

【目的】自然界には様々な病原ウイルスが存在し、それぞれが特有の宿主をもつ。ウイルスはその進化の過程で変異を繰り返しており、変異の蓄積により時に特有の宿主と異なる新しい宿主への感染性を獲得する。現在ヒトで流行する季節性コロナウイルスや季節性インフルエンザウイルスも従来はラクダや水菌類などの野生動物を起源とし、長い間ヒトで流行する過程で完全なヒト適応性を獲得し、ヒトへの病原性や致死率を低下させた。一方で新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) や新型インフルエンザウイルスのように新興ウイルスがヒトにおいて初めて検知された際、ウイルスは本来の宿主からヒト宿主への適応過程の過渡期にあるため、ウイルスによるヒトへの病原性は高い傾向にある。現在世界で流行する SARS-CoV-2 は、重症肺炎・血栓症を伴うサイトカインストームによって重症化病態を引き起こす特徴をもつ。しかし、現在までに当該重症化メカニズムに関わるウイルス学的要因は解明されていない。本研究では SARS-CoV-2 がヒト宿主への適応過渡期の新興ウイルスである点に着目して、一般的な風邪を引き起こすウイルスである季節性コロナウイルスと比較することによりその重症化メカニズムを解明することを目的とした。

【方法】サイトカイン産生を誘導するウイルス側の因子を探索するべく、SARS-CoV-2 が産生する 200 nt 未満の RNA に着目し、SARS-CoV-2 又は季節性コロナウイルス感染細胞から抽出した 200 nt 未満の RNA を small-RNA sequence により解析した。当該解析結果に基づき、SARS-CoV-2 が感染細胞内で産生する不完全なウイルス RNA (短鎖 viral RNA) 配列を同定し、当該配列を模した RNA を *in vitro* transcription (IVT) により合成した。IVT-RNA を細胞にトランスフェクションし、培養上清中のサイトカイン量を測定することにより RNA 配列及び長さによるサイトカイン誘導能の違いを検証した。さらに、これまで出現している SARS-CoV-2 変異株による短鎖 viral RNA の産生性を real time PCR により測定し産生量を比較した。

【結果】SARS-CoV-2 は季節性コロナウイルスと比較して多量に短鎖 viral RNA を細胞内に蓄積していた。これらの SARS-CoV-2 由来短鎖 viral RNA は細胞質内の RNA センサーに結合し、サイトカイン産生を誘導した。また、興味深いことに SARS-CoV-2 Wuhan 株及び Delta 株は短鎖 viral RNA の高い産生性を保有するにもかかわらず、SARS-CoV-2-Omicron 株においては当該 RNA の産生性は低い傾向にあった。

SARS-CoV-2 が産生する短鎖 viral RNA とサイトカイン産生

