

新型コロナウイルス感染症のバイオマーカーと重症化予測

Biomarkers for the severity of SARS-CoV-2 infection

やま くち むね かず
山口 宗一
Munekazu YAMAKUCHI

はじめに

COVID-19 を語る上で常に問題となるのは、易感染性と重症化率であろう。特に重症化に関しては、COVID-19 に罹患しても重症化を予測できる術があれば、世の中の COVID-19 に対する接し方も変わってくるだろう。多くの研究者が COVID-19 の重症化に関するバイオマーカーについて日夜研究し、目覚ましい成果を世に送り出している。この COVID-19 の重症化関連のバイオマーカーについて、国内外の研究成果をアップデートしたい。

I. バイオマーカーとは

バイオマーカー (biomarker) という言葉は、多くの医療従事者にとって日常臨床の場面で遭遇するなじみのある用語である。バイオマーカーは日本語では生物学的マーカーとも訳され、その字の通り、正常な生物学的過程、疾患による病状過程、またその治療過程などの指標となる生体に起因するデータのことを指している。バイオマーカーとなり得るものは、客観的に測定し評価される指標であるべきで、他の項目では疾患の変化や予後予測などの観察が困難なために設定される「代替の指標」である^{1,2)}。バイオマーカーの範疇は多岐にわたり、日常診療で用いられるバイタルサインや、生化学検査、血液検査、腫瘍マーカーなどの各種臨床検査値や画像診断データなどが含まれる (図 1)³⁾。2015 年にオバマ米大統領が一般教書演説で述べた「Precision Medicine」を発端として、個人のニーズに合った医療 (個別化医

療) が時流に乗って現代医療のメルクマールとなっている。この個別化医療の遂行には、まさにバイオマーカーによる患者特有の生理的・遺伝的情報などの把握が重要であり、バイオマーカーの果たす役割もますます大きくなることが予想される。

II. COVID-19 のバイオマーカー

2019 年 12 月に中国・湖北省武漢市で発生した原因不明の肺炎は、瞬く間に全世界に広がった。SARS-CoV-2 が原因ウイルスと判明し、疾患が COVID-19 と命名されてからもう 3 年目を迎えているが、未だ感染の完全終息の気配は見られない。しかしながら、日本でも、第 6 波、第 7 波のオミクロン株への置き換わりにより、感染者の重症化率は以前のデルタ株と比較すると低値に抑えられている。これに伴い、国内外で新型コロナウイルス感染症への社会的通念が「with corona」へと変化しつつある。ここでは、

疾患の診断や経過観察

- ・診断マーカー (diagnostic marker)
- ・予後マーカー (prognostic marker)

薬剤の作用、安全性、毒性の判断

- ・薬力学マーカー (pharmacodynamic marker)
- ・安全性・毒性マーカー (safety/ toxicity marker)

治療効果、治療反応性の把握

- ・予測マーカー (predictive marker)
- ・代替マーカー (surrogate marker)
- ・モニタリングマーカー (monitoring marker)

個別化医療関連

- ・患者層別マーカー (stratification marker)

図 1 バイオマーカーの種類の例
(文献 3) を引用、一部改変)

オミクロン株以前のデータを中心に、重症化リスク関連のバイオマーカーについて概説する。

1. リスクファクター

男性は女性より重症化するリスクが高いとされる⁴⁾。この原因の一つは、男性と女性の社会文化的、行動的差異に起因するものと考えられている。また、女性は、ウイルス感染症時の1型インターフェロン(IFN)の産生が多く、T細胞の数や活性でも男性を上回るとされており、適応免疫の優越性も関係しているのであろう^{5,6)}。高齢も重症化率を上げる因子の一つである。厚生労働省の発表では、30歳代に比べて60歳代は25倍、80歳を超えると70倍以上も重症化率が上がるという。その他、様々な基礎疾患を持つ患者のCOVID-19重症化のリスクは上昇する。代表的なものとしては、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎臓病、糖尿病、高血圧、心血管疾患、肥満、喫煙などがあげられるが⁷⁾、重症化リスクはワクチン接種により重症化率を下げるという報告があり⁸⁾、現在は高齢者、基礎疾患を有する集団への4回目のワクチン接種も順調に進んでいる。参考までに、アメリカ疾病予防管理センターCDCが公表しているCOVID-19の重症化と関連が強いmedical conditionは、図2⁹⁾の通りである。

2. 重症化予測因子

武漢において発生したCOVID-19のいわゆる第1波の入院患者を対象として、無事退院できた生存者

脳血管疾患
呼吸器疾患(喘息・気管支拡張症・慢性閉塞性肺疾患(COPD) ・嚢胞性線維症・間質性肺疾患・結核など)
肺高血圧症・肺塞栓症
心機能低下(心不全・冠動脈疾患・心筋症など)
慢性腎臓病
慢性肝疾患(肝硬変・自己免疫性肝炎・アルコール性肝疾患 ・非アルコール性脂肪性肝疾患など)
糖尿病(1型・2型)
悪性新生物
原発性免疫不全症候群・後天性免疫不全症候群
精神状態(うつ病・統合失調症スペクトラム障害など)
神経学的状態(認知症)
肥満・身体的な不活動
喫煙・喫煙既往
先天性障害(ダウン症候群、サラセミアなど)
妊娠・妊娠後
臓器・血液幹細胞移植
ステロイドや免疫抑制薬の使用

図2 COVID-19重症化リスクのある病態
(文献9)を参考に作成、一部改変)

(survivors: S群)と死の転帰をとった非生存者(non-survivors: NS群)において、臨床検査値(血液検査)の変化を経時的に調査した報告がある¹⁰⁾。2020年前半になされたこの報告によると、両群共に入院時のD-dimerと高感度心筋troponin Iは低値であるが、S群では経過を通じて低値のままであるのに対し、NS群では入院後徐々に増加し、入院10日目頃には顕著な高値を示した。また、N群と比べてNS群では、IL-6、フェリチン、lactate dehydrogenase(LD)が入院後早期(4日目)から既に高値を示しているが、一方で、リンパ球数は入院を通じて明らかな低値を呈した。この報告以降2年余にわたり様々な臨床研究が行われてきたが、一般臨床検査として扱われる範疇の検査項目では、おおよそどの臨床研究においても、先の武漢の研究結果と似通った結果となった。そこで、2019年12月から2020年8月の32報の研究をまとめたCOVID-19入院患者の転帰とバイオマーカーに関するメタ解析(meta-analysis)を紹介する(図3)¹¹⁾。

このメタ解析によると、図3に示す10種類の検査項目がバイオマーカーとして同定された。予後不良の転帰をとった群では、リンパ球数減少と共に血小板数の低下が見られた。リンパ球数減少は免疫系の脆弱化につながり、重症化をもたらすことは容易に想像できるものの、その機序は未だ不明である。リンパ球がSARS-CoV-2ウイルスから直接(例えばACE2などの受容体を介して)または間接的に何らかの攻撃を受けて、死滅する結果なのかもしれない。血小板数減少とD-dimer高値は、いわゆる播種性血管内凝固症候群(DIC)や重篤な肺炎を想起される。COVID-19が全世界に蔓延する前の武漢での流行時から、D-dimerの高値と共に血管内皮細胞の傷害も注目され^{12,13)}、この凝固促進状態に対して本邦でも

【重症化で減少】	【重症化で増加】
1. リンパ球数	3. CRP
2. 血小板数	4. PCT
	5. CK
	6. AST
	7. ALT
	8. クレアチニン
	9. D-dimer
	10. LD

*CRP; C-reactive protein, PCT; procalcitonin, CK; creatine kinase, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, and LD; lactate dehydrogenase.

**データ解析に使用した研究数(全32研究中)

図3 COVID-19の重症化マーカー
(文献11)を参考に作成)

早々に「COVID-19による血栓症発症リスク増大」が日本血栓止血学会より注意喚起された。その後の臨床研究においても、COVID-19は深部静脈血栓症、肺塞栓症および出血のリスク因子であるという結果が報告されている¹⁴⁾。

炎症性のバイオマーカーとしては、C-reactive protein (CRP) と procalcitonin (PCT) の高値が重要である。CRPは、IL-6により産生が誘導される急性期反応蛋白であり、広く炎症の指標として使用される。前述の武漢の報告¹⁰⁾や多くのメタ解析¹⁵⁾では、COVID-19でIL-6の高値が重症化に関連するという結果が得られており、また死亡リスクも増大させる¹⁶⁾。これらを踏まえて、IL-6シグナル伝達経路分子を標的とした治験も多く行われている。例えば、可溶性および細胞膜結合型IL-6受容体(IL-6R)を標的とした組換え抗ヒトモノクローナル抗体のトシリズマブでは、その有効性について大規模な臨床研究が行われている。COVID-19に対するトシリズマブの有効性を認めなかった報告^{17,18)}も多数あるが、重度のCOVID-19肺炎患者へのトシリズマブ投与により呼吸状態悪化を抑制したとする報告¹⁹⁾もある。今後さらに、薬剤投与タイミングや量などの適切な治療計画が、IL-6に対する治療効果を高めるカギなのかもしれない。IL-6により誘導されるCRP上昇と重症度の関連性は強い²⁰⁾と考えられるが、PCTは細菌感染症のバイオマーカーとして利用され、一般にウイルス感染症では変化が少ないとされる。COVID-19の重症化とPCT上昇が関連するのは、細菌感染症の併発や、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)など重篤な合併症の存在を意味しているのかもしれない。

その他、COVID-19の重症化には、LD、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、creatinine kinase (CK)などの逸脱酵素の高値、および腎機能低下を反映するcreatinineの高値が報告されている。肝細胞傷害に特異的なALTや筋組織障害で逸脱するCKに加えて、全身の細胞に存在するLDやASTの細胞からの漏出が見られることは、COVID-19によるサイトカインストームとその集中治療が多臓器不全、全身の組織障害を引き起こしていることを示唆しているのかもしれない。しかしながら、COVID-19の病態は肺が主病変と考えられるため、COVID-19重症化のサイトカインス

トームとARDSのそれとは全身臓器への影響の程度が異なる²¹⁾という考えもあり、今後の検討が待たれる。いずれにしても、一般臨床で汎用される検査項目に注目したバイオマーカーの研究は、これからも新しい知見をもたらすだろう。

Ⅲ. COVID-19のバイオマーカーの探索

臨床現場で測定する機会のある項目のみならず、COVID-19の重症化に関わる新規バイオマーカーの探索研究も多い。その解析対象分子は、蛋白質(プロテオーム解析)や核酸(次世代シーケンシング解析、マイクロアレイ解析)等のみならず、脂質や糖鎖等多岐にわたっている。この項では、近年進歩が著しい網羅解析ツールを使用して探索された分子バイオマーカーについて、代表的な研究成果を取り上げる。

1. 重症化予測因子－蛋白分子

横浜市立大学先端医科学研究センターのグループは、COVID-19重症患者を予後不良群と予後良好群に分け、プロテオーム解析技術を用いてその血清中の蛋白分子を比較し、27種類の血清蛋白に量的な差があることを見出した²²⁾。中でもCHI3L1(chitinase 3-like 1)とIGFALS(insulin-like growth factor binding protein, acid labile subunit)は、前述のCRPよりもCOVID-19の予後予測因子としての有効性が高いことが示された。CHI3L1は、好中球やマクロファージを始め様々な細胞から分泌され、炎症や組織修復、リモデリング等に重要な役割を果たす²³⁾。喘息、関節炎、肝線維症、冠動脈疾患等、多くの疾患との関連が報告されており、今後も注目していきたい分子の一つである。

患者血漿を使用した研究の一つを紹介する。この研究では、COVID-19患者の重症と軽症の2群においてプロテオミクスパネルを用いて網羅解析をした結果、発現の異なる375個の血漿中の蛋白分子を同定し、これらの中で機能・役割が既知である285個を11種類のカテゴリーに分けて整理した(図4A)²⁴⁾。サイトカイン、ケモカインや自然免疫、T細胞・NK細胞による感染に応答した肺胞と間質の局所の免疫反応、COVID-19重症度に関連するT細胞疲弊に重要なIL-10を含む免疫回避の役割をはじめ、炎症・

(A) 作用機序により分類した11群	各群中の分子数 (計 288 分子)	(B) COVID-19重症化関連の 血漿蛋白分子12種類
1. Chemotaxis	13 DEP*	IL6, IL1RL1, AREG, KRT19, TNFRSF10B, IL18R1, MSTN, CLEC4C, PTX3, TNC, SMOC1, HGF
2. Coagulopathy/Fibrinolysis	27 DEP	
3. Immune evasion	33 DEP	
4. Innate immunity	6 DEP	
5. T- or NK-cell immunity	6 DEP	
6. T-/Th-cells dysfunction	31 DEP	
7. Inflammation	24 DEP	
8. Neutrophils/ (NETosis)	24 DEP	
9. Lung damage	14 DEP	
10. Cardiovascular damage	66 DEP	
11. Other and multiple organs' damage	44 DEP	

* DEP : The number of differentially expressed proteins

図4 COVID-19重症化と関連する蛋白分子群 (A) と 12 種類の分子 (B)
(文献 24) を参考に作成)

凝固・好中球活性化と好中球細胞外トラップ (NETs) 形成といった、生体反応に関わる分子がリストアップされている。これらの分子以外にも、肺、心血管系、その他の臓器障害に関連する蛋白分子も列挙されている。さらに、多変量解析と Boruta アルゴリズム解析により、このリストから IL-6 を中心とした 12 個の血漿蛋白分子を、COVID-19 重症化関連分子として同定 (図 4B)²⁴⁾ している。著者らは、提示した多数のバイオマーカーが互いに精密なネットワークを形成していることを細部にわたり記載しているので、詳細は原著を参照されたい。また著者らは、重篤な COVID-19 患者において増加する血漿蛋白分子と関連のある薬剤の検索 (Drug-Gene Interaction database11 (DGIdb, v4.2.0)) を行い、抗ウイルス薬の Ribavirin やステロイド剤、抗 TNF 薬 Etanercept のみならず、現在も COVID-19 への影響が議論されている抗高脂血症薬の Atorvastatin^{25, 26)} との関連なども見出している。今後の治療に役立つ情報が満載である。

国立国際医療研究センターのグループは、COVID-19 の感染初期から重症化に至る過程で、血清蛋白分子の経時的変化を検討した²⁷⁾。71 個のサイトカイン、ケモカインをあらかじめ設定し、これらの網羅解析の結果、5 種類の血清蛋白分子 (CCL17、IFN λ 3、IL-6、IP-10、CXCL9) が重症化予測バイオマーカー候補として同定された (図 5)。興味深いことに、これら 5 分子の経時的な変化を観察すると特徴的な動きが見られた。IFN λ 3、IL-6、IP-10、CXCL9 の 4 分子は、重症例では感染初期に一過性の増加を呈し、1、2 週間には急激に減衰した。一方で、CCL17 は

血清蛋白分子	軽症群	重症群
1. CCL17	高値	低値
2. IFN λ 3	低値	高値
3. IL-6	低値	高値
4. IP-10	低値	高値
5. CXCL9	低値	高値

* 入院時初回検査値

図5 COVID-19重症化のバイオマーカー
(文献 27) を参考に作成)

重症例では感染初期に低値であり、病状の進行とともに上昇し軽症例とほぼ同等の値となった。そこで、これらの質の違う 5 つ (4 + 1) の項目を組み合わせて、COVID-19 重症化の可能性を感染初期に予測しようという方法が提案されている。特に CCL17 はカットオフ値を 95 pg/mL に設定すると、感度 91.9%、特異度 95.8% と単独でも重症化のバイオマーカーの価値が十分に見出された。この CCL17 は、TARC: Thymus and Activation-Regulated Chemokine としても知られる Th2 細胞を炎症部位に遊走させるケモカインである。以前より、アトピー性皮膚炎の重症度評価の補助を目的とした検査として汎用されている²⁸⁾。また、IFN λ 3 は、抗ウイルス活性を持ち免疫応答の調節を司るインターフェロン (IFN) III 型の一つである²⁹⁾。なお、IL-6、TARC、IFN λ 3 は COVID-19 重症化リスクの補助検査として保険収載されている (2022 年 8 月現在)。

これら検査データの利用において注意すべき点は、すべてのバイオマーカーについて言えることであるが、偽陽性となり得る基礎疾患を考慮することである。例えば、先ほど述べた CCL17 はアトピー

性皮膚炎患者では高値であるし、IFN λ 3はC型肝炎患者で、IL-6は関節リウマチ患者等で、高値を示すことが知られている^{30,31}。したがって、COVID-19重症化予測の際は患者背景の考慮が必要である。

近年、日本発の重症化リスクに関する素晴らしい研究成果が次々と報告されるようになった。千葉大を中心としたグループは、COVID-19により障害された肺血管に沈着していた血小板由来のMyl9 (Myosin regulatory light polypeptide 9) という蛋白分子³²に注目し、血漿中Myl9の高値と重症度、入院日数と相関を認め、重症化予測のバイオマーカーとしての意義を見出した³³。また、日本の共同研究グループ「コロナ制圧タスクフォース」は、日本人におけるCOVID-19重症化のゲノムワイド関連解析 (GWAS) を実施し、5番染色体近傍のDedicator of cytokinesis 2 (DOCK2) 遺伝子領域の遺伝子多型とCOVID-19の重症化リスク (65歳以下) との関連を発見した³⁴。まさに日本におけるCOVID-19を基に解析研究された結果であり、これまで報告のあるCOVID-19重症化の男女差、人種差の機序などの展開にも影響を与えることが予想される。また、ハムスターのCOVID-19モデルでは、DOCK2抑制により重症化が認められ、治療標的分子としても期待される。

2. 重症化予測因子 – microRNA

近年、がん診断に際して、リキッドバイオプシーの研究、診療への応用が進んでいる³⁵。血液などの体液中に存在する (循環している) 腫瘍細胞、DNA、RNA、または細胞外小胞などの解析 (生体に低侵襲性の検査) を指す。主には体液中の核酸を検出する技術であり、microRNAはその代表分子の一つである。COVID-19感染症においても、このリキッドバイオプシー技術が応用され、新規バイオマーカーの可能性として様々なmicroRNAが報告されているので、いくつか紹介する。

microRNA (miRNA) は、細胞内で生成される non-coding RNA (ncRNA) の一つである。22塩基長程度の短い一本鎖RNA分子であり、蛋白に翻訳されることがない (non-coding) が、細胞内ではmRNAの主に3'非翻訳領域 (3' UTR) に結合して、そのmRNAの翻訳を抑制する³⁶。このmiRNAとmRNAの結合は、哺乳類では完全一致の相補塩基配列でな

く部分的に曖昧な結合である³⁷。この結合様式により、一つのmiRNAと結合する可能性のあるmRNAが多数存在するため、miRNAによる「負」の制御 (miRNAが増加すると標的遺伝子の発現は低下する) を受ける遺伝子は多数存在すると考えられている³⁸。COVID-19感染者の肺組織のmiRNAの発現を検討すると、miR-26a-5p, miR-29b-3p, miR-34a-5pの発現低下が見られた³⁹。これらのmiRNAはIL-6を始め、様々な炎症性サイトカインや炎症シグナル分子を標的遺伝子としており、miRNA発現が低下するとIL-6などのサイトカインの発現が増加することが想起される。つまり、これらのmiRNA低下はCOVID-19感染者の肺における炎症の増悪に関与していると考えられる。このような、miRNAの細胞内での独特な遺伝子発現抑制機序は、多くの研究者を魅了してきたが、近年は、先に述べた「細胞外に放出されたmiRNAの役割」が注目されている (図6)^{40,41}。特に、循環血中のmiRNAは様々な疾患のバイオマーカーとして盛んに研究されている。

2つのケーススタディーを検証したスペインの研究では、COVID-19の重症患者で低下する血漿中miRNAを網羅解析で同定し、炎症や心肺障害に関連するmiR-16-5p, miR-92a-3など数種類を報告している⁴²。Visacri MBらは、COVID-19に関する20件ほどの基礎・臨床研究から、COVID-19の重症化バイオマーカーとなり得る5つのmiRNA (miR-21-5p, miR-146a, miR-126-3p, miR-144, miR-155) を提唱している⁴³。COVID-19の重症化に関連して、COVID-19の治療応答性を予測するバイオマーカーについての研究もある。COVID-19重症者に対して抗IL-6受容体抗体トシリズマブを使用し、治療により症状軽快した群と、死の転帰をたどった群でmiRNA量を比較検討したところ、miR-146a-5p, miR-21-5p, miR-126a-3pの3種類が重要であることが判明した⁴⁴。これらは先のVisacri MBらの同定したmiRNAと同一であり、治療前のこれらの血中miRNAは、トシリズマブの治療に抵抗を示す群では低値を呈した。データ解析の結果、miR-146a-5p, miR-21-5p, miR-126a-3pの変動は、IL-6やD-dimer、白血球数などの既知のバイオマーカーの動態よりも、COVID-19の重症化にとって重要性が高いことも示された。その他、バイオマーカーとしてのmiRNAの知見が多く集積しつつある。

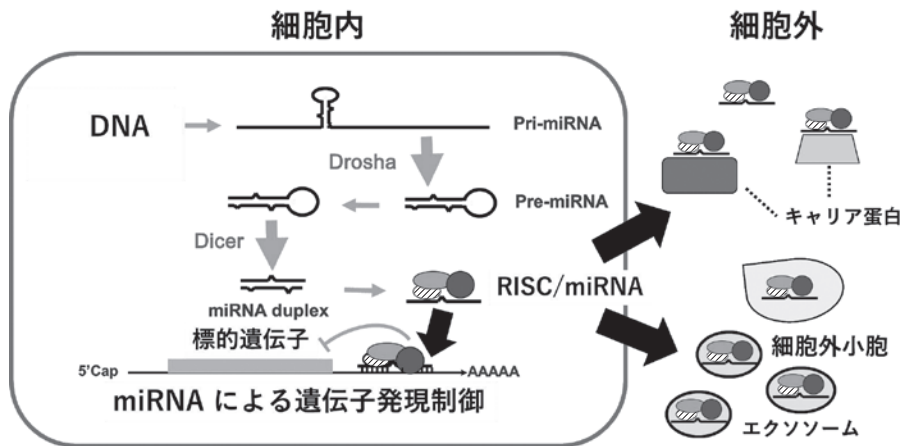


図6 マイクロ RNA (miRNA) の動態

miRNAはRNA結合蛋白分子群 (Ago2など) と複合体を形成 (RISC: RNA-induced silencing complex) し、標的遺伝子の mRNA に結合して蛋白翻訳を抑制する。miRNAの一部は細胞外に放出され血中を循環する。

循環血中の miRNA はバイオマーカーとしての役割のみならず、各組織の細胞に取り込まれて、miRNA を取り込んだ細胞内で標的遺伝子発現を制御する。つまり、細胞間シグナル伝達のツールとして働くわけで、COVID-19 重症化に関連する miRNA の一群は、COVID-19 の病態の modulator となっている可能性もあり、治療の標的となり得る可能性を秘めている。図 7 に示すように、SARS-CoV-2 の感染により宿主細胞より産生される miRNA は、感染防御に働くもの、感染を増悪させるものの相反する 2 つの集団があり、そのバランスにより重症化に至るかが決定されるのかもしれない。興味深いのは、SARS-CoV-2 が自ら miRNA 様の分子を産生していることである⁴⁵⁾。このウイルス由来 miRNA が、宿主に働きかけて感

染しやすい土壌を作っているのであろうか。これらの詳細やその他の miRNA の役割については、miRNA と COVID-19 についての総説⁴⁶⁾等を参照されたい。

IV. バイオマーカーとしての細胞外小胞

miRNA は細胞質内で Ago2 蛋白を中心とした RNA - 蛋白複合体を作るが、細胞からそのままのむき出しの形で血中に放出されると、血中の種々のキャリア蛋白 (HDL など) と結合して分解の危機から逃れている。一方で、miRNA は「脂質二重膜に包まれた小胞」に内包されて放出され、血中を循環しているものもある。これらは細胞外小胞 (extracellular vesicle: EV) と呼ばれ、その分泌形態も様々で大きさも異なる。特に、細胞質のエンドゾーム由来の multivesicular body (MVB) 内で産生されて、能動的に分泌される EV をエクソソームと呼ぶ。エクソソームは様々な刺激により、その産生、分泌が制御されているので、生体内環境の変化を鋭敏に反映すると考えられ、そのバイオマーカーとしての可能性から注目されている。エクソソームを含む「EV」に内包された miRNA、その他の RNA 分子や蛋白分子等は、先ほど述べた細胞間情報伝達物質としても研究が盛んである。

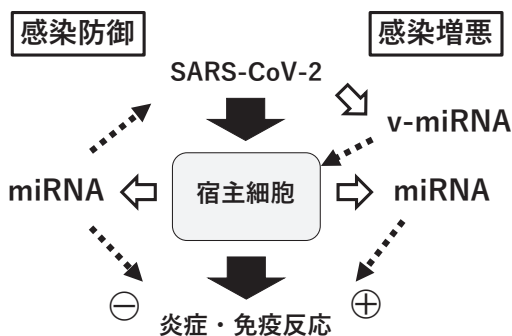


図7 COVID-19 感染と miRNA

宿主から産生された miRNA は、miRNA の種類とその産生細胞によって、感染防御もしくは感染増悪のいずれかの働きを発揮する。SARS-CoV-2 自身も miRNA 様の RNA 分子 (v-miRNA) を産生し、自らが感染しやすい状況を作り上げる。

COVID-19 のバイオマーカーとして EV を標的とした研究も多く、日本発の画期的な研究の一つを紹介する。COVID-19 感染の軽症者と健常者の血清から EV を採取して、RNA と蛋白分子の両面から網羅解

析を行ったものである⁴⁷⁾。COVID-19の重症者と軽症者および健常者で得られた解析結果を比較検討し、蛋白分子9種類、RNA分子6種類を同定した。これに4つの臨床因子(年齢、喫煙、血清ALT、血清CRP)を加えた19因子を3つの群に分けた。この3群の測定値を検討すると、「抗ウイルス応答関連分子群」の値が低く「凝固関連分子群+臨床因子」「肝障害関連分子群+臨床因子」の値が高い場合、重症化するリスクが大きいが判明した。EVは不均一な集団であるが故に、リキッドバイオプシーのツールとして期待されており、今後もCOVID-19はもちろん、様々な疾患のバイオマーカー探索目的で多くの研究がさらに進んでいくことだろう。

V. 今後の展望

急激なオミクロン株の蔓延による感染者の増加のわりに、重症患者の割合は減少している。この夏の第7波では、オミクロン株の「BA.5系統」への急速な置き換えにより、免疫逃避が見られるとされ、再感染やワクチン不応例が判明している。重症化リスクは減ってきたとはいえ、基本的な感染対策、予防は忘れてはならない。一方で、重症化するかどうかの見極めは、医療現場においてはとても重要である。臨床医にとって患者の状態をタイムリーに把握し、その後の転帰を予測するために、適切なバイオマーカーの活用が求められている。これからも時代の先を見据えた次世代のバイオマーカーの開発に期待したい。

文 献

- 1) Biomarkers Definitions Working, G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* **69**, 89-95, doi:10.1067/mcp.2001.113989(2001).
- 2) Aronson, J. K. & Ferner, R. E. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol* **76**, 9 23 21-29 23 17, doi:10.1002/cpph.19(2017).
- 3) 林邦彦、医薬産業政策研究所、リサーチペーパー・シリーズNo.57 2013
- 4) Peckham, H. *et al.* Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun* **11**, 6317, doi:10.1038/s41467-020-19741-6(2020).
- 5) Ziegler, S. M. & Altfeld, M. Human Immunodeficiency Virus 1 and Type I Interferons-Where Sex Makes a Difference. *Front Immunol* **8**, 1224, doi:10.3389/fimmu.2017.01224(2017).
- 6) Hewagama, A., Patel, D., Yarlagadda, S., Strickland, F. M. & Richardson, B. C. Stronger inflammatory/cytotoxic T-cell response in women identified by microarray analysis. *Genes Immun* **10**, 509-516, doi:10.1038/gene.2009.12(2009).
- 7) Kouhpayeh, H. Clinical features predicting COVID-19 mortality risk. *Eur J Transl Myol* **32**, doi:10.4081/ejtm.2022.10268(2022).
- 8) Huang, Y. Z. & Kuan, C. C. Vaccination to reduce severe COVID-19 and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **26**, 1770-1776, doi:10.26355/eurrev_202203_28248(2022).
- 9) CDC, COVID-19 Science Briefs (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570436/>)
- 10) Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* **395**, 1054-1062, doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3(2020).
- 11) Malik, P. *et al.* Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* **26**, 107-108, doi:10.1136/bmjebm-2020-111536(2021).
- 12) Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* **18**, 844-847, doi:10.1111/jth.14768(2020).
- 13) Ackermann, M. *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* **383**, 120-128, doi:10.1056/NEJMoa2015432(2020).
- 14) Katsoularis, I. *et al.* Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ* **377**, e069590, doi:10.1136/bmj-2021-069590(2022).
- 15) Zhu, J. *et al.* Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* **93**, 35-37, doi:10.1002/jmv.26085(2021).
- 16) Laguna-Goya, R. *et al.* IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* **146**, 799-807 e799, doi:10.1016/j.jaci.2020.07.009(2020).
- 17) Salama, C. & Mohan, S. V. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. Reply. *N Engl J Med* **384**, 1473-1474, doi:10.1056/NEJMc2100217(2021).
- 18) Stone, J. H. *et al.* Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* **383**, 2333-2344, doi:10.1056/NEJMoa2028836(2020).
- 19) Investigators, R.-C. *et al.* Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* **384**, 1491-1502, doi:10.1056/NEJMoa2100433(2021).
- 20) Tan, C. *et al.* C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19

- early. *J Med Virol* **92**, 856-862, doi:10.1002/jmv.25871 (2020).
- 21) Kox, M., Waalders, N. J. B., Kooistra, E. J., Gerretsen, J. & Pickkers, P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA*, doi:10.1001/jama.2020.17052 (2020).
 - 22) Kimura, Y. *et al.* Identification of serum prognostic biomarkers of severe COVID-19 using a quantitative proteomic approach. *Sci Rep* **11**, 20638, doi:10.1038/s41598-021-98253-9 (2021).
 - 23) Zhao, T., Su, Z., Li, Y., Zhang, X. & You, Q. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduct Target Ther* **5**, 201, doi:10.1038/s41392-020-00303-7 (2020).
 - 24) Al-Nesf, M. A. Y. *et al.* Prognostic tools and candidate drugs based on plasma proteomics of patients with severe COVID-19 complications. *Nat Commun* **13**, 946, doi:10.1038/s41467-022-28639-4 (2022).
 - 25) Investigators, I.-S. Atorvastatin versus placebo in patients with covid-19 in intensive care: randomized controlled trial. *BMJ* **376**, e068407, doi:10.1136/bmj-2021-068407 (2022).
 - 26) Ghafoori, M. *et al.* Survival of the hospitalized patients with COVID-19 receiving atorvastatin: A randomized clinical trial. *J Med Virol* **94**, 3160-3168, doi:10.1002/jmv.27710 (2022).
 - 27) Sugiyama, M. *et al.* Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. *Gene* **766**, 145145, doi:10.1016/j.gene.2020.145145 (2021).
 - 28) Renert-Yuval, Y. *et al.* Biomarkers in atopic dermatitis—a review on behalf of the International Eczema Council. *J Allergy Clin Immunol* **147**, 1174-1190 e1171, doi:10.1016/j.jaci.2021.01.013 (2021).
 - 29) Zhou, J. H. *et al.* Type III Interferons in Viral Infection and Antiviral Immunity. *Cell Physiol Biochem* **51**, 173-185, doi:10.1159/000495172 (2018).
 - 30) Pandolfi, F. *et al.* Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci* **21**, doi:10.3390/ijms21155238 (2020).
 - 31) Boisvert, M. & Shoukry, N. H. Type III Interferons in Hepatitis C Virus Infection. *Front Immunol* **7**, 628, doi:10.3389/fimmu.2016.00628 (2016).
 - 32) Hayashizaki, K. *et al.* Myosin light chains 9 and 12 are functional ligands for CD69 that regulate airway inflammation. *Sci Immunol* **1**, eaaf9154, doi:10.1126/sciimmunol.aaf9154 (2016).
 - 33) Iwamura, C. *et al.* Elevated Myl9 reflects the Myl9-containing microthrombi in SARS-CoV-2-induced lung exudative vasculitis and predicts COVID-19 severity. *Proc Natl Acad Sci U S A* **119**, e2203437119, doi:10.1073/pnas.2203437119 (2022).
 - 34) Namkoong, H. *et al.* DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. *Nature*, doi:10.1038/s41586-022-05163-5 (2022).
 - 35) Alix-Panabieres, C. & Pantel, K. Liquid Biopsy: From Discovery to Clinical Application. *Cancer Discov* **11**, 858-873, doi:10.1158/2159-8290.CD-20-1311 (2021).
 - 36) Bartel, D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* **136**, 215-233, doi:10.1016/j.cell.2009.01.002 (2009).
 - 37) Talukder, A., Li, X. & Hu, H. Position-wise binding preference is important for miRNA target site prediction. *Bioinformatics* **36**, 3680-3686, doi:10.1093/bioinformatics/btaa195 (2020).
 - 38) Chipman, L. B. & Pasquinelli, A. E. miRNA Targeting: Growing beyond the Seed. *Trends Genet* **35**, 215-222, doi:10.1016/j.tig.2018.12.005 (2019).
 - 39) Centa, A. *et al.* Deregulated miRNA expression is associated with endothelial dysfunction in post-mortem lung biopsies of COVID-19 patients. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, doi:10.1152/ajplung.00457.2020 (2020).
 - 40) Cortez, M. A. *et al.* MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol* **8**, 467-477, doi:10.1038/nrclinonc.2011.76 (2011).
 - 41) Yamakuchi M. MicroRNAs in Vascular Biology. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:794898. (doi: 10.1155/2012/794898.)
 - 42) de Gonzalo-Calvo, D. *et al.* Circulating microRNA profiles predict the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *Transl Res* **236**, 147-159, doi:10.1016/j.trsl.2021.05.004 (2021).
 - 43) Visacri, M. B. *et al.* Role of miRNAs as biomarkers of COVID-19: a scoping review of the status and future directions for research in this field. *Biomark Med* **15**, 1785-1795, doi:10.2217/bmm-2021-0348 (2021).
 - 44) Sabbatinelli, J. *et al.* Decreased serum levels of the inflammatory marker miR-146a are associated with clinical non-response to tocilizumab in COVID-19 patients. *Mech Ageing Dev* **193**, 111413, doi:10.1016/j.mad.2020.111413 (2021).
 - 45) Aydemir, M. N. *et al.* Computationally predicted SARS-COV-2 encoded microRNAs target NFKB, JAK/STAT and TGFB signaling pathways. *Gene Rep* **22**, 101012, doi:10.1016/j.genrep.2020.101012 (2021).
 - 46) Paul, S. *et al.* The role of microRNAs in solving COVID-19 puzzle from infection to therapeutics: A mini-review. *Virus Res* **308**, 198631, doi:10.1016/j.virusres.2021.198631 (2022).
 - 47) Fujita, Y. *et al.* Early prediction of COVID-19 severity using extracellular vesicle COPB2. *J Extracell Vesicles* **10**, e12092, doi:10.1002/jev2.12092 (2021).