

船井情報科学振興財団 報告書

第 6 回：博士課程 3 年目秋学期

2020 年 11 月

2018 年度 Funai Overseas Scholarship 奨学生 大岸誠人

1. はじめに

2018 年度 Funai Overseas Scholarship 奨学生の大岸誠人と申します。2018 年 9 月からロックフェラー大学博士課程に進学しました。NY では COVID-19 がだんだんと落ち着いてきましたが、NJ やその他の地域では第二波が着々と増えてきているようで、やはり抜本的な解決がなされない限り終息はしないのだらうと感じています。余談ですが、見たい映画があったのですが映画館が開いていないのか NYC では公開されず、NJ では公開されていましたが満席・・・やむなくボストンへの旅行を決意しました。ボストンでも COVID は落ち着いているようですし行けるはずですが。とはいえ、州内の娯楽を規制しすぎて不要不急の州をまたぐ旅行が増えてしまっただけでは、公衆衛生上の政策としてよろしくない気がします。自分で突貫旅行を決意しておいて言うのもなんですが。それはそれとして、本報告書では、大学院 3 年目秋学期についてご報告いたします。

2. 博士論文

さる 7 月には、2 名の先生方に Thesis Committee として参加して頂いて、Thesis Research Proposal も無事終了しました。ロックフェラー大学の場合は試問というほど厳しい雰囲気ではなく、プレゼン内容に関していくつか質問されたのみで終了でした。アドバイスは”すでに十分なデータがそろっているので一刻も早く論文を投稿するように”という一点だけでした。今後も一年に一回程度のペースで進捗報告会をしていきます。現在は COVID の影響で使えなくなっているのですが、例年 Thesis Defense は大講堂で行われておりましたので、自分が卒業発表をする時までには諸々の状況が終息してほしいと願うばかりです。

3. 研究

自分は入学直後から Prof. Casanova 率いる St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases (HGID) に所属し、”普通は重篤化しないような感染症が重篤化するまれな症例”の背後にある先天的免疫異常(inborn errors of immunity)を研究しています。なかでも最近ではラボ全体としてもつばら COVID-19 の研究に注力しています。皆様もご存知の通り、COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 は、感染者の 9 割以上がほぼ無症状である一方、重篤化する例ではほとんど重篤化し救命困難です。このように感染後のアウトカムが非常に大きくばらつくケースでは、①ウイルス側の多様性(突然変異)、②ヒト側の多様性の双方が考慮されます。ウイルス側の変異については、様々な変異が確認されているものの、臨床的な重篤化との相関がみられないといったエビデンスが集積しつつあり、感染した場合に致死率が 10~25%にも達していた MERS のような以前の強毒性コロナウイルス感染症とは異なっていると考えられます。②のヒト側の多様性については、リスク因子は高齢・男性・合併症(糖尿病、高度肥満など)であるとされていますが、いずれも弱い相関にとどまり、重篤化しやすい個人をあらかじめ特定して集中的に治療する、といった臨床的戦略にはつながりません。余談ですが、上記のリスク因子をすべて併せ持っているトランプ大統領も感染後数日間だけ入院はしたものの結局特に症状もなくぴんぴんしていました。

我々の研究室では、今年に入って COVID-19 の症例が報告され始めてからすぐに重症 COVID-19 の症

例の遺伝的解析を始めました (<https://www.covidhge.com>)。具体的には、重症化してしまった患者さんの口腔粘膜あるいは血液などから DNA を採取させて頂き、珍しい遺伝子変異の網羅的解析を行いました。比較対象として、軽症で済んだ方やまだ SARS-CoV-2 に感染していない方の DNA も分析しました。ここから分かったのは、1 型インターフェロン免疫系と呼ばれる抗ウイルス免疫の中核の機能を低下あるいは完全にシャットダウンさせるような遺伝的変異が重症 COVID-19 症例の少なくとも 3.5% にみられる一方、軽症例にはみられない、ということです (Zhang et al. Science. 2020)。ラッキーなことに自分も co-2nd author としてこの研究に携わることができました。

さらに、遺伝子異常以外にも 1 型インターフェロン免疫系の機能を阻害する要因がないか調べたところ、1 型インターフェロンの機能を不活性化してしまう病的な抗体を有しているケースが、重症 COVID-19 例のなんと 10.2% に見つかった一方、軽症例では 0%、SRAS-CoV-2 にまだ感染していない健康な一般人口ではわずかに 0.4% でした (Bastard et al. Science. 2020)。前述の遺伝子異常のケースと合わせると、1 型インターフェロン免疫系の異常だけで重症例の 15% 近くの説明がつくことになります。当然ですが既知のリスク因子 (例. 糖尿病等の併存疾患) とは比べ物にならないほど大きなリスク因子と言えます。こうなってくると、もちろんヒトの免疫系は 1 型インターフェロン免疫系だけがすべてではありませんから、ウイルス感染の検知・増殖阻害・獲得免疫系などそのほかのあらゆる免疫系の異常が COVID-19 の重症化につながってくるのではないかと、という仮説が当然出てきます。こちらについてもすでに複数の遺伝的異常の候補が見つかってきておりますので、順次報告していければと思っています。

また、COVID-19 プロジェクト群と並行して、以前から進めていた重症結核のプロジェクトについても、ひと段落させて論文を投稿することができました。なんとか無事に通ってほしいと願うばかりです。また、この研究を進める中で新たなデータ解析手法を開発し、Journal of Immunology に報告することができました (In press)。さらに 2 つほどフォローアッププロジェクトも進めています。さらに、実は結核に関係する別のプロジェクトももう 2 つほどぼちぼちと進めています。われらが研究室の最大の問題点は、興味深い遺伝子変異・免疫学的異常が次々と見つかるのに対してマンパワーが追い付いていないことだと常々思っています…。

4. 最後に

あらためて本留学を支援してくださっている船井財団の皆様には深くお礼を申し上げます。今年は COVID の影響もありおそらく年末も帰国は難しいのではないかとと思うのですが、またいずれ皆様とお会いできますことを楽しみにしております。皆様もどうぞお体にお気をつけてお過ごしください。