

論文の内容の要旨

論文題目 新型コロナウイルスの免疫逃避機構の解析
(Investigation of immune evasion mechanism of SARS-CoV-2)

氏名 木村 出海

新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2) を原因とする新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019; COVID-19) は、2021年12月現在も世界中で流行拡大を広げている、喫緊の課題である。しかし、約2年前に突如として出現したこのウイルスについては十分に理解が進んでいない点が多く、その感染病態の原理についても未だ不明な点が多い。

この感染症の特徴のひとつとして、ウイルス感染に対するインターフェロン (interferon; IFN) の産生が、インフルエンザや重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome; SARS) などの他の呼吸器感染症に比べて顕著に抑制されていることが知られている。また、ウイルス感染実験により、SARS コロनावirus (SARS-CoV) の感染時に比べ、SARS-CoV-2 の感染時に産生される IFN の量が少ないこと、すなわち、SARS-CoV-2 が、SARS-CoV より強力な IFN 応答阻害能を有することが示唆されている。しかし、SARS-CoV-2 がどのような分子メカニズムで IFN 応答を阻害するのか、また、なぜ SARS-CoV-2 は SARS-CoV に比べて強い IFN 応答阻害活性を示すのか、その原理は明らかとなっていない。

SARS-CoV-2 は、流行拡大に伴う変異の蓄積によって、「懸念すべき変異株 (variant of concern; VOC)」および「注目すべき変異株 (variant of interest; VOI)」という、従来の SARS-CoV-2 に比べて強い感染力を持つとされる変異株が出現してきている。VOC および VOI は、SARS-CoV-2 のスパイク (spike; S) タンパク質に複数の変異を有しており、これらの変異によって、中和抗体に対する抵抗性の獲得や感染力の上昇といった、ウイルスの感染拡大に有利な形質を獲得していることが示唆されている。その中でも、南米を中心に感染拡大し、2021年6月に新たに VOI に指定されたラムダ株 (Lambda variant; C.37 lineage) については、十分な解析が進んでいない。

そこで本研究では、SARS-CoV-2 がどのようにして IFN 応答を阻害しているのか、また、なぜ SARS-CoV-2 が SARS-CoV に比べて強い IFN 阻害活性を有するのか、その理由を明らかにすることを目的とした。さらに、流行拡大の中で出現したラムダ株には、その S タンパク質にどのような変異が蓄積しており、それによってどのような形質を獲得しているのかを明らかにすることを目的とした。

本研究により、SARS-CoV-2 の ORF3b タンパク質が SARS-CoV の ORF3b タンパク質よりも強い IFN 阻害活性を有すること、また、サルベコウイルスの ORF6 タンパク質が IFN 阻害

活性を有し、SARS-CoV-2のORF6タンパク質はSARS-CoVのORF6タンパク質よりも強いIFN阻害活性を有することをそれぞれ明らかにし、それらの分子メカニズムと進化動態を解明した。さらに、SARS-CoV-2ラムダ株が、Sタンパク質の変異によって感染価および中和抗体抵抗性を獲得していることを解明した。以上の結果より、SARS-CoV-2の流行拡大に伴って、様々なウイルス遺伝子に変異が蓄積し、その形質を変化させながら感染を広げていることが示唆された。