

課題番号 46

## 新型コロナウイルス感染症炎症リスク関連遺伝子多型探索とゲノム創薬

### [1] 組織

代表者：永野 あい

(University College London,  
UCL Cancer Institute)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 10万円

### [2] 研究経過

新型コロナウイルス感染症の5~10%が肺炎や急性呼吸不全などの重篤な疾患に進行する。重症化が、少なくとも2つの生物学的メカニズムに関連している。病気の初期に重要であることが知られている先天性抗ウイルス防御と、宿主による炎症性肺損傷である。

シチジンデアミナーゼのアポリポタンパク質BメッセンジャーRNA編集、酵素触媒、ポリペプチド様3 (APOBEC3) ファミリーは、ウイルスゲノムを編集することにより、ウイルス感染に対する自然免疫応答において重要な役割を果たしている。受け入れ教員である小笠原教授のScientific Reports 論文では新型コロナウイルスの遺伝子変異はシトシン (C) からウラシル (U) へ変異が多く、RNA編集酵素ADAR, APOBECによる変異の特徴と一致していた。CからUへの変異の場合、変異した位置からの上流のウラシルと下流のグアニンの状況が最も一般的であることがわかった。また、人工RNAの実験で炎症性サイトカイン産生が増強した。

申請者は肺がんバイオインフォマティクス解析に携わってきた。2017年の論文では肺がん発生後期にAPOBEC 遺伝子発現上昇により体細胞変異を増加させることで進化に寄与しているのではないかと示唆された。これまでがんの研究でAID / APOBECの活

性化による体細胞変異増加は、ウイルス感染、レトロトランスポゾンジャンプ、または組織炎症が原因の可能性があると考えられている。ER 陽性乳がんではAPOBEC 発現レベルはタモキシフェン治療生存率と逆相関し、薬剤耐性の促進に関与していることが示されている。特に対側乳がん (ルミナルAタイプ) ではレトロトランスポゾンLINE1 挿入とともに転座が増加し、APOBEC 活性化によるカタエキシ (局所の高頻度遺伝子変異) が発生し、腫瘍浸潤リンパ球が増加する、と知られている。乳がん比べて肺がんではAPOBEC 活性についてまだそこまで研究が進んでいないという現状である。がん種横断的全ゲノム解析において肺がんではLINE1 挿入やカタエキシの相関がみられなかったことから、乳がんとは別のメカニズムでAPOBECの活性化による体細胞変異増加が起こるのだろうと仮説がたてられている。

そこで、本研究では、新型コロナウイルス感染症重症化や肺がんを含む肺疾患における炎症リスク関連遺伝子多型が発現量に与える影響を横断的に探索することを目的とし、研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を示す。

本年度は、5月に東北大学への来学による共同研究打ち合わせを行った。さらに、e-mail や電話、web ミーティングを活用して3か月に1度程度の頻度で研究打ち合わせを行った。また、新型コロナウイルスの蔓延のため、研究の進捗状況は当初計画どおりにはなっていない。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 重症化に関わるゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行った。COVID-19 の重症化リスク遺伝子座の内、RBMS3(chr3p24.1) 、 CSMD1(chr8p23.2) 、 NTM(chr11q25) などについて解析したところ、肺が

んや喘息のリスク遺伝子座としても同定された。また、呼吸不全を伴う重症 COVID-19 の GWAS 解析を行ったところ、chr3p21 クラスターをリスク遺伝子座として同定することができた。chr3p21 の SNP 近傍の遺伝子の探索を進めている。

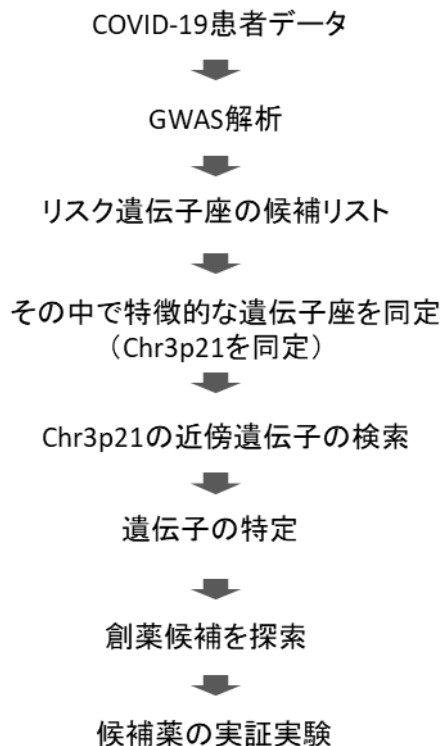


図 GWAS解析を用いた創薬探索の流れ

小笠原教授とのディスカッションにより、免疫関連分子に着目して絞り込むこと、chr3p21 の SNP 近傍の遺伝子の候補遺伝子の同定を進めることとした。さらに、創薬に向けて企業のデータベースを用いた絞り込みや、実証実験を進めていく予定である。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、東北大内の研究者、学外研究者との交流が飛躍的に活性化した。現時点で、公的研究費の共同申請には至っていないが、本共同研究での交流を通じ、今後、大型研究費への申請に結び付けていきたいと考えている。

#### [4] 成果資料

成果発表なし。