基本３原則

（１）全員検診で感染集積地候補を発見する

（２）PCRで徹底検査する

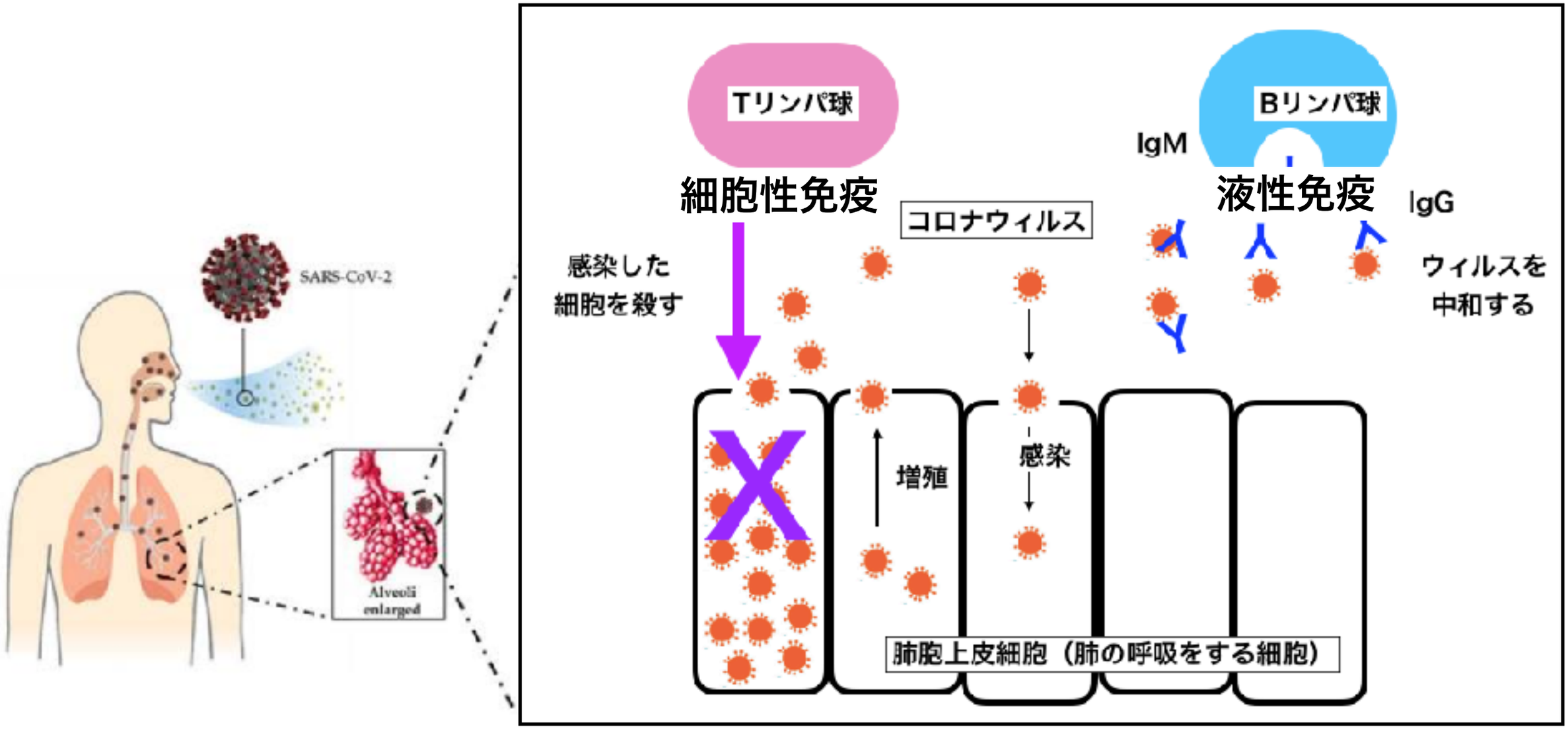
（３）GPS、コンタクトトレーシングで徹底追跡する

変異するコロナウィルスに免疫システムが欺かれる
精密な抗体測定から安全・安心を社会を取り戻す

東京大学先端科学技術研究センター　がん・代謝PL 児玉龍彦
一般財団法人　村上財団　創設者　村上世彰

コロナウィルスに欺かれる免疫とは

1. なぜコロナはインフルエンザと違うか
2. 精密な抗体の検査とは
3. 抗体反応の特徴はなんだったか
4. 無症状者の全員検査で安全・安心を取り戻す



コロナウィルスは２つの免疫システムを欺く

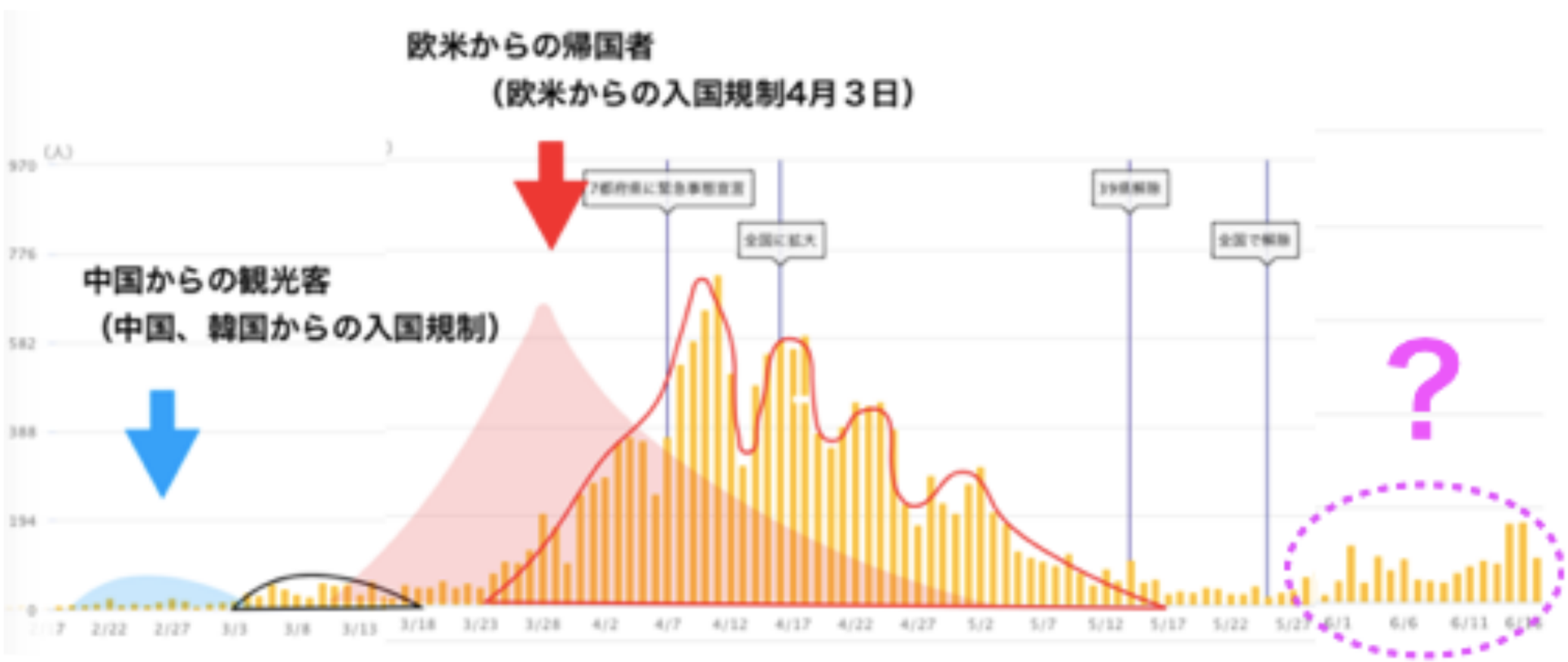
ヒトはウィルス感染に、リンパ球が感染した細胞を殺す細胞性免疫と、抗体による液性免疫をもつ。RNAウィルスであるコロナウィルスは、増殖するたびに、遺伝子配列を変異させ、この免疫の仕組みを逃れて進化してきた。その結果、重症化はサイトカインストームと呼ばれる免疫の暴走と、抗体依存性の憎悪（ADE）によって増強される。

インフルエンザとどこが違うか

1. ２面性を持つ。無症状や軽症の患者が多い一方、突然、見たこともないような肺炎が起こり、呼吸不全が起こり、人工呼吸器が長期にわたり外せなくなり、致死的な場合も多い。

2. 突然、感染者が増加し、理由もわからず、感染が終息していく、と思うとしつこく続き、再び蔓延する。

無症状の人が感染を広げ、突然嵐のような蔓延が繰り返しおこる。不安が募り、経済・社会に壊滅的影響を与える。震源地を断つ必要がある。

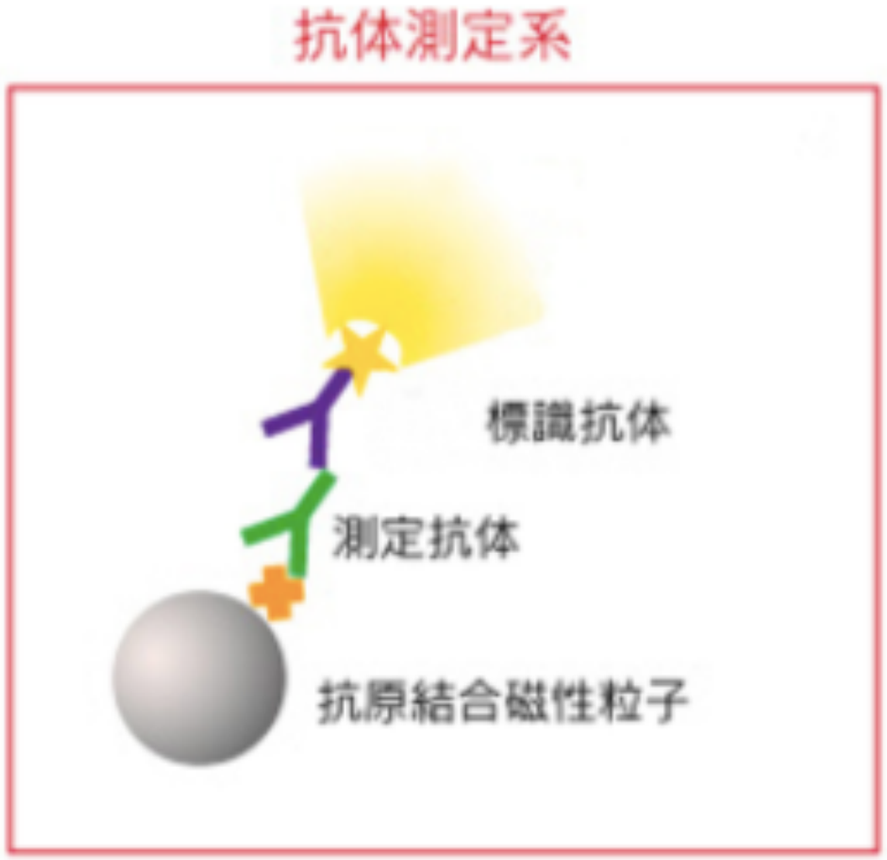


精密な抗体の検査とは？

血液中の抗体濃度は、化学発光と磁気ビーズ技術で自動化され、

少量のサンプルで安全に定量測定で数値化できる。

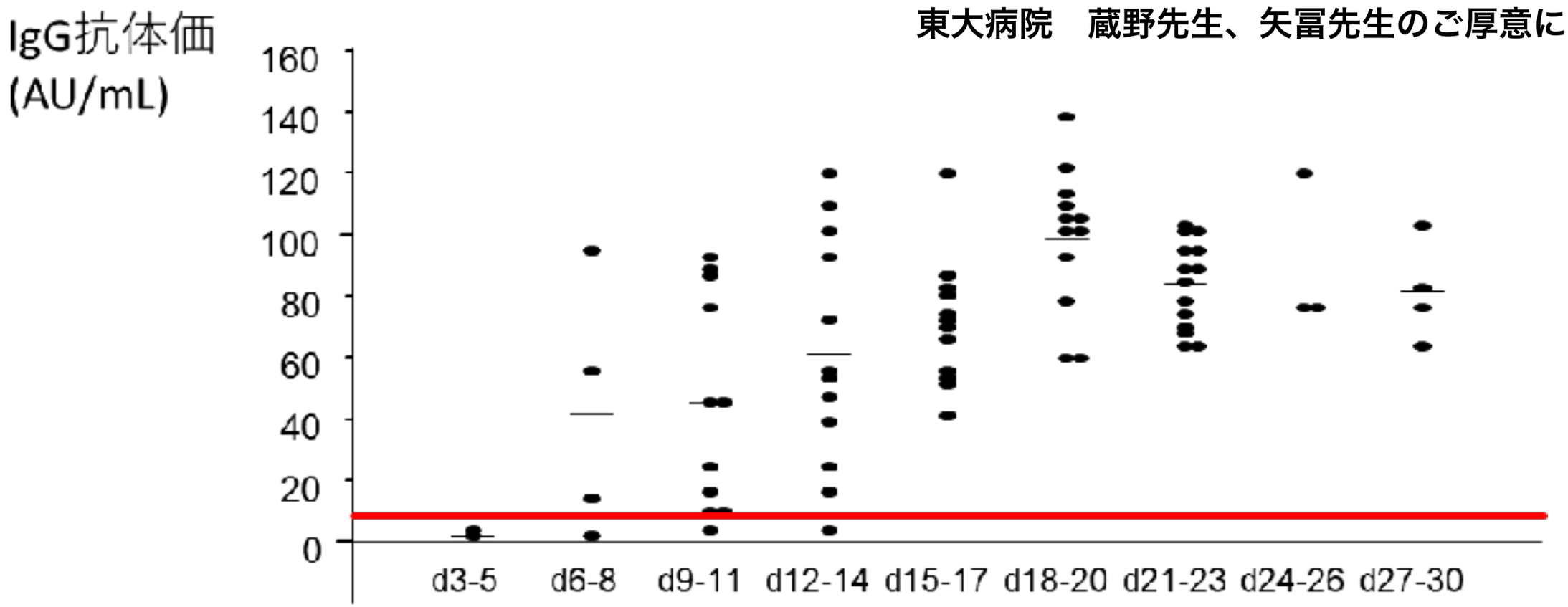
1. 抗体濃度が高い人の多くは過去に感染しているので、社会の中で感染した人がどれだけいるかが明らかになり、感染集積地がわかり、対策を立てる役に立つ。
2. 中和抗体の候補のS抗体や、重症化につながりやすいN抗体の、IgG、IgMの変動から患者さんの病状を正確に知理、治療法の選択が可能となる。
3. ワクチンなど治療法の効果に判定に役に立つ。



抗原としては新型コロナウィルスのN抗原、S抗原が用いられ、風邪コロナ患者血清は反応しないが、SARS患者血清は陽性となる。

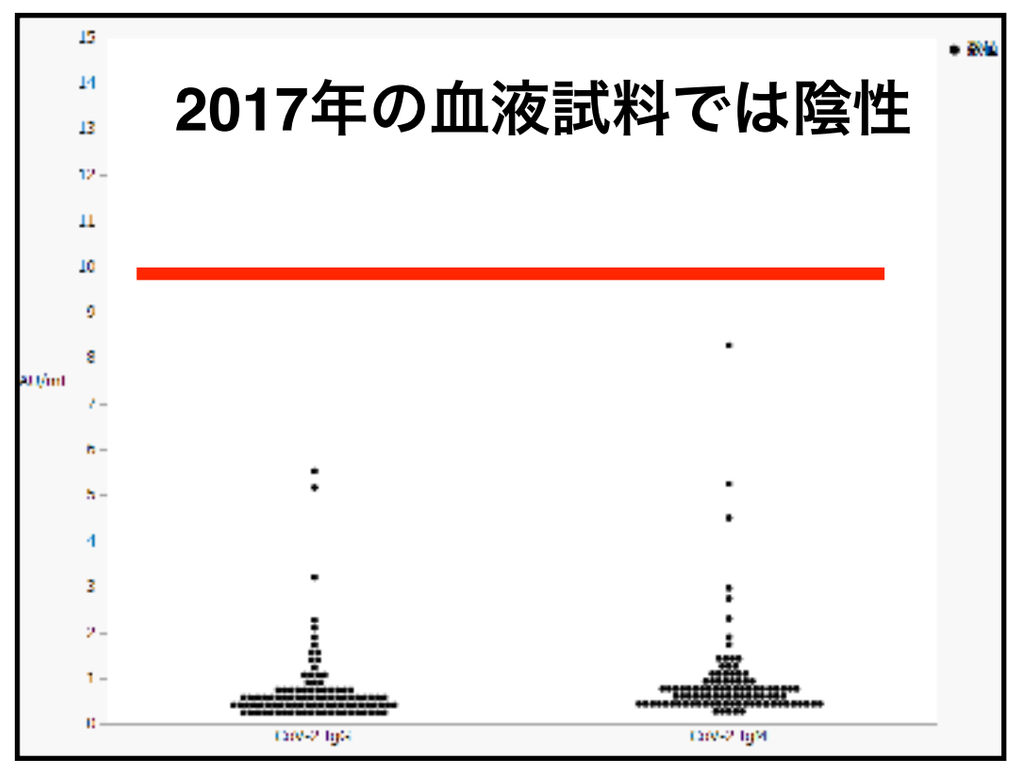
日本における判定基準値の制定（１）

東大病院　蔵野先生、矢冨先生のご厚意による



PCR陽性の患者さんにおいて、発症前から発症後のIgGの値の推移から、発症15日目以降では全症例で高値を示すことがわかった。一方、新型コロナウィルスの確認されていない２０１７年に採取したサンプルでは全例10 AU/mL以下であった。これらの結果から、陽性（Rule In）と陰性（Rule Out)の両方を満たす10 AU/mLを暫定的に判定基準値とした。

図の赤線がカットオフ（陽性、陰性の境目）を示す。



本プロジェクトで何がわかったか（２）既感染者が多くいる

東京の5月の医療機関受診者1000名での陽性率　０.７％

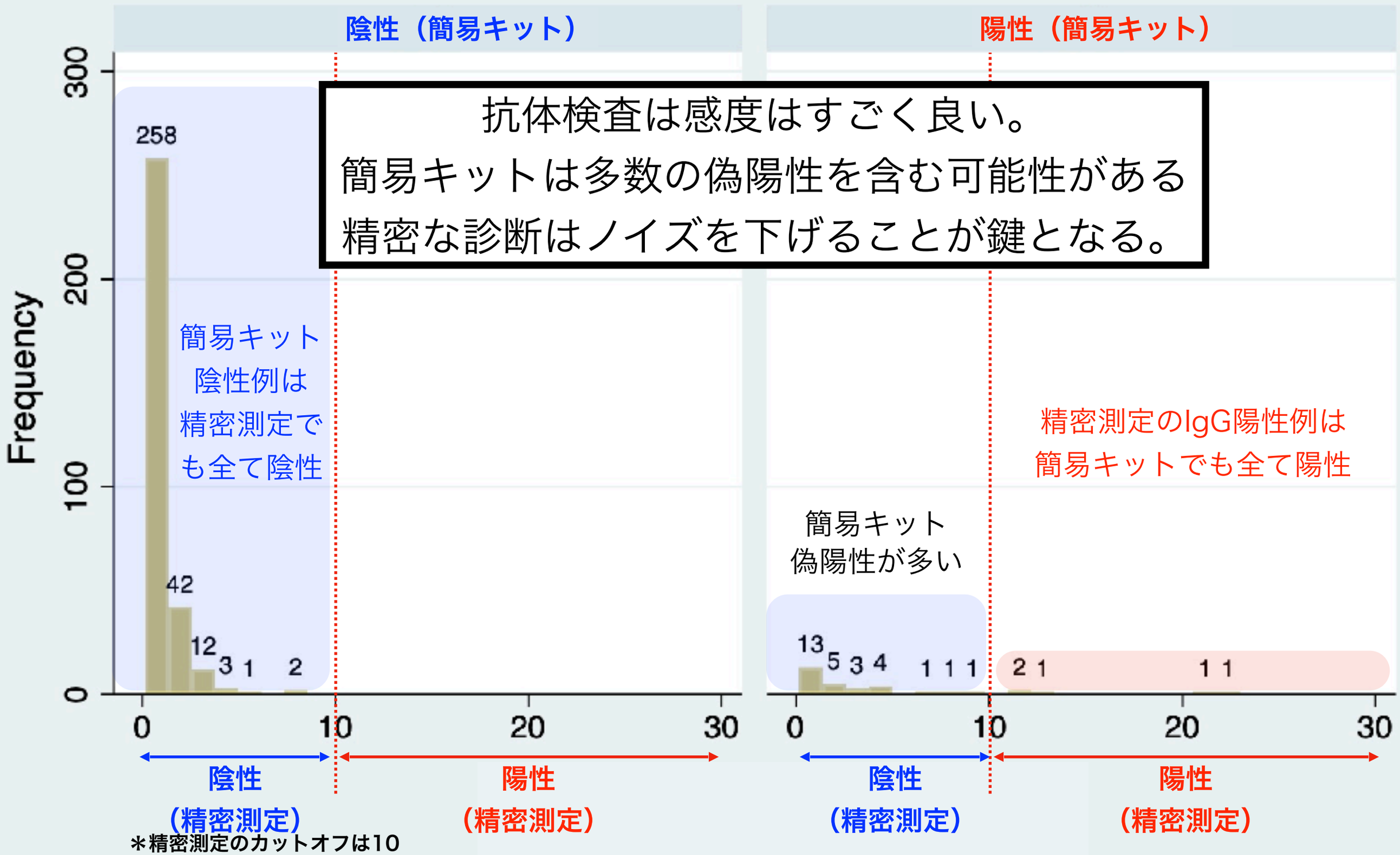
5月１、２日に東京都内の医療機関で採血された（株）LSIメディエンス様から検査残余血漿サンプ ル、500例につき前回と同じに、倫理委員会の許可を得て、新型コロナウィルスへのIgGとIgMの 定量測定を行いました。

結果　陽性　3名で
年代、性別　20代男性、30代男性、50代男性でした。
いずれもIgM陽性ではなく、既感染例 の可能性が高いと思われます。

同じく、５月２６日に採取された５００例での結果（前回との同一例はない
結果　陽性　4名
年代、性別　30代女性、40代女性、80代女性、90代男性

前回と今回の重複サンプルはなく、5月の東京では1000例で7例の陽性判定です。これは従来のPCR陽性の報告の１０倍以上に相当する患者さんがいると推定されます。

何がわかったか（3）医療・介護従事者は感染率が高い
簡易キットの偽陽性の可能性に注意が必要（福島での測定）

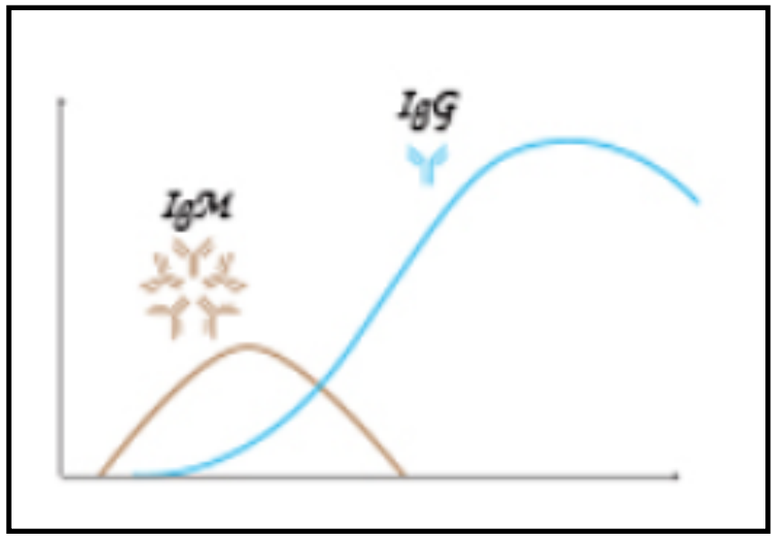


抗体検査は感度はすごく良い。
簡易キットは多数の偽陽性を含む可能性がある
精密な診断はノイズを下げることが鍵となる。

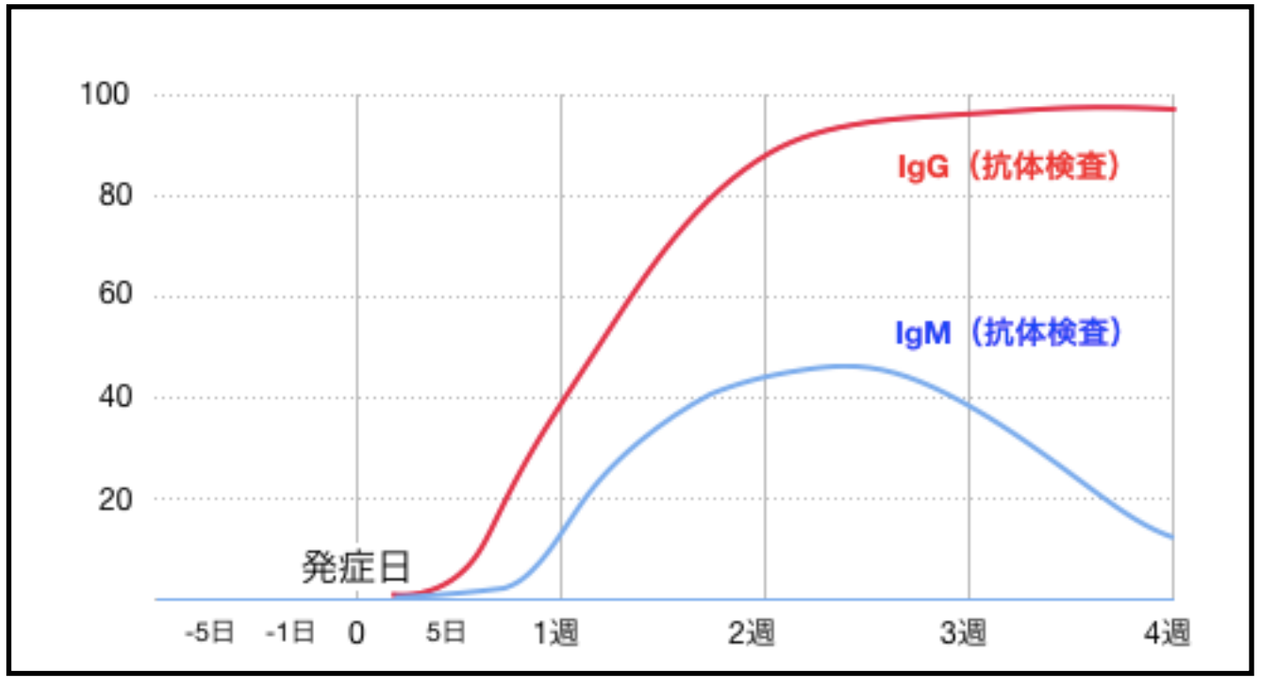
＊精密測定のカットオフは10

何がわかったか（４）交叉免疫の可能性

普通のウィルスの初感染



新型コロナウィルスの抗体の推移



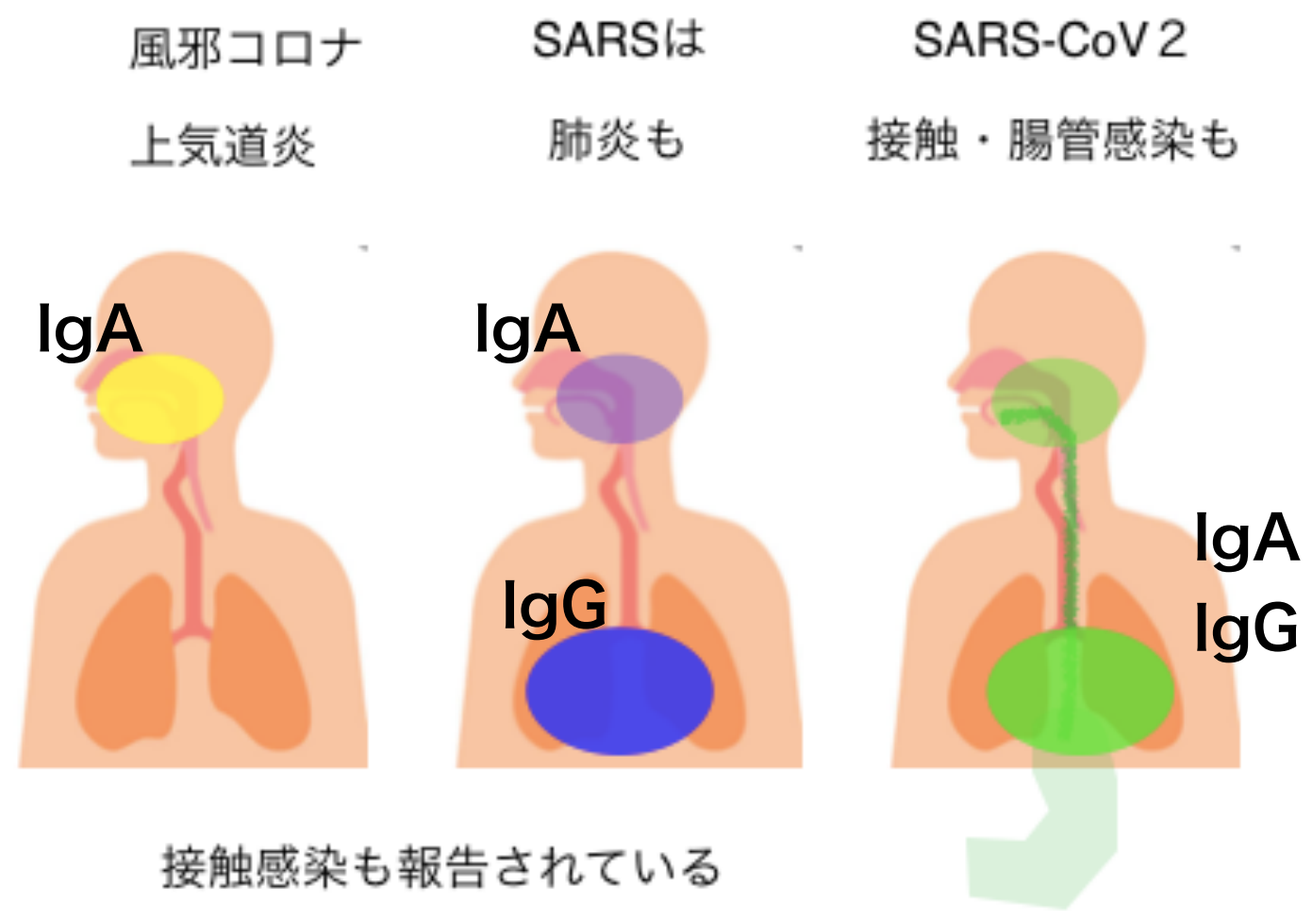
　抗体には、初の感染ではIgMが先に上昇するが、２回目以降はIgGがすぐ上昇することが一般的である。国内感染例の多くではIgMよりもIgGの上昇が先に見られており、何らかの感染の記憶を持つ可能性が高い。

東アジアの沿海部の国では、中国南部を中心にウィルス感染症が伝播した記録が多年にわたり存在する。交叉免疫が感染の広がりを一定に抑えている可能性がある

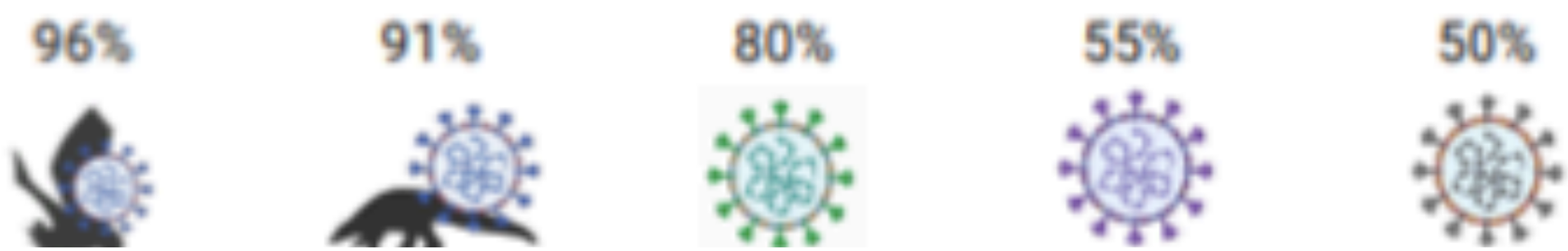
交叉免疫に合致する

新型コロナウィルスは、風邪コロナウィルス、SARS,MERS、とファミリーを形成し、東アジアを中心に感染を繰り返してきた。

交叉免疫が、東アジアの低い死亡率に関与している可能性は高い。



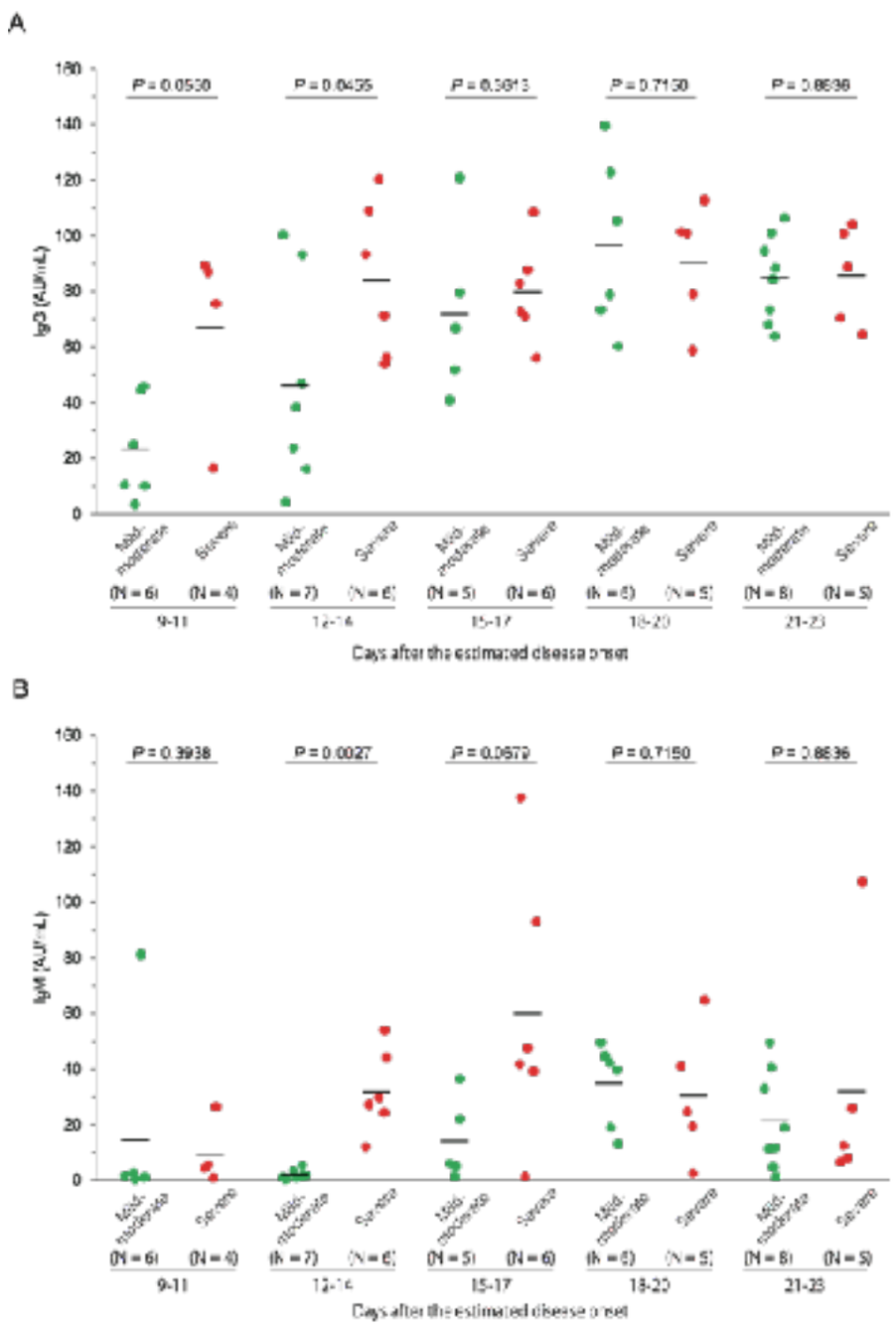
コロナウィルスファミリー　核酸の相同性



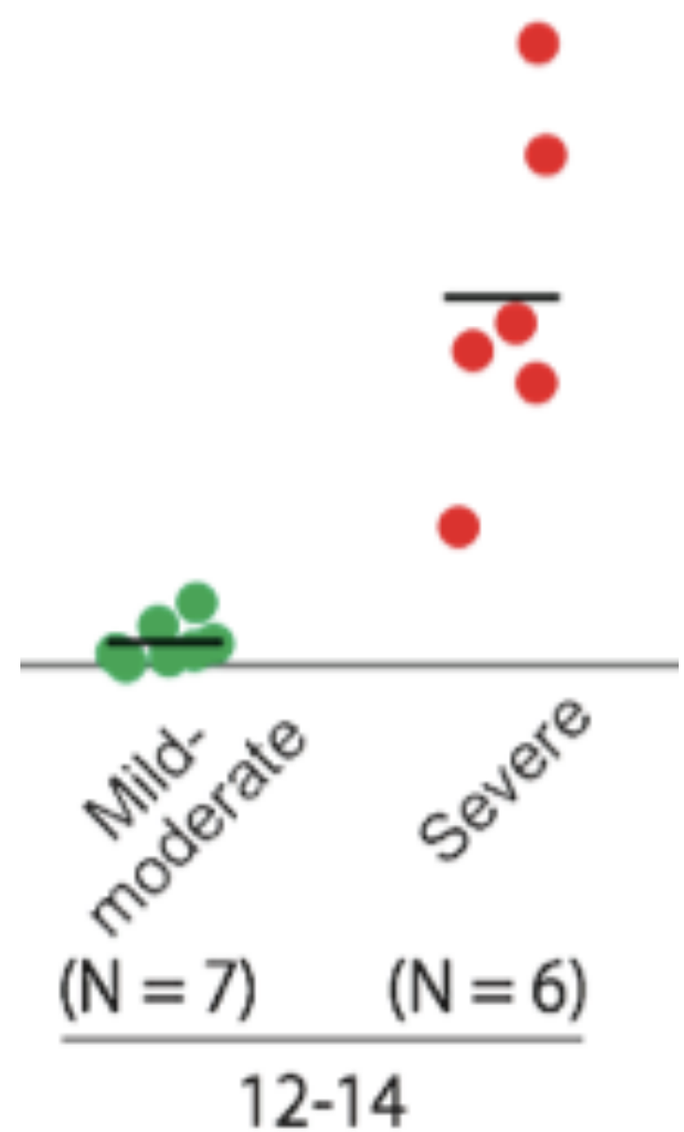
コウモリコロナ　センザンコウ　SARS　MERS　風邪コロナ

本プロジェクトで何がわかったか(5)：重症化の予測

早期からIgMの上昇が見られた患者さんが重症化した。サイトカインストームと呼ばれる免疫反応の暴走が重要で、それを抑えるアクテムラの有効性が知られる。重症化の予測される患者さんに使用することにより有効性を増すのに役立つ。



東大　蔵野先生　矢冨先生



ワクチンで抗体依存性の重症化

Antibody Dependent Enhancement

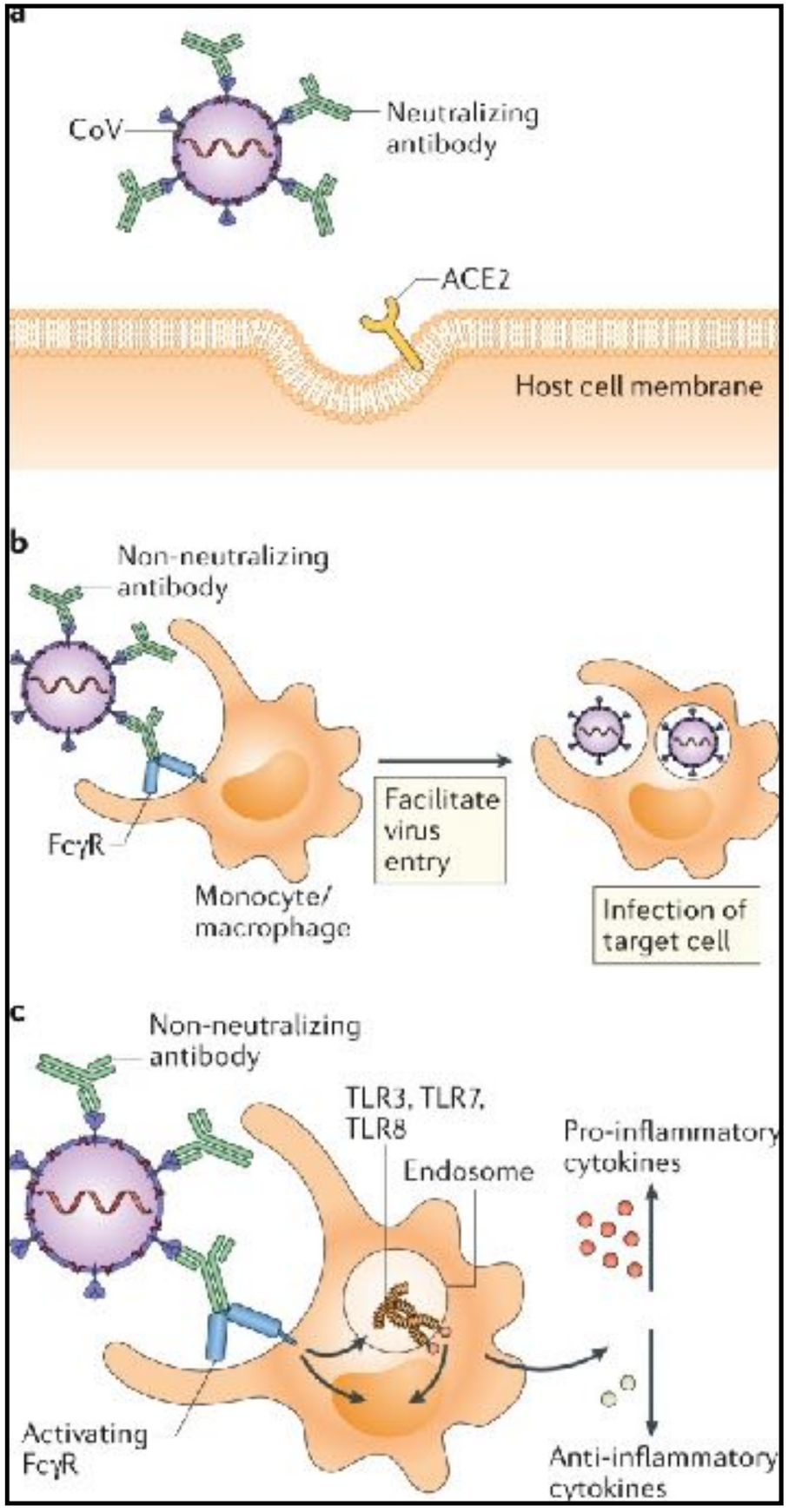
免疫反応が症状を重症化させることは、ワクチン開発にも注意を必要とする、デング熱では、ワクチンを打った後、変異したウィルスに感染すると、中和が十分なく、抗体により症状が重症化する人が増えることにWHOが警告を発するに至った。

デング熱ワクチンの接種を受けた人がデングウイルスに感染した場合、ワクチン接種を受けていない人よりも重症となる可能性があることから、デング熱に感染したことがない人(デングウイルスに対する抗体を保有していない人)については、ワクチン接種を控える

2018年9月海底、デング熱ワクチンに関するWHOポジションペーパー

SARSへのワクチンも動物実験では、ワクチンを打てば抗体はできるが、その後の肺炎が悪化することが報告され、過去１７年間有効なワクチンができていない。

回復患者さんの抗体を精密な分析で、変異するウィルスを広く中和できる抗体を作ることが可能になる。



エール大　岩崎明子教授ら

厚労省のカットオフの間違い

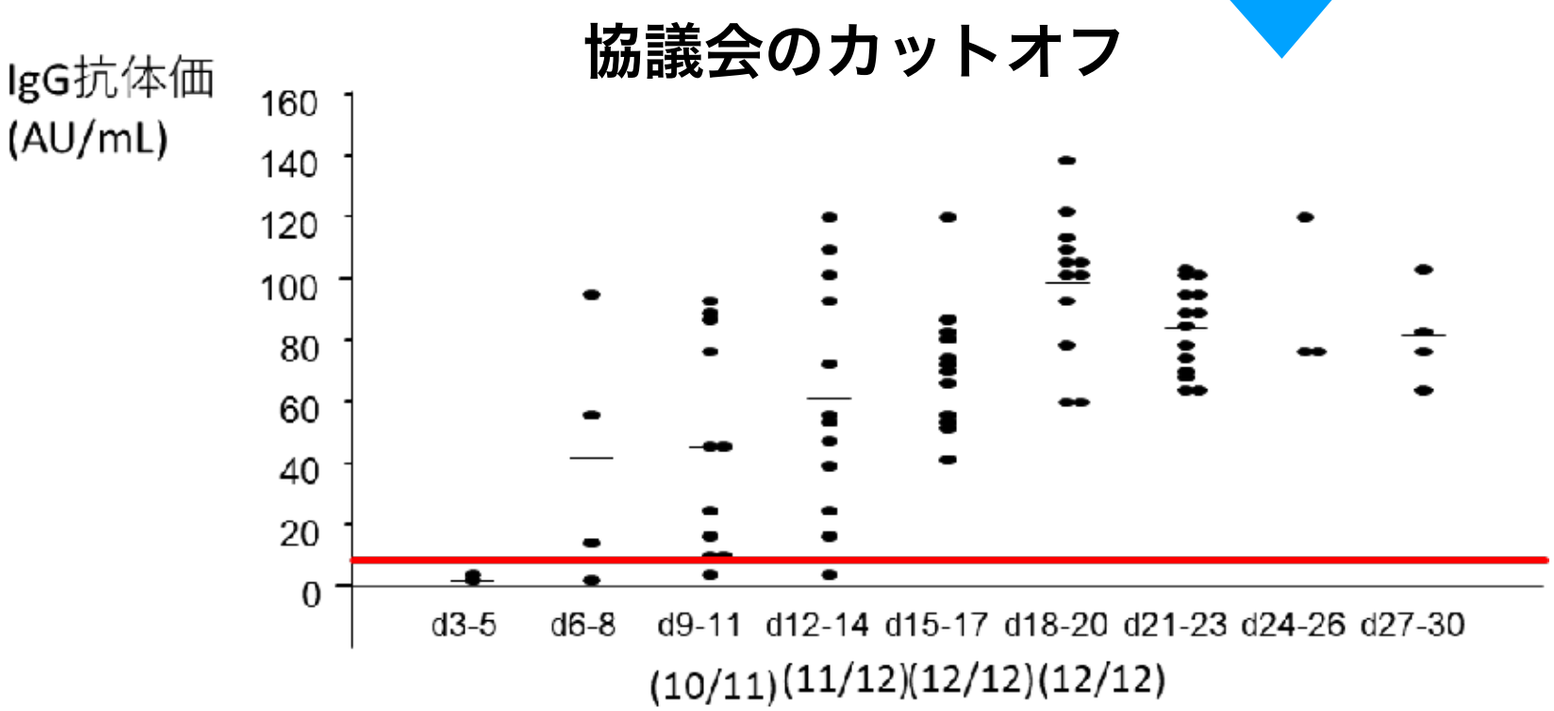
第一回目の５００例は簡易キットでやって２０１９年以前にも陽性例が多く疑問。

次の東京抗体検査１９７１例（感染者の多い港、新宿、世田谷区は含まない）では２億円かけて測定後に基準を変えている。陽性率はアボットで0.2％、ロッシュで０.３％　モコバイオ１％が、その共通集合の０.１％とし。過小評価である。東大、厚労省、ソフトバンクのデータを総合的にみると、感報告されている感染数の１０倍程度になる。

東京都

	アボット（+）	アボット（−）	計
ロシュ（+）	2 (0.10%)	4 (0.20%)	6 (0.30%)
ロシュ（−）	2 (0.10%)	1,963(99.59%)	1,965(99.70%)
計	4 (0.20%)	1,967(99.80%)	*1,971*

モコバイオ（参考値）	累積感染者数（感染率）5/31時点
21 (1.07%)	5,236人 (0.038%)

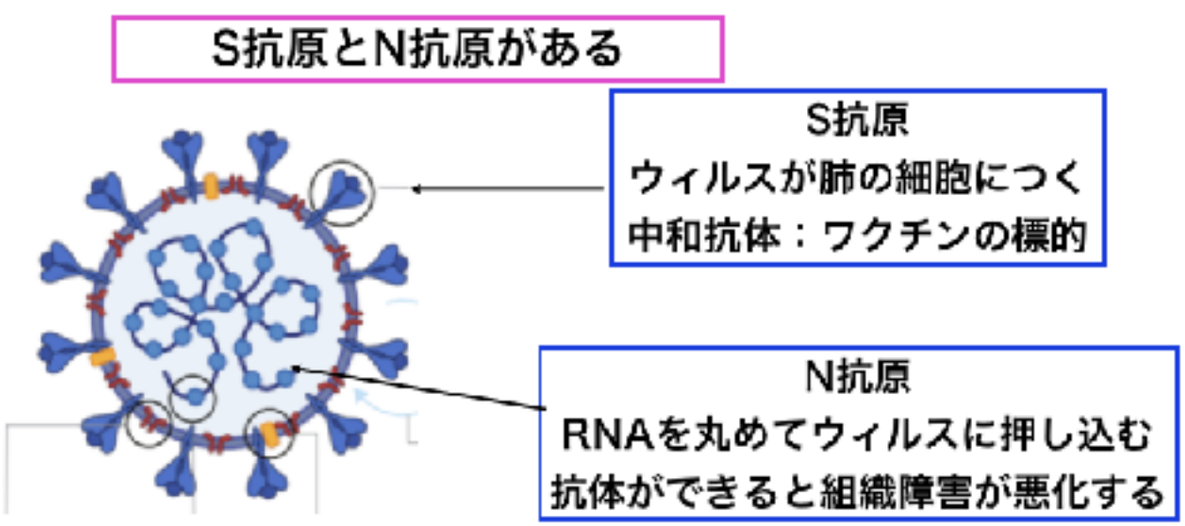


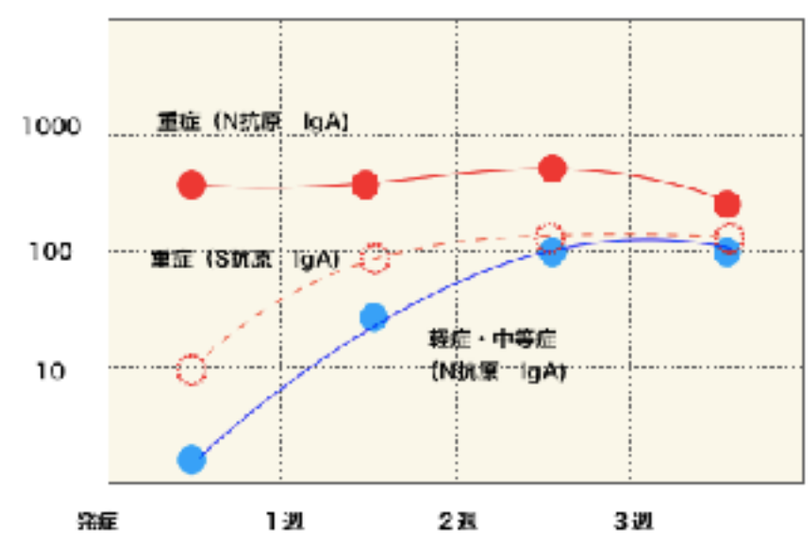
何がわかったか（６）無症状で抗体が上昇しない人がいて IgAによる粘膜免疫、T細胞による免疫記憶が重要である

（１）協議会では、PCR陽性の重症者を中心とする大学病院でのデータで継時的変化とカットオフを決めてきた。そこでもIgGの上昇を見ない患者さんが例外的に存在していた。そのため当初のカットオフ（１０以上）に加え、要経過観察（５以上１０未満）を推奨。

（２）さらに軽症者の多い市中病院の大量測定を進めつつあり、無症状の人の抗体価のデータを集計して見ると、PCR陽性でありながら２週間以上たってもIgGの上昇しない患者さんが少数ながら存在することを複数の医療機関で確認した。一方N抗原とS抗原の個別測定を開始し、N抗原へのIgA抗体が重症例では上昇が顕著である。

（３）欧米から無症状患者で抗体が上昇しない保因者でT細胞のコロナウィルス の抗原認識が抗体とは独立に存在することが報告され、我が国における頻度を協議会と、細胞性免疫記憶の評価と合わせることを、検討中である。





N抗原とS抗原の個別測定を開始

何がわかったか　本日の協議会で報告予定（速報）

PCR陽性の無症状者または軽症者で抗体が上昇しない人がいる

世田谷区で保坂展人区長から協力要請があり、老人施設、一般病院の抗体大規模検査を開始した。

コロナ診療に協力した一般病院の患者さんでは、重症者の大学病院と違い、無症状または軽症（味覚、嗅覚障害）が多い。水色の枠は同一患者さんで発症後上昇が多い。

発症後もigG抗体は１０以下の要経過観察範囲もいる（赤矢印）。１回の検査で正常値も（赤点線矢印）。

本日６時から、協議会幹事会で集計、対応策を決定予定である。

世田谷区、大規模検査

No,	採血日	IgM(AU/ml)	IgG(AU/ml)
409	6/10	3.9	62.39
410	6/15	2.59	60.28
411	4/6	0.85	0.23
412	4/21	62.85	52.59
413	6/1	13.27	69.9
414	6/3	0.3	0.33
415	6/15	0.56	6.99
416	4/7	0.43	0.29
417	5/18	1.86	72.2
418	6/15	0.85	57.35
419	6/1	2.48	0.32
420	6/15	0.22	1.8

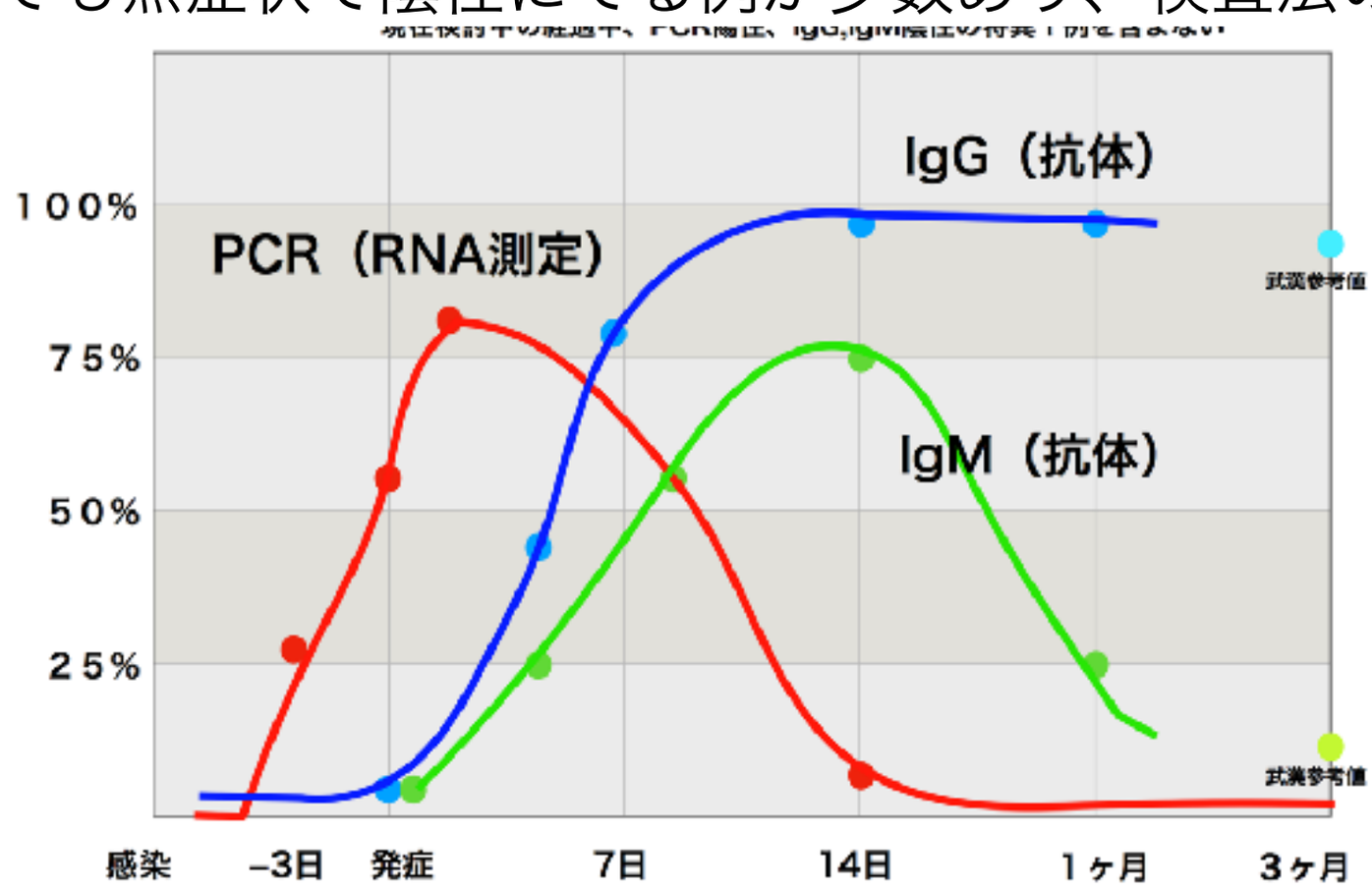
同一例

同一例

同一例

確定診断のためにはPCRと精密検査を目的に合わせて行う

・PCRに関しては、rule inは強いが、rule outは偽陰性が多く弱点。
・抗体検査は、発症日からのタイムラグが問題だが、１４日たつとrule in, rule out ともにその能力はPCRをしのぐ。特にrule out機能が高いのが特徴である。
・臨床経過、CT像でCOVID-19が疑われるがPCRが陰性の例で、抗体検査が有用
・無症状患者の発見には、最初に検診の残余血清などで抗体で網羅的にみる。
・症状のある患者が集中しているところはPCRで全員検査が必要。
・抗体検査でも無症状で陰性にでる例が少数あり、検査法の総合的運用が必須。



無症状の人の大規模・網羅的な検査

19日間で武漢全員の990万人検査　陽性は300人

会員記事　新型コロナウイルス

武漢=平井良和　2020年6月5日 7時41分

シェア　ツイート 11st　ブックマーク 2　スクラップ　メール　印刷

中国・湖北省 政府の衛生当局は、世界で最初に 新型コロナウイルス の感染が広がった武漢市で5月半ばから全住民に実施した「全員検査」の結果を２日発表した。体内のウイルスの有無を調べるPCR検査で約990万人を調べ、300人に陽性反応が出た。全員が無症状だったという。この300

武漢の９９０万人検査で三百人の無症状陽性者が見つかった。無症状陽性者からの感染はあまり多くない。

PCR検査を感染集積地でやっても、３万人に一人しか無症状の保因者は見つからない。

新宿歌舞伎町、池袋繁華街などでは全員検査。それ以外では、抗体全員検査で集積地を発見する仕組みが必要。

無症候の感染者を学校、会社、病院、お店、地域の全員検査のシステムで安全・安心を取り戻す

学校

会社

病院

老人施設

症状のある人がいる

PCR・抗原検査

抗体検査

抗体検査

抗体陽性の人が多いエリアを選び

PCR・抗原検査

N.S精密検査、免疫状態の評価検査

治療・GPSトレーシング・隔離

若い人

ライフライン

高齢者同居

高齢者
病人
障害者

精密抗体の大量検査の現状

ノイズをさげ、精密なコロナウィルス 抗体の定量測定の自動化と大量測定を進め、次の６つの結果をえている。

（１）日本における判定基準を明確にし改良している。

（２）感染された方はこれまでの報告数の１０倍程度おられる。

（３）医療従事者など職種によって高い感染率が示される。簡易キットの偽陽性には注意が必要である。

（４）日本における一般的な傾向としてIgMの反応は低く遅く、すでになんらかの免疫記憶がある可能性が高い。

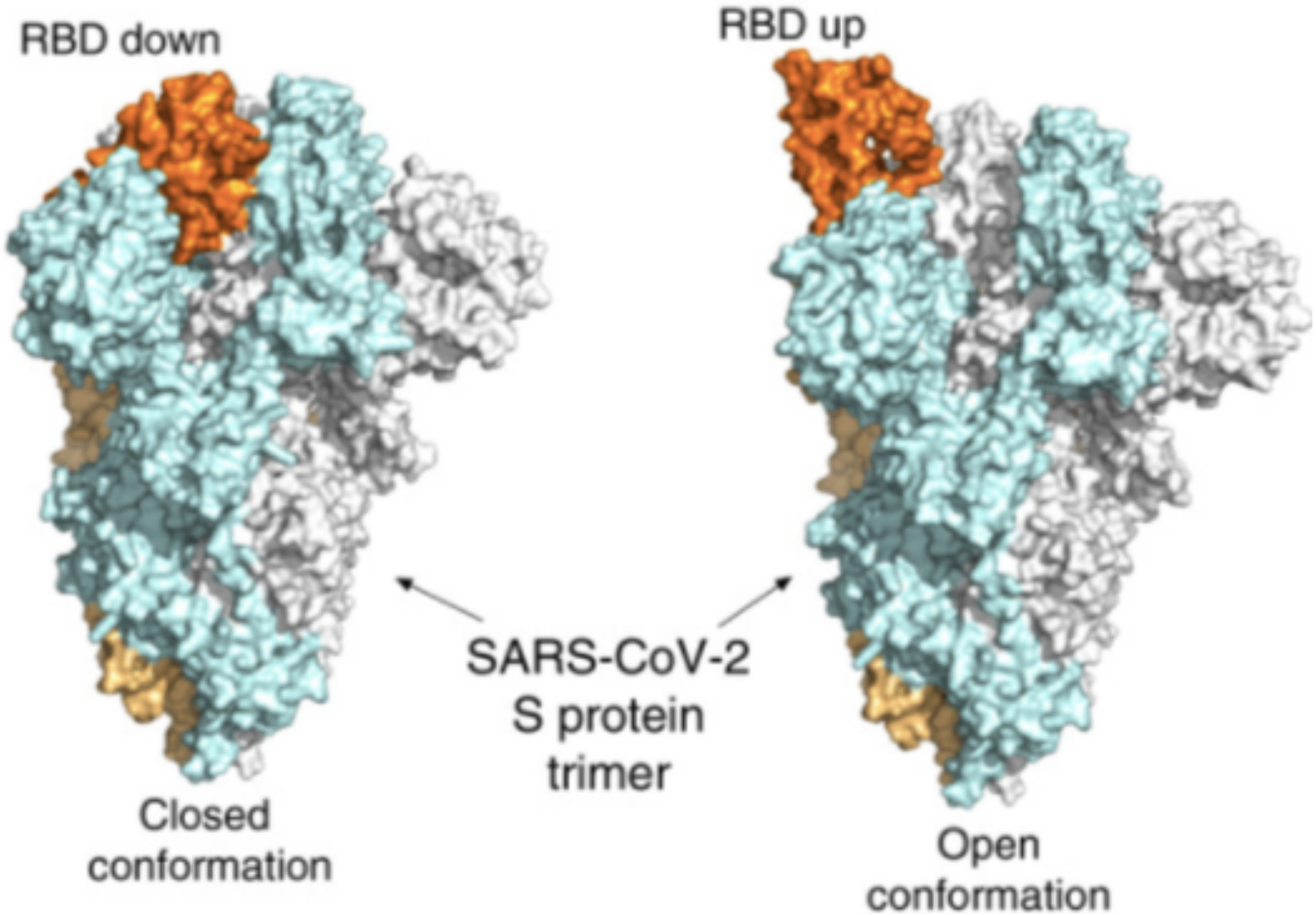
（５）早期からIgMが上昇する患者は重症化しやすすい。新型コロナウィルスの抗体依存性の憎悪（ADE)に警戒が必要である。

（６）無症状で抗体陰性の方がおられ、N抗原、S抗原の個別検査と、細胞性免疫の検査がいる

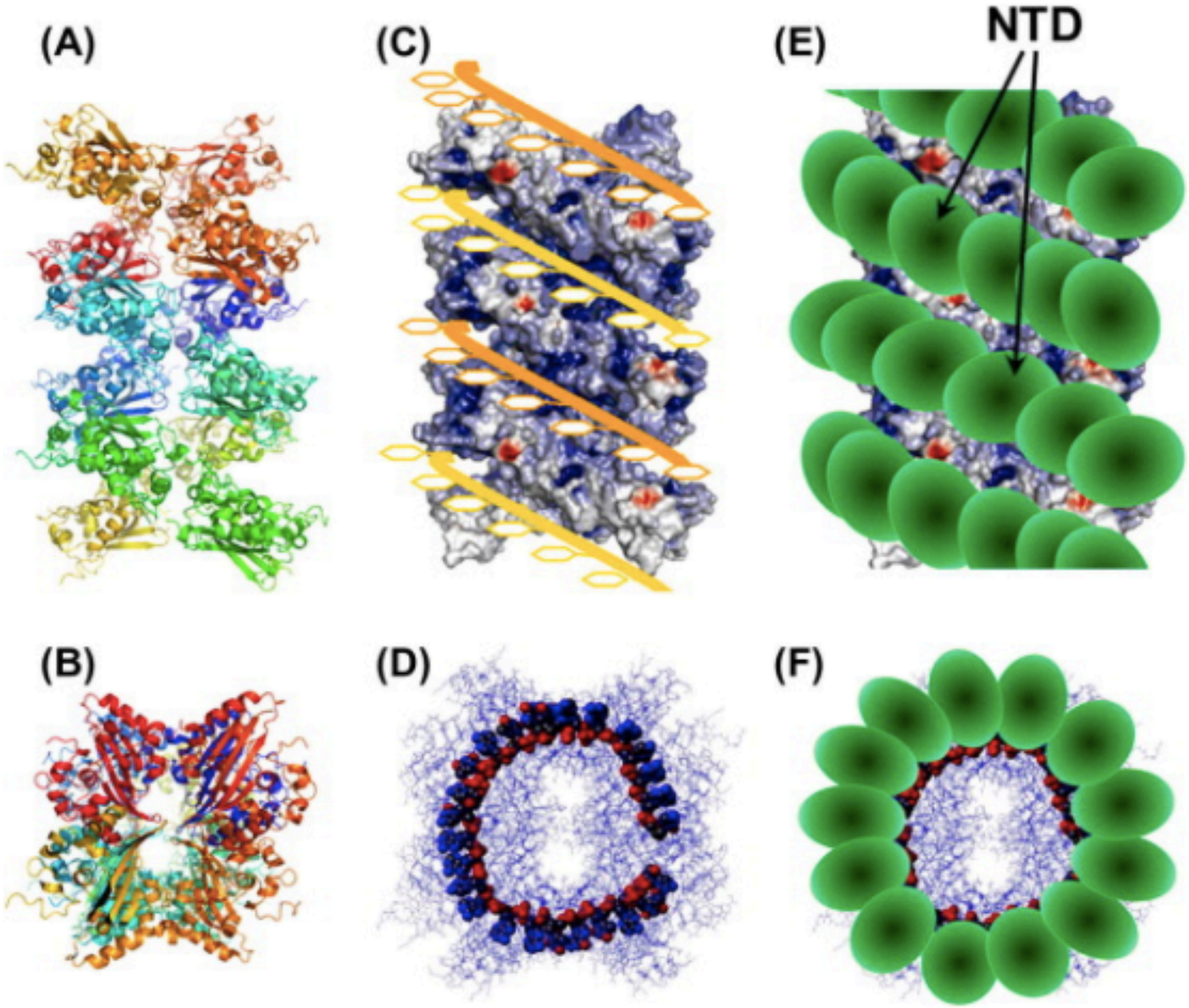
本日、ご報告のデータは、東大病院、慶応大病院、京都府立医大病院、阪大病院、ひらた中央病院、東大先端研、東大アイソトープセンター、（株）医学生物学研究所、(株）LSIメディエンス、ヤマト科学の協議会参加に皆様による日本全国からのデータです。バーコード容器で全国同一データシステムを準備中です。

この研究の資金は、スタート時から、一般財団法人村上財団、NPO法人ピースウィンズジャパン、興和、中外製薬の支援を受けています。

現在の測定もクラウドファンディングが支えています。皆様のご支援をお願いします。結果は日本医師会有識者会議HP、協議会HP、医学の歩みオンライン、記者会見で迅速に開示され、１円も無駄にしない生きたお金が最先端の科学技術を進めます。



S抗原　スパイク蛋白質は閉じた構造と開いた構造がある



SARSのN抗原：ヌクレオキャプシドタンパク質
RNAをパッケージングしているモデル