

東京都におけるSARS-CoV-2抗体価について（2019年12月～2023年11月）

藤原 卓士^a, 浅倉 弘幸^b, 永野 美由紀^c, 林 真輝^d, 山崎 貴子^e, 河上 麻美代^f,
鈴木 愛^f, 根岸 あかね^b, 伊藤 仁^b, 黒木 絢士郎^b, 横田 翔太^b, 小泉 美優^b,
北村 有里恵^b, 九澤 香織^b, 磯貝 まや^b, 林 志直^b, 長谷川 道弥^g, 原田 幸子^b,
熊谷 遼太^b, 糟谷 文^f, 天野 有紗^b, 矢尾板 優^b, 岡田 若菜^b, 三宅 啓文^f,
千葉 隆司^h, 鈴木 淳ⁱ, 新開 敬行^c, 田原 正一^a, 長島 真美^b, 貞升 健志^j

2020 年から世界で流行した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、日本でも感染者が述べ3,300 万人を超え、未曾有の大災害の原因となった。これに対し、今までにないスピードでワクチン開発が進められ、世界各地で積極的に接種が行われた。多くのヒトが新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）への感染とワクチン接種により、体内に抗体を保有し、その増減を調べることは感染者の割合と市民の免疫をおおよそに把握することにつながるため、血清疫学的に利用されてきた。今回、当センターに性感染症検査として搬入された血液を用いて、2019 年12 月から2023 年11 月までの期間においてSARS-CoV-2の抗ヌクレオカプシド蛋白（N）抗体価、抗スパイク蛋白（S）抗体価および中和抗体価を測定した結果、都内のCOVID-19の流行とともに抗N抗体の陽性率の上昇が見られ、ワクチン接種率の上昇と同様に抗S抗体の陽性率は上昇していた。また、抗S抗体価と中和抗体価において、対数のプロットは正の相関を持ち、月ごとの幾何平均値のプロットの概形は非常に似通っていた。定期的に抗体を測定することにより市民のもつ抗体価の全体的な傾向を観察できる可能性が示唆された。

キーワード：SARS-CoV-2, COVID-19, 抗N抗体, 抗S抗体, 中和抗体

はじめに

2019 年12 月に中国武漢で第1 例目の感染者が報告された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、瞬く間に世界中で流行を引き起こした¹⁾。日本では2020 年1 月15 日に最初の感染者が確認された後、全国へと感染が広がっていった²⁾。新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に感染した場合、体内でウイルスが増殖しウイルスの構成成分であるヌクレオカプシド（N）やスパイク（S）蛋白質などの様々な蛋白質が作られる。これらの蛋白質は抗原として認識され、免疫応答の過程で抗N抗体や抗S抗体が産生される。抗N抗体は主にSARS-CoV-2への感染によって誘導されるため、血清中の抗N抗体保有率を調べる事でSARS-CoV-2感染率の推測が可能である。一方、抗S抗体はSARS-CoV-2への感染以外にもワクチン接種によっても誘導される³⁾。日本では、主にmRNAタイプのSARS-CoV-2ワクチンが接種されており、体内でmRNAによりS蛋白質が作られることで、抗S抗体が産生される⁴⁾。このため、抗S抗体の陽性率から、ワクチンの接種率の推察が

なされるようになった。また特定の蛋白質の活性を中和しウイルスの感染を抑える力を表す指標として中和抗体価がある。ウイルス分野においては、血清をウイルスや疑似のスパイク蛋白と反応させた後に、細胞や試薬を用いてウイルスの感染力や疑似のスパイク蛋白に結合した抗体そのものの量を測定する事で中和抗体価を測定することが可能である。抗S抗体価と中和抗体価はSARS-CoV-2に対する免疫量を推定する指標として用いられている。以上の点から、東京都内におけるSARS-CoV-2に対する抗体価を把握する事は血清疫学的な観点から意義があると考えられる。

今回、2019 年12 月から2023 年11 月に東京都健康安全研究センターに搬入され、性感染症検査陰性となった検体を用いて、SARS-CoV-2の抗N抗体価、抗S抗体価および中和抗体価の測定を行い、その結果を比較したので報告する。

-
- ^a 東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科
 - ^b 東京都健康安全研究センター微生物部ウイルス研究科
 - ^c 東京都健康安全研究センター精度管理室
 - ^d 東京都健康安全研究センター食品化学部食品添加物研究科
 - ^e 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部医薬品研究科
 - ^f 東京都健康安全研究センター微生物部食品微生物研究科
 - ^g 東京都健康安全研究センター企画調整部疫学情報担当課
 - ^h 東京都健康安全研究センター企画調整部健康危機管理情報課
 - ⁱ 東京都健康安全研究センター微生物部病原細菌研究科
 - ^j 東京都健康安全研究センター微生物部

実験方法

1. 供試材料

2019 年12 月から2023 年11 月に当センターに搬入され、性感染症検査陰性となった血清を用いた。検査の日付による偏りが生じない様、検査日毎に6-8 検体を抜き出し、搬入月2019 年12 月分100 検体、2020 年1 月以降は隔月ごとに各200 検体（ただし、2020 年5 月分は700 検体）の合計5400 検体を対象とした。検体の属性は、男性が約75 %、女性が約25 %であり、年齢は16 歳から78 歳で、20 歳代・30 歳代が全体の68.3 %を占めていた。

（倫理的配慮：東京都健康安全研究センター倫理委員会にて承認されている、3健研健381号）

2. 測定方法

1) SARS-CoV-2抗N抗体価および抗S抗体価の測定

SARS-CoV-2抗N抗体価はSARS-CoV-2 IgG試薬（Abbott社）を、SARS-CoV-2抗S抗体価はSARS-CoV-2 IgGII Quant試薬（Abbott社）を用いて、ARCHITECTアナライザーi1000SR（Abbott社）により測定した。添付文書に従い、抗N抗体価は1.4 Index未満を陰性、1.4 Index以上を陽性に、抗S抗体価は50.0 AU/mL未満を陰性、50.0 AU/mL以上を陽性とした。なお抗N抗体は2019 年12 月から2023 年11 月の期間を、抗S抗体価は2021 年1 月から2023 年11 月の期間について測定を行った。

2) SARS-CoV-2中和抗体価の測定

2021 年11 月から2023 年11 月分の検体を対象にSARS-CoV-2中和抗体価を測定した。隔月毎の200 検体を抗N抗体価および抗S抗体価をもとに値の小さい順に並べ、5 つおきを選び、1 月あたり計40 検体を対象とした。

初めに5 倍希釈し最終的に160 倍となるように2 倍段階希釈した検体の希釈系列を96 wellプレートに作製した。そこにSARS-CoV-2（WK-521株）の力価が 2.0×10^3 TCID₅₀/mLとなるように調整したウイルス液を加え、37 °C、5 %CO₂条件のインキュベーター内で1 時間静置した。巻き込み法にて行うため、 1.0×10^5 個/mlの濃度に調整したVeroE6/TMPRSS2細胞液を加え、インキュベーター内で5 日間培養した。顕微鏡にて細胞変性効果の抑制がみられた最高希釈倍数を中和抗体価とし、抗体価5 倍以上を抗体陽性として血清中の中和抗体価を求めた。全ての測定は1 検体あたり2 回ずつ行い、抗体価が一致しない場合は低い方を採用した。

3) SARS-CoV-2抗体価の評価方法

抗体価は対数正規分布し、その平均として幾何平均が一般的に用いられる⁵⁾。正の数の集合 $a_1, a_2, \dots, a_n$ の幾何平均値 G は以下の式で表される。

$$G = \sqrt[n]{a_1 a_2 \cdots a_n}$$

今回測定を行った内、2021 年11 月から2023 年11 月の期

間における抗S抗体価と中和抗体価について、月毎の幾何平均値を算出し、値の変化を比較した。

結果及び考察

1. 都における抗N抗体の陽性率

抗N抗体の陽性率の測定結果を図1に示した。日本では2020 年1 月15 日に国内で初めてCOVID-19の感染者が確認されており、2019 年12 月頃の都内には抗N抗体の陽性者は多くなかったと考えられた。同月の100 人分の血清を測定したが、抗N抗体の陽性者は確認されなかった。

抗N抗体の陽性率は2021 年の5 月に5.0 %、2022 年3 月に10.0 %、同年9 月に20.0 %を超え、2023 年9 月には36.0 %、11 月には25.0 %を示し、時間の経過に伴い徐々に上昇していた。図1に比較のために厚労省が同時期に行った都内での抗体保有割合実態検査の結果⁶⁾をプロットしたところ、同程度の陽性率であった。今回、限られた検体数での測定であったが、検査済の血液検体を用いた抗体保有状況の把握が可能であることが示された。

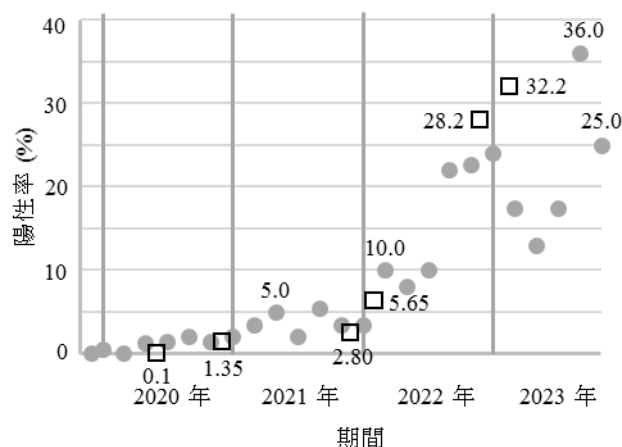


図1. 都内におけるSARS-CoV-2抗N抗体陽性率の推移
(2019 年12 月から2023 年11 月)

●：都内陽性率

□：厚労省抗体保有割合実態調査⁶⁾による陽性率

2. 都内における抗S抗体の陽性率

「1. 都内における抗N抗体の陽性率」で用いた検体について抗S抗体を測定し、その陽性率の測定結果を図2に示した。前述のように抗S抗体の抗体価はSARS-CoV-2への感染とワクチン接種により上昇する。測定を開始した2021 年の1 月および3 月においては、抗S抗体の陽性率は5.0-5.5 %と非常に低かったが、同年5 月以降の検体の陽性率は5 月が9.0 %、7 月が31.0 %、9 月が72.5 %と急激に上昇し、同年の11 月に89.0 %を示した。その後は、そのまま測定期間の終点である2023 年の11 月まで90 %前後の高い値を維持し続けた。

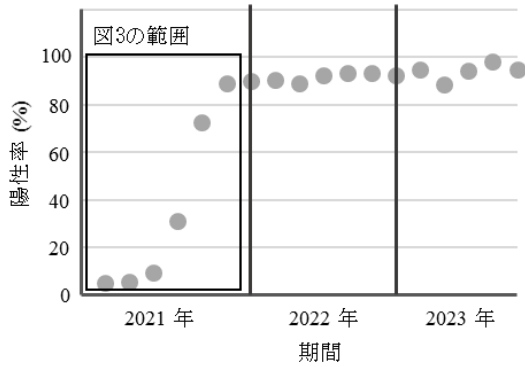


図2. 2021 から2023 年間の都内における SARS-CoV-2抗S抗体の陽性率の推移

2021 年の1 月から11 月の抗S抗体と日本全体および東京都におけるワクチン接種率^{7,8)}のプロットを図3に示した。日本では2021 年2 月17 日から医療従事者を、同年4 月12 日から高齢者を対象としたワクチン接種が開始された。今回測定した抗S抗体の陽性率と、日本全体および東京都におけるワクチン接種率の上昇の仕方は似通っていた。2021 年における抗N抗体の陽性率は最大でも5 %前後であり(図1)，図3に示す期間中の抗S抗体の陽性率の上昇はワクチン接種による影響が大きいと考えられた。

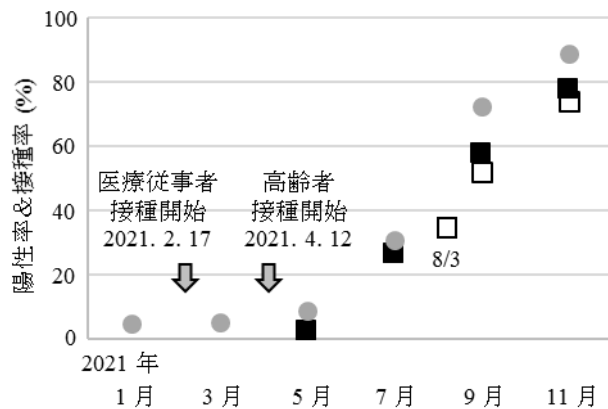


図3. 都内におけるSARS-CoV-2抗S抗体の陽性率と東京都および日本全体のワクチン接種率の比較 (検体採取期間は図2における枠線内)

- : 都内陽性率
- : 日本全体のワクチン接種率
- : 都内ワクチン接種率

3. 抗S抗体価と中和抗体価の相関について

測定した中和抗体価を縦軸に、抗S抗体価を横軸に取りプロットした結果を図4に示した。中和抗体価の測定の起点である2021 年11 月から2022 年3 月までの期間では、抗S抗体価も中和抗体価も低く、図の原点付近に多くの値が集中した。以降の期間においては両抗体価とも値が上昇し、抗S抗体価については20,000 AU/mLから測定値の上限である40,000 AU/mLの範囲に値が多くなり、中和抗体価

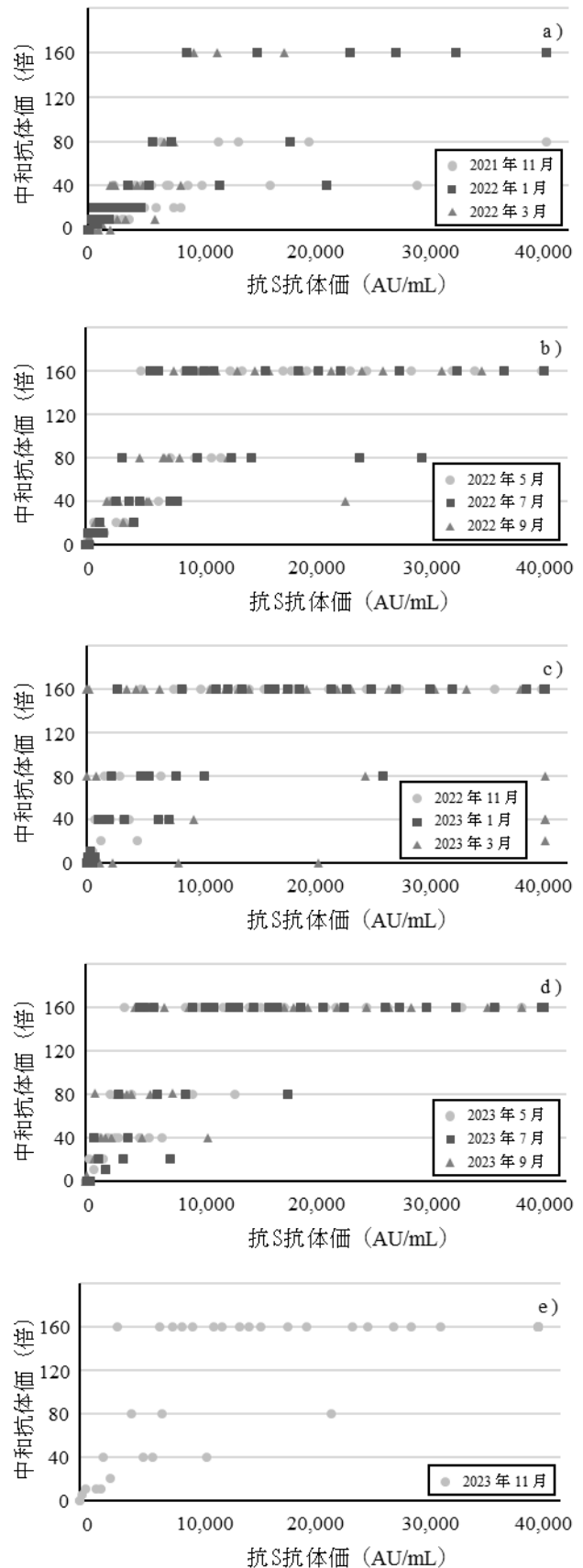


図4. 抗S抗体価と中和抗体価の関連性

- a) 2021 年11 月, 2022 年1 月, 3 月, b) 2022 年5 月, 7 月, 9 月, c) 2022 年11 月, 2023 年1 月, 3 月, d) 2023 年5 月, 7 月, 9 月, e) 2023 年11 月

については160 倍が最頻値となった。

抗S抗体価および中和抗体価についてそれぞれ対数をとって、プロットした結果を図5に示した。抗S抗体価と中和抗体価は正の相関を示すことが知られている⁹⁾。今回測定した520 検体はセンターに搬入された性感染症検査の検体であり互に関係性の浅い集団と考えられるが、これらの集団においても正の相関が見られた。

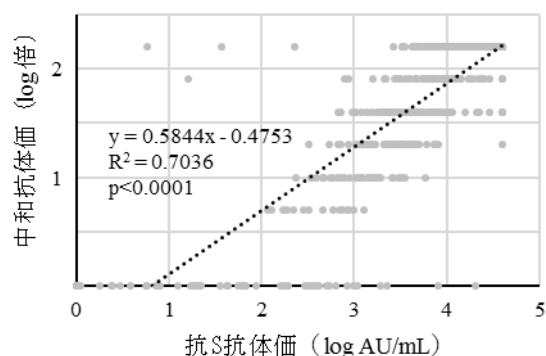


図5. 抗S抗体価および中和抗体価の対数プロット

次に抗S抗体価および中和抗体価についてその月毎の幾何平均値をとって、プロットした(図6)。抗S抗体価と中和抗体価のグラフの概形はほとんどの期間で非常に似通っていた。しかし、2023 年3 月から7 月の期間(期間A)については、中和抗体価のグラフの概形が抗S抗体価のそれとやや乖離していた。図6での期間Aはワクチンの5 回目接種が継続的に行われ、2023 年5 月8 日から6 回目接種が開始された時期にあたる。新型コロナワクチンの接種状況に関するオープンデータ¹⁰⁾にある1 日当たりのワクチン接種者数をみると、2023 年1 月は226,648 人、2 月は81,000 人、3 月は32,184 人、4 月は10,932 人と6 回目ワクチン接種開始が控えていたこともあり、接種者数が減少し、5 月1 日から5 月7 日では平均5,043 人であった。接種間隔の時間経過による抗体減衰に加え、ワクチン接種者の減少により、期間Aの検査対象者全体で抗S抗体価および中和抗体価が下がっていた可能性が示唆された。

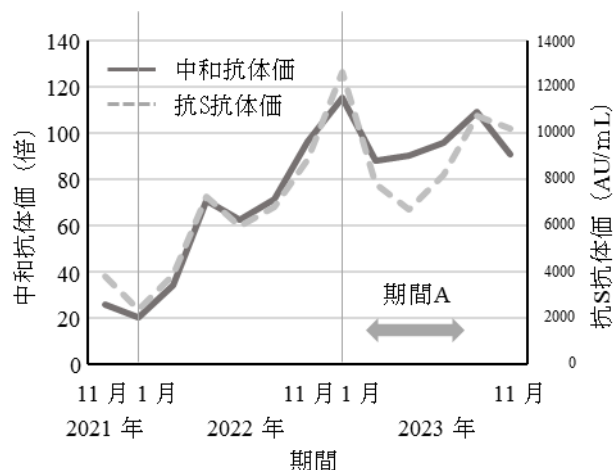


図6. 抗S抗体価および中和抗体価の比較(幾何平均抗体価)

また、抗S抗体価と中和抗体価はワクチン接種後時間の経過とともにどちらも減衰していくが、その減衰率は抗S抗体価よりも中和抗体価の方が緩やかであると報告されている^{11, 12)}。図5の期間Aに見られた二つのプロットの乖離は、これらの抗体価の減少率の差によるものと考えられた。今回の結果は、上記の報告のように同一の個人ないし集団から得た検体を経時的に測定したのではなく、異なった集団から隔月毎に検出された抗体価の平均値であるが、期間Aの近辺が追加接種によるブースターがかかりにくい時期であったことを考慮すると、本事例においても上記の報告と同様に抗S抗体よりも中和抗体の減衰が緩やかであった可能性が示された。

以上の点から、隔月あたり200 件の抗体を測定することにより市民のもつ抗体価の全体的な傾向を観察できる可能性が示唆された。

ま と め

2019 年12 月から2023 年11 月の期間に当センターに搬入された、性感染症検体のうち陰性の血清を用いて、抗SおよびN抗体価を測定しその内から一部の血清の中和抗体価を測定した。都において時間の経過とともにCOVID-19 が流行したこと、ワクチン接種により都民の抗体価が上昇したことが抗体価の測定結果から確認された。抗S抗体価と中和抗体価の対数プロットは正の相関を示し、それらの幾何平均値のプロットの概形は似通っていた。定期的に抗体を測定することにより市民のもつ抗体価の全体的な傾向を観察できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 杉下由行, 渡邊愛可, 関なおみ, 他: 病原微生物検出情報, **41**, 146-147, 2020.
- 2) 国立感染症研究所感染症疫学センター: 病原微生物検出情報, **41**, 143-144, 2020.
- 3) 新城雄士, 鈴木忠樹, 菅野隆行, 他: 病原微生物検出情報, **43**, 18-20, 2022.
- 4) Iinuma, Y: *Jpn J Thromb Hemost*, **34**, 363-368, 2023.
- 5) 滝沢隆安, 獣医科学と統計利用, **2**, 15-20, 1978.
- 6) 厚生労働省: 新型コロナウイルス感染症に関する抗体保有状況調査について
(第一回: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001018624.pdf>, 第二回: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001077153.pdf>, 第三回: <https://www.mhlw.go.jp/content/001109157.pdf>, 第四回: <https://www.mhlw.go.jp/content/001146876.pdf>, 第五回: <https://www.mhlw.go.jp/content/001166670.pdf>, 第六回: <https://www.mhlw.go.jp/content/001187528.pdf>)

- (2024 年6 月15 日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 7) 首相官邸：新型コロナワクチンについて,
<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>
1 (2024 年6 月15 日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 8) 東京都保健医療局：ワクチン接種実績 (1・2 回目接種)
https://www.hokeniryo.metro.tokyo.lg.jp/kansen/coronavaccine/1st_and_2nd_results.html (2024 年 6 月 15 日現在. なお本 URL は変更または抹消の可能性はある)
- 9) 国立感染症研究所感染症疫学センター：2022 年度新型コロナウイルス感染症に対する血清疫学調査報告
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001146458.pdf>
(2024 年 6 月 15 日現在. なお本 URL は変更または抹消の可能性はある)
- 10) 厚生労働省：新型コロナワクチンの接種回数について (令和 6 年 4 月 1 日公表)
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekaku-kansenshou/yobou-sesshu/syukeihou_00002.html (2024 年6 月15 日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 11) Months.Einav G Levin, Yaniv Lustig, Carmit Cohen, et al. : Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6, The New England journal of medicine, 2021 Oct 06.
- 12) Kato. H, Miyakawa. K, Ohtake. N, et al.: *Vaccine*, **40**, 2652–2655, 2022.

Antibody Titers for SARS-CoV-2 in Tokyo (December 2019 to November 2023)

Takushi FUJIWARA^a, Hiroyuki ASAKURA^a, Miyuki NAGANO^a, Masaki HAYASHI^a, Takako YAMAZAKI^a,
Mamiyo KAWAKAMI^a, Ai SUZUKI^a, Akane NEGISHI^a, Hitoshi ITO^a, Kenshiro KUROI^a, Shota YOKOTA^a,
Miyu KOIZUMI^a, Yurie KITAMURA^a, Kaori KUZAWA^a, Maya ISOGAI^a, Yukinao HAYASHI^a, Michiya HASEGAWA^a,
Sachiko HARADA^a, Ryota KUMAGAI^a, Fumi KASUYA^a, Arisa AMANO^a, Yuu YAOITA^a, Wakaba OKADA^a,
Hirofumi MIYAKE^a, Takashi CHIBA^a, Jun SUZUKI^a, Takayuki SHINKAI^a, Shouichi TAHARA^a, Mami NAGASHIMA^a,
and Kenji SADAMASU^a

Since December 2019, coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread from China to the rest of the world, which became a global pandemic. In Japan, the total number of infected people has exceeded 33 million. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccines have been developed at an unprecedented speed and have been administered worldwide. Many people have acquired SARS-CoV-2 antibodies through infection or vaccination. Examining changes in antigen titers is useful as sero-epidemiology, for a better understanding of the proportion of infected people and the immunity of citizens. From December 2019 to November 2023, anti-N, anti-S, and neutralizing antibody titers in the blood were monitored and delivered to our center for sexually transmitted disease testing. In Tokyo, Japan, the positivity rate of anti-N antibodies increased with the spread of COVID-19, and the positivity rate of anti-S antibodies increased with increased vaccination rate. A positive correlation was observed between anti-S antibody titers and neutralizing antibody titers on a logarithmic scale.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, anti-N antibody, anti-S antibody, neutralizing antibody

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan