

2025 年 6 月 19 日

国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所

国立大学法人 千葉大学

大規模血清疫学調査から新型コロナウイルス再感染防御と血中抗体価の関係を解明

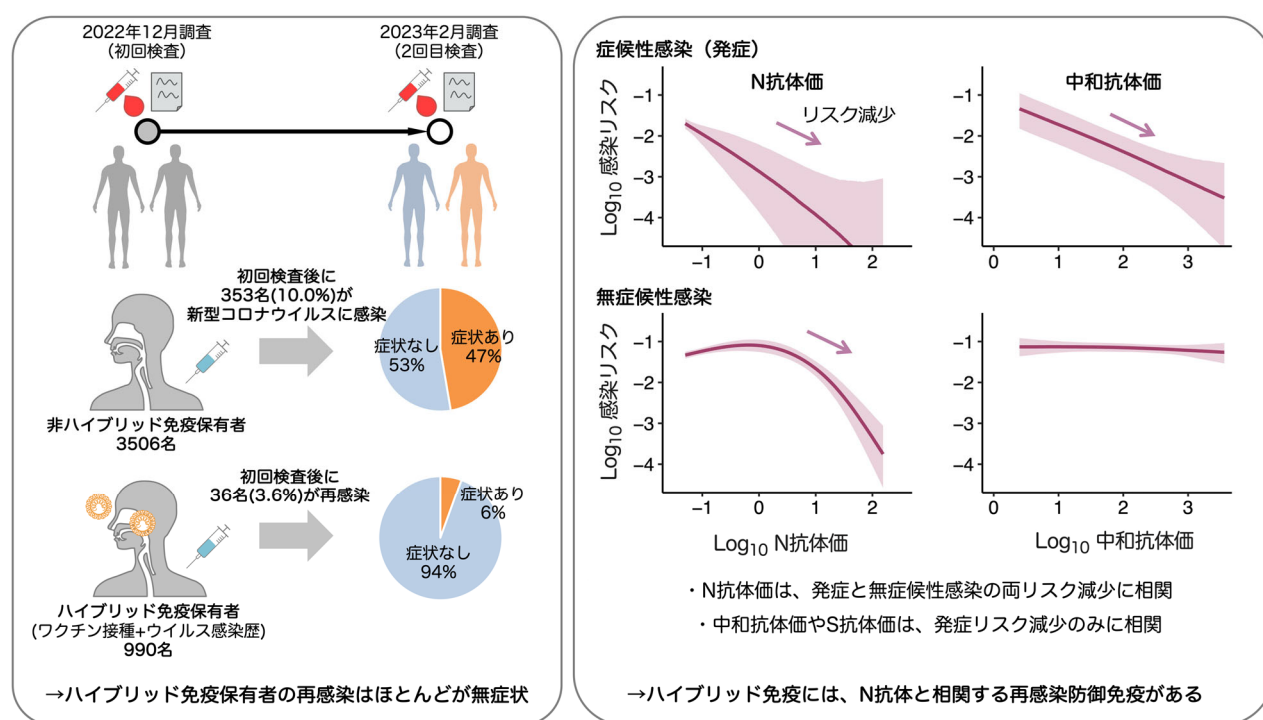
— 核タンパク質抗体価が無症候性感染も含めた感染防御の指標となることを実証 —

【発表のポイント】

この度、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対する免疫応答と感染防御効果に関する重要な研究成果を発表いたします。本研究では、2022 年 12 月および 2023 年 2 月に実施した全国血清疫学調査に参加した 4,496 人を対象とした追跡調査を行い、血清中のウイルス抗体価と感染リスクの関連性について詳細な解析を実施した結果、以下の重要な知見を得ました。

- ワクチン接種とウイルス感染の両方を経験したハイブリッド免疫保有者では、片方のみを経験した非ハイブリッド免疫保有者に比べ、無症候性感染の割合が高い。
- オミクロン流行期以降においても、ワクチン接種やウイルス感染で誘導される血清スパイク（S）抗体価・オミクロン系統中和抗体価が高いと発症リスクは低い。
- ウイルス感染のみで誘導される血清 核タンパク質（N）抗体価が高いほど発症リスクが低く、加えて感染リスク（無症候性感染リスク）も低い。

これらの結果から、ハイブリッド免疫保有者には無症候性感染をも抑制する感染防御免疫が誘導されていることが証明されました。この血清 N 抗体価と相関する感染防御免疫は、今後のワクチン開発や感染対策立案の指標となり、重要な科学的根拠となることが期待されます。



【概要】

日本では 2021 年の新型コロナワクチン接種開始以降、成人でのワクチン接種率が高まり、多くの方がワクチン接種で誘導された血液中の新型コロナウイルススパイク（S）抗体陽性となっています。しかし、2023 年 5 月に世界保健機構（WHO）が「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」（PHEIC）の宣言の終了後や国内の新型コロナウイルス感染症の 5 類感染症移行した後においても、新型コロナウイルスの流行は続いています。その結果、ワクチン接種とウイルス感染の双方によって誘導されたハイブリッド免疫を持つ方の割合が増加しています。ハイブリッド免疫は、ワクチン接種のみで誘導される免疫よりも高い予防効果を有していることが示唆されていましたが、その詳細は未だ明らかになっていません。感染症の流行を制御するには、ヒトからヒトへのウイルス感染伝播を抑制するワクチンや予防薬の開発が必要ですが、パンデミック中に実用化されたワクチンや予防薬は、感染症の発症を予防することを目的として開発されており、その感染伝播抑制能力については、ほとんど評価されていません。そのような医薬品を開発しようとした場合、開発研究の目標となる、ウイルス感染そのものを防御する免疫応答指標（Correlate of Protection; CoP）（注 1）の同定が重要となります。新型コロナウイルス出現当初のパンデミック期のワクチン開発を通して、血液中の祖先株に対する S 抗体価や中和抗体価が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）発症リスク減少と相関する免疫応答指標（CoP）として同定され、ワクチン有効性や集団免疫の評価に利用されてきました。しかし、オミクロン系統の流行や、ワクチン接種に加えて感染の経験のあるハイブリッド免疫保有者の増加により、S 抗体や中和抗体に対するウイルスの変異の影響や、感染の経験によって従来のワクチン接種とは異なる防御免疫の誘導による免疫の質の変化が懸念され、ワクチン接種者で誘導された血中の S 抗体価や中和抗体価のみで評価されてきた CoP が今後も使用可能であるのか、従来の CoP を再評価する必要が生じていました。

本研究では、オミクロン BA.5 系統の流行期であった 2022 年 12 月と 2023 年 2 月に実施された血清疫学調査をもとに、ウイルス感染のみで誘導される核タンパク質（N）抗体価を指標として用いることにより、症状を伴う症候性感染（すなわち発症）だけでなく、無症候性（無症状）感染者を同定し、その上で血液中の N 抗体価、祖先株に対する S 抗体価、および当時の流行株である BA.5 系統に対する中和抗体価（注 2）を用いて、オミクロン BA.5 系統の流行期における感染リスク減少効果と抗体価の関連を評価しました。

結果、血清 N 抗体価は症候性感染および無症候性感染の双方のリスク減少と強く関連していること、一方で、血清 S 抗体価や血清中和抗体価は主に発症リスク減少のみに関連しており、血清 N 抗体価が新型コロナウイルス再感染防御の有力な免疫応答指標であることを示しました。血清 N 抗体がウイルス感染防御に関与する仕組みは未だ不明ですが、今後、血清 N 抗体価と相関する感染防御免疫を同定することにより、発症だけではなくウイルス感染そのものを制御可能な次世代ワクチンの開発が期待できます。

【発表内容】

研究の背景

2021 年末に新型コロナウイルスオミクロン系統が出現して以降、世界的に新型コロナウイルス感染者が激増し、ワクチン接種とウイルス感染の双方により誘導されたハイブリッド免疫を保有する人々の割合が増加しました。日本においては、2023 年 5 月には感染者数の全数報告が終了したものの、2024 年 3 月まで全国的な血清疫学調査が継続され、一度以上の感染を経験した方（既感染者）の数の推移が把握され

ていました。

これまでに日本国内で使用されてきたワクチンはスパイクに対する血清抗体（S 抗体）を誘導するものであり、核タンパク質に対する血清抗体（N 抗体）はウイルス感染履歴の指標となり、既感染者を検知することに利用されています（注 3、注 4）。厚生労働省が実施した 2020 年度から 2022 年度までの日本人成人を対象とした全国血清疫学調査では、N 抗体の保有割合は 2020 年 6 月調査で 1.0%未満、2021 年 2 月調査で 1.5–5.7%、2022 年 2 月調査で 22.6–35.8%とオミクロン系統出現以降に急激に増加したことが報告されています。さらに、献血時検査用検体の残余血液を用いた新型コロナウイルスの抗体保有割合実態調査は計 8 回（2022 年 11 月、2023 年 2 月、2023 年 5 月、2023 年 7 月、2023 年 9 月、2023 年 11 月、2024 年 1 月、2024 年 3 月）実施され、第 1 回から第 8 回までの N 抗体保有割合はそれぞれ 28.6%、42.0%、42.8%、44.7%、55.8%、56.4%、58.8%、64.5%と新型コロナウイルス感染症の 5 類感染症移行後においても継続的に既感染者割合が増加していったことが報告されています。このことから、5 類感染症移行後の現在は多くの国民がワクチン接種に加えて一度以上の新型コロナウイルス感染を経験している、すなわちハイブリッド免疫保有者になっていると考えられています。しかしながら、未だに新型コロナウイルスの流行は継続しており、感染防御と免疫との関係性を再評価する必要があります。すなわち、オミクロン流行以降の現在、一般的となったハイブリッド免疫保有者における新型コロナウイルス再感染の防御に相関する免疫応答指標（CoP）を明らかにすることが、今後の新型コロナウイルスの流行規模推定、感染リスク評価、及びワクチン・治療薬開発の鍵となると考えられます。

ヒトからヒトへの感染を抑制し、新型コロナウイルス流行の制御に貢献する感染防御免疫応答指標（CoP）を同定するためには、これまで検討されてきた症候性感染（発症者）だけでなく自覚のない感染や無症候性の感染者・再感染症例を含めた全ての感染例を検出し、評価する必要があります。最近の COVID-19 診断と血清学的検査を組み合わせた調査では、診断されていない再感染例が広く存在することが報告されており、パンデミック初期に実施されてきた症候性感染に焦点を当てた分析では再感染リスクを過小評価する可能性が指摘されています。

このような背景の下、全国新型コロナウイルス感染症血清疫学調査として、2022 年 12 月から 2023 年 2 月のオミクロン BA.5 系統流行期における前向きコホート研究を実施しました。この研究では、新型コロナウイルス感染によって誘導された血清 N 抗体価を用いて血清学的に感染者を特定することにより無症候性感染者・再感染者も検出し、血清抗体価の組み合わせによる感染リスク減少効果を評価し、S 抗体価、オミクロン BA.5 中和抗体価、N 抗体価の関係を明らかにしました。

再感染者の検出

調査実施時期において COVID-19 と診断をされる方は、COVID-19 を疑う自覚症状があるか明確な感染者との接触歴を認識している方に限定されていました。このため、無症候性感染者や接触歴が不明確な感染者は診断の機会を逸する可能性が高くなります。また、初感染の場合は血清 N 抗体価が陽性閾値を超えることで感染を検出できますが、再感染者は既に血清 N 抗体を保有しており、新たな感染の検出が困難となります。

そこで、診断日が判明している初感染者および再感染者のデータから血清 N 抗体応答モデルを構築し、再感染における血清 N 抗体の上昇倍率の閾値を定義しました（図 1）。初感染者では血清 N 抗体価が診断後約 70 日でピークに達し、約 600 日後に陽性閾値（1.0 カットオフインデックス（COI））を下回ると推

定されました。一方、再感染者では N 抗体のピーク値が初感染の 4.8 倍高く、陽性閾値を超える抗体レベルの持続期間も延長されていました。このモデルに基づき、初感染からの経過日数別の再感染後の N 抗体価の上昇倍率を計算したところ、本研究の観察期間前後における N 抗体価上昇倍率の下限は 4 倍以上と推定され、血清 N 抗体価 4 倍以上の上昇を本研究における再感染者と定義できました。

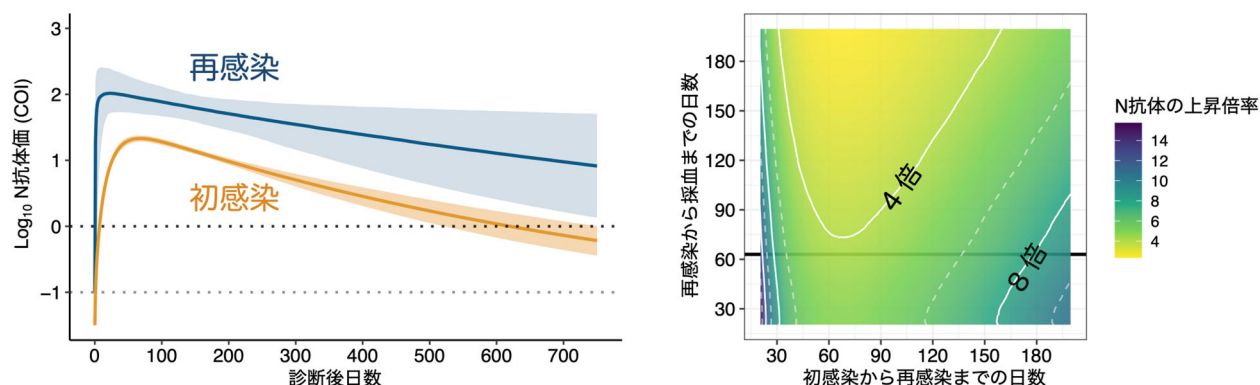


図1 N 抗体応答モデルによる再感染者の N 抗体の上昇倍率の推定

(左) N 抗体応答モデル。初感染者および再感染者血清における N 抗体価の診断後日数別データを基に、推定された N 抗体価の中央値および 95%信用区間 (リボン) が示されている。黒と灰色の点線はそれぞれ、陽性閾値 (1.0 COI) と検出限界値 (0.1 COI) を示している。

(右) 再感染による N 抗体価の上昇倍率の推定。抗 N 抗体レベルの増加倍数は、再感染時の初感染後の推定 N 抗体価と、再感染後の対応する日における抗体価の比から算出された。白い点線と実線は、それぞれ抗 N 抗体レベルの 2 倍と 4 倍の増加を示している。黒い線は観察期間の中央値 (63 日) を示している。

ハイブリッド免疫を保有する感染者の特徴

観察期間中に新たに発生した感染者における症状の有無を評価すると、ハイブリッド免疫を保有しない感染者では、47%が症状を伴う COVID-19 として診断されました。一方、ハイブリッド免疫を保有する感染者 (すなわち再感染者) のうち症状を伴う COVID-19 と診断されたのは 6%に限定されました。このことから、ハイブリッド免疫保有者は感染しても多くの者が無症候性となると考えられます。新型コロナウイルス感染症では、無症候性感染者も感染力のあるウイルスを排出しており、ヒトからヒトへの感染伝播に関与していることが知られており、流行制御という観点では、無症候性感染者も問題となります。すなわち、ハイブリッド免疫保有者は、感染後に自身の発症を防御する免疫を持っている一方で、自覚なく COVID-19 の感染流行拡大に関与している可能性が考えられます。そこで、本研究の対象者において感染リスクと抗体価の関係性を再評価することにより、ハイブリッド免疫保有者において、発症だけでなく感染そのものを防御する免疫の有無、および、その免疫の特徴を探索しました。

感染リスクと抗体価の関係性評価

まず、オミクロン BA.5 流行期の観察期間中における感染リスクを、2022 年 12 月の初回検査時の血清 S 抗体および N 抗体価の組み合わせを用いて推定しました。N 抗体価と感染リスク減少の関連は、症候性感染と無症候性感染のいずれにおいても、N 抗体価の増加に伴い感染リスクが顕著に低下していました

(図 2A)。ワクチン未接種および感染歴のないコントロール群と比較して、新規感染の相対リスクが 90% 低下する N 抗体価の閾値は、症候性感染で 1.0 COI 以上、無症状感染で 17.2 COI でした。無症状感染を防ぐために N 抗体価が 17.2 COI を超える期間は、初感染後約 120 日、再感染後約 500 日と推定され、症候性感染を防ぐための 1.0 COI の閾値を満たす期間（初感染後約 600 日）よりも顕著に短いことが示されました（図 1）。一方、高い S 抗体価も症候性の感染リスク低下とは関連していましたが、無症状感染リスク減少との関連は限定的でした（図 2A）。

次に、調査時に流行していたオミクロン BA.5 系統に対する中和抗体価を用いて感染リスクを推定するため、新規感染者および非感染者から 7-9% に当たる 340 名をハイブリッド免疫の保有と新規感染の有無で層化無作為抽出し、初回検査時の各血清の中和抗体価を測定しました。オミクロン BA.5 中和抗体価と N 抗体価を用いて感染リスクを推定すると、N 抗体価は、S 抗体価を用いた推定と同様に、症候性感染および無症候性感染のいずれにおいても N 抗体価の増加と感染リスクの低下が関連していました（図 2B）。一方、BA.5 中和抗体価は、無症候性感染では S 抗体価と同様に、感染リスク低下との関連は弱いほとんど認められませんでした（図 2B）。対照的に、症候性感染では BA.5 中和抗体価の増加に伴い感染リスクが明確に低下し、N 抗体価と BA.5 中和抗体価が共に高い場合に顕著な感染リスク低下が推定されました（図 2B）。

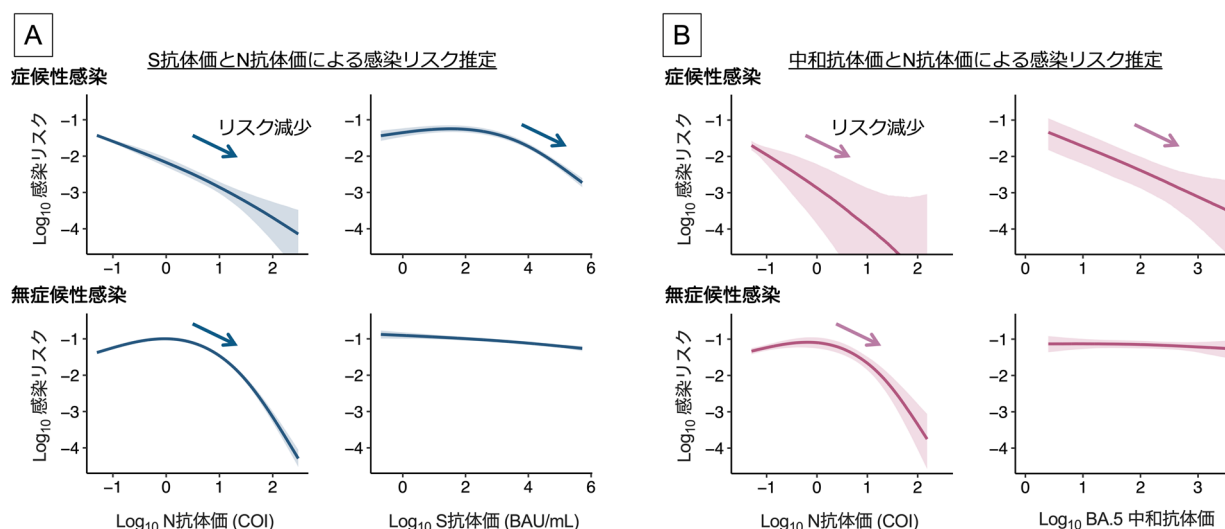


図 2 抗体価を用いた感染リスク減少の推定

(A) 血清 S 抗体価と N 抗体価を用いた症候性感染と無症状感染リスクとの相関の推定。

(B) 血清オミクロン BA.5 中和抗体価と N 抗体価を用いた症候性感染と無症状感染リスクとの相関の推定。

推定値の中央値および 95% 信用区間（リボン）が示されている。

以上のことから、オミクロン BA.5 流行期において、高い血清 N 抗体価が再感染リスクの低下と相関していることを明らかにしました。一方、ワクチンや感染によって誘導された血清 S 抗体価および血清 BA.5 中和抗体価は、特に無症候性感染防御との相関が弱いことが示されました。このことは、血清 S 抗体価、血清中和抗体価に加えて高い血清 N 抗体価が誘導されているハイブリッド免疫保有者では発症のみならず感染も防御できていることを示しています。血清 N 抗体がウイルス感染防御に関与する仕組みは未だ

不明ですが、血清 N 抗体価と相関するようなウイルス感染免疫応答に由来する粘膜抗体、T 細胞応答、その他の未知の免疫因子が、発症だけではなくウイルス感染そのものを制御可能な次世代新型コロナワクチンで誘導すべき有望なターゲットとなることを示しています。

これまでのインフルエンザウイルスや新型コロナウイルスに対するワクチン開発では発症や重症化の予防に焦点が当てられてきましたが、無症候性を含む感染そのものを防御可能な免疫があるかどうかについては不明瞭でした。今回の研究によって、ワクチンによって誘導された S 抗体や流行株に対する中和抗体価がオミクロン流行期以降においても明確に発症（症候性感染）リスクの低下には寄与している一方で、無症候性感染の防御との関連は希薄であることを血中抗体価で定量的に説明できることを明らかにしました。さらに、血清 S 抗体や血清中和抗体以外の血清 N 抗体価と相関する何らかの免疫が感染防御を担っていることも明らかにしました。この知見は、現行ワクチンと感染の組み合わせによって誘導されるハイブリッド免疫と同等の免疫を付与できる次世代ワクチン開発が、新型コロナウイルスのような呼吸器ウイルスの感染そのものを制御し、呼吸器ウイルス感染症の流行の制御に寄与する可能性を示しており、呼吸器ウイルス感染症全般における画期的なパンデミック対策の実現へつながることが期待されます。

【発表者・研究者等情報】

国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 感染病理部 部長
千葉大学大学院医学研究院 感染病態学 教授
鈴木 忠樹

国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 感染病理部 主任研究員
千葉大学大学院医学研究院 感染病態学 特任講師
宮本 翔

【論文情報】

雑誌名：Communications Medicine

題 名：Serum anti-nucleocapsid antibody correlates of protection from SARS-CoV-2 re-infection regardless of symptoms or immune history.

著者名：Sho Miyamoto, Koki Numakura, Ryo Kinoshita, Takeshi Arashiro, Hiromizu Takahashi, Hiromi Hibino, Minako Hayakawa, Takayuki Kanno, Akiko Sataka, Rena Sakamoto, Akira Ainai, Satoru Arai, Motoi Suzuki, Daisuke Yoneoka, Takaji Wakita & Tadaki Suzuki*

DOI: <https://doi.org/10.1038/s43856-025-00894-8>

URL: <https://www.nature.com/articles/s43856-025-00894-8>

【研究助成】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 JP25fk0108684 及び厚生労働行政推進調査事業補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）25HA2001 と 24HA2009 の支援により実施されました。

【用語解説など】

注 1：Correlate of Protection

Correlate of Protection (CoP) は、感染症における病原体による感染や発症、重症化のリスク減少と関連する免疫応答指標である。実験室で測定可能な免疫応答指標としては、T 細胞や B 細胞応答やサイトカイン・ケモカイン、病原体特異的 IgG や IgA、および中和抗体等が挙げられる。実際には病原体に対する高い特異度・感度、多様な施設で測定が可能な簡便で再現性の高い免疫応答指標が求められる理由から、抗体価が主要な指標となる。感染や発症防御効果などに関連する免疫マーカーである Correlate of Protection には、防御効果に因果関係や防御メカニズムがある mechanistic correlate of protection (mCoP) と明確な防御メカニズムが想定されないサロゲートマーカーである non-mechanistic correlate of protection (nCoP) に分類することが提唱されている。

注 2：中和抗体

中和抗体は一般的にウイルス粒子表面に結合することでその感染性を中和し、細胞への感染性を抑制する機能をもつ抗体を示す。測定には感染性のウイルスを使用する。この研究では、祖先株から変異が蓄積され、当時流行していたオミクロン BA.5 系統のウイルス株を使用することで、試験参加者の血中に存在する当時の流行ウイルスに対する中和抗体の量を測定している。

注 3：新型コロナウイルス粒子におけるスパイクと核タンパク質の配置と機能

新型コロナウイルス粒子は平均 120 nm 程度の直径の細胞由来脂質膜をまとった球形の粒子である。スパイク (S) が脂質膜を貫通して粒子表面に露出している。

核タンパク質 (N) は、ウイルス RNA ゲノムと結合し、ヌクレオカプシドと呼ばれる構造を形成して、ウイルス粒子内部に取り込まれている。

新型コロナウイルスは S タンパク質を介して宿主細胞のレセプター (ACE2 等) と結合して細胞に吸着することで感染する。この感染を防ぐ中和抗体の標的は主に S タンパク質を標的としていると考えられている。

注 4：S 抗体と N 抗体測定の意義

国内の現行の新型コロナワクチン抗原や mRNA ワクチンがコードしている抗原は、S タンパク質のみであり、ワクチンで誘導される液性免疫は S 抗体として検出される。一方で N 抗体は、ウイルス粒子を使わない現行のワクチン接種では誘導されず、ウイルス感染によって特異的に誘導される液性免疫の一つであるため、感染履歴の指標として国内で実施された血清疫学調査に利用されてきた。また、N 抗体の標的の核タンパク質はウイルス粒子内部にあるためにウイルス粒子表面の中和抗体の標的とはならず、中和抗体を回避するウイルスの変異は起こりにくいと考えられる。

【問い合わせ先】

《研究に関すること》

国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 感染病理部

千葉大学大学院医学研究院 感染病態学

氏名：宮本 翔

《取材に関すること》

国立健康危機管理研究機構 危機管理・運営局 広報管理部

電話：03-3202-7181

メール：press@jihs.go.jp

千葉大学広報室

電話：043-290-2018

メール: koho-press@chiba-u.jp