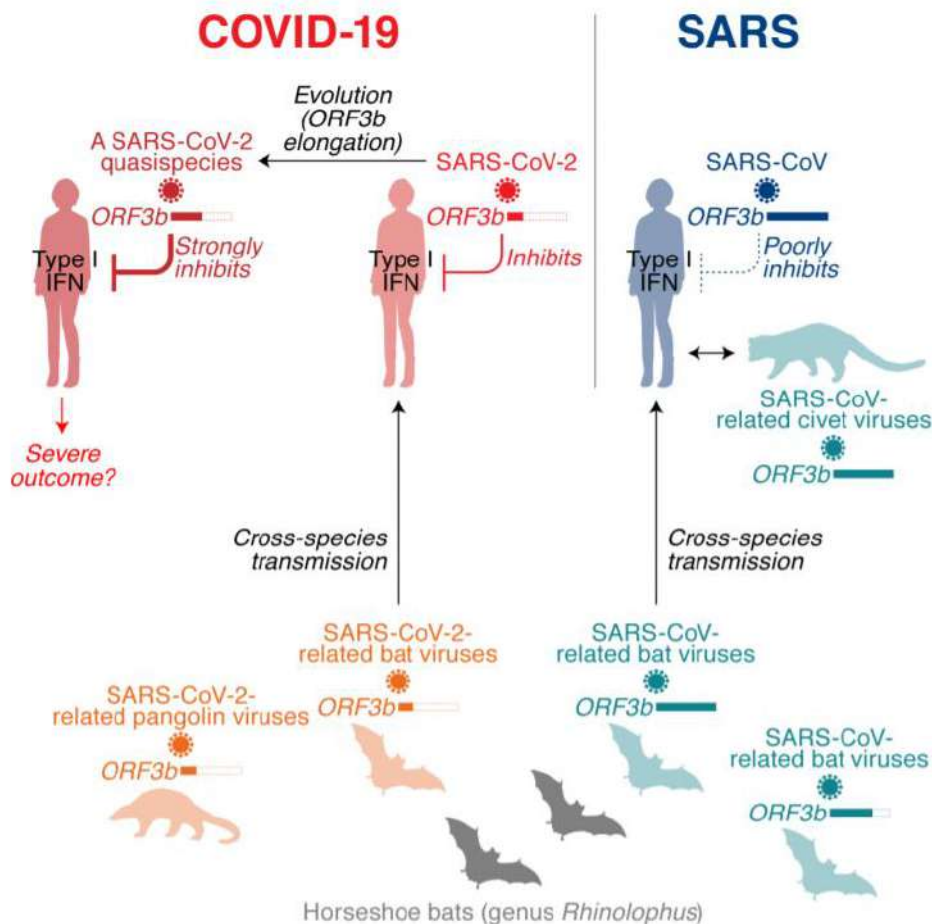


インターフェロン産生を抑制するSARS-CoV-2タンパク質の発見

東京大学医科学研究所 附属感染症国際研究センター システムウイルス学分野の佐藤准教授らは、ウイルス感染に対する免疫応答の中枢を担うインターフェロン産生を抑制する新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のタンパク質 ORF3b を発見しました。

SARS-CoV-2 ORF3b タンパク質のインターフェロン抑制活性は、2002~2003年に世界各国で流行した SARS ウイルス (SARS-CoV) の ORF3b タンパク質よりも強いことから、ORF3b タンパク質の機能が、COVID-19 の病態進行と関連している可能性が考えられます。また、現在全世界で流行しているウイルスの配列を網羅的に解析した結果、インターフェロン抑制効果が増強した ORF3b 変異体が出現していることを見いだしました。



新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は、2020年9月現在、全世界において2,000万人以上が感染、80万人以上を死に至らしめている災厄です。現在、世界中でワクチンや抗ウイルス薬の開発が進められていますが、昨年末に突如出現したこのウイルスについては不明な点が多く、感染病態の原理についてはほとんど明らかとなっていません。

過去の研究では、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）感染者の解析から、この感染症の特徴のひとつとして、ウイルス感染に対する生体防御の中枢を担うインターフェロンという物質の産生が、インフルエンザやSARSなどの他の呼吸器感染症に比べて顕著に抑制されていることが明らかとなっています。このインターフェロン産生の抑制がCOVID-19の病態進行と関連すると考えられていますが、その原理については明らかとなっていませんでした。

本研究グループはまず、新型コロナウイルスとSARSウイルスそれぞれが保有する遺伝子の長さを比較しました。その結果、SARS-CoVに比べ、SARS-CoV-2のORF3bという遺伝子の長さが顕著に短いことを見いだしました。

これまでに、SARS-CoVのORF3b遺伝子には、インターフェロン産生を抑制する機能があることが知られていました。そこで、遺伝子の長さの違いが、SARS-CoV-2感染時のインターフェロン産生を抑制する機能と関連している可能性を疑い、SARS-CoV-2のORF3bの機能解析を実施しました。

その結果、驚くべきことに、SARS-CoV-2のORF3bタンパク質は、SARS-CoVのORF3bタンパク質よりも強いインターフェロン阻害活性があることを見いだしました。また、コウモリやセンザンコウで同定されている、SARS-CoV-2に近縁なウイルスのORF3bタンパク質についても同様に解析した結果、SARS-CoV-2のORF3bタンパク質と同様、強いインターフェロン阻害活性があることを明らかにしました。

さらに、GISAIDという公共データベースに登録された17,000以上の世界で流行しているウイルスの配列を網羅的に解析したところ、エクアドルでORF3bの長さが部分的に伸長している配列を持つウイルスを同定しました。この配列を再構築し、実験を行った結果、このORF3b変異体は、世界で流行しているSARS-CoV-2のORF3bに比べ、より強いインターフェロン抑制効果を示すことを明らかにしました。そして、このウイルスを同定したエクアドルの医師にコンタクトを取ったところ、このウイルスに感染していた2名のCOVID-19患

者は、2名ともが重症、うち1名は死亡していたことが判明しました。

以上の結果から、新型コロナウイルスの ORF3b タンパク質には強いインターフェロン抑制効果があり、それが COVID19 の病態と関連している可能性があることが示唆されました。また、現在の流行の中で出現した ORF3b 遺伝子の変異によって、インターフェロンを抑制する活性が増強されることを明らかにしました。

しかし、このウイルスの病原性が強まっていることを示す証拠はありません。このような変異体は、17,000 以上の配列を解析し、わずか 2 配列しか検出されていません。このことから、このような変異体が出現し、強毒株として流行する可能性は極めて低いと考えられます。

また一方で試験管内での実験では、この ORF3b 変異体のインターフェロン阻害活性は顕著に高いことから、ウイルス遺伝子の配列を解析することによって、ウイルスの病原性を評価する指標のひとつとして使用できる可能性はあると考えています。

論文情報

タイトル : SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is increased by a naturally occurring elongation variant

雑誌名 : Cell Reports

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108185>

URL : [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(20\)31174-8](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(20)31174-8)

日本語原文

<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20200907/index.html>

文 JST 客観日本編集部

