



## 新型コロナウイルス感染症の新しい重篤化機序を解明

～異常なウイルス RNA 断片がインターフェロン応答を惹起する仕組み～

### 本研究成果のポイント

- 新型コロナウイルスは、一般的な風邪コロナウイルスと異なり、自然免疫応答を刺激する異常なゲノム RNA 断片を過剰に産生していました。
- 新型コロナウイルスでは、感染後期にウイルス RNA 断片が感染細胞内に蓄積することで、一転して強いインターフェロン応答（注 1）が誘導されていました。
- ウイルス RNA 断片の蓄積を介したインターフェロン産生は、新型コロナウイルス感染症に特徴的なサイトカインストーム（注 2）と付随する感染後期の病態悪化に関連する可能性があります。
- 新型コロナウイルス変異株間ではウイルス RNA 断片産生量が異なり、各変異株が引き起こす症状の重症度の相違に関係する可能性が示唆されました。

京都府立医科大学大学院医学研究科感染病態学 渡邊洋平 講師、京都府立医科大学 荒井泰葉 博士研究員、同 磯邊綾菜 学部生（令和4年3月卒業）、大阪大学微生物病研究所遺伝情報実験センター 山中 到 技術補佐員、高等共創研究院 岡本 徹 教授（感染症総合教育拠点兼任）らの研究グループは、新型コロナウイルスが感染細胞において異常なウイルス RNA を蓄積することで、免疫応答を過剰に惹起することを発見しました。

新型コロナウイルスが合成するウイルス RNA はゲノム 5'末端の短鎖断片であり、自然免疫シグナルを活性化する RIG-I（注 3）を刺激することで、インターフェロンを過剰産生させることを見出しました。コロナウイルス科（注 4）のウイルスは、自然免疫応答を抑制する免疫回避機構を有していますが、新型コロナウイルスでは、短鎖 RNA の異常な蓄積による免疫誘導シグナルが免疫抑制シグナルを上回ることで、感染後期にインターフェロン応答が一転して惹起される特徴があることが分かりました。本件に関する論文が、米国科学雑誌『iScience』に2022年12月7日（日本時間）付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究成果は、新型コロナウイルス感染症、延いては新興ウイルス感染症に特徴的なサイトカインストーム発生機序の理解に基づいた新しい治療法の確立や重症化の予測への応用など、様々な感染症分野の発展に貢献すると期待されます。

### 【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 iScience
	発表媒体 オンライン版
	雑誌の発行元国 アメリカ

	<p>オンライン閲覧 URL  <a href="https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(22)02015-6">https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(22)02015-6</a>          掲載日 2022年12月7日(日本時間)</p>
論文情報	<p>論文タイトル: Stimulation of IFN-<math>\beta</math> responses by aberrant SARS-COV-2 small viral rRNAs acting as RIG-I agonists          [日本語: 新型コロナウイルスが産生する異常な短鎖ウイルス RNA は RIG-I アゴニストとして作用することで IFN-<math>\beta</math> 応答を刺激する]</p> <p>代表著者          京都府立医科大学 大学院医学研究科 感染病態学 渡邊洋平          共同著者(論文掲載順)          京都府立医科大学 感染病態学 荒井泰葉*          大阪大学 微生物病研究所 遺伝情報実験センター 山中 到*          大阪大学 微生物病研究所 高等共創研究院 岡本 徹* (感染症総合教育拠点兼任)          京都府立医科大学 磯邊綾菜(令和4年3月卒業)          大阪大学 微生物病研究所 遺伝情報実験センター 中井尚美          大阪大学 微生物病研究所 遺伝情報実験センター 神村直子          大阪大学 微生物病研究所 高等共創研究院 鈴木達也          京都府立医科大学 大学院医学研究科 感染病態学 大道寺智          大阪大学 産業科学研究所 小野堯生          京都府立医科大学 大学院医学研究科 感染病態学 中屋隆明          大阪大学 産業科学研究所 松本和彦          大阪大学 微生物病研究所 遺伝情報実験センター 奥崎大介(免疫フロンティア研究センター兼任)          *筆頭著者</p>

## 【論文概要】

### 1 研究分野の背景

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)では、急性呼吸促迫症候群(ARDS)やサイトカインストームが感染後期の急速な病態悪化の引き金となると考えられています。

過去のCOVID-19感染者における免疫応答の経時的なプロファイリング解析から、重症感染者では自然免疫の中樞を担うインターフェロン産生が感染初期には抑制されているものの、感染後期になってから感染に遅延して亢進されることが明らかとなっています。インターフェロン産生の遅延はCOVID-19に特徴的な現象であることから、これがCOVID-19の病態と関連する可能性があると考えられます。しかしながら、この原理の全容はほとんど明らかになっていませんでした。

本研究グループは、これまでの研究で新型コロナウイルスに対する宿主の感受性がレセプター分子であるACE2の糖鎖付加パターンによって変化して病態と関連する可能性を見出しています(Isobe and Arai *et al.*, *Commun Biol*, 2022)(注5)。今回は、COVID-19

の重篤化に関わる新しい病態機序の解明を目指して以下の解析を進めました。

## 2 研究内容・成果の要点

本研究グループはまず、培養細胞を用いた実験により、風邪コロナウイルス（OC43 株及び 229E 株）と異なり、SARS-CoV-2 はヒト細胞において感染極期に遅れて強くインターフェロン産生を誘導することを見出しました。

次に、短鎖ウイルス RNA を効率よく解読する独自に確立した RNA シーケンス法によって、風邪コロナウイルスと異なり、SARS-CoV-2 はウイルスゲノム RNA の 5'末端領域の断片を大量に産生することを明らかにしました。

また、各種 RNA を細胞導入する実験によって、SARS-CoV-2 が産生するこれらの短鎖ウイルス RNA が RIG-I を刺激することでインターフェロン誘導を規定することを発見しました。

そして、ヒト気道再構築モデルやハムスター感染モデルを用いた感染実験の結果、短鎖ウイルス RNA の蓄積とインターフェロン産生が同期していることが分かりました。

さらにハムスター感染モデルにおいて、SARS-CoV-2 の初期株（武漢株）とデルタ株が短鎖ウイルス RNA を同程度に肺で産生するのに対し、オミクロン株（BA2 系統）では産生量が低下しており、この傾向は生体内の免疫応答の程度と一致しました。

## 3 まとめと今後の展開

以上の結果より、風邪コロナウイルスと異なり、SARS-CoV-2 は感染後期に一転してインターフェロン応答を惹起する特性があり、これが COVID-19 の病態悪化に関連する可能性が示唆されました。本研究結果は、コロナウイルス科に属するウイルス間や新型コロナウイルス変異株間で短鎖ウイルス RNA 産生量が異なり、それが COVID-19 の重症度の程度と関連する可能性があることを示唆します。本成果は、季節流行する風邪コロナウイルスが「かぜ」を引き起こすことに対し、SARS-CoV-2 がサイトカインストームを特徴とする重篤化を引き起こす理由の一部を解き明かすものであると私たちは考えています。

今回の研究では、実験的な感染モデル (*in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*) を用いた実験から、新型コロナウイルスが異常なウイルスゲノム RNA 断片を過剰産生することを検出することに成功しました。しかし、ウイルスによるゲノム RNA 断片の蓄積量と臨床症状の情報は紐づけられていないため、患者ごとのウイルス RNA の蓄積量と COVID-19 の重症度の関連は不明なままです。今後は、患者を対象に生体におけるウイルス RNA 量と重症度との関連性を検証する方針です。

本研究は、京都府立医科大学と大阪大学が共同で行ったものです。また本研究は、科学技術振興機構（JST）未来社会創造事業（MIRAI）及び戦略的創造研究推進事業（CREST）、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金事業、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、先進医薬研究振興財団、化学及血清療法研究所、日本医療研究開発機構（AMED）新興・再興感染症に対する革新的医療薬等開発推進研究事業の研究支援を受けて実施されました。

### 用語解説

（注1）インターフェロン応答

ウイルス感染を感知し、それを伝えるためのインターフェロンという物質を産生する生体の免疫応答のひとつ。

(注2) サイトカインストーム

サイトカインが過剰に産生されることで、自己の細胞をも傷つけるような過剰反応を起こす病態のこと。COVID-19では、サイトカインストームを起因とすると考えられる急性呼吸促進症候群（ARDS）や多臓器不全などが病態悪化の主な原因と考えられている。

(注3) RIG-I (Retinoic acid-inducible gene-I)

ウイルス感染時に細胞内のウイルス由来 RNA を認識し、インターフェロンの産生を誘導する自然免疫系で働く生体分子。

(注4) コロナウイルス科

コロナウイルス科には一般的な「かぜ」を引き起こす季節性コロナウイルス（代表的株として OC43 株、229E 株、HKU1, NL63 など）と新興コロナウイルス（SARS コロナウイルス、MERS コロナウイルス、新型コロナウイルス）が含まれており、これら2つのウイルスグループには共通する特徴があるものの、病原性に大きな相違がある。

(注5) Isobe A\*, Arai Y\*, Kuroda D\*, Okumura N, Ono T, Ushiba S, Nakakita S, Daidoji T, Suzuki Y, Nakaya T, Matsumoto K, Watanabe Y†. ACE2 *N*-glycosylation modulates interactions with SARS-CoV-2 spike protein in a site-specific manner. *Communications Biology*, 2022, 5(1):1188.

DOI:10.1038/s42003-022-04170-6.

URL: <https://www.nature.com/articles/s42003-022-04170-6>

\*筆頭著者：磯邊綾菜（京都府立医科大学医学部医学科 令和4年3月卒業）、荒井泰葉（京都府立医科大学感染病態学博士研究員）、黒田大祐（国立感染症研究所治療薬・ワクチン開発研究センター主任研究官）

<p>&lt;研究に関すること&gt; 京都府立医科大学大学院医学研究科 感染病態学 講師 渡邊洋平 電 話：075-251-5325 E-mail：nabe@koto.kpu-m.ac.jp *なるべくメールでお問い合わせください。</p>	<p>&lt;広報に関すること&gt; 京都府立医科大学 事務局企画広報課 担当：堤 電 話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	--

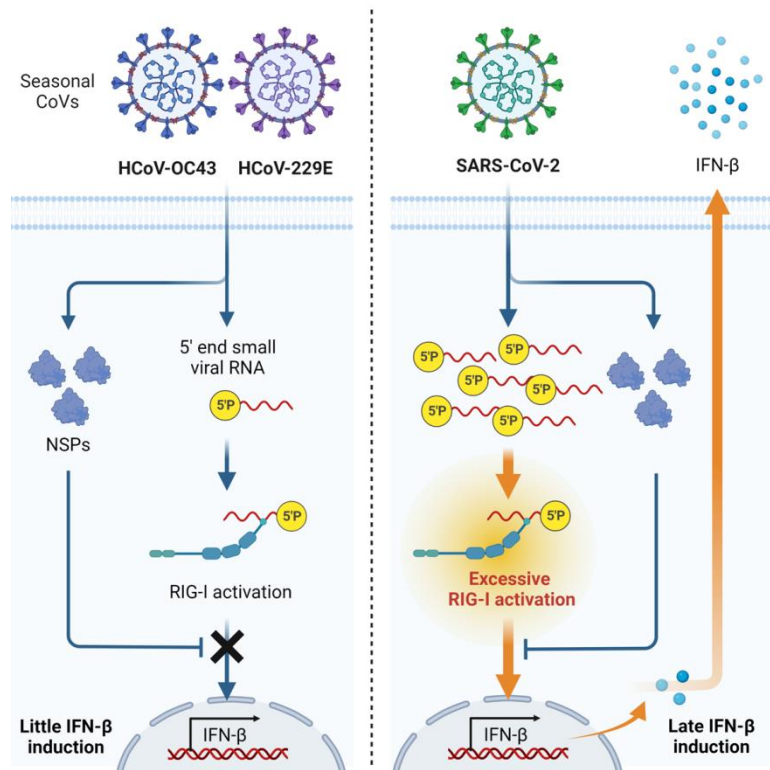


図1 本研究のまとめ（概略図）

コロナウイルス科のウイルスはインターフェロン応答を抑制する回避機構を持つ特性があります。一方で新型コロナウイルスは、風邪コロナウイルスと異なり、感染細胞でゲノムRNAの5'末端の断片を過剰に合成することでRIG-Iを刺激して感染後期に一転してインターフェロン応答を強く惹起することが分かりました。本研究成果は、新型コロナウイルス感染症に特徴的な感染後期のサイトカインストームに起因する病態悪化に関連する可能性が示唆されました。