

<特集「COVID-19 パンデミック発生期の教訓と次世代への提言②」>

## 感染制御・検査医学教室における COVID-19 対応の軌跡と科学的知見の創出

貫井 陽子\*, 山本 千恵, 稲葉 亨

京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態感染制御・検査医学

### New Research Findings and the Trajectory of the Department of Infection Control and Laboratory Medicine's COVID-19 Response

Yoko Nukui, Chie Yamamoto and Tohru Inaba

*Department of Infection Control and Laboratory Medicine,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行開始から約5年が経過した。当初は有効な治療や予防法も不明な未知の感染症であったが、抗ウイルス薬・中和抗体薬・免疫調整薬をはじめとした治療薬やワクチン開発が目覚ましいスピードで進み、患者のマネージメントも適切に行えるレベルに到達した。

我々、感染制御・検査医学教室は流行初期より COVID-19 診療、検査、感染制御の最前線で患者・職員を守るべく対応してきた。本稿ではこれまでの軌跡を振り返るとともに、I型インターフェロンを中心とした重症化メカニズムの解明、新規バイオマーカーの解析、免疫不全者における抗ウイルス薬耐性獲得機序の解明など、我々が見出した COVID-19 に関する科学的知見について概説する。

COVID-19 のパンデミックで得られた知見・経験を今後の新興・再興感染症の対応へと役立てることが大切である。特に感染症・危機管理分野の人材育成、遺伝子検査機器の活用及び研究基盤の確立が重要と考える。

**キーワード**：新型コロナウイルス感染症、遺伝子検査、I型インターフェロン、免疫不全患者への対応、新興・再興感染症。

#### Abstract

Approximately five years have passed since the start of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. COVID-19 was at that time a novel infectious disease for which treatment and prevention methods were not established. The development of vaccines and therapeutic agents, such as antiviral drugs, neutralizing antibodies, and immunomodulators, has progressed rapidly to a point now where patients can be managed appropriately.

Since the early stages of the spread of COVID-19, the Department of Infection Control and Laboratory Medicine has been working at the forefront of medical care, testing, and infection control to

令和7年1月21日受付 令和7年1月22日受理

\*連絡先 貫井陽子 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

y-nukui@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.134.01.9

protect patients and medical staff. In this paper, we review our achievements and outline the ground-breaking research we have conducted on COVID-19, including the elucidation of a mechanism of severe illness centered on type I interferons, the discovery of new biomarkers, and the elucidation of the mechanism of viral acquisition of drug resistance in immunocompromised patients.

It is important to apply knowledge and experience gained during the COVID-19 pandemic to enhance future responses to emerging and re-emerging infectious diseases. It is particularly important to develop human resources in the fields of infectious diseases and crisis management, utilize genetic testing equipment, and establish a research base.

**Key Words:** COVID-19, Genetic testing, Type I interferon, Response in immunodeficient patients, Emerging and reemerging infectious diseases.

## はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行初期から感染制御・検査医学教室及び感染症科は京都府唯一の第一種感染症指定医療機関として積極的な感染症診療、感染制御・検査体制の構築、臨床研究による新しい知見の創出に総力を挙げて取り組み、貢献してきた。感染症診療については本特集 12 月号で感染症科・呼吸器内科兼任の山本千恵医師が執筆されているため、本稿においては主に遺伝子検査体制の確立・感染制御体制の構築及び当教室の COVID-19 研究について概説する。また今回の COVID-19 から見えてきた課題及び今後の新興・再興感染症対応へ必要な備えについて述べる。

### SARS-CoV-2 遺伝子検査体制の構築

2020 年 1 月に中国武漢で COVID-19 が発生したとの報を受け、感染病態学教室と当院臨床検査部で連携し、学内における SARS-CoV-2 遺伝子検査体制を構築し、PCR 検査を 3 月から開始した。当初は試薬の供給制限などもあり、一日に実施可能な検査数は限られていたが、徐々に検査体制を強化し、8 月からは当直帯での検査を開始し、9 月からは入院前 PCR を院内検体採取室にて集約的に採取することとした。また同月、本学創薬医学特任教授・創薬センター長の酒井敏行先生のご厚意により臨床検査部に RNA 抽出から PCR 検査まで自動化可能な cobas®6800 システムを寄贈していただき、

検査実施件数が飛躍的に向上した。10 月からは京都府からの依頼で行政検査の一部を、また他大学の学生に対する検査受託も開始した。このように本学では基礎系・臨床系教室が有機的に連携することにより、早期から遺伝子検査を学内で開始し、また京都府全体の検査・診断体制の発展にも貢献した。最盛期には一日に 300 検体の PCR 検査を実施し、患者の早期診断・治療及び院内でのクラスター拡大防止や感染対策の向上にも大きく寄与した。

### COVID-19 感染制御体制の構築 およびシステム化

私は COVID-19 流行が本格化した第 6 波（2022 年 1 月）より、本学に着任したが、感染制御体制のシステム化に注力した。2022 年 1 月 26 日より病院職員や臨床実習中の医学科学生・看護学科学学生を対象とした PCR 検査を「かがわ検体採取所」に一元化した運用を開始し、検査体制の効率化を図った。これらの職員・学生の検査実施状況を図 1 に示す。第 6 波以降のオミクロン株流行初期において、有症状の職員や濃厚接触者に対する院内での速やかな PCR 検査の実施は院内クラスター発生防止に有益であった。また図 2 に示すように入院中の発熱・上気道症状患者に対する感染症診療・感染対策フローチャートなどを各種作成し、いつでも・誰でも適切な診療・感染対策が実施可能な体制を構築した。

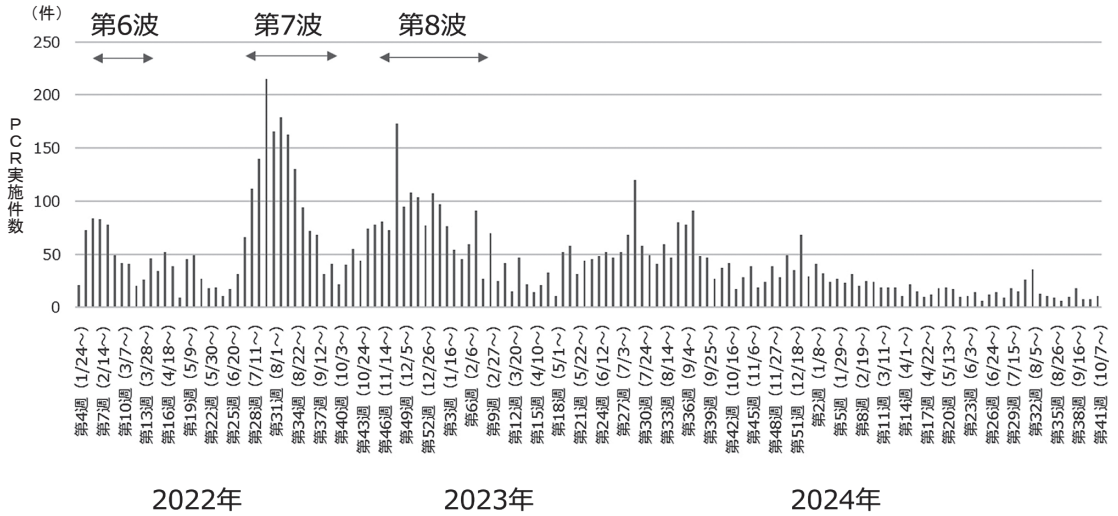
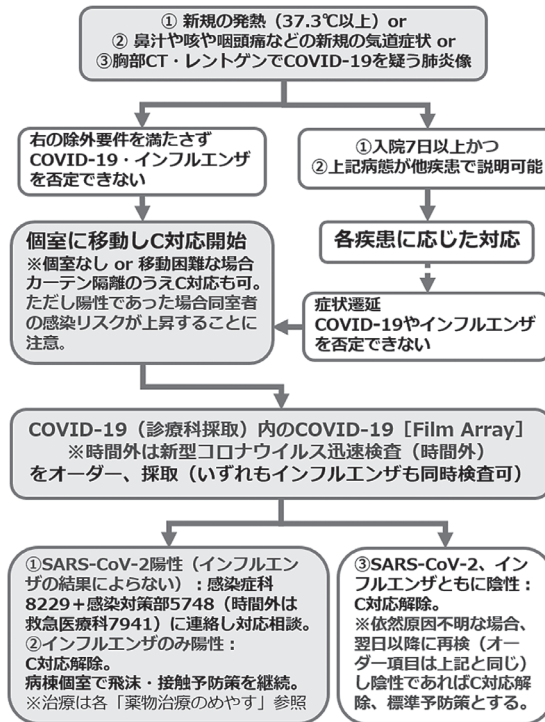


図1 職員・臨床実習学生を対象とした週別院内 PCR 検査実施件数



感染症科・感染対策部 2024年4月25日 改訂第2版

図2 当院における入院患者の発熱・気道症状の対応フローチャート

C対応とはガウン、マスク、手袋着用などのコロナ対応を指す。

## COVID-19 研究の推進

我々は COVID-19 診療・感染制御・検査体制の迅速な構築を行う一方で、アカデミアとして COVID-19 に関する臨床研究も積極的に進め、国内外の多施設共同研究にも積極的に参画し、科学的知見の創出に務めた。

### 1. COVID-19 重症化機構の解明

COVID-19 の重症化メカニズムとして注目されているのが、サイトカインストームの存在である。サイトカインストームの原因についての全容は解明されていないが、その原因の一つとして、抗ウイルス作用の中心的サイトカインであり、自然免疫系の細胞が主に産生する I 型インターフェロン (IFN) 及び III 型 IFN の応答不全が関与している可能性が報告されている<sup>1)</sup>。I 型 IFN 応答が不十分になる理由として、先天的に I 型 IFN 応答に重要な遺伝子の異常がある可能性が示唆されている。また遺伝学的要因以外にも、抗 I 型 IFN 抗体の存在が SARS-

CoV-2 感染時の IFN 応答を減弱させ、重症化の要因になっている可能性もあり、我々と広島大学で国内 COVID-19 患者での解析を実施した。図 3 に示すように COVID-19 重症例では I 型 IFN に対する中和自己抗体が高率に検出されることが明らかとなった<sup>2)</sup>。また、多施設国際共同研究の結果、特に 70 歳以上の高齢男性において I 型 IFN に対する自己抗体が高率に検出され、COVID-19 死亡率との相関関係があること<sup>3)4)</sup>、また小児においても COVID-19 の重症化と I 型 IFN- $\alpha$  2 自己抗体保有率との間に強い相関関係があることが示された<sup>5)</sup>。これらの自己抗体は重症化マーカーとしての活用や新たな治療標的への可能性が示唆され、現在臨床応用が検討されている。

### 2. COVID-19 検査・診断・感染制御分野における科学的知見

我々は、COVID-19 に関する新たなバイオマーカーの探索のため、特に可溶性 CD14 サブタイプと呼ばれるプレセプシン (P-SEP) と血

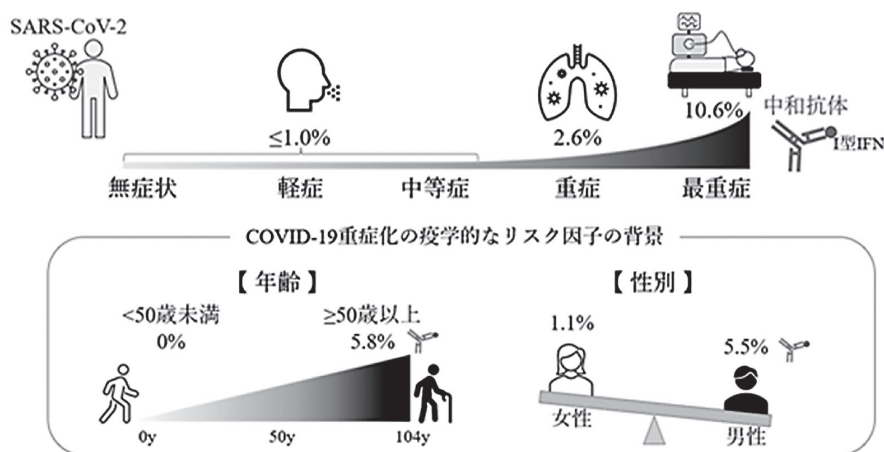


図 3 本邦における COVID-19 症例の I 型インターフェロン中和抗体陽性率

COVID-19 最重症例では、中和抗体の保有率が高い (最重症例 10.6%、重症例 2.6%、中等症以下 1% 以下)。さらに、高齢・男性で中和抗体の保有率が高くなる傾向を認めた (文献 2)。

※本研究における重症度の定義

最重症例：重症度が高く、集中治療室で全身的な管理が必要な症例

重症例：肺炎があり、酸素投与が必要な症例

中等症例：肺炎はあるが、酸素投与が不要な症例

軽症例：症状はあるが、肺炎のない症例

無症状例：症状のない症例

管内皮細胞の表面に発現する膜結合型糖蛋白質であるトロンボモジュリン (TM) に着目し検討を行った。P-SEP は免疫細胞の表面に存在する受容体で細菌由来のリポ多糖や病原体のパターンを認識し、細菌感染や敗血症の早期診断マーカーとして現在活用されている。今回 183 名の COVID-19 患者を対象とし、重症度別に血清中 P-SEP 及び TM 濃度を測定した。図 4 に示すように P-SEP と TM の濃度は、重症度が增加するほど有意に高い値を示し、死亡群では TM の濃度が生存群に比べて有意に高いことが明らかになった<sup>6)</sup>。P-SEP と TM は COVID-19 患者の重症度および死亡の予測に有用なバイオマーカーであり、治療戦略に寄与する可能性が示唆された。

また、COVID-19 患者における代謝異常の経時的变化をメタボロミクス解析したところ、感染超急性期から急性期にかけては、糖・脂肪酸・アミノ酸代謝に関連するエネルギー産生が死亡群で顕著に亢進しており、慢性期ではスフィンゴ脂質やタウリン、トリプトファン代謝異常が顕著であることが明らかとなった。またドーパミンやアラキドン酸代謝などの代謝経路は全病期を通して持続的に異常が認められ、COVID-19 の重症度や予後と強く関連していることが示された<sup>7)</sup>。

その他、SARS-CoV-2 に対する IgG/IgM 抗

体の測定を流行早期から実施し、免疫クロマト法による測定の有用性<sup>8)</sup>や日本人コホートにおける抗体陽性率などを明らかにした<sup>9)</sup>。SARS-CoV-2 に関する遺伝子検査領域では、各流行株と鼻咽腔検体のウイルス量、また重症度の関連についての解析<sup>10-13)</sup>や、入院前 PCR 検査の有用性についての解析<sup>14)</sup>を行い、検査・診断・感染制御分野の研究も推進した。

### 3. COVID-19 感染症学分野における科学的知見

当院では、固形臓器移植後や悪性腫瘍に対して化学療法中の重症 COVID-19 症例の入院診療を積極的に行ってきた。免疫不全者における COVID-19 の特徴として① mRNA ワクチンの効果が、非免疫不全者と比較した場合に低く、ワクチンへの反応が十分ではない②免疫不全者では COVID-19 の重症化リスクが増加し、COVID-19 罹患後長期間にわたり、肺炎や呼吸不全の増悪を繰り返す場合がある③免疫不全者が COVID-19 に罹患すると、感染性ウイルスが患者から長期間排出されることが知られており<sup>15)</sup>、治療や感染制御に難渋するケースが多い。我々は SARS-CoV-2 感染前に抗 CD20 モノクローナル抗体治療を受けた濾胞性リンパ腫患者における mRNA ワクチン接種による免疫効果を評価する際には、抗 S 抗体のみの評価では不十分であり、より複合的な抗体による評価が

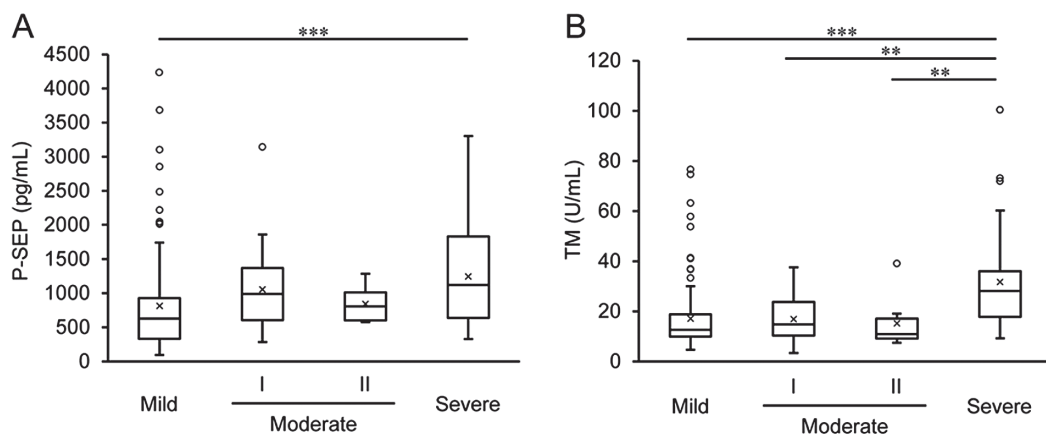


図 4 COVID-19 重症度別血清プレセプシン (P-SEP)、トロンボモジュリン (TM) レベル (文献 6)

必要であることを報告した<sup>16)</sup>。また感染病態学教室と連携し、高度免疫不全を合併した COVID-19 患者における抗ウイルス薬・中和抗体薬へ

の薬剤耐性化・変異獲得に関する解析を行い<sup>17)18)</sup>、変異モニタリングの必要性や最適な治療法選択に寄与する重要な知見を創出した(図5)。

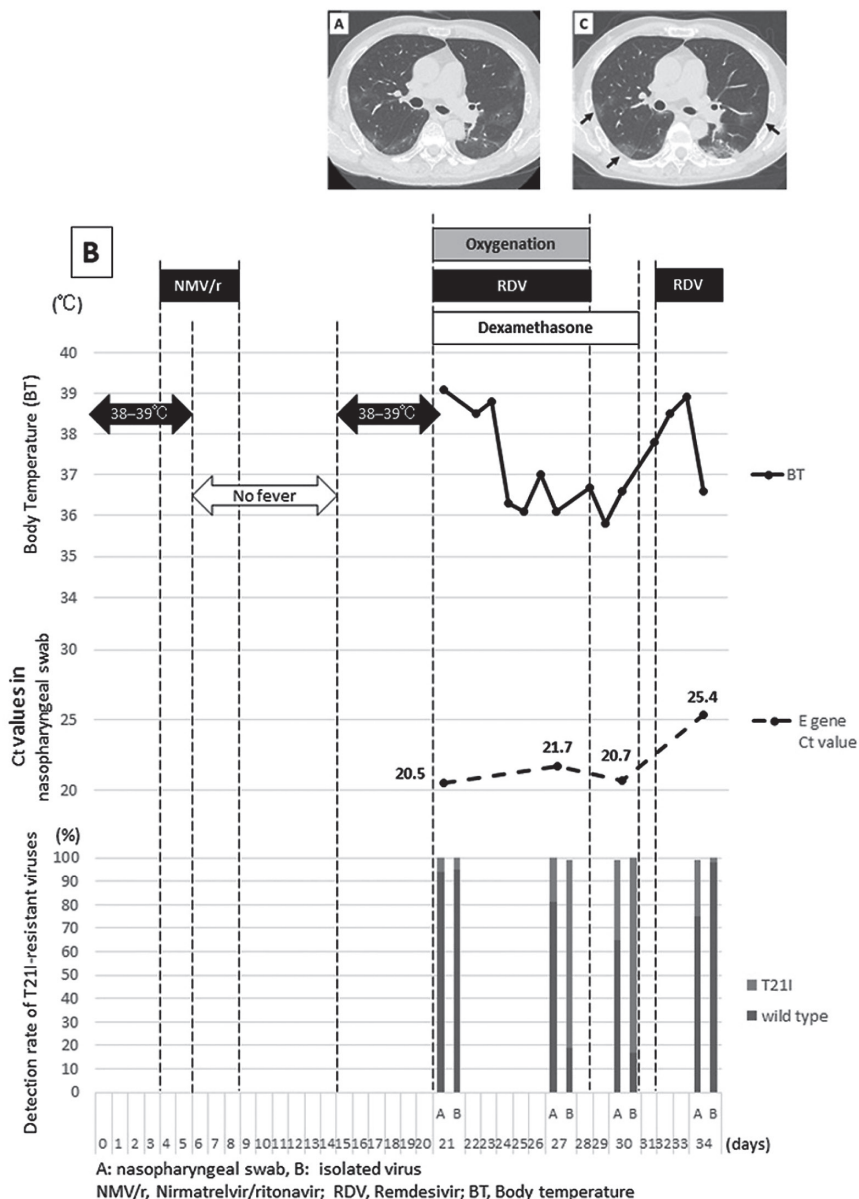


図5 血液悪性腫瘍患者における COVID-19 経過と SARS-CoV-2 ウイルス動態 (文献 17) SARS-CoV-2 罹患後、5 日間ニルマトレルビル/リトナビル (NMV/r) を投与した。発症 15 日後に発熱と呼吸困難で再燃し、レムデシビル (RDV) を投与したが、31 日後に再々燃し、RDV を再投与した。鼻咽腔スワブからの分離ウイルスの解析では 3C 様プロテアーゼ変異 (T21I; C10116T) を有するウイルスが出現し、抗ウイルス薬の選択圧が寄与した可能性が示唆された。

## COVID-19 パンデミックから見えた 診療・検査・研究の課題

今回の COVID-19 パンデミックでは患者集計・報告システムのデジタル化の遅れ、医療提供体制の脆弱性、保健所への業務集中、ワクチン・治療薬開発の遅れ、ヘルスリテラシーの問題など様々な課題が日本全体として浮き彫りとなった。また、多くの病院で感染症専門医が不足しており（図 6 参照、京都府全体の感染症専門医数は現時点で 46 名）、他診療科による応援支援体制が必要であった。2024 年 11 月現在、日本感染症学会の会員数は 10,825 名であるが感染症専門医数は 1,765 名と他学会と比し、専門医数は少なく、会員数に占める専門医取得率も低値である（日本感染症学会；16.3%，日本消化器病学会；61.1%）。また、図 6 に示したように専門医の多くは東京に集中しており地域における偏在も顕著である。感染症学は他の臨床医学と比し、比較的新しく発展した学問であることも影響しているが、今後の新興・再興感染症診療を円滑に進め、他疾患診療と両立させるためには感染症専門医の育成が急務である。

検査分野においては、パンデミックを契機として、遺伝子検査機器の導入が診療所・病院などで急速に進んだ。今後これらの機器を他感染症診断に積極的に活用することが国内全体としての課題である。また、COVID-19 の診療・感染対策において PCR 検査の経時的な測定値を確認する必要があるが、当院を含む多くの施設では Ct 値を使用しており、これらの値は使用する試薬・装置で異なるため施設間比較が困

難である。よって今後は国際標準化された国際単位を導入し、診療・研究に活用することが重要である。また研究面においては、パンデミックにおける基盤研究を全学で進めていくにあたり、適切な患者検体の保存・管理が重要な業務であったが、当教室や検査部スタッフへ多大な負担が生じた。次回パンデミックの際には、より迅速な研究体制構築のため、これらの業務への大学としての支援も必要であろう。

### 今後の新興・再興感染症への備え

ポストコロナにおいてインバウンドが再増加し、また今年開催予定の大阪・関西万博でのマスクギャザリングに伴い、新興・再興感染症のリスクが高まっている。2023 年 9 月に内閣感染症危機管理統括庁が創設され、国全体としての感染症対応指揮系統が確立された。また今後は国民に対する正しい感染症・対策の啓蒙に関してリスクコミュニケーションの専門家の参画も重要である。

今後の感染症・公衆衛生・リスク管理の人材育成のため、我々は今年度より KPUM 感染症ベーシックセミナーを開講した。本学からは今年度 1 名、次年度以降複数名が感染症専門医を取得予定であり、京都府や日本の感染症領域のリーダーを今後も精力的に育成し、地域に還元していく。また感染症診療においては、出血熱などの新興感染症を念頭においた感染症対応訓練を地域の医療機関や行政と連携し、継続的に実施することも重要である。検査領域においては全ゲノム解析などを積極的に実施し、さらなる知見の創出に尽力する。

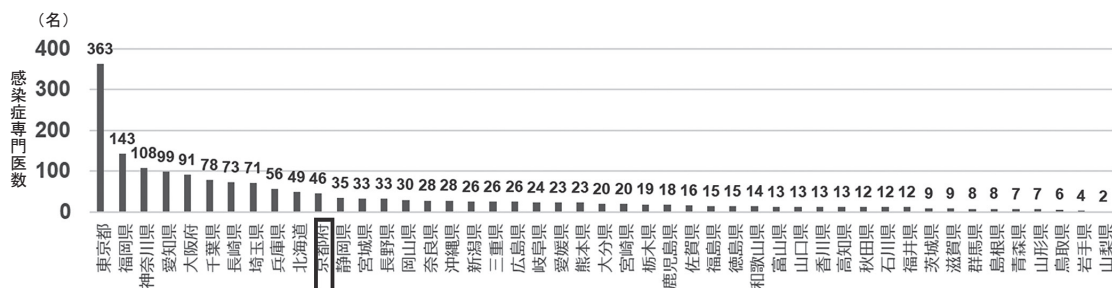


図 6 都道府県別感染症専門医数

今回のパンデミックを通しての最大の学びは有事の適切な対応のためには平時から備えておくことの重要性である。今後も京都府唯一の第一種感染症指定医療機関として、行政と連携しながら、感染症診療・検査・感染制御・感染症研究を推進していく所存である。

## 謝 辞

COVID-19 対応に多大なるご協力をいただいた

## 文 献

- 1) Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*, 20: 270-284, 2022.
- 2) Eto S, Nukui Y, Tsumura M, Nakagama Y, Kashimada K, Mizoguchi Y, Utsumi T, Taniguchi M, Sakura F, Noma K, Yoshida Y, Ohshimo S, Nagashima S, Okamoto K, Endo A, Imai K, Kanegane H, Ohnishi H, Hirata S, Sugiyama E, Shime N, Ito M, Ohge H, Kido Y, Bastard P, Casanova JL, Ohara O, Tanaka J, Morio T, Okada S. Neutralizing type I interferon autoantibodies in Japanese patients with severe COVID-19. *J Clin Immunol*, 42: 1360-1370, 2022.
- 3) Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, Michailidis E, Hoffmann HH, Eto S, Garcia-Prat M, Bizien L, Parra-Martínez A, Yang R, Haljasmägi L, Migaud M, Särekannu K, Maslovskaja J, de Prost N, Tandjaoui-Lambiotte Y, Luyt CE, Amador-Borrero B, Gaudet A, Poissy J, Morel P, Richard P, Cognasse F, Troya J, Trouillet-Assant S, Belot A, Saker K, Garçon P, Rivière JG, Lagier JC, Gentile S, Rosen LB, Shaw E, Morio T, Tanaka J, Dalmau D, Tharoux PL, Sene D, Stepanian A, Megarbane B, Triantafyllia V, Fekkar A, Heath JR, Franco JL, Anaya JM, Solé-Violán J, Imberti L, Biondi A, Bonfanti P, Castagnoli R, Delmonte OM, Zhang Y, Snow AL, Holland SM, Biggs C, Moncada-Vélez M, Arias AA, Lorenzo L, Boucherit S, Coulibaly B, Anglicheau D, Planas AM, Haerynck F, Duvlis S, Nussbaum RL, Ozcelik T, Keles S, Bousfiha AA, El Bakkouri J, Ramirez-Santana C, Paul S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Dupont A, Kurolap A, Metz CN, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Ciceri F, Barreiros LA, Dominguez-Garrido E, Vidigal M, Zatz M, van de Beek D, Sahanic S, Tancevski I, Stepanovskyy Y, Boyarchuk O, Nukui Y, Tsumura M, Vidaur L, Tangye SG, Burrell S, Duffy D,

た全診療科・部署の皆様、当院検査部に遺伝子検査システムをご寄贈頂きました本学創薬センター長の酒井敏行先生並びに COVID-19 流行初期の診療体制構築にご尽力頂きました前・感染症科病院教授の藤田直久先生に心より感謝申し上げます。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

- Quintana-Murci L, Klopper A, Puel A, Cobat A, Casanova JL. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~ 4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~ 20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*, 6: eabl4340, 2021.
- 4) Manry J, Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Eto S, Garcia-Prat M, Bizien L, Parra-Martínez A, Yang R, Haljasmägi L, Migaud M, Särekannu K, Maslovskaja J, de Prost N, Tandjaoui-Lambiotte Y, Luyt CE, Amador-Borrero B, Gaudet A, Poissy J, Morel P, Richard P, Cognasse F, Troya J, Trouillet-Assant S, Belot A, Saker K, Garçon P, Rivière JG, Lagier JC, Gentile S, Rosen LB, Shaw E, Morio T, Tanaka J, Dalmau D, Tharoux PL, Sene D, Stepanian A, Mégarbane B, Triantafyllia V, Fekkar A, Heath JR, Franco JL, Anaya JM, Solé-Violán J, Imberti L, Biondi A, Bonfanti P, Castagnoli R, Delmonte OM, Zhang Y, Snow AL, Holland SM, Biggs CM, Moncada-Vélez M, Arias AA, Lorenzo L, Boucherit S, Anglicheau D, Planas AM, Haerynck F, Duvlis S, Ozcelik T, Keles S, Bousfiha AA, El Bakkouri J, Ramirez-Santana C, Paul S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Dupont A, Kurolap A, Metz CN, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Ciceri F, Barreiros LA, Dominguez-Garrido E, Vidigal M, Zatz M, van de Beek D, Sahanic S, Tancevski I, Stepanovskyy Y, Boyarchuk O, Nukui Y, Tsumura M, Vidaur L, Tangye SG, Burrell S, Duffy D, Quintana-Murci L, Klopper A, Kann NY, Shcherbina A, Puel A, Cobat A, Casanova JL. The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 119: e2200413119, 2022.
- 5) Bastard P, Gervais A, Taniguchi M, Saare L, Särekannu K, Le Voyer T, Philippot Q, Rosain J,



- Bizien L, Asano T, Garcia-Prat M, Parra-Martínez A, Migaud M, Tsumura M, Conti F, Belot A, Rivière JG, Morio T, Tanaka J, Javouhey E, Haerynck F, Duvlis S, Ozcelik T, Keles S, Tandjaoui-Lambiotte Y, Escoda S, Husain M, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Ahliah G, Abi Haidar A, Soudee C, Arseguet V, Abolhassani H, Sahanic S, Tancevski I, Nukui Y, Hayakawa S, Chrousos GP, Michos A, Tatsi EB, Filippatos F, Rodriguez-Palmero A, Troya J, Tipu I, Meyts I, Roussel L, Ostrowski SR, Schidlowski L, Prando C, Condino-Neto A, Cheikh N, Bousfiha AA, El Bakkouri J; COVID Clinicians; GEN-COVID Study Group; COVID Human Genetic Effort; Peterson P, Pujol A, Lévy R, Quartier P, Vinh DC, Boisson B, Béziat V, Zhang SY, Borghesi A, Pession A, Andreakos E, Marr N, Mentis AA, Mogensen TH, Rodríguez-Gallego C, Soler-Palacin P, Colobran R, Tillmann V, Neven B, Trouillet-Assant S, Brodin P, Abel L, Jouanguy E, Zhang Q, Martínón-Torres F, Salas A, Gómez-Carballa A, Gonzalez-Granado LI, Kisand K, Okada S, Puel A, Cobat A, Casanova JL. Higher COVID-19 pneumonia risk associated with anti-IFN- $\alpha$  than with anti-IFN- $\omega$  auto-Abs in children. *J Exp Med*, 221: e20231353, 2024.
- 6) Yamazaki A, Nukui Y, Kameda T, Saito R, Koda Y, Ichimura N, Tohda S, Ohkawa R. Variation in presepsin and thrombomodulin levels for predicting COVID-19 mortality. *Sci Rep*, 13: 21493, 2023.
- 7) Uchimoto R, Kami K, Yamamoto H, Yokoe R, Tsuchiya I, Nukui Y, Goto Y, Hanafusa M, Fujiwara T, Wakabayashi K. Longitudinal Metabolomics Reveals Metabolic Dysregulation Dynamics in Patients with Severe COVID-19. *Metabolites*, 14: 656, 2024.
- 8) Kaneko S, Nukui Y, Arashiro T, Aiso Y, Sugii M, Hadano Y, Nagata K, Taki R, Ueda K, Hanada S, Suzaki S, Harada N, Yamaguchi Y, Nakanishi H, Kurosaki M, Nagasawa M, Izumi N. Clinical validation of an immunochromatographic SARS-CoV-2 IgM/IgG antibody assay with Japanese cohort. *J Med Virol*, 93: 569-572, 2021.
- 9) Nawa N, Kuramochi J, Sonoda S, Yamaoka Y, Nukui Y, Miyazaki Y, Fujiwara T. Seroprevalence of SARS-CoV-2 in Utsunomiya City, Greater Tokyo, after the first pandemic in 2020. *J Gen Fam Med*, 22: 160-162, 2021.
- 10) Yuasa S, Nakajima J, Takatsuki Y, Takahashi Y, Tani-Sassa C, Iwasaki Y, Nagano K, Sonobe K, Yoshimoto T, Nukui Y, Takeuchi H, Tanimoto K, Tanaka Y, Kimura A, Ichimura N, Tohda S. Viral load of SARS-CoV-2 Omicron is not high despite its high infectivity. *J Med Virol*, 94: 5543-5546, 2022.
- 11) Nagano K, Tani-Sassa C, Iwasaki Y, Takatsuki Y, Yuasa S, Takahashi Y, Nakajima J, Sonobe K, Ichimura N, Nukui Y, Takeuchi H, Tanimoto K, Tanaka Y, Kimura A, Tohda S. SARS-CoV-2 R.1 lineage variants that prevailed in Tokyo in March 2021. *J Med Virol*, 93: 6833-6836, 2021.
- 12) Takatsuki Y, Takahashi Y, Nakajima J, Iwasaki Y, Nagano K, Tani-Sassa C, Yuasa S, Kanehira S, Sonobe K, Nukui Y, Takeuchi H, Tanimoto K, Tanaka Y, Kimura A, Ichimura N, Tohda S. *Immun Inflamm Dis*, 11: e783, 2023.
- 13) Tani-Sassa C, Iwasaki Y, Ichimura N, Nagano K, Takatsuki Y, Yuasa S, Takahashi Y, Nakajima J, Sonobe K, Nukui Y, Takeuchi H, Tanimoto K, Tanaka Y, Kimura A, Tohda S. Viral loads and profile of the patients infected with SARS-CoV-2 Delta, Alpha, or R.1 variants in Tokyo. *J Med Virol*, 94: 1707-1710, 2022.
- 14) Yamamoto C, Nukui Y, Furukawa K, Taniguchi M, Yamano T, Inaba T, Kikai R, Tanino Y, Yamada Y, Teramukai S, Takayama K. SARS-CoV-2 RT-PCR as a universal screening on planned admission in asymptomatic patients. *J Infect Chemother*, 30: 668-671, 2024.
- 15) 免疫不全者における COVID-19 臨床対応指針案第 1.0 版 <https://www.niid.go.jp/niid/images/PDF/covid19/covid19-rinsyoutaiou.pdf>
- 16) Inaba T, Okumura K, Maekura C, Muramatsu A, Kobayashi T, Kuroda J, Nukui Y. Patients with B-cell lymphoma receiving anti-CD20 monoclonal antibody-containing chemotherapies and seroreactive patterns in response to COVID-19 vaccination. *Int J Hematol*, 115: 913-914, 2022.
- 17) Yamamoto C, Taniguchi M, Furukawa K, Inaba T, Niiyama Y, Ide D, Mizutani S, Kuroda J, Tanino Y, Nishioka K, Watanabe Y, Takayama K, Nakaya T, Nukui Y. Nirmatrelvir Resistance in an Immunocompromised Patient with Persistent Coronavirus Disease 2019. *Viruses*, 16: 718, 2024.
- 18) Tanino Y, Nishioka K, Yamamoto C, Watanabe Y, Daidoji T, Kawamoto M, Uda S, Kirito S, Nakagawa Y, Kasamatsu Y, Kawahara Y, Sakai Y, Nobori S, Inaba T, Ota B, Fujita N, Hoshino A, Nukui Y, Nakaya T. Emergence of SARS-CoV-2 with Dual-Drug Resistant Mutations During a Long-Term Infection in a Kidney Transplant Recipient. *Infect Drug Resist*, 17: 531-541, 2024.

## 著者プロフィール



## 貫井 陽子 Yoko Nukui

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態感染制御・検査医学・教授

略 歴：1999年3月 秋田大学医学部卒業

1999年4月 国家公務員共済組合連合会虎の門病院内科レジデント

2001年4月 聖路加国際病院感染症科臨床研究員

2002年4月 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻

2006年9月 ヒューマンサイエンス振興財団リサーチレジデント

2009年1月 東京大学医学部附属病院感染症内科医員

2009年8月 東京大学医学部附属病院感染制御部助教

2012年2月 東京大学医学部附属病院感染制御部特任講師

2015年5月 東京科学大学病院感染制御部部长・准教授

2022年1月 京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態感染制御・検査医学教授

専門分野：感染症内科学, 感染制御学, 新興・再興感染症, 薬剤耐性菌

最近の業績 (本文中記載以外のもの) :

1. Momoi F, Yamamoto C, Hamashima R, Furukawa K, Araki R, Yamada Y, Nakaya T, Nukui Y. A case of coinfection with dengue and parainfluenza virus after travel to Indonesia. *J Travel Med*, **31**: taae118, 2024.
2. Ota Y, Chen F, Prah I, Mahazu S, Watanabe K, Kinoshita T, Gu Y, Nukui Y, Saito R. Metatranscriptomic analysis reveals actively expressed antimicrobial-resistant genes and their hosts in hospital wastewater. *Antibiotics*, **13**: 1122, 2024.
3. Yamamoto C, Maruyama A, Munakata J, Matsuyama T, Furukawa K, Hamashima R, Ogawa M, Hashimoto Y, Fukuda A, Inaba T, Nukui Y. Scrub Typhus and Influenza A Co-infection: A Case Report. *Pathogens in press*.
4. Pezzotti G, Ohgitani E, Fujita Y, Zhu W, Inaba T, Tanino Y, Nukui Y, Higasa K, Yasukochi Y, Okuma K, Mazda O. Raman Fingerprints of SARS-CoV-2 Omicron Subvariants: Molecular Roots of Virological Characteristics and Evolutionary Directions. *ACS Infect Dis*, **9**: 2226-2251, 2023.
5. Shin-Ya M, Nakashio M, Ohgitani E, Suganami A, Kawamoto M, Ichitani M, Kobayashi M, Takihara T, Inaba T, Nukui Y, Kinugasa H, Ishikura H, Tamura Y, Mazda O. Effects of tea, catechins and catechin derivatives on Omicron subvariants of SARS-CoV-2. *Sci Rep*, **13**: 16577, 2023.
6. Ota Y, Prah I, Mahazu S, Gu Y, Nukui Y, Koike R, Saito R. Novel insights into genetic characteristics of blaGES-encoding plasmids from hospital sewage. *Front Microbiol*, **14**: 1209195, 2023.
7. Mahazu S, Prah I, Ota Y, Hayashi T, Nukui Y, Suzuki M, Hoshino Y, Akeda Y, Suzuki T, Ishino T, Ablordey A, Saito R. Klebsiella species and Enterobacter cloacae isolates harboring blaOXA-181 and blaOXA-48: resistome, fitness cost, and plasmid stability. *Microbiol Spectr*, **11**: e0052123, 2023.
8. Mishima Y, Nawa N, Asada M, Nagashima M, Aiso Y, Nukui Y, Fujiwara T, Shigemitsu H. Impact of Antibiotic Time-Outs in Multidisciplinary ICU Rounds for Antimicrobial Stewardship Program on Patient Survival: A Controlled Before-and-After Study. *Crit Care Explor*, **5**: e0837, 2023.
9. Onishi A, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, Tsukamoto T, Fujino T, Miyashita A, Nishiyama D, Shimura K, Kaneko H, Kawata E, Takahashi R, Kobayashi T, Uchiyama H, Uoshima N, Nukui Y, Shimura Y, Inaba T, Kuroda J. Impact of Treatment with Anti-CD20 Monoclonal Antibody on the Production of Neutralizing Antibody Against Anti-SARS-CoV-2 Vaccination in Mature B-Cell Neoplasms. *Infect Drug Resist*, **16**: 509-519, 2023.