

## COVID-19 が重症化する遺伝的リスク因子は ネアンデルタール人由来？

川崎高津診療所 松井英男

本年度のノーベル生理学・医学賞は、ホモサピエンスとネアンデルタール人が交配して現代に至っていることを遺伝学的に証明した、ドイツマックスプランク研究所の Svante Pääbo (スバンテ ペーボ) 博士に授与されることになりました。博士らは、新型コロナウイルス感染症の重症化<sup>1)</sup>やその抵抗性<sup>2)</sup>に、ネアンデルタール人由来の遺伝子領域が関与することも発表しており、重症化に関する論文<sup>1)</sup>の概要は拙著「新型コロナウイルス感染症 最新の研究」でも紹介しました。今回それを再掲し、最新の研究結果についても紹介します。

これまでの研究で、重症 COVID-19 に関連する 2 つの遺伝子領域として、6 つの遺伝子を含んでいる第 3 染色体と ABO 式血液型を規定する第 9 染色体が明らかになっている。COVID-19 Host Genetics Initiative による最新の研究で、第 3 染色体が重症 COVID-19 (3,199 名の入院患者データによる) に関連する唯一の領域であるとのデータが公表された。この領域におけるリスク変異の入院を要するオッズ比は 1.6 (95%CI:1.42-1.79)であった。第 3 染色体の変異で最も重症 COVID-19 と関連がある領域は、すべて高い連鎖不平衡(LD)[すなわち集団の中で、互いに非常に強く関連しており( $r^2 > 0.98$ )、49.4kb に及んでいる]があった。この中心的なハプロタイプは、さらに長い 333.8kb のハプロタイプとでは弱い LD になった ( $r^2 > 0.32$ )。この長いハプロタイプの一部は 4 万年から 5 万年前に、ネアンデルタール人ないしはデニソワ人より現在のわれわれの祖先の遺伝子に取り込まれた。重症化と関連するハプロタイプがネアンデルタール人ないしデニソワ人から由来しているかを検討した。その結果、この重症化リスクハプロタイプは、3 つのネアンデルタール人ゲノムと共通しており、その中で最も近かったのは、*Vindija33.19* ネアンデルタールであった。

1000 ゲノムプロジェクトの結果からネアンデルタール由来のハプロタイプはアフリカ人では全く見られなかった。これは、ネアンデルタールからのアフリカ集団への遺伝子流入は限局的であり、おそらくは間接的であるという事実と一致した。ネアンデルタールの中心的なハプロタイプは南アジアでは 30%に認められ、ヨーロッパでは 8%、いろいろの人種がまざった米国では 4%、東アジアではさらに低かった。最も高かったのはバングラディッシュであり、63%で少なくともひとつのハプロタイプを持ち、13%は

ホモ接合であった。したがって、ネアンデルタールハプロタイプは他のリスク、たとえば高齢であることに加えて潜在的な重症化リスクを提供すると考えられる。これを明らかに裏付ける事実として、バングラディッシュ出身のイギリス人は COVID-19 による死亡リスクが一般人口より 2 倍高いというデータがある(HR 95%CI:1.7-2.4)。

ネアンデルタールのリスクハプロタイプが南アジアで 30%の人口で認められるのに対し、東アジアではほとんど見られないというのは衝撃的である。このアレル頻度の相違は普通ではなく ( $p=0.006$ )、過去の遺伝子選択の影響を受けたと思われる。過去の研究で、ネアンデルタールのハプロタイプはバングラディッシュで正の選択(positive selection)を受けたことがわかっている。現時点では想像でしかないが、この原因は他の病原体に対するものであった可能性がある。さらに、東アジアではコロナウイルスないしは他の病原体による負の選択(negative selection)を受けたのかもしれない。COVID-19 の重症化リスクに関与する第 3 染色体上のハプロタイプは、ネアンデルタールのハプロタイプと似通っており、ある集団で優位になったが、現在 SARS-CoV-2 の爆発的拡大により負の選択を受けている。

ネアンデルタール由来のハプロタイプがいかにして COVID-19 の重症化につながるかはわかっていない。また、これが SARS-CoV-2 に特異的なのか他の病原体にも当てはまるのかも不明である。この遺伝子の特徴が明らかになれば、ネアンデルタール人の特定の病原体への感受性が明らかになる。しかしながら、現在のパンデミックからすると、ネアンデルタール人からの遺伝子流入は悲劇的な結果になっている。

その後の研究では、第 12 染色体には、COVID-19 重症化に抵抗性のある領域も見つかっています<sup>2)</sup>。また、この第 3 染色体領域には種々のケモカイン遺伝子が存在することがわかっており、その中でも CCR5 が低下していることが COVID-19 の重症化に関与しているようですが、これは逆に HIV 感染のリスクは減らすようです<sup>3)</sup>。結局のところ、遺伝子だけの研究では、関連はわかっても原因はわからないということでしょうか。

#### 文献

- 1) Zeberg H and Pääbo S. Nature 587:610-612, 2020
- 2) Zeberg H and Pääbo S. PNAS. 118(9):e2026309118, 2021
- 3) Zeberg H. PNAS. 119(9):e2116435119, 2022