



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

1. 発表者：

佐藤 佳（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 准教授）

2. 発表のポイント：

- ◆新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の病徴のひとつに、インターフェロン応答（注1）が顕著に抑制されていることが報告されているが、そのメカニズムは不明であった。
- ◆本研究では、インターフェロン応答が抑制されるメカニズムのひとつとして、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が持つタンパク質のひとつ ORF3b（注2）に、強いインターフェロン抑制活性（注3）効果があることを見いだした。
- ◆現在流行中の新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の配列を網羅的に解析した結果、インターフェロン抑制活性が増強した ORF3b 変異体（注4）が出現していることを明らかにした。

3. 発表概要：

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。

本研究成果は、2020 年 9 月 4 日英国科学雑誌「*Cell Reports*」オンライン版に公開されました。

4. 発表内容：

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 (SARS-CoV-2) と SARS ウイルス (SARS-CoV) 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。

<本研究への支援>

本研究は、佐藤 佳 准教授に対する日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 (19fk0108171h0001、20fk0108270h0001、20fk0108146h0001)、科学技術振興機構(JST) 国際緊急共同研究・調査支援プログラム(J-RAPID) (JPMJJR2007)、新学術領域研究「ネオウイルス学」(16H06429、16K21723、17H05813、19H04826)、科学研究費補助金 基盤研究 B (18H02662) の支援の下で実施されました。

5. 発表雑誌:

雑誌名: 「*Cell Reports*」 9月4日オンライン版

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

著者：Yoriyuki Konno#, Izumi Kimura#, Keiya Uriu, Masaya Fukushi, Takashi Irie, Yoshio Koyanagi, Daniel Sauter, Robert J. Gifford, USFQ-COVID19 consortium, So Nakagawa, Kei Sato* (#Equal contribution; *corresponding author)

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)

6. 問い合わせ先：

〈研究についてのお問い合わせ〉

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
准教授 佐藤 佳 (さとう けい)

電話番号：03-6409-2212

FAX：03-6409-2213

メールアドレス：ksato[at]ims.u-tokyo.ac.jp

〈報道についてのお問い合わせ〉

東京大学医科学研究所 国際学術連携室 (広報)

清水 麻子

電話番号：090-9832-9760

メールアドレス：koho[at]ims.u-tokyo.ac.jp

〈JST 事業についてのお問い合わせ〉

科学技術振興機構 国際部

佐藤 正樹

電話番号：03-5214-7375

FAX：03-5214-7379

メールアドレス：rapid[at]jst.go.jp

7. 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) ORF3b

SARS-CoV-2、および、SARS-CoV が持っているウイルス遺伝子のひとつ。先行研究から、SARS-CoV の ORF3b には、インターフェロン応答を抑制する機能があることが明らかとなっていた。

(注3) インターフェロン抑制活性

ウイルス感染を感知することによって産生されるシグナル物質「インターフェロン」の産生を阻害する、ウイルスタンパク質の機能。

(注4) ORF3b 変異体

終止コドンが復帰変異することにより、遺伝子長が長くなった変異体。

8. 添付資料：

本研究の概要

SARS-CoV 関連ウイルスの ORF3b タンパク質に比べ、SARS-CoV-2 関連ウイルスの ORF3b タンパク質のインターフェロン抑制活性は顕著に高い。また、現在流行している SARS-CoV-2 の中で、ORF3b 遺伝子の長さが部分的に伸長することにより、インターフェロン活性が増強している変異体が出現していることを見いだした。

