さな分子を広く解析することが可能です。

患者さんの血清からメタボローム解析を行った結果、感染初期において、**de-novo** ヌクレオチド合成経路に関するアミノ酸異化物の増加のレベルと、その後の重症化レベルに相関があることが明らかになりました。

加えて、COVID-19 では重症化に伴って肺炎が生じるため、マウスを用いて肺ではどのような異常が起こっているのかを可視化しました。具体的には、**SARS-CoV-2-MA10**（COVID-19 の株の一つ）に感染させたマウスと、同じく肺炎を起こす感染症として知られるインフルエンザウイルスに感染させたマウスを用いて、肺の構造や代謝産物を可視化しました。

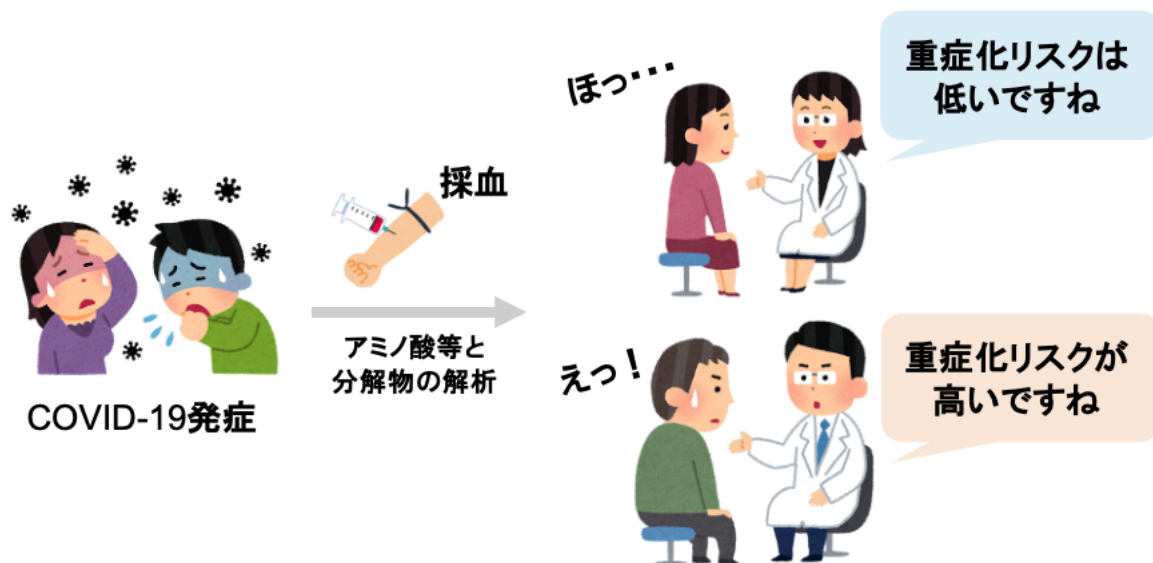
マウスの肺で構造や代謝産物を可視化した結果、後に重症化するマウスの肺では感染初期の段階で気道および血管組織細胞が異常に増殖することがわかりました。これは感染初期段階において、肺組織のリモデリングが生じることで、全身の代謝に影響を及ぼすことを示唆しています。

ヒトの血清サンプルから得られたメタボローム解析の結果と、マウスの肺を可視化した結果から、感染初期段階でのアミノ酸異化物は、後の重症化を予測するのに有効な因子であると結論づけました。

3. 波及効果、今後の予定

これまでも重症化のリスクを予測する研究は数多くなされてきましたが、コホート研究（注5）では年齢や、持病の有無等様々な要因が複雑に関与することから、特定の物質に異常が見られてもそれが COVID-19 によるものなのか、その他の要因が考えられるのかを特定することは非常に困難でした。今回、持病の有無や様々な年代を含め大規模なコホート研究を行うことで、多くの人に適用できるバイオマーカーの発見に成功しました。また、症状が出て5日以内という感染してからごく初期の段階で、かつ一般的に行われている血液検査で

得られる血清量で予測が可能であることから、ハイリスクな人を早いタイミングでスクリーニングし、治療介入できることが期待されます。



感染初期の採血で将来の重症化リスクを予測可能に

4. 研究プロジェクトについて

本研究では、COVID19の臨床研究は、上菘義典専任講師（慶應義塾大学臨床検査医学）、涌井昌俊准教授（慶應義塾大学臨床検査医学）、中釜悠准教授（大阪市立大学）、城戸康年教授（大阪市立大学）らと共同で行われました。感染動物実験は笹井美和准教授（大阪大学）、山本雅裕教授（大阪大学）、内山純氏（慶應義塾大学芝共立キャンパス学術研究支援課）、金倫基教授（慶應義塾大学薬学部）らと行われました。本研究は JSPS 科研費 JP22H02833 の助成を受けました。

<用語解説>

（注1）血清

血液が固まった後の液体部分で、血球が取り除かれたものです。臨床診断や研究で生体の状態を評価するために使われます。

（注2）バイオマーカー

生体内の変化や状態を示す指標です。血液や組織などから得られ、疾患の診断や治療効果の評価に役立ちます。医療や医薬品開発で重要な役割を果たしています。

（注3）代謝産物

体内で代謝によって生成される化合物です。食物や薬物の代謝、細胞活動に関連し、バイオマーカーや健康状態の評価に使われます。

（注4）質量分析

物質の質量を測定する手法です。分子の構造や組成を解析するために使用されます。生物学や化学、医学など

幅広い分野で応用されています。

(注5) コホート研究

特定の集団を長期間観察し、特定の要因と結果の関係を調査する研究です。時間をかけてデータを収集し、因果関係を理解するのに使われます。

<研究者のコメント>

今回の研究は、まずヒトの患者さんの血清からバイオマーカーを探索した後、マウスを用いてその異常が肺で起きている、ということを確認しました。私は初めて論文の作成に携わったのですが、一つ一つデータを集めて、よく観察し、共著者の先生と議論を深め、毎日が新しいことに溢れてワクワクしていました。これからも質量分析装置を相棒に、生化学的な理解を深められるよう努力していきます。(前田 黎)

<論文タイトルと著者>

Title : Amino acid catabolite markers for early prognostication of pneumonia in patients with COVID-19

タイトル : COVID-19 患者における肺炎の早期に予後予測のできるアミノ酸異化物バイオマーカーの探索

著者 : Rae Maeda, Natsumi Seki, Yoshifumi Uwamino, Masatoshi Wakui, Yu Nakagama, Yasutoshi Kido, Miwa Sasai, Shu Taira, Naoya Toriu, Masahiro Yamamoto, Yoshiharu Matsuura, Jun Uchiyama, Genki Yamaguchi, Makoto Hirakawa, Yun-Gi Kim, Masayo Mishima, Motoko Yanagita, Makoto Suematsu and Yuki Sugiura

掲載誌 : *Nature Communications* DOI : 10.1038/s41467-023-44266-z