

新型コロナウイルスの感染に関わる7つの遺伝子に 地域・民族間による差が無いことを解明

ポイント

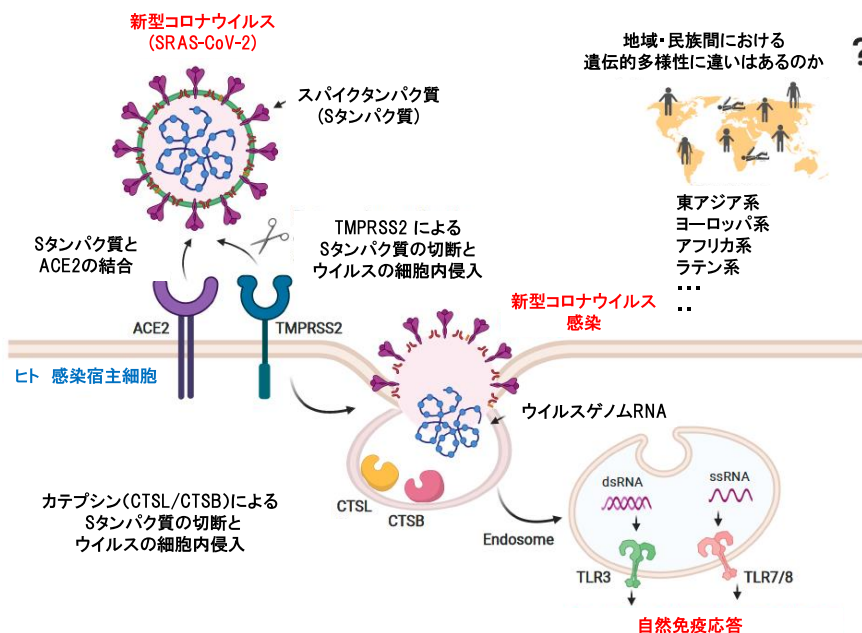
- ・新型コロナウイルスの感染に関わる7つの遺伝子を地域・民族毎にデータベースから比較。
- ・地域・民族毎にわずかな遺伝子の多様性はあるものの、分子の機能に差は無いことを解明。
- ・地域・民族間での感染率や重症患者発生率の違いはヘルスケア格差を含めた環境要因が大きい。

概要

北海道大学大学院歯学研究院薬理学教室(飯村忠浩教授)の李 智媛助教とポストン小児病院の In-Hee Lee 先生、ハーバード大学医学大学院の Sek Won Kong 教授との共同研究グループは、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の感染に関わる7つのタンパク質(ACE2^{*1}, TMPRSS2^{*2}, カテプシン B/L^{*3}, TLR3/7/8^{*4}) をコードする遺伝子に、地域・民族間による差があるかどうかを調べ、ウイルス感染の初期メカニズムに差異が生じているかどうかを比較・検討しました。

3つの大規模ヒト遺伝子多様性データベース及び3つの全ゲノム配列データベース^{*5}を総合的に探索し、これらの遺伝子の多様性配列(遺伝子バリエーション^{*6})を調べました。さらに、遺伝子配列及びタンパク質の構造・機能情報から、これら7つのタンパク質に機能的な差異があるかどうかを検討しました。ACE2 遺伝子に、特に日本人に圧倒的に多く見られる遺伝子バリエーション(頻度 0.23%) などがありましたが、いずれもがタンパク質の機能に変化を与えるものではなく頻度も極めて少ないことから、関連分子の機能に地域・民族間での差は無いことが解明されました。感染初期に関わる遺伝子情報のさらなる蓄積と解析により、治療薬の開発をはじめとした医療対策の発展が期待されます。

本研究成果は、2020年8月25日(火)公開の *Infection, Genetics and Evolution* 誌に掲載されました。



【背景】

SARS-CoV-2 感染症 (COVID-19)は、2020 年 3 月以来、世界的な流行となっています。疾病率や死亡率には地域差があり、アメリカ合衆国においては、アフリカ系やラテン系の感染者の死亡率が、他の種族・民族系と比べて有意に高いことが示されています。これらの要因として、遺伝的な背景の違いがあることが考えられます。本研究では、SARS-CoV-2 が人体内の細胞に感染する際に関与する 7 つの分子 (タンパク質) の設計図である遺伝子を、データベースから比較し、地域・民族間に遺伝的多様性や感染成立メカニズムに差異があるかを調べました。

SARS-CoV-2 は、とげ状の突起 (スパイクタンパク質 : S タンパク質) を持った殻が、ウイルス遺伝子であるゲノム RNA を包むような構造をしています (p.1 図)。ヒトの細胞に感染するには、まず、この S タンパク質がヒトの細胞表面の ACE2 というタンパク質に結合します。次に、ウイルスが細胞に侵入するためには、TMPRSS2 やカテプシン B/カテプシン L というタンパク質 (酵素) によって、S タンパク質が 2 つに切断されることが必要です。ウイルスが細胞内に侵入すると、ウイルスのゲノム RNA が細胞内に取り込まれます。ウイルス RNA は、TLR3/TLR3/TLR8 といったタンパク質 (受容体) に結合します。これらの受容体への結合は、自然免疫^{*7} 反応を引き越します。

そこで本研究では、これら SARS-CoV-2 の感染に関わる 7 つのタンパク質をコードする遺伝子配列に関する大量のデータを、地域・民族間で比較・検討しました。

【研究手法】

3 つの大規模ヒト遺伝子多様性データベース (gnomAD, Korean Reference Genome Database : 韓国人遺伝子多様性データベース, TogoVar : 日本人遺伝子多様性データベース) 及び 3 つの全ゲノム配列データベース (1000 Genomes Projects, Gene-Tissue Expression, Simons Genome Diversity Project) を総合的に探索し、SARS-CoV-2 の感染に関わる 7 つのタンパク質をコードする遺伝子に、地域・民族による差があるかどうかを調べました。さらに、遺伝子配列及びタンパク質の構造・機能情報から、これら 7 つのタンパク質に機能的な差異があるかどうかを検討しました。

【研究成果】

ACE2 タンパク質の全アミノ酸配列のうち、SARS-CoV-2 との結合に直接関与するのは 33 個のアミノ酸です。この 33 個のアミノ酸をコードする遺伝子配列には 19 種類の遺伝子バリエーションが発見され、その平均の発生率は 0.03% でした。そのうち、K26R というバリエーション配列は最も多く (0.39%)、しかも地域・民族間で差異がありました。この配列の最も少ないのが東アジア系 (0.007%) で、最も多いのが非フィンランド欧州系 (0.59%) でした。しかしながら、このアミノ酸置換変異は分子構造から見て ACE2 タンパク質の機能に影響を与えるものではないと予想されました。K31K というバリエーション配列は、東アジア系に多く (0.022%)、韓国人 (0.029%・解析ゲノム数=1722) と比較しても特に日本人 (0.23%・解析ゲノム数=3552) に圧倒的に多く見られました (図 1)。このバリエーションは、アミノ酸配列に変化をもたらすものではないので、ACE2 タンパク質の機能に変化はありません。他の遺伝子バリエーションは、いずれも頻度が少ない (0.1% 以下) のものであり、アミノ酸置換を伴わないものや、アミノ酸置換を伴うものでもやはり分子構造からみて ACE2 の機能に変化をもたらすものはありませんでした。したがって、SARS-CoV-2 と ACE2 タンパク質の結合能に、地域・民族間で差はないと結論できました。

同様に、TMPRSS2, カテプシン B やカテプシン L の酵素活性や、TLR3, TLR7, TLR8 のウイルスゲノム RNA との結合能力に注目した解析を行った結果、それぞれのタンパク質をコードする遺伝

子には、機能異常を生じるような遺伝子変異が見つかるものの、いずれも 0.01%の頻度であり、地域的・民族的な差は見られませんでした。また、ACE2 と TLR7 の遺伝子のサイズから計算し予想される機能欠失型異変位の数、それぞれ 31 個と、20.7 個でしたが、実際に今回のデータ解析で見えられたのは、それぞれ 3 個と 2 個でした。このことは、ヒトの進化の過程で、これらの 2 つの分子の機能を維持するような進化圧（選択圧）があったことが考えられました。

以上から、SARS-CoV-2 とヒトの細胞の最初の結合や、初期自然免疫応答に関わる分子群の遺伝子配列に、地域・民族間で差はないことが判明しました。

【今後への期待】

アメリカでは、アフリカ系やラテン系の感染者の死亡率が他の種族・民族系と比べて有意に高いことが示されていますが、今回解析した遺伝子の差異が重要な危険因子では無く、むしろ各個人の病歴、年齢、環境要因（大気汚染、湿度、喫煙）やヘルスケア格差などが、より重要な危険因子であると考えられました。しかし、重症例における遺伝的背景の関与は排除できないので、さらなる解析は必要です。

さらに、より多くのヒト・ゲノムデータベースを解析する事で、地域的・民族的な差が見つかる可能性があります。また、非常に稀な機能欠失変異と若年性の重傷例との関連も見つかるかも知れません。遺伝子変異を導入した細胞を使った生物医学的な実験による解析結果も、同時に蓄積していくことが重要です。感染初期に関わる遺伝子情報のさらなる蓄積と解析により、治療薬の開発をはじめとした医療対策の発展が期待されます。

論文情報

| | |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 論文名 | A survey of genetic variants in SARS-CoV-2 interacting domains of ACE2, TMPRSS2 and TLR3/7/8 across populations (新型コロナウイルス感染に関わる ACE2, TMPRSS2 及び TLR3/7/8 の遺伝的多様性の探索) |
| 著者名 | In-Hee Lee ¹ , Ji-Won Lee ² , Sek Won Kong ^{1,3} (¹ ボストン小児病院, ² 北海道大学大学院歯学研究院, ³ ハーバード大学医学大学院) |
| 雑誌名 | Infection, Genetics and Evolution (遺伝医学の専門誌) |
| DOI | 10.1016/j.meegid.2020.104507 |
| 公表日 | 2020年8月25日(火)(オンライン公開) |

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 教授 飯村忠浩 (いむらただひろ)

T E L 011-706-4245 F A X 011-706-4247 メール iimura@den.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.den.hokudai.ac.jp/faculty/yakuri>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

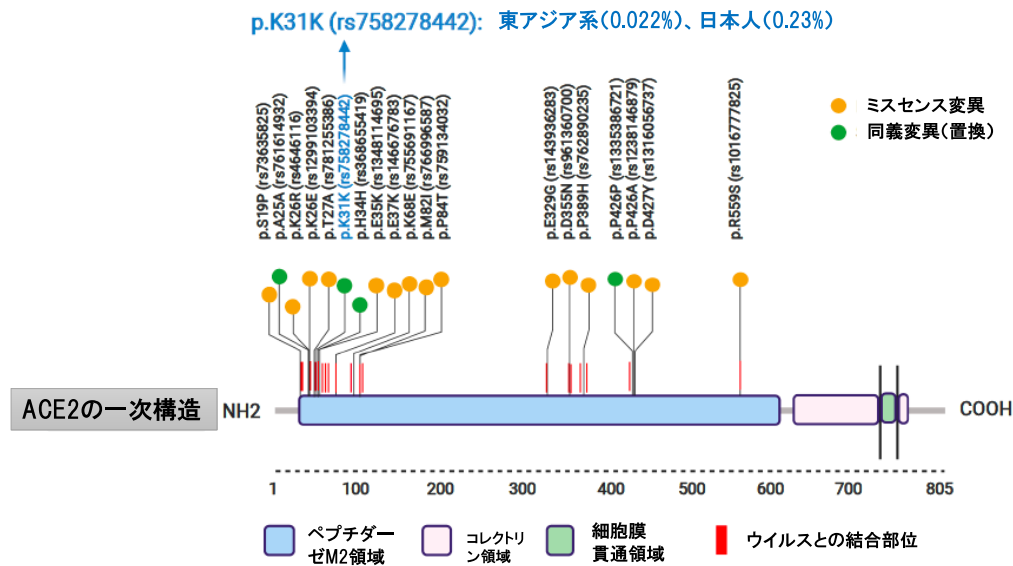


図 1. ACE2 の構造と、観察された遺伝子バリエーション（遺伝子の多様な変異）

SARS-CoV-2 の受容体タンパク質である ACE2 の一次構造と、観察された遺伝子バリエーション（遺伝子の多様な変異）の観察された部位を示す。赤い部分は、ウイルスと直接結合する部分。オレンジ色や緑色の丸は、観察された遺伝子バリエーションの部位を示し、それぞれアミノ酸置換を伴う変異（ミスセンス変異）とアミノ酸配列を変えない変異（同義変異）を示す。観察された同義変異のうち K31K は、日本人に最も多く見られた同義変異(0.23%)ですが、ACE2 の構造に変化はない。

【用語解説】

- *1 ACE2 … アンジオテンシン変換酵素（angiotensin-converting enzyme, ACE）は、尿量調節や血圧調節に関わるレニン-アンジオテンシン系（renin-angiotensin system, RAS）における重要な酵素である。ACE1 と ACE2 があり、どちらも細胞表面の細胞膜に存在する。ACE2 は、SARS-CoV-2 に親和性が高く、ウイルスはこの分子に結合して細胞内に侵入する。
- *2 TMPRSS2 … II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ（Transmembrane protease, serine 2）のこと。ACE2 と結合した SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質（S タンパク質）を切断し、ウイルスの細胞内侵入を刺激する。
- *3 カテプシン B/L … カテプシンは、リソゾームに局在する酸性プロテアーゼの総称で、その B 型と L 型のこと。TMPRSS2 と同様に、SARS-CoV-2 の S タンパク質を切断し、ウイルスの細胞内侵入を刺激する。
- *4 TLR3/7/8 … Toll 様受容体（トルようじゅようたい, Toll-like receptor）の 3 型、7 型、8 型のこと。Toll 様受容体は、ヒトでは、1~10 型までである。種々の病原体を感知して自然免疫を誘導する
- *5 遺伝子（ゲノム）データベース … 遺伝子（ゲノム）DNA の配列を収集したデータベース。
- *6 遺伝子バリエーション … 各個人の染色体 DNA の文字の配列を調べると、同じ遺伝子であっても、DNA の文字の並びはヒトによって異なり、それらは「バリエーション」や「変異」と呼ばれる。ヒトによって多様な DNA のバリエーション配列が、私たちヒトの特徴や体質の多様性を生み出していると考えられている。
- *7 自然免疫 … Toll 様受容体などの受容体を介して、侵入してきた病原体や異常になった自己の細胞をいち早く感知し、排除する仕組みのこと。