

## 審査の結果の要旨

氏名 木村 出海

本論文は、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の自然免疫応答および液性免疫応答からの逃避機構の解析を目的とし、得られた3つの結果について示したものである。

結果1では、SARS-CoV-2 の遺伝子 *ORF3b* の遺伝子長が、SARS-CoV の *ORF3b* に比べて短くなっており、より強いインターフェロン (IFN) 阻害活性を有することを明らかにしている。SARS-CoV の *ORF3b* の C 末端領域には核移行シグナルの存在が推測されているが、SARS-CoV-2 の *ORF3b* は、遺伝子長が短くなっている。そのため、SARS-CoV において核移行シグナルと推測される領域を失っており、強く細胞質に局在することで、効率的に IRF3 の核移行を阻害し、より強い IFN 阻害活性を示すことが示唆された。また、SARS-CoV-2 の *ORF3b* の遺伝子長を伸ばしていくと、その遺伝子長が長くなると共に IFN 阻害活性が上昇したが、SARS-CoV と同じ長さまで長くすると、IFN 阻害活性が減弱したことから、*ORF3b* の遺伝子長と IFN 阻害活性の強さに関連があることを明らかにした。さらに、現在の流行拡大において、実際に *ORF3b* の伸長型変異体が 2 例出現していることも見出した。

結果2では、*ORF6* 遺伝子がサルベコウイルス亜属に特有の遺伝子であることを明らかにし、SARS-CoV-2 および SARS-CoV-2 系統の *ORF6* が SARS-CoV および SARS-CoV の *ORF6* よりも強い IFN 阻害活性を有することを明らかにした。また、*ORF6* のアミノ酸のうち、46 位のアミノ酸が、IFN 阻害活性の強さの違いに重要であることを明らかとした。さらに、サルベコウイルスの *ORF6* が IFN 阻害活性を示すには、その C 末端領域が重要であること、また、この C 末端領域を介して宿主タンパク質である NUP98 および RAE1 と相互作用することを明らかにした。さらに、*ORF6* の発現によって IRF3 の核移行が阻害されることを明らかにしたことで、*ORF6* が、その C 末端領域を介して物質の核輸送に関わる宿主タンパク質 NUP98 および RAE1 と相互作用し、IRF3 の核移行を阻害することが示唆された。また、*ORF6* を欠損したようなウイルスが流行拡大において出現したことを見出した。

結果3では、SARS-CoV-2の流行拡大において出現したラムダ株のスパイクタンパク質に、特徴的な6種類の変異(G75V、T76I、RSYLTPGD246-253N、L452Q、F490S、T859N)が蓄積していることを明らかにした。また、これらの変異のうちT76I、L452Qが感染価の上昇に寄与していることを明らかにし、RSYLTPGD246-253N、L452Q、F490Sが中和抗体に対する抵抗性に寄与していることも明らかにした。さらに、SARS-CoV-2の異なる変異株の間では、中和抗体に対する抵抗性を規定する領域が変化していることも示唆された。

本研究は、現在も全世界で流行拡大を続けているSARS-CoV-2について実施された基礎研究である。結果1および結果2は、これまで不明であった、SARS-CoV-2がSARS-CoVよりも強いIFN阻害活性を示す理由の一端を明らかにしたものである。また、結果3は、スパイクタンパク質の変異によって、新たに出現した変異株が獲得した形質を明らかにしたものである。さらに、これらの結果により、SARS-CoV-2の流行拡大に伴い、SARS-CoV-2の遺伝子にはさまざまな機能的な変異が蓄積するということが明らかとなった。また、その変異の蓄積によって、ウイルスの形質が変化していることも強く示唆された。本研究によって得られた知見は、現在のSARS-CoV-2の流行拡大において、臨床情報が紐づいたウイルスの全長配列を取得する必要性、そして、新型コロナウイルスの感染病態と関連のある可能性がある変異を捕捉することの重要性を強く示唆するものであった。以上のことから、本研究によって得られた研究成果は、極めて重要かつ新規性の高いものであり、今後の発展が期待される。

なお、本論文の結果1は、今野順介修士、瓜生慧也修士、福士雅也博士、入江崇博士、小柳義夫博士、Daniel Sauter博士、Robert J. Gifford博士、中川草博士、佐藤佳博士との共同研究であり、結果2は、今野順介修士、瓜生慧也修士、Kristina Hopfensperger博士、Daniel Sauter博士、中川草博士、佐藤佳博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

よって本論文は博士(医科学)の学位請求論文として合格と認められる。

以上 1602 字