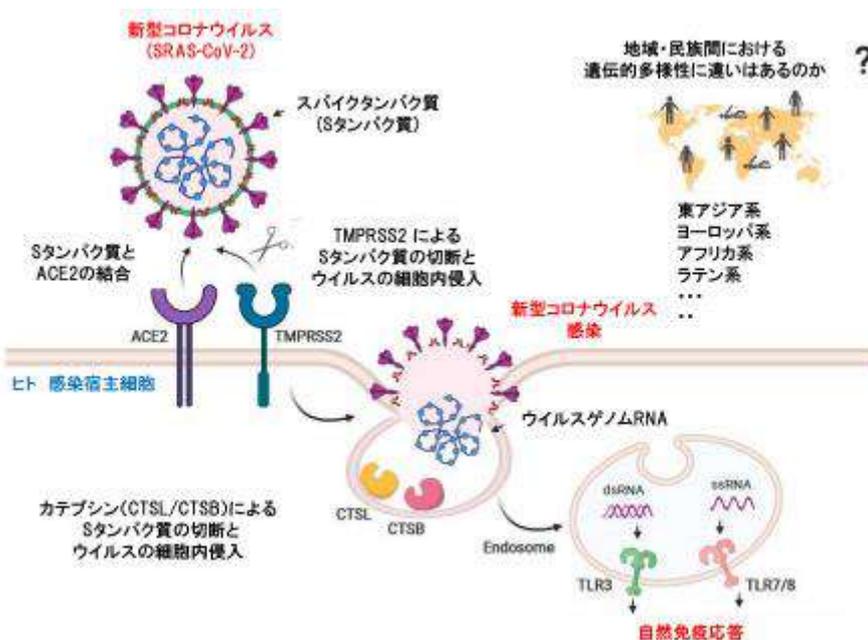


新型コロナウイルスの感染に関わる7つの遺伝子に地域・民族間による差が無い

北海道大学大学院歯学研究院薬理学教室の李 智媛助教とボストン小児病院の InHee 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、TMPRSS2、カテプシン B/L、TLR3/7/8)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。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。



新型コロナウイルスの感染は人種的に差がない

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際には、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

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、自然免疫反応を引き越します。

【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無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で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。

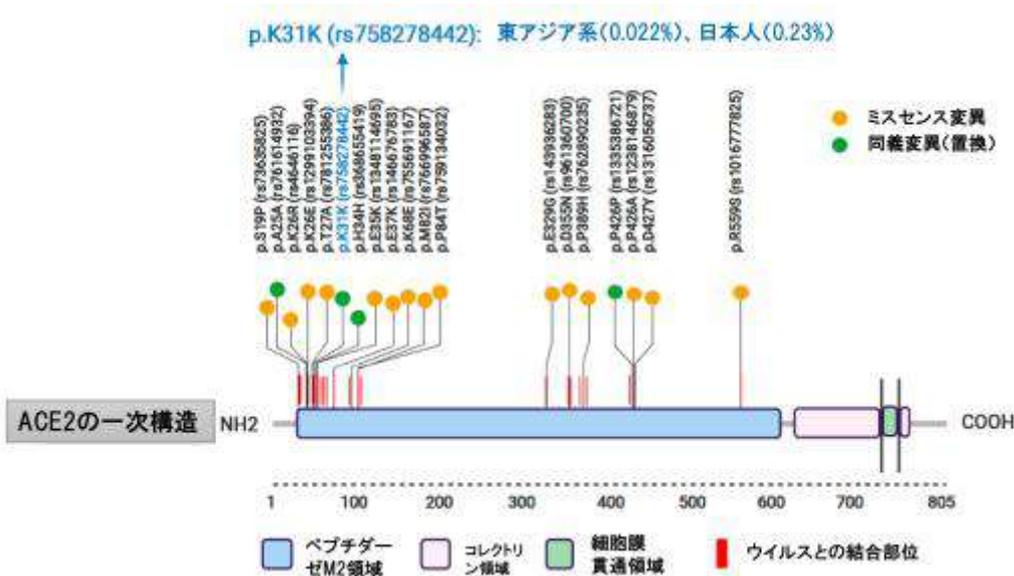


図 1.ACE2 の構造と、観察された遺伝子バリエーション(遺伝子の多様な変異) SARS-CoV-2 の受容体タンパク質である ACE2 の一次構造と、観察された遺伝子バリエーション(遺伝子の多様な変異)の観察された部位を示す。赤い部分は、ウイルスと直接結合する部分。オレンジ色や緑色の丸は、観察された遺伝子バリエーションの部位を示し、それぞれアミノ酸置換を伴う変異(ミスセンス変異)とアミノ酸配列を変えない変異(同義変異)を示す。観察された同義変異のうち K31K は、日本人に最も多く見られた同義変異(0.23%)ですが、ACE2 の構造に変化はない。

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。

論文情報

タイトル: : A survey of genetic variants in SARS-CoV-2 interacting domains of ACE2、 TMPRSS2 and TLR3/7/8 across populations
 雑誌: Infection、 Genetics and Evolution
 DOI:10.1016/j.meegid.2020.104507

研究成果発表資料

<https://www.hokudai.ac.jp/news/2020/09/7-4.html>

編訳 JST 客観日本編集部

