

# 新型コロナウイルス感染症の早期検出に抗 SARS-CoV-2 spike protein S1 domain-IgA 抗体が寄与する可能性

菊地 良介<sup>1)</sup> 金 貞姫<sup>1)</sup> 鈴木 敦夫<sup>1)</sup> 度會 理佳<sup>1)</sup>  
横山 覚<sup>1)</sup> 齋藤 尚二<sup>2)</sup> 八木 哲也<sup>3)</sup> 松下 正<sup>4)</sup>

1) 名古屋大学医学部附属病院医療技術部臨床検査部門 (〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65)

2) 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学講座

3) 名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学

4) 名古屋大学医学部附属病院検査部・輸血部

## 要 旨

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19) の補助診断法として血清学的診断法が期待されている。抗 SARS-CoV-2 抗体試薬は, SARS-CoV-2 の spike protein S1 domain (S) と nucleocapsid protein (N) に対する抗体を検出する 2 種類に大別される。今回我々は, COVID-19 と診断された症例の経時的試料を用いて, S と N 抗原を用いた抗 SARS-CoV-2 抗体試薬の検証を行った。S 抗原を用いた抗 SARS-CoV-2 抗体試薬は, EUROIMMUN S-IgA, IgG 試薬と VITROS S-total, IgG 試薬を使用した。N 抗原を用いた抗 SARS-CoV-2 抗体試薬は, ARCHITECT N-試薬と cobas N-試薬を使用した。その結果, 来院時点 (第 X 病日) から EUROIMMUN S-IgA 試薬による IgA 抗体は陽性であった。第 X+5 病日より VITROS S-total 試薬による抗 SARS-CoV-2 抗体は陽性となり, 第 X+8 病日より ARCHITECT N-試薬による IgG 抗体は陽性であった。本症例において, S 抗原を用いた抗 SARS-CoV-2 抗体試薬は早期より抗 SARS-CoV-2 抗体が陽転化した。特に, 抗 SARS-CoV-2 S-IgA 抗体は COVID-19 の早期補助診断に有用な可能性が示唆された。

キーワード 新型コロナウイルス, 新型コロナウイルス感染症, スパイク蛋白 S1 サブユニット, スクレオカプシド蛋白, 血清学的診断法

## I 序

2019 年 12 月に中国武漢市で発生したとされる新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19) の確定診断には, 鼻咽頭ぬぐい液や喀痰等を試料とした遺伝子検査により SARS-CoV-2 の存在を直接証明することが必要である。しかし, これら試料の採取には高い感染リスクが伴ううえ, 遺伝子検査を実施する上での環境整備や熟練度の高い人材の確保など, 検査体制を構築するためにいくつかのハードルが存在する<sup>1)</sup>。さらに, 検体搬送等の検査前プロセ

スが遺伝子検査の結果に影響を及ぼすことが指摘されている<sup>2)</sup>。そのため, 簡便な, かつ精度の高いスクリーニング検査の結果を踏まえた遺伝子検査による確定診断の流れが必要である。

現在, スクリーニング検査の一つとして, 血液中の抗 SARS-CoV-2 抗体を検出する血清学的診断法 (抗体検査) が注目されている。抗体検査の中で, イムノクロマト法による簡易的な抗 SARS-CoV-2 抗体検出法は, 特別な装置を必要とせず, 外来やベットサイドで迅速かつ簡便に検査することが可能であり, 診療所をはじめ医療機関への導入が期待されている。

(2020 年 7 月 3 日受付・2020 年 7 月 23 日受理)

© 2020 Japanese Association of Medical Technologists

しかし、イムノクロマト法による抗 SARS-CoV-2 抗体検査の臨床における使途や結果の解釈について見解は定まっていない。一方で、酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) や化学発光酵素免疫測定法 (chemiluminescent enzyme immunoassay; CLEIA), 化学発光免疫測定法 (chemiluminescent immunoassay; CLIA) あるいは電気化学発光免疫測定法 (electro chemiluminescence immunoassay; ECLIA) による抗 SARS-CoV-2 抗体試薬が開発された。これらの試薬の抗原には spike protein S1 domain (S) あるいは nucleocapsid protein (N) のいずれかが使用されている。従って、検出できる抗 SARS-CoV-2 抗体はその免疫グロブリン (immunoglobulin; Ig) のクラス (IgG, IgA, IgM) に加え、SARS-CoV-2 の S もしくは N どちらの抗原に対する Ig であるかを考慮する必要がある。今回我々は、COVID-19 と診断された患者の経時的血清サンプルによる 6 種類の抗 SARS-CoV-2 抗体試薬の検証を行った。

## II 対象, 症例および方法

### 1. 対象

2020 年 4 月 7 日～2020 年 6 月 10 日までに当院にて SARS-CoV-2 に感染もしくは感染の疑いありと診断された患者 5 例中、定量 reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-qPCR) 法<sup>3)</sup>で COVID-19 と確定診断された感染早期 1 例の検査後残血清を使用した。当院での入院日を第 X 病日とし、第 X+32 病日までに採取された 19 ポイントの経時的血清サンプルを用い後方視的検討を行った。なお、本研究は名古屋大学医学部生命倫理委員会の承認を得て施行した (承認番号: 2020-0095)。

### 2. 対象症例の背景

患者: 70 代, 男性。

海外渡航歴: なし。

主訴: 発熱, 呼吸困難。

既往歴: CKD5D (末期腎不全) で週 3 回の維持透析, 胃がん, 心筋梗塞, 前立腺がん, Ex-smoker (20 本/day)。

現病歴: X-3 日, 透析開始後悪寒があり 37.1°C の発熱を認めた。X-1 日, 胸部単純コンピュータ断層撮影法 (computed tomography; CT) 検査で左右

肺に末梢性の間質影を認め近医入院となった。Ceftazidime + Levofloxacin 投与, SARS-CoV-2 RT-qPCR 検査を施行した。X 日, SARS-CoV-2 RT-qPCR 陽性確定。同日酸素化悪化のため, 透析終了後に当院へ転院となった。

入院時現症: 意識清明。身長 156 cm, 体重 43.6 kg, 体温 38.3°C, 血圧 110/54 mmHg, 脈拍 68 回/分, SpO<sub>2</sub> 98% (FiO<sub>2</sub> 0.32)。CT 検査にて両側, 肺野末梢胸膜直下に散在するガラス影, 下葉には線状網状影が認められた。

入院後経過: 第 X 病日より当院 EMICU 入室となり, Favipiravir (1 日目 3,600 mg, 2 日目以降 1,600 mg) + Tazobactam/Piperacillin + Azithromycin による治療開始。週 3 回で維持透析を継続。治療開始後も C-reactive protein (CRP) は微増傾向であり, 酸素投与も継続して必要とした。第 X+4 病日には CRP 14.11 mg/dL まで上昇したが, この日を境に改善傾向となり, 解熱もみられた。抗菌薬は第 X+6 病日に投与中止とし, Favipiravir は第 X+13 病日までで投与終了とした。第 X+15 病日には酸素投与も終了。経過中に肝機能障害などの副作用は認められなかった。定期的に喀痰 SARS-CoV-2 RT-qPCR 検査が施行されたが, 第 X+25 病日までは陽性判定が継続した。第 X+30 病日によく喀痰 SARS-CoV-2 RT-qPCR 陰性となった。

### 3. 測定試薬と専用分析機器

測定試薬は, ELISA 法キットと 4 種類の自動分析専用機器用試薬を用いた。ELISA 法の測定試薬は, EUROIMMUN Japan 社の Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgA) (以下: EURO S-IgA 試薬, Lot: E200324BP) および Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG) (以下: EURO S-IgG 試薬, Lot: E200323AY) を用いた。CLEIA 法の測定試薬としてオーソ・クリニカル・ダイアグノスティクス株式会社の VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack (以下: VITROS S-total 試薬, Lot: 0024) および VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 IgG Reagent Pack (以下: VITROS S-IgG 試薬, Lot: 0160) を使用した。CLIA 法の測定試薬にはアボットジャパン株式会社の ARCHITECT SARS-CoV-2 antibody detection kit (以下: ARCHITECT N-IgG 試薬, Lot: 16253FN00) を使用し, ECLIA 法による測

**Table 1 Performance specification of analytical instruments and Anti SARS-CoV-2 reagents**

	Manual Method	Auto analyser		
		VITROS 5600II	ARCHITECT i2000SR	cobas8000 (e602)
Vender	EUROIMMUN Japan	Ortho Clinical Diagnostics Inc.	Abbot Inc.	Roche Diagnostics K.K.
Product Name	Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgA)	VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack	ARCHITECT SARS-CoV-2 antibody detection kit	Elecsys Anti-SARS-CoV-2
	Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)	VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 IgG Reagent Pack		
Principle	ELISA	CLEIA	CLIA	ECLIA
Target Antigen	S	S	N	N
Detect Antibody	IgA	IgA, IgM, IgG	IgG	Matured antibody (IgM, IgG)
	IgG	IgG		
Measurement Time (min)	120~180	48	29	18

ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay; CLIA, chemiluminescent immunoassay; ECLIA, electro chemiluminescence immunoassay; S, spike protein S1 domain; N, nucleocapsid protein.

定試薬にはロシュ・ダイアグノスティックス株式会社の Elecsys Anti-SARS-CoV-2 (以下: cobas N 試薬, Lot: 496298) を使用した。それぞれ専用の自動分析装置として、全自動免疫生化学統合システム VITROS 5600II (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社, CLEIA 法)、全自動化学発光免疫測定装置 ARCHITECT i2000SR (アボットジャパン株式会社, CLIA 法) と全自動電気化学発光免疫測定装置 cobas8000 (e602) (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社, ECLIA 法) を用いた。ELISA 法における吸光度測定には Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific 株式会社) を使用した。なお、それぞれの測定系の特徴ならびに使用されている抗原と標的とする抗 SARS-CoV-2 抗体を **Table 1** に示した。

#### 4. 判定基準

判定は試薬添付文書に記載の判定基準に従った。各試薬の陽性判定基準は EURO S-IgA 試薬および S-IgG 試薬で 1.1 ratio of absorbance (患者試料の吸光度 / キャリブレーションの吸光度) 以上、VITROS S-total 試薬および S-IgG 試薬で 1.0 S/C 以上、ARCHITECT N-IgG 試薬で 1.4 index 以上、cobas N 試薬では 1.0 C.O.I 以上であった。

### III 結果

#### 抗 SARS-CoV-2 抗体が陽転化に至るまでの日数の比較

各試薬による測定結果を **Table 2** に示した。測定

値と判定基準に基づく陽性 (POS) あるいは陰性 (NEG) 判定を評価した。

#### 1. EURO S-IgG および S-IgA 試薬

EURO S-IgA 試薬による抗 SARS-CoV-2 S-IgA 抗体は第 X 病日より陽性であり一方で EURO S-IgG 試薬による抗 SARS-CoV-2 S-IgG 抗体は第 X + 12 病日から陽性であった。

#### 2. VITROS S-total 試薬と S-IgG 試薬

VITROS S-total 試薬による抗 SARS-CoV-2 S-total 抗体は第 X + 5 病日より陽性であり、VITROS S-IgG 試薬による抗 SARS-CoV-2 S-IgG は第 X + 12 病日より陽性であった。

#### 3. ARCHITECT N-IgG 試薬

ARCHITECT N-IgG 試薬による抗 SARS-CoV-2 N-IgG 抗体は第 X + 8 病日より陽性であった。

#### 4. cobas N 試薬の陽転化

cobas N 試薬は観察期間中のサンプルですべて陰性であった。

また、それぞれの測定値をプロットしたものを **Figure 1** に示した。EURO S-IgA 試薬の測定値は第 X 病日より経時的に上昇し、第 X + 21 病日に頭打ちとなった。また、VITROS S-Total 試薬では、陽性判定は EURO S-IgA 試薬よりもやや遅れたものの測定

**Table 2 Seroconversion of anti-SARS-CoV-2 antibody in various reagents during follow up periods**

Days	RT-qPCR	Anti-SARS-CoV-2 ELISA				VITROS Immunodiagnostic Products Reagent Pack				ARCHITECT SARS-CoV-2 antibody detection kit		Elecsys Anti-SARS-CoV-2	
		S				S				N		N	
		IgA		IgG		Total		IgG		IgG		Total	
		ratio	Result	ratio	Result	S/C	Result	S/C	Result	Index	Result	C.O.I	Result
X	POS	1.16	POS	0.19	NEG	0.09	NEG	0.01	NEG	0.05	NEG	0.15	NEG
X + 1	N/A	1.44	POS	0.22	NEG	0.10	NEG	0.01	NEG	0.05	NEG	0.17	NEG
X + 2	N/A	2.03	POS	0.23	NEG	0.12	NEG	0.02	NEG	0.13	NEG	0.43	NEG
X + 3	N/A	2.24	POS	0.24	NEG	0.33	NEG	0.08	NEG	0.18	NEG	0.51	NEG
X + 5	N/A	1.77	POS	0.32	NEG	1.23	POS	0.27	NEG	0.69	NEG	0.93	NEG
X + 6	N/A	2.44	POS	0.33	NEG	2.04	POS	0.41	NEG	0.93	NEG	0.98	NEG
X + 8	N/A	4.92	POS	0.44	NEG	4.43	POS	0.59	NEG	1.40	POS	0.96	NEG
X + 9	POS	10.4	POS	0.72	NEG	5.03	POS	0.63	NEG	1.47	POS	0.98	NEG
X + 12	N/A	11.8	POS	1.50	POS	8.94	POS	1.54	POS	1.92	POS	0.95	NEG
X + 13	POS	9.61	POS	1.41	POS	8.53	POS	1.45	POS	1.92	POS	0.86	NEG
X + 16	N/A	10.3	POS	1.98	POS	8.07	POS	2.36	POS	2.11	POS	0.87	NEG
X + 17	POS	11.8	POS	2.94	POS	7.54	POS	3.96	POS	2.16	POS	0.79	NEG
X + 19	N/A	12.4	POS	3.27	POS	7.77	POS	4.83	POS	2.19	POS	0.87	NEG
X + 20	POS	13.6	POS	3.33	POS	7.76	POS	5.26	POS	2.25	POS	0.77	NEG
X + 21	N/A	14.3	POS	4.28	POS	7.42	POS	7.42	POS	2.22	POS	0.59	NEG
X + 25	POS	11.4	POS	4.05	POS	7.91	POS	7.01	POS	2.31	POS	0.34	NEG
X + 27	N/A	12.1	POS	5.28	POS	6.80	POS	7.70	POS	2.17	POS	0.33	NEG
X + 30	NEG	11	POS	5.67	POS	7.54	POS	7.50	POS	2.16	POS	0.30	NEG
X + 32	N/A	10.9	POS	6.42	POS	6.26	POS	7.71	POS	2.59	POS	0.30	NEG

RT-qPCR, reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction; S, spike protein S1 domain; N, nucleocapsid protein; NEG, negative; POS, positive; N/A, not assessment; ratio, ratio of absorbance; S/C, Signal for test sample/Signal at Cutoff; C.O.I, cutoff index.

値は第 X 病日から経時的に上昇し EURO S-IgA 試薬と同様の推移を示した。ARCHITECT N-IgG 試薬は第 X + 8 日から、VITROS S-IgG 試薬と EURO S-IgG 試薬は第 X + 12 日から陽性となった。cobas N 試薬は観察期間中のサンプルですべて陰性であった。

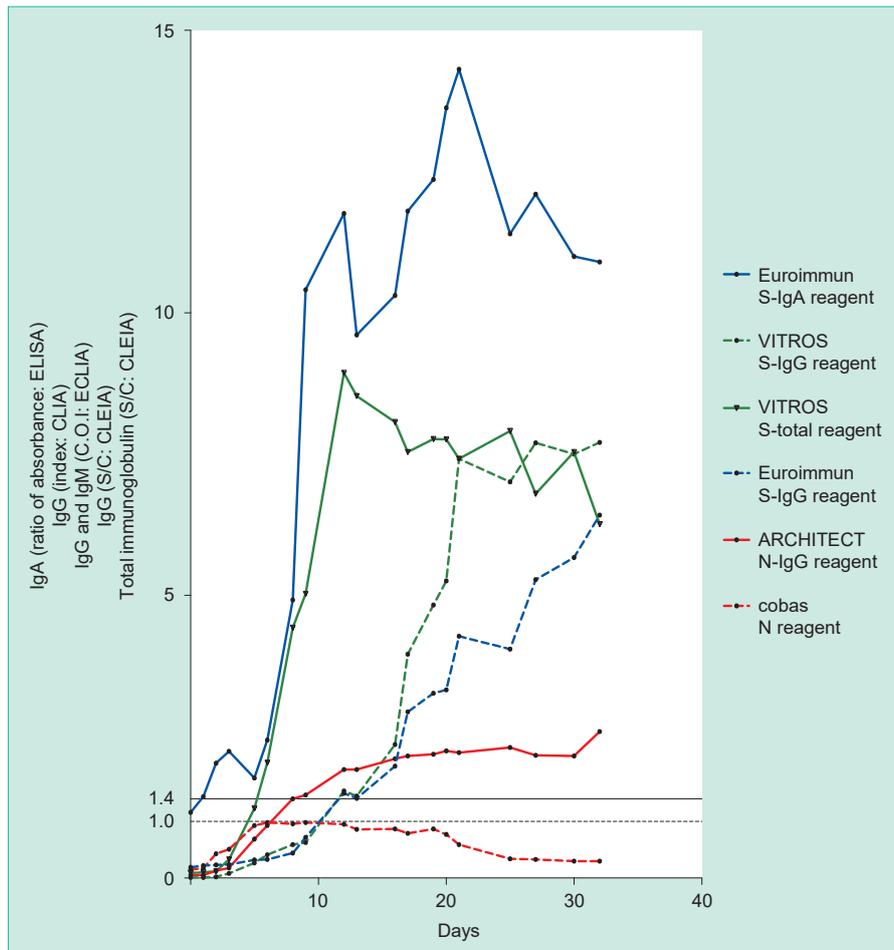
#### IV 考察

2020 年 5 月以降、数多くの抗原検査や抗体検査試薬が上市している。抗原検査は PCR 検査と同様、鼻咽頭ぬぐい液を検体とすることから、検体採取には十分な感染対策を行う必要がある。最近、唾液による PCR 検査や抗原検査の有用性について検討されはじめたが、現時点での臨床における用途は不明である。一方、患者血液の特異抗体を検出する抗体検査は、PCR 検査や抗原検査と比較すると、検体採取時の感染リスクが低いと考えられる。しかし、抗体試薬はワクチンや治療法が確立できていない状況下において感度試験が極めて重要である。そのため、抗体試薬の感度試験には、セロコンバージョンパネルを用いることが不可欠であるが、現時点においてセ

ロコンバージョンパネルは市販されていない。

今回我々は、COVID-19 と診断された症例の経時的血清サンプル 19 ポイントによる感度試験を 6 種類の抗 SARS-CoV-2 抗体試薬について検証した。

本症例は、来院時の血清中抗 SARS-CoV-2 抗体は S-IgA 抗体のみ陽性であった。第 X + 5 病日には VITROS S-total 試薬による陽性結果が得られ、第 X + 8 病日からは ARCHITECT N-IgG 試薬で陽性が得られた。その後、第 X + 12 病日からは EURO S-IgG 試薬と VITROS S-IgG 試薬で陽性が得られた。本症例において、EURO S-IgA 試薬は今回検証した測定試薬のうちもっとも早期に抗 SARS-CoV-2 抗体を検出できることが明らかとなった。一方、本症例では cobas N 試薬による抗 SARS-CoV-2 抗体を検出することができなかった。cobas N 試薬は N 抗原に対する免疫グロブリンのうち、回復期に出現する成熟化 IgM と IgG を標的とした試薬とされている。そのため、感染初期や急性期における抗 SARS-CoV-2 抗体の検出感度が低いと推察されるが、抗体特性の詳細については非公表であり今後更なる検証が必要と考



**Figure 1 Seroconversion of anti-SARS-CoV-2 antibody in various reagents**

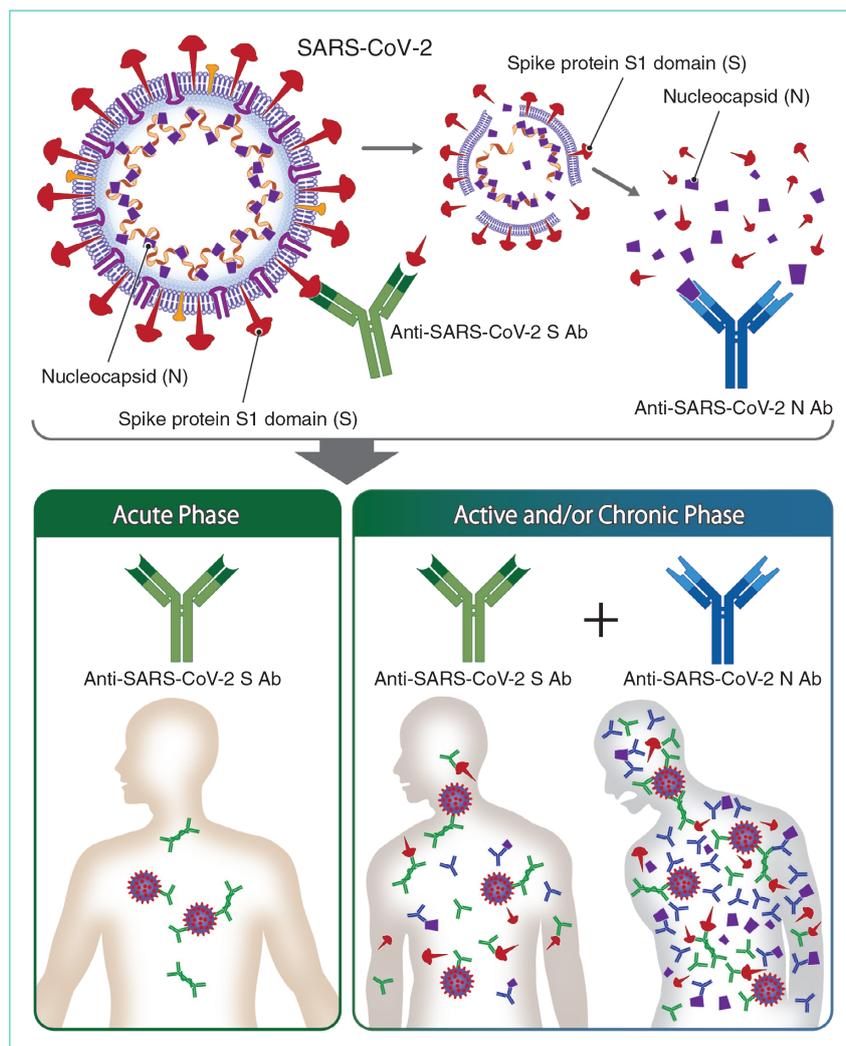
A straight line indicated cutoff value for Artchitect reagent (cutoff = 1.4). A dotted line indicated cutoff value for without Artchitect reagents (cutoff = 1.0).

える。しかし、cobas N 試薬は健常人を対象としたサーベイランスとして、無症候性感染患者の把握と感染の既往の疫学調査を行う場合に有用かもしれない。

中国の SARS-CoV-2 陽性患者 173 人を対象とした研究では、IgM と IgG 抗体が陽性となる期間は発症後中央値で 12 日から 14 日であると報告されている<sup>4)</sup>。最初の 1 週間までの抗体出現率は IgM で 28.7%、IgG で 19.1%であったが、その後急速に増加し、15 日目以降では IgM で 94.3%、IgG で 79.8%と報告されている<sup>4)</sup>。今回の症例でも発症後 8~12 日で IgG が陽性となった。一方で、興味深いことに、IgA については発症初期から陽性となっていた。

IgA は、哺乳類および鳥類に存在する免疫グロブリンの一種であり、粘膜免疫の主役として消化管や呼吸器における免疫機構の最前線で機能している。ヒト血清中における IgA 産生量は各種免疫グロブ

リンの中でも IgG に次いで 2 番目に多く、形質細胞から産生される。形質細胞はリンパ球の一種である B 細胞から分化した抗体産生能を持つ細胞であるが、通常 IgM を産生するとされており、形質細胞が IgA 産生能を獲得するためにはサイトカインの刺激が必要である。そのメカニズムとして、B 細胞がトランスフォーミング増殖因子- $\beta$  やインターロイキン(IL)-4 の作用を受けることにより免疫グロブリンのクラススイッチが誘導され、クラススイッチを終えた細胞はさらに IL-5 および IL-6 の刺激を受けて IgA 産生能を持つ形質細胞に分化すると考えられている<sup>5)</sup>。SARS-CoV-2 感染においては、感染にともなう炎症反応の誘導に angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) が関連していることが報告されている<sup>6)</sup>。SARS-CoV-2 が細胞に感染すると細胞膜上の ACE2 発現が減少し、そのリガンドであるアンジオテンシン 2 (AngII) が増加し、アンジオテンシン受容体タイプ 1 (AT1R)



**Figure 2 Schematic diagram of SARS-CoV-2 S and N-antibody detection timing**  
 Anti-SARS-CoV-2 S antibody may detect acute phase in COVID-19. Anti-SARS-CoV-2 S and N-antibody may detect active and/or chronic phase in COVID-19.

との結合を介して炎症反応の増強が起これると考えられている。AngII-AT1R 経路は血圧上昇作用がある一方で、細胞膜上の蛋白質分解酵素である ADAM17 (a disintegrin and metalloproteinase domain 17) を活性化し、細胞表面状の膜型 TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha) や IL-6 受容体  $\alpha$  (IL-6R $\alpha$ ) を切断し、可溶性 TNF $\alpha$  や可溶性 IL-6R $\alpha$  (sIL-6R $\alpha$ ) を放出させる。TNF $\alpha$  は転写因子 NF- $\kappa$ B を活性化し、IL-6 などの標的分子を誘導することが報告されている<sup>7)</sup>。つまり、今回 S-IgA 抗体が発症初期に検出されたのは、SARS-CoV-2 感染の一つの特徴である可能性が示唆される。しかし、今後更なる解明が求められる。

抗 SARS-CoV-2 抗体測定試薬には、spike protein S1 domain (S) あるいは nucleocapsid protein (N) の 2 種類のいずれかが抗原として使用されている。SARS-

CoV-2 の N は、ウイルス ribonucleic acid (RNA) ゲノムに結合し、RNA ゲノムを長い螺旋状のヌクレオカプシドへ包み込むか、リボ核タンパク質を形成し、ウイルス増殖時の RNA ゲノムの合成および RNA ゲノムの転写、さらに感染細胞の代謝を調節するウイルスに必須のタンパク質である。N は保存性が高く免疫原性が高いためウイルス感染時に多量に発現し、感染細胞の免疫応答を誘導する可能性が査読前論文で示唆されている (<https://doi.org/10.1101/2020.03.06.977876>)。そのため、先行試薬の多くで SARS-CoV-2 の N を抗原とした抗 SARS-CoV-2 抗体試薬の開発が進んだと推察される。

一方、S は S1 と S2 で構成され、このうちヒト細胞への侵入のきっかけとなる ACE2 と結合能を有するのは S1 部分とされている。これまでに、オンラ

インで掲載されたアメリカの国立研究機関であるロスアラモス国立研究所からの査読前論文では (<https://doi.org/10.1101/2020.04.29.069054>), ウイルスの構造に重要な S タンパクに現時点で 14 箇所の変異が報告されている。そのため, 今後 SARS-CoV-2 S 抗原の変異により S を抗原とした抗 SARS-CoV-2 抗体試薬で検出ができない症例が出てくる可能性があることは留意すべきかもしれない。

S と N 抗原に対する抗 SARS-CoV-2 抗体の産生能について, S 抗原による抗体産生の方が N 抗原による抗体産生より早い可能性が指摘されている<sup>8)</sup>。本症例においても S 抗原を用いた抗体試薬が早い段階で陽性となっていた。つまり, S 抗原を用いた抗体検査は感染初期から, N 抗原を用いた抗体検査は活動期, 慢性期において検出されるため, 感染早期, 活動期, 慢性期を判別できる可能性がある。今後更なる検証が必要ではあるが, 抗 SARS-CoV-2 S or N 抗体による SARS-CoV-2 感染の早期, 活動期, 慢性期が判別可能となることを期待したい (Figure 2)。

今回我々は, 同一患者における抗 SARS-CoV-2 抗体の推移をおよそ 1 ヶ月間に渡って検証した。本症例を通して, 抗体検査試薬の感度試験に不可欠なセロコンバージョンパネル様検証を行うことが出来たことは本研究の特徴と言える。その結果本症例において, S 抗原を用いた抗 SARS-CoV-2 抗体試薬の中で S-IgA 抗体が SARS-CoV-2 の感染早期を判定する上で有用となる可能性が示唆された。しかし, 1 症例であること, また, 感染から発症までの期間を正確に追跡できていないことから, 当院入院以前の抗 SARS-CoV-2 抗体の推移を検証できていない点は本研究の欠点である。また, 今回使用した抗 SARS-CoV-2 抗体試薬に使用されている抗原についての情

報は非公表であり, 各抗体試薬による反応性の違いについて明らかにすることができなかったことも本研究の欠点である。今後, 正確に追跡できている感染早期症例を対象とした検証が必要である。

## V 結語

COVID-19 の早期検出に適した抗 SARS-CoV-2 特異的抗体検査として, 抗 SARS-CoV-2 spike protein S1 domain-IgA 抗体が補助診断に使用できる可能性が示唆された。

## 文献

- 1) 国立感染症研究所, 国立国際医療研究センター, 国際感染症センター: 新型コロナウイルス感染症に対する感染管理. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/9310-2019-ncov-01.html> (2020 年 6 月 27 日アクセス)
- 2) 日本臨床検査医学会, 日本臨床微生物学会, 日本感染症学会: 新型コロナウイルス検査に係わる施設基準ならびに, 検体搬送・精度管理の方針. [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_teigen\\_0327.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_teigen_0327.pdf) (2020 年 6 月 27 日アクセス)
- 3) 国立感染症研究所: 病原体検出マニュアル 2019-nCoV Ver. 2.9.1. <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/2019-nCoV20200319.pdf> (2020 年 7 月 16 日アクセス)
- 4) Zhao J *et al.*: “Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019,” *Clin Infect Dis*, 2020; in press.
- 5) Goodrich ME *et al.*: “Effect of intestinal epithelial cell cytokines on mucosal B-cell IgA secretion: Enhancing effect of epithelial-derived IL-6 but not TGF-beta on IgA + B cells,” *Immunol Lett*, 1999; 67: 11–14.
- 6) Zhou P *et al.*: “A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin,” *Nature*, 2020; 579: 270–273.
- 7) Hirano T *et al.*: “COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome,” *Immunity*, 2020; 52: 731–733.
- 8) Liu W *et al.*: “Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2,” *J Clin Microbiol*, 2020; 58: e00461-20.

本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業等はありません。

Original Article

## Anti-SARS-CoV-2 spike protein S1 domain-IgA antibody may contribute to the early detection of new coronavirus infection

Ryosuke KIKUCHI<sup>1)</sup> Jeong Hui KIM<sup>1)</sup> Atsuo SUZUKI<sup>1)</sup> Rika WATARAI<sup>1)</sup>  
Satoru YOKOYAMA<sup>1)</sup> Shoji SAITO<sup>2)</sup> Tetsuya YAGI<sup>3)</sup> Tadashi MATSUSHITA<sup>4)</sup>

1) Department of Medical Technique, Nagoya University Hospital (65, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8560, Japan)

2) Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine

3) Department of Infectious Diseases, Nagoya University Graduate School of Medicine

4) Department of Clinical Laboratory and Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

### Summary

Serological diagnosis of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection (COVID-19) is expected to be used as an adjunct diagnostic method. There are two main types of anti-SARS-CoV-2 antibody reagents that detect antibodies to the spike protein S1 domain (S) and nucleocapsid protein (N) of SARS-CoV-2. In this study, we tested anti-SARS-CoV-2 antibody reagents using S and N antigens in longitudinal samples from patients diagnosed as having COVID-19. EUROIMMUN S-IgA and IgG reagents and VITROS S-total and IgG reagents were used as anti-SARS-CoV-2 antibody reagents tested using the S antigen. ARCHITECT N-reagent and cobas N-reagent were used as anti-SARS-CoV-2 antibody reagents using N antigen. The results showed that IgA antibodies to EUROIMMUN S-IgA reagent were positive from the time of hospitalization (day X). Anti-SARS-CoV-2 antibodies to VITROS S-total reagent were positive from the X + 5th day of hospitalization. IgG antibodies to ARCHITECT N-reagent were positive from the X + 8th day. In this case, the anti-SARS-CoV-2 antibody reagent tested using the S antigen showed positive results from early in the course of the disease. In particular, the anti-SARS-CoV-2 S-IgA antibody was suggested to be potentially useful as an adjunct for the early diagnosis of COVID-19.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, spike protein S1 domain, nucleocapsid protein, serological diagnostic method

(Received: July 3, 2020; Accepted: July 23, 2020)