

RNA スプライシング制御による COVID-19 重症化リスク低減

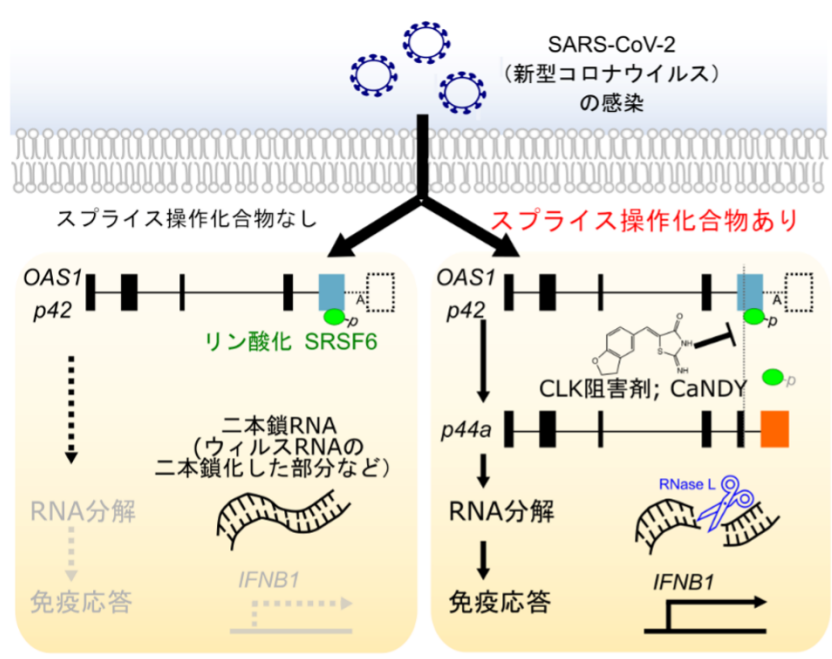
—遺伝的脆弱性を緩和する薬剤候補の同定—

概要

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は 2019 年に発生し、世界中で多くの人々に感染し、数百万人以上の命を奪いました。COVID-19 の重症化に関連する遺伝的な要因として複数の SNPs (一塩基多型) が特定されましたが、これらの SNPs がどのようにして COVID-19 の重症化に関与するのかはまだ十分に解明されていませんでした。

京都大学医学研究科の飯田慶 特定助教(研究当時)、網代将彦 特定講師(研究当時)、野田岳志 教授、萩原正敏 教授(研究当時)らの研究グループは、COVID-19 の重症化にかかわる SNPs のうち、2'-5'-オリゴアデニル酸合成酵素 1(oligoadenylate synthetase 1, *OAS1*) をコードする遺伝子座に存在する SNP に注目し、RNA スプライシングの変化が重症化リスクに関与するメカニズムを調査しました。この結果、COVID-19 の重症化リスクを持つ人々でも、RNA スプライシングを制御する化合物を用いることで、新型コロナウイルスのヒト細胞への感染を低減できることを示しました。これにより、COVID-19 に対する遺伝的脆弱性を持つ人々に対して、新たな治療法の可能性が示唆されました。

本研究成果は、2025 年 3 月 3 日に国際学術誌「*BMC Biology*」に掲載されました。



スプライス操作化合物により COVID-19 重症化リスクを低減させるメカニズム

1. 背景

2019年に感染が始まりパンデミックとなった新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、世界で7億人以上の人が罹患し、700万人以上の死者がでました(WHO調べ)。ゲノムにおける一塩基多型(SNPs^{*1})を用いたゲノムワイド関連解析(GWAS^{*2})の結果、COVID-19の重症化と関係するSNPsが20箇所以上見つかっています。一方で、これらのSNPがどのようなメカニズムを介してCOVID-19の重症化に関与するのか、また、遺伝的な脆弱性を持つ人に対してその脆弱性を克服する手段があるのかについては、ほとんど研究が進んでいませんでした。

2. 研究手法・成果

我々は、COVID-19 ホストゲノムコンソーシアム (www.covid19hg.org) が公開したデータベースを探索し、COVID-19の重症化にかかわるSNPsのうち、2'-5'-オリゴアデニル酸合成酵素1(oligoadenylate synthetase 1, *OAS1*) をコードするゲノム領域に見つかったSNPに着目しました。この酵素はウイルスのゲノムなどの外来RNA分子を認識し、自然免疫応答を引き起こす役割があることが知られています。データベースには、*OAS1* 遺伝子を構成する6個のエクソンのうち、6番目のエクソンの直前の箇所で、COVID-19の重症化との関連が最も強いことが記録されていました(図1)。RNA スプライシング^{*3}によって未成熟RNAからイントロン領域が正確に切り出されるためには、イントロンの末端にAG^{*4}という塩基配列が必要とされます。COVID-19重症化リスクが高い人々はこの部分がAAに変化しており、これによりRNAスプライシングが正常に行われず、*OAS1* 遺伝子から作られるRNAはエクソン6個型からエクソン5個型に変化します(図1)。

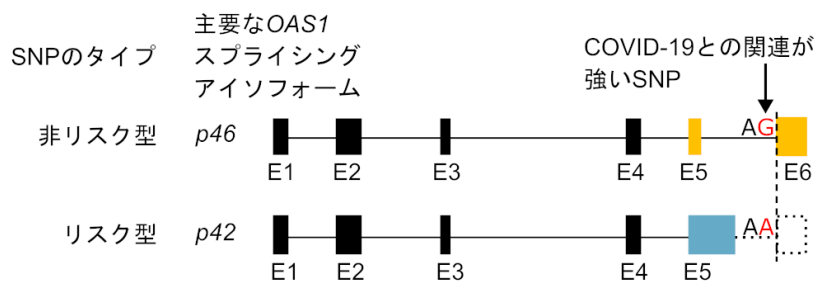


図1: COVID-19 重症化リスク SNP と *OAS1* の RNA スプライシング

これらの状況より、我々は *OAS1* RNA スプライシングが変化することが、SNPによりCOVID-19の重症化リスクが変化するメカニズムであるという仮説を立てて研究を進めました。

RNAスプライシングはスプライシングファクターと呼ばれるタンパク質群が働くことにより制御されます。萩原研究室ではスプライシングファクターの1つであるSRSF6というタンパク質のリン酸化を行う酵素であるCLKの阻害剤:CaNDYを開発していました(Shibataら、2021)。また、COVID-19重症化のリスク型と非リスク型でRNAスプライシングが変化する位置にSRSF6の結合配列が認められたことより、リスク型の塩基を持つ個人においても、化合物CaNDYにより*OAS1*のRNAのスプライシングを変化させ、非リスク型の塩基を持つ個人がもつものに近い*OAS1* RNAを産生させることができる可能性を見出しました。

本研究において、我々は、ヒト気管支上皮腺に由来する培養細胞を対象に、化合物CaNDYの使用により期待通りのスプライシング変化が生じることを確認しました。さらにこの時、SARS-CoV-2の感染のしやすさが0.6倍程度にまで下がることを確認しました。これらの解析結果から、新型コロナウイルス感染症であるCOVID-19に対する遺伝的脆弱性を持っている場合であっても、RNAスプライシングを操作することでこの脆弱性を緩和できることが示されました。

3. 波及効果、今後の予定

OAS1 遺伝子座における SNP は新型コロナウイルスのみならず、デングウイルスや SARS コロナウイルスといった RNA ウイルスの感染症に対しても影響することが報告されています。本研究で示された結果は、将来発生することが懸念される新規の RNA ウイルス感染症に対しても遺伝性リスク軽減能力を持つことが期待され、人類がウイルスと戦う手段の1つとなる可能性があります。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は日本学術振興会（21H05042, 20K07310 他）、AMED（JP20fk0108270, JP20fk0108454 他）、および公益社団法人・関西経済連合会による研究費支援等を受けて実施されました。

<用語解説>

*1 SNP; Single Nucleotide Polymorphism, 一塩基多型。個人間で異なるゲノム塩基配列 1 塩基分の違いのこと。

*2 GAWs; Genome-wide association study, 病気のかかりやすさや特定の形質と、SNPs の関係性を調べる解析手法のこと。

*3 RNA スプライシング; ゲノム DNA から転写された、未成熟なメッセンジャーRNA からイントロンを切り出し、エクソン部分を連結することで成熟メッセンジャーRNA を作り出す仕組み。

*4 RNA を構成する、A(アデニン)、U(ウラシル)、G (グアニン)、C (シトシン) のうち A と G が並んだ状態

<研究者のコメント>

「今回の研究ではゲノム情報を統合解析するデータサイエンスの手法が大きな役割を果たしました。今後もゲノム情報と医療の発展を橋渡しできるような研究を発展させていきたいと思っています。」（飯田 慶）

「本研究で、COVID-19 などウイルス性疾患に対する遺伝的脆弱性を持つ人々に、我々の開発してきた RNA スプライシング制御薬を予防投与することで、脆弱性を克服できる可能性が見出されました。臨床応用へ向けに道筋を付けていきたいです。」（萩原 正敏）

<論文タイトルと著者>

タイトル: Switching of *OAS1* splicing isoforms overcomes SNP-derived vulnerability to SARS-CoV-2 infection (*OAS1* スプライシングアイソフォームの切り替えにより、SARS-CoV-2 感染に対する SNP 由来の脆弱性が克服される)

著 者: Kei Iida, Masahiko Ajiro, Akiko Nakano-Kobayashi, Yukiko Muramoto, Toru Takenaga, Masatsugu Denawa, Ryo Kurosawa, Takeshi Noda, Masatoshi Hagiwara

掲 載 誌: *BMC Biology* DOI: 10.1186/s12915-025-02173-3