

新型コロナウイルス抗原定量試薬による

唾液検査の開発と空港検疫への応用

研究者： 豊嶋 崇徳 北海道大学 大学院医学研究院内科系部門
内科学分野 血液内科学教室 卓越教授

開発企業： 藤田 健 富士レビオ株式会社 代表取締役社長

(推薦者： 畠山 鎮次 北海道大学 大学院医学研究院長)



豊嶋 崇徳 氏



藤田 健 氏

1. 技術の背景

2020年1月30日、世界保健機関（WHO）は新型コロナウイルス感染症について「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（PHEIC）」を宣言した。その後、WHOは2020年3月11日に新型コロナウイルス感染症の世界的な感染拡大の状況、重症度等からパンデミック（世界的な大流行）とみなせると表明した。

この感染症の拡大を防ぐこと、並びに感染者に適切な治療を行うためには感染者を迅速に見出す検査が社会的に強く求められた。特に、国の玄関口である空港では感染が続く状況であっても感染拡大を防ぎながら多数の旅行者の往来を可能とするシステムを考案することが喫緊の課題であった。

この課題に対して、それまでこの感染症の検査で使われていた遺伝子検査（いわゆる、「PCR検査」）よりも遥かに大量処理が可能で、かつ高い感度を有する全自動測定装置を用いた「抗原定量検査」（以下、「検査」）を使用することを考えた。また、それまでの新型コロナウイルス検査では医療従事者が被験者の鼻咽頭より検体を採取することが一般的であった。しかし、

一日に数千人にも及ぶ旅行者よりこの方法で検体を採取することは、旅行者を長時間空港に留めておくことになるだけでなく、医療従事者を大きな感染リスクに晒すことになる。このことを解決するために、被験者自らが検体の採取が可能な唾液を検査に適用することを考えた。

2. 技術の概要

新型コロナウイルスは直径100nmの球状ウイルスであり、ウイルスの表面は突起の様な構造を持つSタンパク質、ウイルスの内部には遺伝子であるRNAとそれに結合するNタンパク質が存在する(図1)。このNタンパク質はウイルス粒子中に最も豊富に存在するタンパク質であり、Sタンパク質に比べ変異の発生頻度が低いことが知られている。これらのことから、Nタンパク質はウイルスを見出すための対象物質として適切であると考えられた。

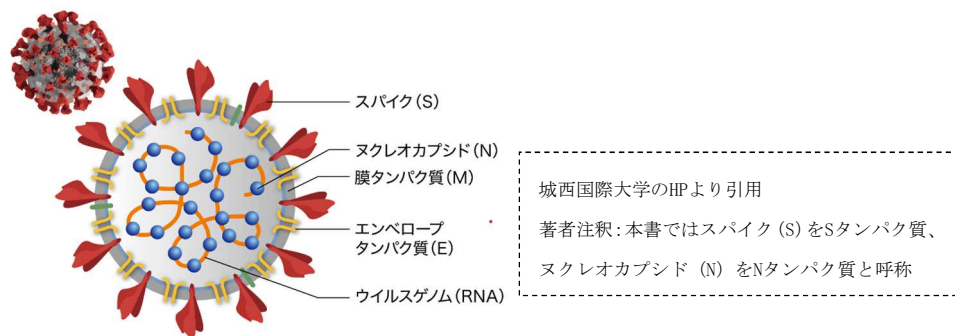


図1 新型コロナウイルスの構造

● 技術的な特長1 試薬開発について

Nタンパク質はウイルスの内部に存在するため、検査を行うためにはウイルスを壊して外に出す必要があった。また、検査の中で行われる免疫反応が生じやすい構造をこの物質が形成することが求められた。この両方の要件を満たす処理液の開発の技術的な難度は非常に高いものがあったが、これを成すに至った。

検査においては、Nタンパク質に対して結合する高い親和性を有する抗体を用いてこれを検出する。このときに用いる抗体の種類を通常よりも数多く使用することにより、効率的にウイルスを検出することが可能になっただけでなく、新型コロナウイルスより発生したいずれの変異バリエーションに対しても確実に検出可能となり、酵素免疫化学発光技術と組み合わせて新たな抗原定量用試薬を開発することができた(図2)。

本抗原定量検査用試薬を用いて唾液検体適用を確認したところ、遺伝子検査（RT-PCR）で陽性となった唾液検体の82%が陽性を示した。これは免疫クロマト法に比べて明らかに良い結果であると共に、それまで用いられた鼻咽頭検体と同等の高い感度が示された*1（表の赤枠部分）。

Test	Positive (% , 95% Confidence Interval)		
	Total (n=34)	唾液検体 (n=17)	鼻咽頭検体 (n=17)
免疫クロマト法	14 (41%, 25-59%)	4 (24%, 7-50%)	10 (59%, 33-82%)
酵素免疫化学発光法	31 (91%, 76-98%)	14 (82%, 57-96%)	17 (100%, 80-100%)

表 RT-PCR陽性の唾液・鼻咽頭検体の検査結果

*1 Yokota I, Sakurazawa, T, et al. Performance of Qualitative and Quantitative Antigen Tests for SARS-CoV-2 Using Saliva Infect. Dis. Rep. 2021, 13(3), 742-747を一部日本語訳

● 技術的な特長 2 検査のプラットフォームについて

本検査が国内外で汎用的に使用されている富士レビオの全自動測定装置の2機種、「ルミパルス®G1200」および「ルミパルス®L2400」（図3）で行われることにより、以下のことが実現した。

- ・化学発光免疫測定技術による高感度の実現
- ・測定値の信頼性を獲得
- ・検査開始約30分後に結果が得られる迅速性
- ・大量処理を実現（120テスト/時（ルミパルス®G1200使用時）、240テスト/時（ルミパルス®L2400使用時））



図2 開発した検査試薬

ルミパルスプレスト®SARS-CoV-2 Ag



図3 全自動測定装置

ルミパルス®L2400

3. 効果

我々は この唾液を適用した抗原定量検査について、国内の約 2000 例の検体を用いて有用性を確認した。この結果を海外の著名な科学雑誌に発表し*2、国内外より画期的な検査であるとの評価を得た。その後厚生労働省による薬事承認を得た後まもなく全国の空港にて検疫に採用された。空港検疫が始まった 2020 年 11 月からこれが終了した 2022 年 10 月の間に行われた空港検疫での検査数は総計 2,079,097 テストにのぼり、唯一本検査のみが一貫して使用された (図 4)。

*2 Yokota I, Shane Y P, et al. A novel strategy for SARS-CoV-2 mass screening with quantitative antigen testing of saliva: a diagnostic accuracy study Lancet Microbe 2021;2: e397-404

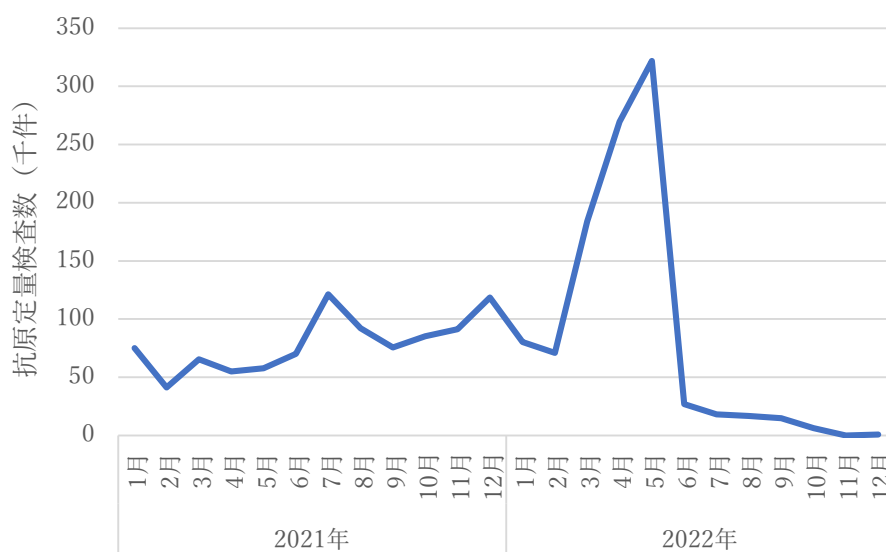


図 4 空港検疫所での月次抗原定量検査実数

※厚生労働省発表の国内における新型コロナウイルスに係わる抗原検査（検体採取）の実施の状況（検体採取日ベース）（令和 5 年 2 月 2 日集計）より作成

2020 年から 2022 年にかけて新型コロナウイルスが変異をしながら何度かの感染者数のピークが生じていた時期、医療現場では押し寄せる有症状者の感染の有無を迅速に知ることが、医療体制を維持する上で重要なこととなっていた。この検査は被検査者の自己採取が可能であるため、医療従事者の採取の手間を減らすだけでなく、医療従事者の感染リスクを低減し、このことによる医療体制の維持に貢献があった。また、緊急事態宣言がなされている間も海外との往来の門戸を開けておくことは貿易立国である日本にとって重要なことであった。この検査が全国の空港検疫の入国者に対する全数検査に使用され、パンデミックのさなか国内へのウイルスの持ち込みを防ぐ防波堤として役立った。今回の確立した技術は、他の感染症にも応用できる可能性があり、将来の感染症流行に立ち向かう手段を新たに得たものと考えている。