新型コロナウイルス感染症の検査法

Diagnostics for COVID-19

山岡 悠太郎
Yutaro Yamaoka
関東化学株式会社 技術・開発本部 生命科学研究所（研究員）
Life Science Laboratory, Technology and Development Division, Kanto Chemical Co., Inc. (Researcher)

KEYWORD ▶ 新型コロナウイルス　変異　検査法

はじめに 01

新型コロナウイルス（Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2:SARS-CoV-2）による新型コロナウイルス感染症（Coronavirus disease 2019:COVID-19）のパンデミックは4年目を迎え、2023年1月現在、世界での感染者数は6億人、死者数は650万人を超えた。コロナ渦により、ニュースや新聞でPCRや抗原検査が取り上げられたり、医療現場以外でも検査が行われるようになったりと、検査が我々の日常に非常に身近なものとなった。本稿では、本ウイルスの発生状況や変異等について概説するとともに、検査法に焦点を当てて詳述し、当社が開発に取り組んできた抗原検査用のモノクローナル抗体についても紹介したい。

SARS-CoV-2の分類と構造 02

SARS-CoV-2はプラス鎖の一本鎖RNAをゲノムとするウイルスであり、ニドウイルス目コロナウイルス科ベータコロナウイルス属に分類される。コロナウイルスは、1949年に最初のウイルスが発見されて以来、ヒトだけでなくネコやマウス、コウモリ等の哺乳動物や鳥類に感染するもの等、様々な種類が見つかっている。この中でヒトに感染するヒトコロナウイルス（Human Coronavirus:HCoV）は計7種類存在する。まず、主症状として感冒を引き起こすのがHCoV-229、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1の4種類であり、これらは冬季の風邪の10%～15%程度の原因とされる。これらに加え、2002年に中国広東省で発見され、致死率約10%の重症急性呼吸器症候群（Severe acute respiratory syndrome:SARS）を引き起こすSARS-CoV、2012年にサウジアラビアで発見され、中東呼吸器症候群（Middle East Respiratory Syndrome:MERS）の原因となるMERS-CoV、そして今回のSARS-CoV-2の3種類である。SARS-CoV-2はコウモリコロナウイルスとの相同性が高く、またセンザンコウのコロナウイルスと一部の配列が類似することから、これらがSARS-CoV-2の祖先である可能性が考えられているが、自然宿主や中間宿主等の正確な起源については未解明である[1)]。

SARS-CoV-2のウイルス粒子は直径100 nm～200 nm程度である。その外殻はスパイクタンパク質（Spike Protein:SP）、メンブレンタンパク質、エンベロープタンパク質、そして脂質二重膜から構成され、内部にはゲノムRNAとそれに対してらせん状に結合したヌクレオカプシドタンパク質（Nucleocapsid Protein:NP）を有している。

ゲノムRNAの大きさは約30,000塩基であり、同じRNAウイルスであるインフルエンザウイルス（約14,000塩基）やノロウイルス（約7,500塩基）等と比べても非常に大きい。ゲノムの5'末端にはキャップ構造、3'末端にはポリA鎖が付加されており、計29個のタンパク質がコードされている[2)]。その内訳は、4個がウイルス粒子を構成する構造タンパク質であり、残りの25個がウイルスRNAの複製や宿主の免疫応答の阻害等、ウイルスの生存に重要な役割を果たす非構造タンパク質あるいはアクセサリータンパク質である。

本邦での感染者数、SARS-CoV-2の変異の状況 03

1. 国内の感染者数

本邦では2020年1月16日に国内1例目の感染者が報告されて以来、感染者数のピークの波は8回目を迎え、2023年1月3日の時点で全人口の約23.3%に相当する累計29,110,107人の感染者数、57,944人の死亡者数が報告されている（図1）[3)]。ただし、この感染者数には複数回感染した人も含まれており、また、症状が出ても検査していない人の数は含まれていない。一方、国立感染症研究所が2022年11月に実施した献血者の血液における抗体保有割合の調査によると、献血者の28.6%がSARS-CoV-2

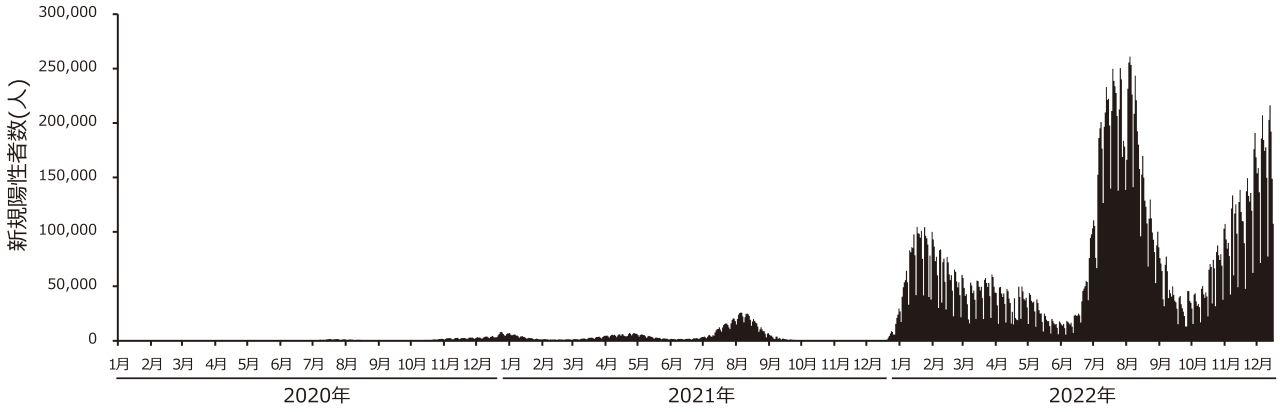

図1 国内のCOVID-19新規陽性者数の推移
2023年1月3日時点の厚生労働省発表データ[3]より作図

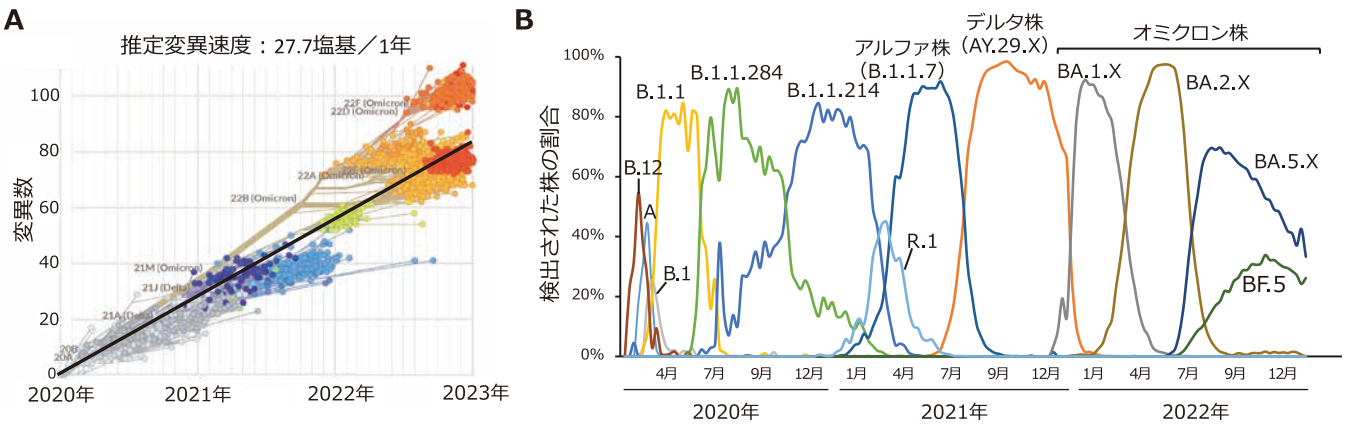

図2 SARS-CoV-2の変異の状況
(A)SARS-CoV-2のゲノムにおける変異数の時系列変化(Nextstrainより一部改変して引用[5])
(B)国内における主要な株の推移(2023年1月3日時点の国立感染症研究所発表データ[8]より、各時点での検出割合が25%以上となった株を抽出して作図)

に対する抗体を保有していることが報告されている[4]。抗体検査の感度、抗体の陽転率、検体提供者の偏り等に留意する必要があるが、既に国民の約3割以上が感染した可能性がある。

2. ウイルスの変異

一般的にRNAウイルスはゲノムRNAを複製する酵素の正確性が低いため変異が入りやすい。一方、SARS-CoV-2等のコロナウイルスは複製酵素だけでなく校正酵素も合わせ持つため、他のHIVやインフルエンザウイルス等と比べると変異速度は比較的遅い。この観点から、当初は変異が大きな問題となる可能性は低いとの見方もあったが、実際には世界的な流行拡大により、ウイルスの感染性・伝搬性を上昇させ、ワクチンや中和抗体製剤からの免疫逃避能を獲得した種々の変異株が出現した。現時点での平均変異速度は、27.8塩基／ゲノム／1年間であり、プロトタイプの株と比べて、現在の分離株ではゲノムに70塩基～100塩基程度の変異が生じている(図2A)[5]。また、世界共通の系統分類法であるPANGOLIN(Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages)によると、SARS-CoV-2は2023年1月4日時点で2,347個の系統に分類されている[6]。WHOは、公衆衛生上で懸念されるウイルス株をVOC(Variant of Concern)と位置付けており、これまでに、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、オミクロンの5つが指定された(現在オミクロン以外は指定解除)[7]。これらの変異株は、感染力が増強した新たな株が出現するたびに置き換わっている。本邦では、プロトタイプ由来の系統の株(A、B.1等)から始まり、SPにD614G変異を持つ通称欧州型(B.1.1)、そこから派生したB.1.1.284やB.1.1.214、アルファ株、デルタ株、オミクロン株と流行株が変遷してきた(図2B)[8]。2022年以降はオミクロン株の亜系統である、BA.1系統、BA.2系統、そしてBA.5系統と推移しており、現在検出されているウイルスはほぼ全てオミクロンの亜系統である。

COVID-19の検査法 04

1. 検査法全般

COVID-19に関連した検査法は、主に①遺伝子検査法、②抗原検査法、③抗体検査法の三つが挙げられる。遺伝子検査法と抗原検査法はSARS-CoV-2由来の核酸・抗原タンパク質を直接検出する検査法であり、COVID-19の確定診断に用いられる。一方、抗体検査法はSARS-CoV-2に対して産生される抗体を検出するものであり、感染の既往歴やワクチン接種による抗体価の確認等に使用され、診断法としての活用は推奨されていない[9]。図3に感染者におけるウイルス量の推移と各検査で陽性となる期間の推定図を示した[10,11]。遺伝子検査法は、少量のウイルスであっても検出できるため、発症前から回復後まで幅広く用いることができる。抗原検査法は、遺伝子検査法と比べて一般に感度が低いため、陽性となる期間はやや短いと考えられている。抗体検査法は、発症から10日程度が経過してから陽性となり始める。

本邦においては、2020年1月に国立感染症研究所が設計したプライマーやプローブに基づいた遺伝子検査法が整備された。2020年3月にリアルタイムPCR法を原理とした検査試薬が体外診断用医薬品として初めて承認され、本感染症のゴールドスタンダードの検査法として活用されている。抗原検査法については、2020年5月に最初の抗原検査試薬が承認され、その後普及が進んでいるものの、全体の検査数に占める割合としては24%程度に留まっている(図4)[12,13]。

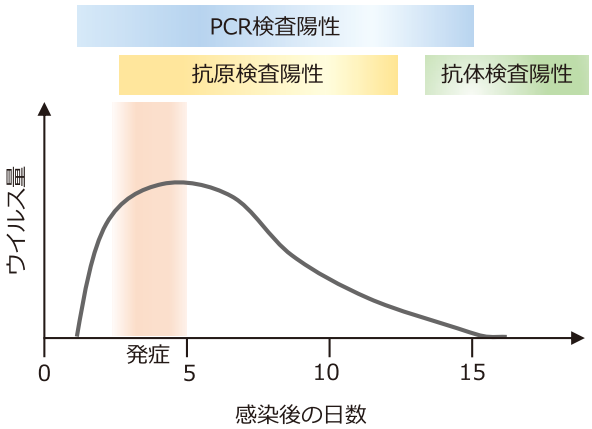

図3 感染後のウイルス量と各検査法で陽性となりやすい期間
オミクロン株での推定図、文献[10,11]を参考に作図

2. 検査に用いられる検体の種類

SARS-CoV-2は、鼻咽頭拭い液、鼻腔拭い液、唾液等の気道または口腔由来の検体の他、血液、便、尿等から検出される。確定診断のための検体としては主に前者の検体が用いられ、後者は重症度や病態の解明等の研究目的で用いられることが多い。なお、抗体検査では主に血液由来の検体が用いられている。SARS-CoV-2は上気道から感染するため、感度の高い(ウイルス量の多い)検体は鼻咽頭拭い液であるとされ、最も標準的で信頼性の高い検体として活用される。一方、鼻咽頭拭い液は自己採取が難しいため、医療従事者が検体を採取する必要があり、採取時の感染リスクも高い。鼻腔拭い液は自己採取が可能であるものの、鼻咽頭拭い液と比べるとやや感度に劣るとされ、系統的レビューでは鼻咽頭拭い液の遺伝子検査法における感度が98%であったのに対し、鼻腔拭い液の感度は82%～88%であったとの報告がある[14]。唾液も自己採取が可能であるが、感度に影響が出る恐れがあるため、飲食や歯磨き、うがい直後の採取は避ける必要がある。唾液についても鼻咽頭拭い液と比べてやや感度に劣ることが報告されている[15,16]。

3. 遺伝子検査法

遺伝子検査法は、SARS-CoV-2に特有の遺伝子領域を増幅して検出するものであり、感度・特異度共に極めて高い検査法である。2023年1月12日の時点で48種類の試薬が体外診断用医薬品として承認され、その原理は主にリアルタイムPCR法と等温遺伝子増幅法に大別される[17]。検体から核酸抽出試薬を用いてゲノムRNAを抽出し、これを試料とするのが一般的であるが、検査工程を簡略化するため検体と前処理液を混合して熱処理したものを試料とする試薬も多く市販されている。

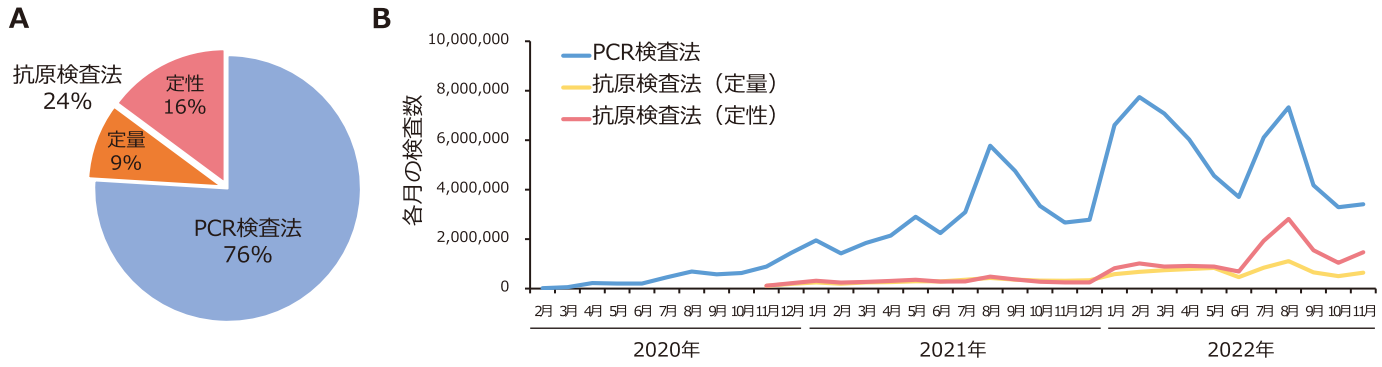

図4 国内のCOVID-19検査の実施状況
(A)PCR検査法、抗原検査法の実施数の割合
(B)各検査法の実施数の推移
いずれも厚生労働省発表データ[12,13]を基に算出、作図

リアルタイムPCR法の標的となる遺伝子領域として、国立感染症研究所が当初に設計した領域はヌクレオカプシド(Nucleocapsid:N)遺伝子であったが、各国では、RNA依存性RNAポリメラーゼ(RNA dependent RNA polymerase:RdRp)遺伝子、エンベロープ(Envelope:E)遺伝子等、異なる領域を標的としており、各社から市販されている試薬の標的は様々である。測定には蛍光を検出するリアルタイムPCR装置が必要であり、結果判定までに2時間～3時間を必要とする。また、微量の試薬や検体を取り扱う必要があるため、測定操作にはある程度の熟練が必要である。加えて、コンタミネーションによる偽陽性事例も多く発生しているため、陽性コントロールや測定済みサンプルの廃棄法についても留意する必要があることや、試薬が比較的高価である等、課題も多い。全ての検査工程を全自動で行う全自動PCR装置や、他の呼吸器ウイルスとの鑑別を同時に実施できるキットも市販されている。

等温遺伝子増幅法には、LAMP法(Loop-mediated Isothermal Amplification)、SmartAmp法、TMA法(Transcription Mediated Amplification)、TRC法(Transcription Reverse-transcription Concerted reaction)等があり、各手法により原理は異なるが、いずれも温度変化を伴わずに一定温度で遺伝子を増幅し、30分～60分と比較的短時間で結果を得ることができる。感度はPCR法と比べてやや劣るとされ、検体種によっては、非特異的反応が生じる場合があることも報告されている[9]。

ウイルスの変異に対しては、プライマーやプローブの認識領域に変異が入ることで感度が低下した事例も一部報告されているが、変異の入りづらい領域や複数の領域を標的にする等の対策が各社で行われており、これまでのところ大きな問題にはつながっていない[18]。

4. 抗原検査法

抗原検査法は、抗体を用いてウイルスの抗原タンパク質を特異的に検出する検査法である。抗体にはウイルス粒子の中で最も量が多い抗原タンパク質であるNPを認識するものが主に用いられる。抗原検査法は、大型な機器を用いて抗原量を定量する抗原定量検査法と、簡便な操作で抗原の有無を判定する抗原定性検査法の2種類に大別される。2023年1月12日の時点で、抗原定量検査法は8種類、抗原定性検査法は55種類の試薬が体外診断用医薬品として承認されている[17]。また、抗原定性検査法はOTC医薬品としても活用されている。

抗原定量検査法は、化学発光酵素免疫測定法や電気化学発光免疫測定法等が主な原理として用いられている。測定時間が20分～50分と短く、1時間当たり100テスト～200テストを全自動で検査することができる。比較的大型の装置が必要となるが、全自動で多検体を迅速に測定可能というメリットから、主として大病院や検査センター、空港検疫等で活用されている。適用可能な検体は各試薬で異なるが、鼻咽頭拭い液、鼻腔拭い液に加えて、唾液を用いることができる試薬も存在する。遺伝子検査法と比べると感度や特異度はやや劣り、オミクロン株では発症前の検出率が低いという報告もなされている[19]。

抗原定性検査法は、イムノクロマト法が主な原理として用いられ、キット単体で試験可能な試薬と検査に小型の機器を要する試薬の2種類がある。試験開始から数分～30分以内に判定結果が得られ、検査に特別な技術を必要とせず、誰でも試験が可能であり、一般に遺伝子検査法より低コストであるというメリットがある。しかしながら、遺伝子検査法と比べて感度・特異度は劣り、系統的レビューでは、遺伝子検査法と比べて感度は70.6%、特異度が98.9%程度という報告例もある[20]。また、体外診断用医薬品として承認済みの試薬は同等の感度・特異度を有するものとして扱われるが、ウイルスの培養液を検体とした際の検出下限には性能差があることも報告されている[21]。本邦においては、発症から9日目以内の有症状者が確定診断の対象であり、発症から10日目以降の有症状者や無症状者は、陰性の場合でも必要に応じて遺伝子検査や抗原定量検査を行うことが推奨されている。また、無症状者に対するスクリーニング目的での使用も可能であるが、確定診断としての使用は推奨されていない。

抗原検査法の標的であるNPは、SPと比べて変異が入りづらいものの、一部のアミノ酸には変異が認められており、抗原検査法の検出能が低下する場合があることも報告されている[21]。

5. 抗体検査法

抗体検査法は、感染者またはワクチン接種者の血液中に産生されるウイルスに対する抗体を検出するものである。SARS-CoV-2のSPまたはNPが固相化された担体を用いて、これに結合する抗体を定量的に検出する化学発光酵素免疫測定法の試薬や、定性的に検出するイムノクロマト法の試薬等が市販されている。また、ウイルスの感染を阻止する「中和抗体」の測定に関しては、感染能のあるウイルスを用いる古典的な方法に加えて、偽ウイルスや疑似ウイルス粒子を用いた細胞系による測定法と、SPと感染受容体との結合阻害活性を測定する方法等がある。これらの抗体検査法は、パンデミックの初期には遺伝子検査法や抗原検査法の結果を補足する検査としての活用も検討されていたが、抗体は発症後10日前後が経過してから産生されるため、急性期の診断には使用することができない。

現在普及しているワクチンはSPを標的としているため、ワクチン接種後の抗体価測定にはSPに対する抗体検査法が、感染既往歴や疫学調査目的にはNPに対する抗体検査法が主に用いられている。NPに対する抗体検査法は、無症候者、軽症例、ワクチン接種者で抗体価が十分上昇しない場合があることや、SPと比べてNPの抗体価は低下しやすいという研究報告がある点に留意する必要がある[23, 24]。

当社が取り組んできた抗原検査用のモノクローナル抗体開発 05

抗原検査試薬の性能は、その原料に用いるモノクローナル抗体の品質に大きく左右される。しかし、抗体の認識部位や、HCoVに

対する交差反応性、種々の変異株に対する反応性等が開示されていない抗体原料も数多く流通しているのが実情である。また、4-4項にて述べたように、NPの変異により抗体の反応性が変わる可能性も指摘されている。当社は、横浜市立大学 医学部 微生物学の梁 明秀 教授(現:国立感染症研究所 ウイルス第三部 部長)との共同研究を通じて、SARS-CoV-2の出現直後からウイルスの情報を入手し、SARS-CoV-2を特異的に認識し、抗原検査法に活用できる高性能な抗体の開発に取り組んできた。下記ではその開発の概要について紹介する。

我々は、NPのアミノ酸配列の中で他のHCoVと相同性が高いモチーフを除いた部分タンパク質をコムギ胚芽無細胞タンパク質合成系により大量に調製した。これを免疫原としてマウスに接種し、抗NP抗体を産生するハイブリドーマクローンを作製した。NPに対する抗体の親和性と特異性を指標にクローンのスクリーニングを行い、SARS-CoV-2を特異的、かつ高親和に結合するモノクローナル抗体を複数樹立することに成功した[25]。また、それらの抗体の性質を詳細に解析し、抗体の認識部位がSARS-CoV-2の変異株間では保存されており、一方で類縁のHCoVとは相同性が低い領域であることを明らかにした[25]。そして、それらの抗体を組み合わせることで、SARS-CoV-2を高感度に検出可能なサンドイッチELISAを構築した。このELISAの特異性を検証したところ、SARS-CoVを含む他の類縁のHCoVや、ライノウイルス、RSウイルス、インフルエンザウイルス等とは交差反応性を示さず、SARS-CoV-2のみを特異的に検出可能であった(図5A)。一方、SARS-CoV-2の変異株であるオミクロン株については、従来株とほぼ同等に検出可能であった(図5B)。さらに、本抗体はイムノクロマト法による抗原検出に応用できることも検証した(図5C)。

我々は、新たな変異株が出現する度にそのNPの配列を解析し、抗体認識部位の変異の有無を検証している。幸いなことに、これまでに出現した株では抗体認識部位に顕著な変異は確認されていない(図6)[5]。

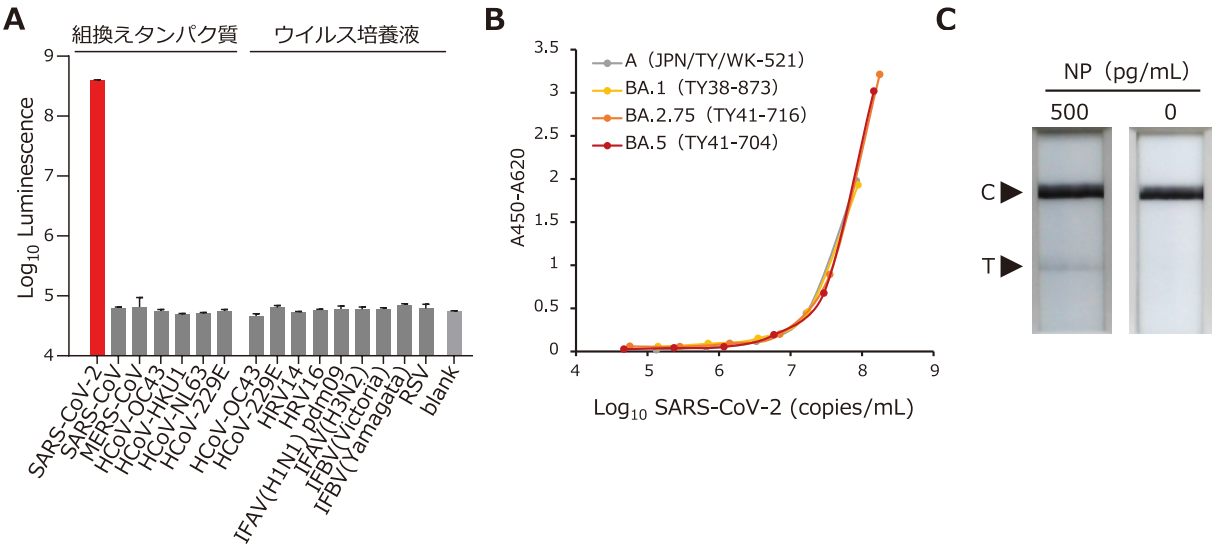

図5 開発した抗体の性能
(A)文献(25)を和訳して引用。COVID-19のPCR陰性プール鼻咽頭拭い液検体に各ウイルスのNPの組換えタンパク質、または各ウイルスの培養液を加えて疑似検体を作製し、開発抗体を用いたELISAで分析した[25]。
HCoV-229E (ATCC VR-740)、HCoV-OC43(ATCC VR-1558)、ヒトライノウイルス14(HRV14, ATCC VR-284)、ヒトライノウイルス16(HRV16, ATCC VR-283)、RSウイルス (RSV, ATCC VR-26)、インフルエンザウイルスA(IFAV) (H1N1)pdm09(A/Yokohama/72/2020)、IFAV (H3N2)(A/Yokohama/68/2020)、インフルエンザウイルスB (IFBV) Victoria系統(B/Yokohama/33/2020)、インフルエンザウイルスB Yamagata系(B/Yokohama/35/2019)
(B)SARS-CoV-2の各変異株のウイルス培養液を段階希釈した検体を、開発抗体を用いたELISAで分析した。
(C)開発抗体を用いてイムノクロマトキットを試作し、組換えタンパク質として調製したSARS-CoV-2のNPを添加して分析した。
C:コントロールライン、T:テストライン

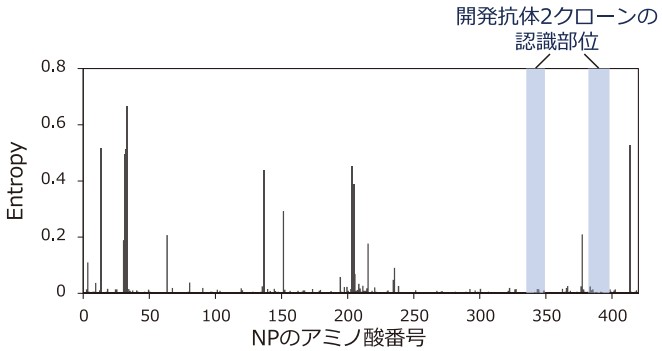

図6 開発抗体の認識部位とNPの変異
Nextstrainのデータを基に作図[5]

おわりに 06

本稿では、COVID-19の検査法に焦点を当てて概説した。COVID-19は、世界中の医療従事者、研究者の献身により、ワクチン、抗ウイルス薬、検査法等が過去に類を見ないスピードで整備されて普及が進んできた。しかしながら、SARS-CoV-2はそれに対抗するかのように変異を繰り返しており、いまだ収束の目途はたっていない。今後も人類と本ウイルスの戦いはしばらく続くと思われるが、当社も自社開発した抗体の有効性の検証は継続しつつ、変異株に対してより親和性の高い抗体や、より高感度な検査法を新たに開発することで、微力ながら社会に貢献していきたいと考えている。

参考文献

1. Spyros Lytras, Joseph Hughes, Darren Martin, Phillip Swanepoel, Arné de Klerk, Rentia Lourens, Sergei L Kosakovsky Pond, Wei Xia, Xiaowei Jiang and David L Robertson. Exploring the Natural Origins of SARS-CoV-2 in the Light of Recombination. Genome Biol Evol. 2022, 14, 2, e018.
2. Can-rong Wu, Wan-chao Yin, Yi Jiang and H. Eric Xu. Structure genomics of SARS-CoV-2 and its Omicron variant: drug design templates for COVID-19. Acta Pharmacol Sin. 2022, 43, 3021-3033.
3. 厚生労働省，データからわかる－新型コロナウイルス感染症情報－，https://covid19.mhlw.go.jp/extensions/public/index.html（参照 2023-01-03）
4. 国立感染症研究所，2022年11月における献血検体を用いた既感染割合に関する分析．https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/82/covid19-82.pdf（参照 2023-01-12）
5. Nextstrain, Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 with subsampling focused globally over the past 6 months, https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/6m?l=clock（参照 2023-01-12）
6. PangoNetwork, Lineage List, https://cov-lineages.org/lineage_list.html（参照 2023-01-04）
7. WHO, Tracking SARS-CoV-2 variants, https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants（参照 2023-01-04）
8. 国立感染症研究所，新型コロナウイルス ゲノムサーベイランスによる国内の系統別検出状況（.csv), https://www.niid.go.jp/niid/images/cepr/covid-19/20230103_genome_weekly_lineageJAPAN.csv（参照 2023-01-12）
9. 病原体検査の指針検討委員会，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針 第6版．
10. O. Puhach, Benjamin Meyer and Isabella Eckerle. SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics. Nat Rev Microbiol. 2022. doi:10.1038/s41579-022-00822-w.
11. Rosanna W Peeling, David L Heymann, Yik-Ying Teo and Patricia J Garcia. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. The Lancet. 2022, 399, 757–768.
12. 厚生労働省，国内における新型コロナウイルスに係る抗原検査（検体採取）の実施状況（検体採取日ベース）．https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001033867.pdf（参照 2023-01-12）
13. 厚生労働省，国内における新型コロナウイルスに係るPCR検査の実施状況．https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001034409.pdf（参照 2023-01-12）
14. Yaolin Zhou and Timothy J. O'Leary. Relative sensitivity of anterior nares and nasopharyngeal swabs for initial detection of SARS-CoV-2 in ambulatory patients: Rapid review and meta-analysis. PLoS One. 2021, 16, e0254559.
15. Beathe K. Granerud, Thor Ueland, Andreas Lind, Arne Søraas, Børre Fevang, Anne Katrine Steffensen, Huda Al-Baldawi, Fridtjof Lund-Johansen, Pål Aukrust, Bente Halvorsen, Tuva B. Dahl, Susanne Dudman, Fredrik Müller and Jan Cato Holter. Omicron Variant Generates a Higher and More Sustained Viral Load in Nasopharynx and Saliva Than the Delta Variant of SARS-CoV-2. Viruses. 2022, 14, 11, 2420.
16. Rose A. Lee, Joshua C. Herigon, Andrea Benedetti, Nira R. Pollock and Claudia M. Denkinger. Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: a Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Microbiol. 2021, 59, 5, e02881-20.
17. 厚生労働省，新型コロナウイルス感染症の体外診断用医薬品（検査キット）の承認情報（2022），https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11331.html（参照 2023-01-12）
18. Food and Drug Administration, Genetic Variants of SARS-CoV-2 May Lead to False Negative Results with Molecular Tests for Detection of SARS-CoV-2 - Letter to Clinical Laboratory Staff and Health Care Providers | FDA, https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/genetic-variants-sars-cov-2-may-lead-false-negative-results-molecular-tests-detection-sars-cov-2.（参照 2023-01-12）
19. 三﨑 貴子，岡部 信彦，横田 啓，長谷川 真成，池田 安宏，福迫 俊弘，SARS-CoV-2 B.1.1.529系統（オミクロン株）による院内クラスター対策と事例解析における発症日とct値および抗原定量値との関連―山口県―. IASR. 2022, 43, 1139–1141.
20. Paraskevi C. Fragkou, Charalampos D. Moschopoulos, Dimitra Dimopoulou, David S. Y. Ong, Konstantina Dimopoulou, Philipp P. Nelson, Valentijn A. Schweitzer, Hannah Janocha, Emmanouil Karofylakis, Konstantinos A. Papathanasiou, Sotirios Tsiordras, Giulia De Angelis, Clemens Thölken, Maurizio Sanguinetti, Ho-Ryun Chung, Chrysanthi Skevaki, European Society of Clinical Microbiology and Infection Study Group for Respiratory Viruses. Performance of point-of care molecular and antigen-based tests for SARS-CoV-2: a living systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2022. doi:10.1016/j.cmi.2022.10.028.
21. Yoshitomo Morinaga. Hiroshi Yamada. Yoshihiro Yoshida, Hitoshi Kawasuji and Yoshihiro Yamamoto. Analytical sensitivity of six lateral flow antigen test kits for variant strains of SARS-CoV-2. Journal of Infection and Chemotherapy. 2023, 29, 2, 131-135.
22. Lori Bourassaa, Garrett A. Perchetti, Quynh Phung, Michelle J. Lin, Margaret G. Mills, Pavitra Roychoudhury, Kimberly G. Harmon, Jonathan C. Reed and Alexander L. Greninger. A SARS-CoV-2 Nucleocapsid Variant that Affects Antigen Test Performance. Journal of Clinical Virology. 2021, 141, 104900.
23. Dean Follmann, Holly E. Janes, Olive D. Buhule, Honghong Zhou, Bethany Girard, Kristen Marks, Karen Kotloff, Michaël Desjardins, Lawrence Corey, Kathleen M. Neuzil, Jacqueline M. Miller, Hana M. El Sahly and Lindsey R. Baden. Antinucleocapsid Antibodies After SARS-CoV-2 Infection in the Blinded Phase of the Randomized, Placebo-Controlled mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Clinical Trial. Ann Intern Med. 2022, 175, 9, 1258-1265.
24. Kei Miyakawa, Sousuke Kubo, Sundararaj Stanleyraj Jeremiah, Hirofumi Go, Yutaro Yamaoka, Norihisa Ohtake, Hideaki Kato, Satoshi Ikeda, Takahiro Mihara, Ikuro Matsuba, Naoko Sanno, Masaaki Miyakawa, Masaharu Shinkai, Tomoyuki Miyazaki, Takashi Ogura, Shuichi Ito, Takeshi Kaneko, Kouji Yamamoto, Atsushi Goto and Akihide Ryo. Persistence of Robust Humoral Immune Response in Coronavirus Disease 2019 Convalescent Individuals Over 12 Months After Infection. Open Forum Infect Dis. 2022, 9, 2, ofab626.
25. Yutaro Yamaoka, Kei Miyakawa, Sundararaj Stanleyraj Jeremiah, Rikako Funabashi, Koji Okudela, Sayaka Kikuchi, Junichi Katada, Atsuhiko Wada, Toshiki Takei, Mayuko Nishi, Kohei Shimizu, Hiroki Ozawa, Shuzo Usuku, Chiharu Kawakami, Nobuko Tanaka, Takeshi Morita, Hiroyuki Hayashi, Hideaki Mitsui, Keita Suzuki, Daisuke Aizawa, Yukihiro Yoshimura, Tomoyuki Miyazaki, Etsuko Yamazaki, Tadaki Suzuki, Hirokazu Kimura, Hideaki Shimizu, Nobuhiko Okabe, Hideki Hasegawa and Akihide Ryo. Highly specific monoclonal antibodies and epitope identification against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein for antigen detection tests. Cell Rep Med. 2021, 2, 6, 100311.