

# “血液一滴”で COVID-19 難治化を予測！

## —COVID-19 の新規バイオマーカーを同定—

キーワード： COVID-19、個別化医療、重症化予測、エクソソーム、シングルセル解析、バイオマーカー

### 【研究成果のポイント】

- ◆ わが国が第 8 波に見舞われている新型コロナウイルス感染症（COVID-19）において、血中を流れる細胞外小胞（エクソソーム）<sup>※1</sup>のプロテオミクス（蛋白網羅的解析）<sup>※2</sup>と、シングルセル解析（一細胞レベルの遺伝子発現解析）<sup>※3</sup>により、難治化を予測する有効なバイオマーカーで病態に関わる重要分子を同定した。
- ◆ ワクチン接種や新薬がありながらも、治療抵抗例は一定数存在する。医療がひっ迫する中、簡便にそれを予測するバイオマーカーの開発が求められていた。
- ◆ 今回同定したバイオマーカーにより、血液を用いた簡便な難治化予測が可能になれば、ハイリスク患者の層別化ができる。また、新薬開発のターゲットになる可能性もある。

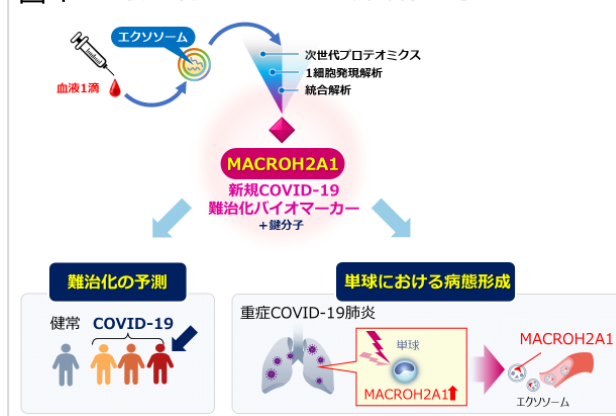
### ❖ 概要

川崎貴裕 特任助教（IFReC 感染病態）との武田吉人 准教授（大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学）らの研究グループは、COVID-19 において、MACROH2A1<sup>※4</sup>を新規の難治化予測バイオマーカーとして同定しました。

COVID-19 は全世界で蔓延し、わが国も第 8 波に見舞われています。依然として 300～400 例もの重症患者が存在し、1 日あたり 100～200 例が死亡することが問題になっています。適切に治療しても病気が進行する「難治化」を予測し、早期に重点的な対応を行う必要がありますが、これまで臨床現場で簡便に検査できるバイオマーカーは乏しく、課題となっていました。

今回、研究グループは、血中を流れるエクソソームが、細胞や組織間コミュニケーション手段として機能し、がんの診断や治療への応用が注目されていたことから、血清中のエクソソームに着目し、プロテオミクス（蛋白網羅的解析）から新規 COVID-19 難治化バイオマーカーとして MACROH2A1 を発見しました（図 1）。さらに、血中の免疫細胞、および肺組織におけるシングルセル解析を加えることで、同分子がバイオマーカーとしてのみならず、重症 COVID-19 肺炎の病態に深く関わっていることが明らかになりました。これにより、治療に難渋する COVID-19 難治化の予測が血液 1 滴で可能となることが期待されます。さらに、COVID-19 肺炎のメカニズムに関わることから新薬開発のターゲットになることも期待されます。

図 1 血液一滴で COVID-19 難治化を予測！



## ❖ 研究の背景

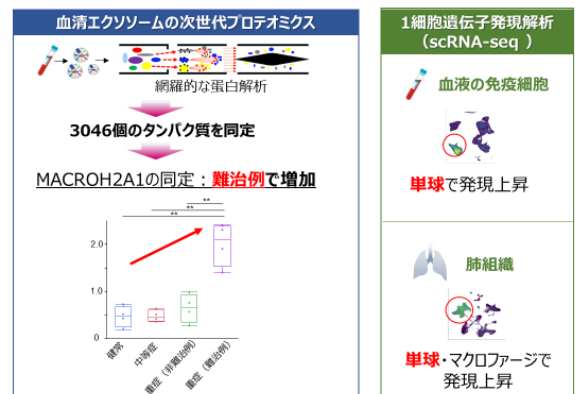
全世界で猛威をふるっている**新型コロナウイルス感染症（COVID-19）**は、わが国でも第 8 波の真ただ中にあります。通常、重症肺炎に対してはステロイドなど抗炎症治療が行われますが、適切な治療を行っても病気が進行する「難治化」ケースが依然存在します。このような患者を早期に予測することは、救命のため、また医療資源の適切な配分のため喫緊の課題でした。

血液（血清）は最も簡単に採取できるサンプルですが、アルブミンなど夾雑物が大量に含まれるために未知の分子を探索する網羅的解析には不利でした。最近、血中を流れるエクソソームが、細胞や組織間コミュニケーション手段として機能しており、がんの早期発見や治療への応用が注目されていました。とりわけ、脂質二重膜で囲まれたメッセージカプセルであるエクソソームは、プロテオミクス（蛋白網羅的解析）に有利な理想的サンプル（リキッドバイオプシー）とみなされることから、研究グループは血清エクソソームに着目し、新規バイオマーカーの探索を試みました。

## ❖ 研究の内容

研究グループは、COVID-19 患者の血清エクソソームの最新のプロテオミクス（蛋白網羅的解析）を駆使したアプローチにより、3046 種類の蛋白の中から新規バイオマーカーの同定に成功しました。中でも、DNA を核内に折りたたむヒストン蛋白の一種 MACROH2A1 はステロイド治療抵抗性を予測する診断能があることが分かりました。さらに、血中の免疫細胞、および肺組織中の種々の細胞におけるシングルセル解析（一細胞レベルの遺伝子発現解析）を行ったところ、抗ウイルス免疫で重要な単球<sup>※5</sup>において、同分子が顕著に増加していました。これらプロテオミクスとシングルセル解析の統合解析から、重症 COVID-19 の病態に対して、肺および血液に含まれる単球での MACROH2A1 の働きが関与している可能性が考えられ、増加した MACROH2A1 が血中のエクソソームで捉えられることが示唆されました。

MACROH2A1は血清エクソソーム、単球中で増加する



## ❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

本研究成果により、治療抵抗性となる COVID-19 難治化を、血液サンプルから簡便に予測できることが期待されます。これにより、そのようなハイリスク患者に対して早期に重点的な治療、監視を行うことが可能になり、重症患者の救命に役立ちます。さらに、本発見から見出された新規バイオマーカーは、重症 COVID-19 病態形成と密接に関わるため、新規治療薬開発に繋がることも期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業、日本医療研究開発機構（AMED）の支援を得て行われました。

❖ Article

**Journal:** Inflammation and Regeneration (Nov. 30, 2022)

**Title:** “Next-generation proteomics of serum extracellular vesicles combined with single-cell RNA sequencing identifies MACROH2A1 associated with refractory COVID-19”

**Authors:** Takahiro Kawasaki, Yoshito Takeda\*, ..., Yukinori Okada, Atsushi Kumanogoh.  
(\*corresponding)

DOI: <https://doi.org/10.1186/s41232-022-00243-5>

❖ 用語説明

※1 細胞外小胞 (エクソソーム)

エクソソーム (Exosome) は細胞から分泌される直径 50-150 nm の細胞外小胞であり、その表面は細胞膜由来の脂質、タンパク質を含み、内部には核酸、タンパク質や脂質などを含んでいる。

※2 プロテオミクス (蛋白網羅的解析)

質量分析などの手法により、網羅的に蛋白を分離検出し、定性、定量する解析。本研究では、次世代プロテオミクスと呼ばれる最新の手法である、データ非依存的取得法 (Data-independent acquisition, DIA)を用い、きわめて蛋白の同定網羅性の高い解析を行った。

※3 シングルセル解析 (1 細胞レベルの遺伝子発現解析)

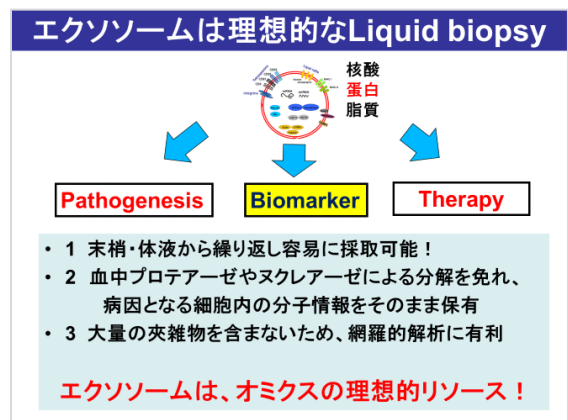
1 細胞ごとに含まれる RNA を解読することで、遺伝子発現を網羅的に定量する手法。

※4 MACROH2A1

DNA を核内に折りたたむヒストン蛋白の一種。シグナル誘導性の遺伝子活性化、腫瘍抑制効果など様々な機能が知られている。

※5 単球

自然免疫細胞の一つで、ウイルス感染に際してインターフェロン産生など重要な役割を果たす。



【研究者のコメント】(川崎 貴裕 特任助教(常勤))

COVID-19 診療に携わる最中に、なぜ一部の患者さんが重症化するのか、それを早期に予測する手立てがないか、と考えて研究に着手しました。私たちの研究成果から見いだされた新しいバイオマーカーが患者さんの救命につながり、ひいては医療上の問題の解決に貢献できることがあれば、これ以上の喜びはありません。