

文部科学記者会・科学記者会
厚生労働記者会・厚生日比谷クラブ 同時発表

2024 年 8 月 19 日
横浜市立大学

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の 重症化に關与する遺伝子を発見 ～COVID-19 の重症化リスク予測への応用に期待～

横浜市立大学大学院医学研究科 呼吸器病学教室の田中克志助教と金子猛教授、同研究科 視覚器病態学教室の目黒明特任教授と水木信久教授らの研究グループは、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）患者を対象に、免疫応答で重要な役割を担うヒト白血球抗原（human leukocyte antigen : HLA）*¹の遺伝子解析を行い、HLA-DQA1*01:03 と HLA-DQB1*06:01 の2つの HLA 遺伝子型が、日本人集団において COVID-19 の重症化リスクと有意に相関することを発見しました。

本研究成果は、国際学術誌「HLA: Immune Response Genetics」に掲載されました（2024 年 7 月 23 日）。

研究成果のポイント

- COVID-19 患者を対象に HLA 遺伝子解析を実行し、COVID-19 肺炎の重症度と HLA 遺伝子型との関連を解析した。
- HLA-DQA1*01:03 と HLA-DQB1*06:01 の2つの HLA 遺伝子型が、COVID-19 の重症化と有意な相関を示した。
- HLA-DQA1*01:03 と HLA-DQB1*06:01 は、オミクロン株流行期以前および流行期以降において、COVID-19 の重症化との関連が一貫して確認された。
- 本研究の成果は、COVID-19 の重症化リスクを予測するための基礎情報（バイオマーカー）になることが期待される。

遺伝子	HLA遺伝子型	HLA遺伝子型の頻度 (%)		オッズ比 (95%信頼区間)	P値	Pc値
		非重症群 (2n=236)	重症群 (2n=182)			
HLA-DQA1	DQA1*01:03	34 (14.4 %)	55 (30.2 %)	2.57 (1.55-4.30)	0.00011	0.0013
HLA-DQB1	DQB1*06:01	31 (26.7 %)	52 (44.5 %)	2.20 (1.43-3.39)	0.00011	0.0013

表 1 対立遺伝子の総数 (2n) と、特定の遺伝子型の数と頻度 (%) を示す。COVID-19 重症群では、非重症群と比較して、HLA-DQA1*01:03 と HLA-DQB1*06:01 の HLA 遺伝子型を保有する頻度が有意に高い。

研究背景

COVID-19 は、軽度の感冒症状のみで改善する例から重度の肺炎に至る例まで、症状の重症度はさまざまです。ヒト白血球抗原（HLA）は、ウイルスなどの体外から侵入する病原体に対する免疫応答に重要な役割を担っています。HLA の遺伝子型と呼吸器感染症の関連については、過去に肺結核などで報告されています。本研究では、COVID-19 の重症度と HLA の遺伝子型との関連を調査することを目的としました。

研究内容

本研究では、209 例の COVID-19 患者（20 歳以上）を対象としました。8 種類の HLA 遺伝子（HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DPA1、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRB1）について遺伝子解析を実行し、おのおのの患者が保有する HLA 遺伝子型を決定しました。

COVID-19 の重症度と HLA 遺伝子型の関連を評価するため、COVID-19 患者群を重症群（91 例）と非重症群（118 例）の 2 群に分けて HLA 遺伝子型の保有頻度を比較しました。2 群間の関連解析は、「オミクロン株流行前（2021 年 12 月以前）」、「オミクロン株流行期（2022 年 1 月以降）」および「全研究期間」の 3 つの期間に分類して行われました。

オミクロン株流行前では、HLA-DQA1*01:03 の遺伝子型を保有する頻度は、非重症群（10.5%）と比較して、重症群（35.2%）で有意な上昇を示しました。また、HLA-DQB1*06:01 の遺伝子型を保有する頻度も、重症群（32.4%）と非重症群（7.9%）の間で有意な差が認められました。

オミクロン流行期においても、統計学的に有意ではないものの、HLA-DQA1*01:03 と HLA-DQB1*06:01 の 2 つの HLA 遺伝子型は非重症群と比較して重症群で保有頻度が多い傾向を示しました。研究期間全体を通して見ると、HLA-DQA1*01:03 の保有頻度は重症群で 30.2%、非重症群で 14.4%、HLA-DQB1*06:01 保有頻度は重症群で 44.5%、非重症群で 26.7%と、いずれの HLA 遺伝子型も重症群で保有頻度が有意に高いことが認められました（表 1）。このことから、HLA-DQA1*01:03 と HLA-DQB1*06:01 の 2 つの HLA 遺伝子型は新型コロナウイルスの株の種類に関係なく、COVID-19 の重症化に関与することが示唆されました。

今後の展開

本研究により、HLA 遺伝子型と COVID-19 重症度の関連が明らかになりました。本研究の成果は、COVID-19 の重症化リスクを予測するための基礎情報（バイオマーカー）になることが期待されます。重症化リスクを正確に予測することで、ワクチンや抗ウイルス薬を、重症化しやすい患者へ適切に投与することが可能となり、COVID-19 の将来的な予防および治療戦略に寄与することが期待されます。

論文情報

タイトル : HLA-DQA1*01:03 and DQB1*06:01 are risk factors for severe COVID-19 pneumonia

著者 : Katsushi Tanaka, Akira Meguro, Yu Hara, Lisa Endo, Ami Izawa, Suguru Muraoka, Ayami Kaneko, Kohei Somekawa, Momo Hirata, Yukiko Otsu, Hiromi Matsumoto, Ryo Nagasawa, Sosuke Kubo, Kota Murohashi, Ayako Aoki, Hiroaki Fujii, Keisuke Watanabe, Nobuyuki Horita, Hideaki Kato, Nobuaki Kobayashi, Ichiro Takeuchi, Atsushi Nakajima, Hidetoshi Inoko, Nobuhisa Mizuki, Takeshi Kaneko

掲載雑誌 : HLA: Immune Response Genetics

DOI : 10.1111/tan.15609

**SUSTAINABLE
DEVELOPMENT
GOALS** 横浜市立大学は、
様々な取り組みを
通じてSDGsの達
成を目指します。



用語説明

*1 ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) : ヒトの主要組織適合性複合体である HLA は極めて高度な遺伝的多型性 (個人差) を示し、自己と非自己の識別という免疫学的に重要な役割を担っている。HLA 遺伝子の多型性が抗原ペプチドに対する免疫応答の個人差を決定する遺伝的な要因となり、様々な疾患に対する感受性を規定していることが示唆されている。