

## シングルセル情報と宿主ゲノム情報の統合解析による COVID-19 重症化における自然免疫

### 細胞の関与の解明

*Nature Genetics*. 2023 May;55(5):753-767.

Ryuya Edahiro, Yuya Shirai, Yusuke Takeshima, Shuhei Sakakibara, Yuta Yamaguchi, Teruaki Murakami, Takayoshi Morita, Yasuhiro Kato, Yu-Chen Liu, Daisuke Motooka, Yoko Naito, Ayako Takuwa, Fuminori Sugihara, Kentaro Tanaka, James B Wing, Kyuto Sonehara, Yoshihiko Tomofuji, Japan COVID-19 Task Force, Ho Namkoong, Hiromu Tanaka, Ho Lee, Koichi Fukunaga, Haruhiko Hirata, Yoshito Takeda, Daisuke Okuzaki, Atsushi Kumanogoh, Yukinori Okada

COVID-19 重症化には血液免疫細胞の応答異常が関与していることが報告されていますが、SARS-CoV-2 感染に対する宿主の免疫応答は未だ不明な点が多くあります。また、大規模ゲノムワイド関連解析 (GWAS) により COVID-19 重症化における宿主の遺伝的なりスクの寄与が明らかになっていますが、その病態機序は十分に解明されていませんでした。本研究では、大阪大学が収集した日本人集団の COVID-19 患者 73 名と健常者 75 名の末梢血単核細胞のシングルセル解析を実施するとともに、宿主ゲノム情報との統合解析を行いました。その結果、単球の中の希少細胞種である CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>単球が COVID-19 患者で顕著に減少しており、その一因が CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>単球への細胞分化不全であることが分かりました。また、遺伝子発現変動解析と細胞間相互作用解析により、CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>単球の機能不全が重症化に関与していることも分かりました。さらに、GWAS で同定された COVID-19 重症化関連遺伝子は、単球および樹状細胞で特異的に発現していること、COVID-19 に関連する遺伝子

多型が SARS-CoV-2 感染状況下かつ細胞種特異的な eQTL (expression quantitative trait loci) 効果を有することが分かりました。本研究成果によって、単球のうち希少な細胞種となる CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>単球が COVID-19 重症化に関与していることが見出されました。また、シングルセル解析データと宿主ゲノム情報の統合解析 (GWAS 統計量との統合解析、シングルセル eQTL 解析)が、病態解明への強力なツールであることがあらためて示されたとともに、遺伝子多型に基づく個別化医療の可能性も示唆されました。

