

審査の結果の要旨

氏 名 瓜生慧也

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 19; COVID-19) の原因ウイルスである重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome; SARS) coronavirus 2

(SARS-CoV-2) は、2019 年の末に中国武漢市で初めてヒトへの感染が確認されて以降、およそ 4 年間で全世界 7 億人以上に感染し、700 万人近くを死に至らしめた厄災である。SARS-CoV-2 はその流行の過程において、デルタ株やオミクロン株など、数多くの変異株が相次いで出現し、流行の置き換わりを繰り返しながら、幾度も人類社会にとっての大きな脅威となってきた。オミクロン株は出現以降、さらに多様化し、これまでにオミクロン BA.2 株、オミクロン BA.5 株、オミクロン XBB.1 株などさまざまなオミクロン系統株が出現している。学位申請者 (瓜生) らは国内外の研究者と協力し、これまで出現した SARS-CoV-2 変異株のウイルス学的性状をリアルタイムに解明し、一般社会と情報共有を積極的に行ってきた。本論文では、これまでに実施されたリアルタイム研究の中で、特に学位申請者 (瓜生) の手によって進められてきた 2 つの解析、SARS-CoV-2 スパイク

(S) タンパク質を搭載したシュードウイルスを用いたウイルス感染性の評価と、種々のヒト由来血清検体 (中和抗体を含む) を用いた SARS-CoV-2 変異株に対する感染中和評価に関する実験結果をまとめた。その結果、特に多様化の著しい SARS-CoV-2 オミクロン系統株において、ウイルスの進化の過程で、S タンパク質を介した細胞への感染性および中和抗体からの逃避能が段階的に上昇していることを明らかにした。特に、オミクロン XBB.1 株はそれまで出現したオミクロン系統株の中で、最も中和抗体逃避能が高い変異株であることを示した。これらの結果から、SARS-CoV-2 オミクロン系統株において、感染性の上昇と中和抗体逃避能の上昇が、ウイルスの流行拡大に重要な要因であると考えられる。さらに、より最近になって流行が拡大しているオミクロン XBB.1 系統株 (オミクロン XBB.1 株から派生した変異株) のいくつかの変異株についても解析したところ、オミクロン XBB.1.5 株の場合には、オミクロン XBB.1 株と同等の中和抗体逃避能を保持しつつ、S タンパク質を介した感染性がより上昇していることを明らかにした。一方、オミクロン XBB.1.5 株に続いて流行拡大したオミクロン XBB.1 系統株であるオミクロン EG.5.1 株では、S タンパク質を介した感染性がオミクロン XBB.1.5 株に比べ低下しているが、中和抗体からの逃避能はさらに上昇していることを明らかにした。これらの知見は、オミクロン XBB.1 系統株では、それまでのオミクロン系統株とはウイルスの進化パターンが異なることを示唆している。また学位申請者 (瓜生) は、変異株 S タンパク質のアミノ酸変異を 1 つずつ挿入した点変異体を用いて詳細に解析を行い、各変異株それぞれにおいて、どのア

ミノ酸変異が感染性の上昇や中和抗体からの逃避能の上昇に寄与するのかを明らかにした。その結果、中和抗体からの逃避に寄与するアミノ酸変異のいくつかは、感染性の低下にも影響することがわかった。しかし、興味深いことに、いくつかのオミクロン系統株では、そうした中和抗体逃避能の上昇と感染性の低下の両方に影響するアミノ酸変異と同時に、感染性を上昇させる変異が生じていることがわかった。このことは、オミクロン系統株では、中和抗体からの逃避能の上昇に寄与するアミノ酸変異と、感染性の上昇に寄与するアミノ酸変異を同時に獲得することで、これらのバランスを取りながら進化してきた可能性を示唆している。学位申請者（瓜生）の研究を含む変異株のリアルタイム研究は、COVID-19 パンデミックの中で、相次いで出現する変異株の性状を極めて迅速に明らかにし、一般社会と情報共有し続けてきたことは、感染症有事に際し社会に大きく貢献してきた研究である。また、詳細な実験データはウイルスの進化予測などのプログラムを構築するのに重要な基礎データとなり、今後の医学研究基盤の発展にも貢献するものと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。