

変異型新型コロナウイルスによる自然免疫の活性化

RNA 編集酵素による新型コロナウイルスゲノムの進化

生体防御学分野 小菅将斗大学院生(薬学研究科)らは、新型コロナウイルスのゲノム 7804 種類を解析したところ、新型コロナウイルスの遺伝子変異は、ウラシル (U) への点変異が突出して多いことを発見した。この変異には塩基配列に特徴があり、ヒト由来の RNA 編集酵素によるものと考えられた。日本型を含む 4 種類の変異型新型コロナウイルスゲノムから変異部分を人工合成した RNA を用いて、ヒトマクロファージ細胞株に疑似感染させたところ、自然免疫を担う炎症性サイトカインの産生が増強した。新型コロナウイルスは、ウイルスを排除しようとする生体防御機構を利用して変異を続けていると考えられた。本研究は、Scientific Reports (電子版) に掲載された。

【発表のポイント】

- ・初期型ウイルスと考えられる新型コロナウイルス武漢型のゲノムをもとに、世界のウイルスゲノム 7804 種類から系統樹を作成して遺伝子解析を行った。
- ・新型コロナウイルスの遺伝子変異には特徴があり、ウラシル (U) への点変異が 3500 回以上と突出して多く、遺伝子変異に偏りがあった。
- ・新型コロナウイルスの変異は、シトシン (C) からウラシル (U) への変異が多く、かつ塩基配列に特徴があり、RNA 編集酵素による変異と一致していた。
- ・新型コロナウイルスの変異型のうち日本型を含む 4 種類の変異型ゲノムから変異部分を人工合成した RNA を用いて、ヒトマクロファージ細胞株に疑似感染させたところ、自然免疫を担う炎症性サイトカインの産生が増強した。
- ・ヒト感染におけるウイルス排除の選択圧により、新型コロナウイルスは変異し続けると考えられた。
- ・変異の可視化の実現によりウイルスの重症化分類が可能となると考えられた。

【詳細な説明】

新型コロナウイルス感染症は世界に蔓延しており、重症肺炎が引き起こされることが報告されている。自然免疫系において Toll like Receptor (TLR) と呼ばれるパターン認識受容体は、ウイルス RNA を認識することが知られているが、新型コロナウイルス感染において、TLR の関与はよくわかっていない。また、ウイルスには変異型が存在することも報告されているが、新型コロナウイルスの変異の特徴についてはわかっていない。

コロナウイルスは RNA ウイルスに分類され、遺伝子校正酵素をゲノム内に持っている。新型コロナウイルスにおいても、遺伝子校正酵素を持っていることが確認された。そのため、遺伝子変異の頻度は少ないと考えられるが、A 型、B 型、C 型に分類されるように遺伝子変異が起こることが報告されている (PNAS 2020)。そこで、発生初期に検出された武漢型のウイルスゲノムをもとに、世界に蔓延しているウイルス型 7804 種類のゲノムの塩基配列を

集めて、系統樹を作成してその遺伝子変異について解析した。

新型コロナウイルスの遺伝子変異には特徴があり、点変異が多いこと、点変異の中でもウラシル (U) への変異が 3500 回以上と突出して多く、遺伝子変異には塩基の偏りがあった。また、どの塩基からの変異が多いのかを検討したところ、シトシン (C) からウラシル (U) への変異が多いこと、そして、変異部位の領域には塩基配列特異性があった。この遺伝子変異の特徴は、APOBEC や ADAR などの RNA 編集酵素が作用した時の変異と一致していた。特に APOBEC ファミリーの場合と同様であり、これらの塩基配列特異的な遺伝子変異は、RNA 編集酵素の関与を示す証拠となっている。

新型コロナウイルスの変異型において、ウラシル (U) 塩基が増加していたため、これら多くの変異型の中から代表的な 4 つの型のゲノムを選んで解析することとした。日本型、ジョージア型、フランス型、オーストラリア型のウイルスゲノムを、初期型と考えられる武漢型のウイルスゲノムと比較した。それぞれのゲノム RNA 塩基配列から、ウラシル (U) への変異部位を含む RNA の一部を人工合成した。これら人工合成 RNA を、ヒトマクロファージ細胞株 THP-1 細胞の細胞内に取り込ませることにより、ウイルス疑似感染モデルを構築した。

ウイルス疑似感染モデルにおいて、炎症性サイトカインである TNF- α , IL-6 の産生はウラシル (U) が含まれない RNA ではあまり産生されなかった。武漢型 RNA と変異型 RNA の比較においては、ジョージア型の変異部位配列は、それに対応する武漢型配列でも高い産生を認め、武漢型とジョージア型で有意差を認めなかったが、日本型、フランス型、オーストラリア型の変異部位においては、変異型 RNA が、武漢型に比べ TNF- α , IL-6 の産生の増強が顕著であった。また、これら RNA は、主に TLR7 を介してサイトカイン産生を誘導していることも明らかとなった。

RNA 編集酵素は、新型コロナウイルスゲノム中には存在せず、ヒト細胞中に存在することが明らかとなっている。このことから、新型コロナウイルスのゲノム変異は、ヒト由来の酵素によって起こっていると考えられる。このことから、新型コロナウイルスは、感染後にヒト生体防御機構による排除の選択圧を受けることで、ゲノムに変異を入れて変化し続けていると考えられた。

本研究により、新型コロナウイルスの変異は偏っており、ウラシル変異が多いこと、ウラシル変異が重なることで変異型において、自然免疫を担う炎症性サイトカイン産生が高まることが判明した。これらのことは、感染による症状の差異が、ウイルス変異により分類できる可能性を示すとともに、ウイルスの型が異なる海外ワクチンについては、ワクチンの効果を確認する必要があることを示している。また、本研究により新型コロナウイルスの進化の過程の一端が明らかとなり、本研究成果は、新型コロナウイルスの起源や進化を追究するための一助になるものと考えられる。

