

2022年7月25日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学病院

コロナウイルスのゲノムに蓄積した進化の痕跡を発見 コロナウイルスがもたらすパンデミックの機序解明へ期待

【研究のポイント】

- 新型コロナウイルス感染症のパンデミックをもたらした SARS-CoV-2 を含む複数の SARS 関連コロナウイルスの全ゲノム配列を比較した。
- その結果、複数のゲノム領域で、長い配列の挿入・欠失、あるいはその両者が同時に起きていることを確認した。
- 本研究は、同ウイルスのさらなる有害な変異を阻止する手段を探る手がかりとなる可能性がある。

【研究概要】

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)による世界的なパンデミックは、発生から3年近くたつ2022年現在もまだ終息していません。人獣共通感染症であるコロナウイルスやインフルエンザウイルスの進化や変異を考えるうえで、ヒト以外の宿主から採取されたそれらのウイルスのゲノム配列を比較することは、今後それらウイルスの変異によってもたらされる可能性のある新興感染への準備や対策を講じるうえで重要な情報を与えてくれる可能性があります。

東北大学大学院医学系研究科 漢方・統合医療学共同研究講座の赤石哲也助教授らの研究グループは、SARS 関連コロナウイルスの進化プロセスにおいて、長い塩基配列の挿入・欠失が見られること、この変異がウイルスの進化やパンデミック発生に関与している可能性を明らかにしました。また、新たに挿入した塩基配列と類似の配列はコロナウイルスゲノム中に存在せず、宿主動物など外界に由来するものと考えられます。

本研究は、未知の部分の多い SARS 関連コロナウイルスの進化やパンデミック発生に関与している可能性があり、今後、自然界における不連続変異や宿主ジャンプをしばしば起こす同ウイルスの更なる有害な変異を阻止する手段を探るとともに、新たな感染への対策を講じるうえで手掛かりとなることが期待されます。

本研究成果は、2022年7月21日に、米国微生物学会の Journal of Virology 誌(電子版)に掲載されました。

【研究内容】

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)による世界的なパンデミックは、発生から3年近くたつ2022年現在もまだ終息していません。新型コロナウイルスは、インフルエンザウイルスと同様に一本鎖RNAウイルスであり、過去にも何度か重大な変異や宿主ジャンプ^{注1}を起こすことで人類にパンデミックをもたらしてきたと考えられています。人獣共通感染症であるコロナウイルスやインフルエンザウイルスの進化や変異を考えるうえで、ヒト以外の宿主から採取されたそれらのウイルスのゲノム配列を比較することは、今後それらのウイルスの変異によりもたらされる可能性のある新興感染への準備や対策を講じるうえで重要な情報を我々に与えてくれる可能性があります。

今回、東北大学病院 総合地域医療教育支援部の石井正(いしい ただし)教授、東北大学大学院医学系研究科 漢方・統合医療学共同研究講座の赤石哲也(あかいし てつや)助教、堀井明(ほりい あきら)名誉教授(元東北大学大学院医学系研究科分子病理学分野教授)らのグループは、2003年に中国で採取されたSARSコロナウイルス(SARS-CoV)の全ゲノム配列と、2013年に東京大学の研究グループによって岩手県の洞窟内のコウモリから採取されたSARS関連コロナウイルス(Rc-o319)^{注2}の全ゲノム配列を比較することで、SARS関連コロナウイルスが進化の過程でどのような遺伝子変異上の特徴を有するのか明らかにするための研究を試みました。

その結果、Rc-o319のゲノムには、2003年のSARS-CoVのゲノムと比較して、少なくとも30か所以上の挿入・欠失部位が存在し、その多くが10塩基以上の比較的長い配列の挿入・欠失でした。これらの長い挿入・欠失は、Nsp3遺伝子とS1遺伝子^{注3}に集中していました。また、同定された挿入・欠失の半数近くにおいて、挿入と欠失が同時に起きたことにより一定の長さの配列が入れ替わるタイプの変異が頻繁に、しかも部位特異的にみられることが示されました。Rc-o319ゲノム中に挿入された塩基配列の起源を探るために、全ての挿入塩基配列についてSARS-CoVとRc-o319のゲノム中に類似配列を探索しましたが、類似した配列を見出すことはできませんでした。

よって、これらの比較的長い挿入配列はコロナウイルスゲノム内に由来するのではなく、宿主細胞や別の微生物など外来からの塩基配列に由来すると考えられます。今回Rc-o319ゲノム中に同定された挿入・欠失の大半は、2003年のSARS-CoVと2019年のSARS-CoV-2との間に観察された挿入・欠失には含まれず、日本に生息するコウモリなどの宿主動物の体内で独立して発生し保存されたものと考えられます。

結論:本研究によって、古典的な挿入・欠失とは異なる、比較的長い挿入・欠失の特定ゲノム領域への蓄積が、SARS関連コロナウイルスの進化の過程において、点突然変異の蓄積とは異なる重要な変異の要素である可能性が示唆されました。今後、そのような変異を可能にする宿主因子や分子生物学的な機序が解明されることで、同ウイルスの重大な変異により今後引き起こされうる公衆衛生上の課題や懸念への有効な対処法の確立に貢献しうることが期待されます。

【用語説明】

- 注1. 宿主ジャンプ(ホストジャンプ):ある病原微生物が、主たる感染対象とする宿主生物を転換すること。たとえば2009年の新型インフルエンザの世界的流行は、A型インフルエンザウイルスの遺伝子再集合などを経て豚からヒトへ宿主ジャンプが起きたと考えられている。
- 注2. コウモリコロナウイルス Rc-o319:東京大学の村上晋博士らが2013年に岩手大学、山口大学などと共同で、岩手県内の洞窟に住むコウモリから採取したSARS 関連コロナウイルス。中国と海を隔てた日本に住むコウモリでも長い挿入・欠失の蓄積が認められるかを確認する目的で、本研究における主たる研究対象として同ウイルスの全ゲノムを使用し、2003年のSARS-CoV および2019年のSARS-CoV-2の全ゲノム配列との比較を行った。
- 注3. Nsp3 遺伝子は、コロナウイルスのORF1a 遺伝子に含まれる約6,000塩基長におよぶ最長のゲノム領域で、マルチドメインタンパク質である巨大な非構造蛋白質3をコードする。マルチドメインタンパク質として複数の機能が想定されているが、特に複製および転写複合体の必須成分としてウイルスのライフサイクルを支えていると考えられている。S1 遺伝子は、コロナウイルスが宿主細胞上の受容体に結合するうえで重要な役割を担うスパイク(S)タンパク質の前半部分をコードする遺伝子で、さらにその内部は前半部分のN末端ドメイン(NTD)と後半部分の受容体結合ドメイン(RBD)に分けられる。これまでの我々の研究で、コロナウイルスのゲノム中に観察される長い挿入・欠失は、Nsp3 遺伝子およびS1 遺伝子のいずれでも前半部分に集中して起きやすいことが示唆されている。

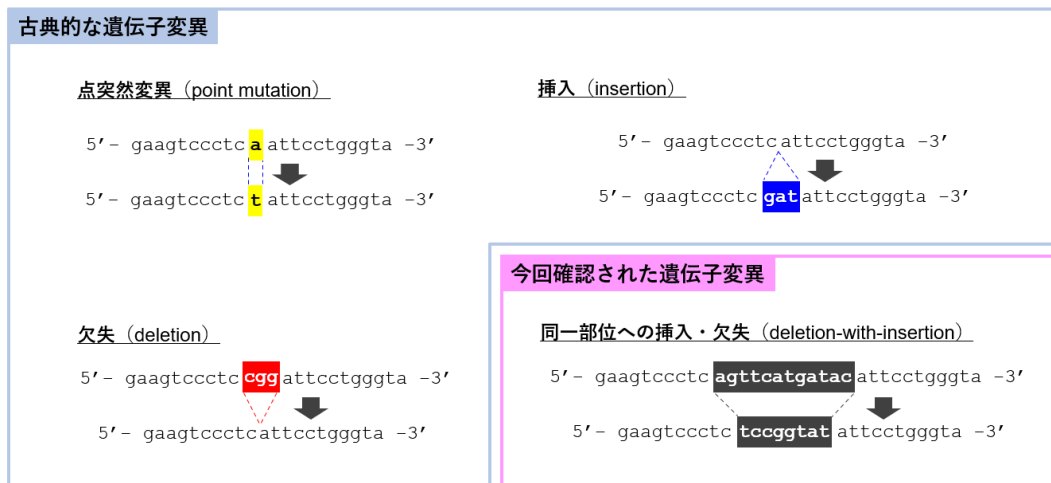


図 1. 古典的な変異と、コロナウイルスでみられた未知の機序による変異
 ウイルスのゲノムでよく観察される古典的な遺伝子変異として点突然変異、挿入、および欠失が挙げられる。今回の研究で高頻度に同定された同一部位への挿入・欠失 (deletion-with-insertion) は、これらの古典的な変異だけでは説明が難しく、未知の機序にもとづく新しいタイプの変異である可能性がある。

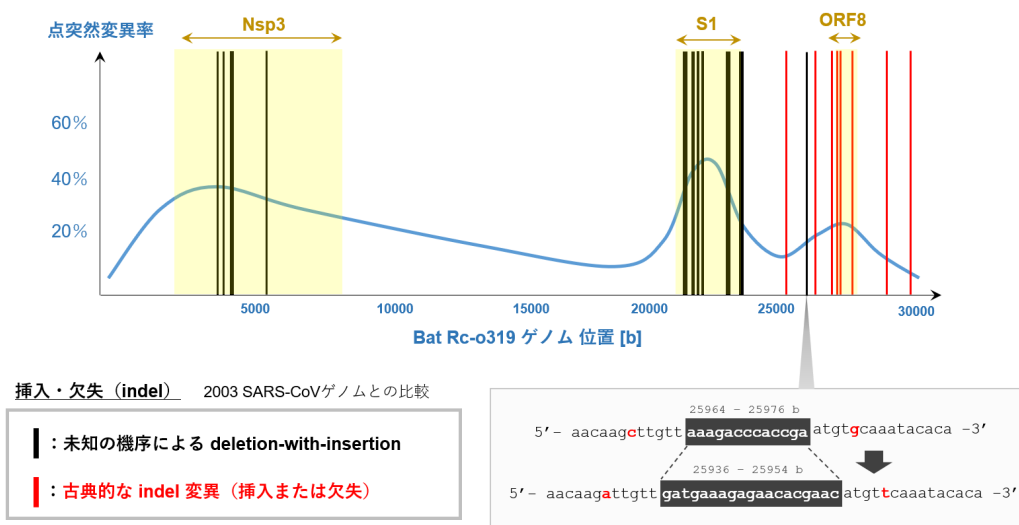


図 2. 日本のコウモリコロナウイルス (Rc-o319) で観察された様々なタイプの indel とその分布

東京大学のグループが 2013 年に岩手県の洞窟で採取したコウモリコロナウイルス (Rc-o319) と、2003 年に中国で報告された SARS コロナウイルスの全ゲノムを比較した。点突然変異率が高いゲノム領域において、挿入・欠失も部位特異的に集積していた。今回 Rc-o319 のゲノム中に同定された挿入・欠失の多くは 2019 年の新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のゲノムでは観察されず、日本のコウモリに感染するコロナウイルスの系統のなかで新たに発生し蓄積されてきたと考えられる。特に、半数近い挿入・

欠失は下パネルに示すような、同一部位に欠失と挿入の両者が生じたと考えられる未解明の機序によるタイプであった。

【論文題目】

Title: Sequence Exchange Involving Dozens of Consecutive Bases with External Origin in SARS-Related Coronaviruses

Authors: Tetsuya Akaishi, Akira Horii, Tadashi Ishii

タイトル：自然界に存在する SARS 関連コロナウイルスのゲノムへの外界に由来する数十～数百連続塩基配列の挿入および欠失

著者名：赤石 哲也、堀井 明、石井 正

掲載誌名 : Journal of Virology (2022), Article ahead of print

DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.01002-22>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科
漢方・統合医療学共同研究講座

助教 赤石 哲也

電話番号：022-717-7587

Eメール： t-akaishi@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
東北大学病院広報室

電話番号：022-717-8032

FAX 番号：022-717-8931

Eメール： press@pr.med.tohoku.ac.jp