

2021年5月18日

報道関係者各位

慶應義塾大学  
東京医科歯科大学  
東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター  
北里大学  
京都大学

## 「コロナ制圧タスクフォース」日本人集団における 新型コロナウイルス感染症重症化因子の有力候補を発見

ーアジア最大のグループとして新型コロナウイルス感染症国際ゲノム研究にも大きな貢献ー

今、世界は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の未曾有の脅威に直面し続けています。この脅威に立ち向かうため、2020年5月に、感染症学、ウイルス学、分子遺伝学、ゲノム医学、計算科学、遺伝統計学を含む、異分野の専門家が集まり、共同研究グループ「コロナ制圧タスクフォース」を立ち上げました（<https://www.covid19-taskforce.jp/>）。発足当初、参加した医療機関は40施設でしたが、医療現場の最前線に立つ医療従事者から大きな賛同を得て、また、新型コロナウイルスに罹患した患者さんからも多大な協力を得て、全国100以上の医療機関が参加する大きなネットワークが形成されました。その結果、2021年4月末の時点で、当初目標にしていた600人を遙かに上回る3,400人以上の患者さんから協力を得られ、アジアで最大の生体試料を併せ持つコホートとなりました。

コロナ制圧タスクフォースは、最先端のゲノム解析を進める中で、アジアで初めて、新型コロナウイルス患者と対照者との遺伝子型を網羅的に比較する大規模ゲノムワイド関連解析を実施しました。免疫機能に重要な役割を担うことが知られている「*DOCK2*」と呼ばれる遺伝子の領域の遺伝的多型（バリエント：注1）が、65歳未満の非高齢者における重症化リスクと関連性を示すことを発見しました。このバリエントは欧米人ではほとんど認められないことから、日本人を含むアジア人集団に特有の重症化因子の有力候補である可能性が示唆されました。一方で、*DOCK2* 遺伝子領域のバリエントだけでは重症化の集団間の違いを説明することはできず、さらに症例数を増やした解析による追認検証も含めた、今後も更なるゲノム研究の継続が重要と考えられます。

コロナ制圧タスクフォースの活動は、国際的にも広く認知され、国際共同研究グループと共に研究を進めています。世界最大の新型コロナウイルス宿主ゲノム研究コンソーシアムである COVID-19 Host Genetics Initiative（<https://www.covid19hg.org/>）にアジアで最大の研究グループとして参加し、新型コロナウイルス感染の重症化に関わる遺伝子多型（バリエント）の同定に貢献しました。これらの研究成果は、学術雑誌への投稿に先立ち、投稿審査前の情報をプレプリント・サーバーmedRxivへの掲載を通じて迅速に発信する予定です。

今後もコロナ制圧タスクフォースは、新型コロナウイルスと闘う患者さん、診療の最前線に立つ医療従事者と共に、新型コロナウイルスの克服に向けて、活動を続けていきます。

### 1. コロナ制圧タスクフォースとは

世界が直面している新型コロナウイルス（SARS-CoV-2：注2）感染症（COVID-19：注3）という目に見えぬ未知の脅威により、日々世界中で多くの方々がお亡くなりになり、また、後遺症に苦しんでいます。

この現状を前にして、「医学」「科学」という観点から国際社会に貢献できないかと考え、第一線で診療にあたる臨床家を始め、感染症医学、ウイルス学、分子遺伝学、ゲノム医学、計算科学、遺伝統計学を含む異分野の専門家が自然と集まる中でボランティアの方々の協力も得ながら人材の多様性が高いチーム構成が叶い、昨年5月に、「コロナ制圧タスクフォース」を立ち上げました。発足当初は40医療機関・施設の参画を得て開始しましたが、医療現場の最前線に立つ医療従事者から多大な協力を得た結果、その規模は瞬間に大きくなり、発足後わずか6ヶ月で100以上の施設が参加するネットワークが形成されました。現在も協力の輪は広がり続けています（図1）。

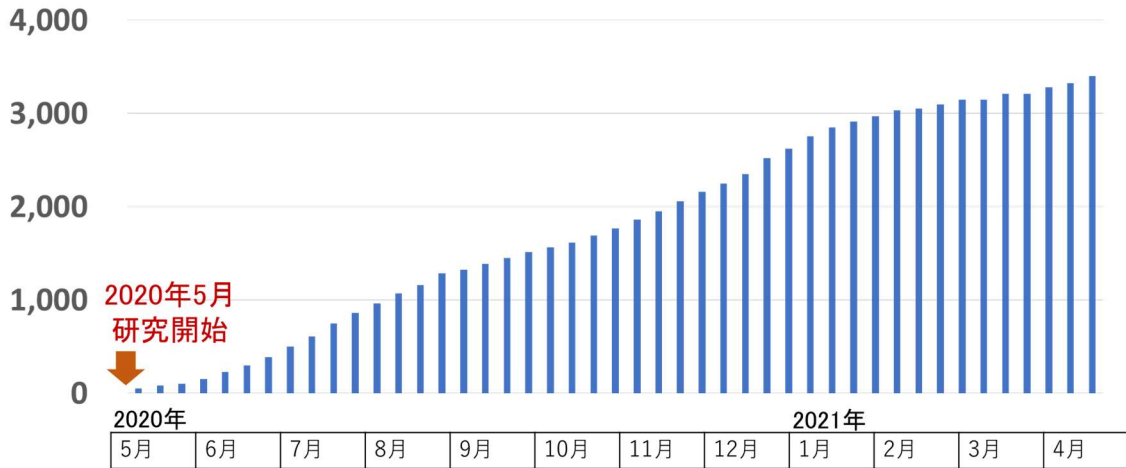
## コロナ制圧タスクフォース



【図1】全国に広がるコロナ制圧タスクフォースのネットワーク

コロナ制圧タスクフォースでは、当初、日本で新型コロナウイルス感染症に罹患された600人の患者さんから血液検体を集積して解析することを目標としていましたが、多くの医療従事者、患者さんの理解と協力が得られた結果、2021年4月末の時点で、当初の目標を遙かに上回る、3,400人以上の患者さんから血液検体と臨床データを集積することができました。これは、現在、新型コロナウイルス感染症に関して、生体試料を併せ持つアジアで最大のコホート（バイオレポジトリ：注4）となっています（図2）。研究開始から1年経過した現在も、多忙を極める中、コロナ制圧タスクフォースの目指す方向に賛同いただき、新たに本共同研究に参加する医療機関もあります。コロナ制圧タスクフォースは2021年度中にさらに規模を拡大し、6,000症例の集積を目指しています。また、新型コロナウイルス感染症制圧に向けた社会へのさらなる貢献を目指して、国の公共データベースを含めて、さまざまな機関と協力体制を広げていく予定です。

## 症例登録の実績 (3,400検体収集済み)



→コロナ制圧タスクフォースはアジア最大のCOVID-19のバイオレポジトリへ  
令和3年度中に6,000例のエントリーを目指す

【図 2】 コロナ制圧タスクフォースにおけるエントリー実績

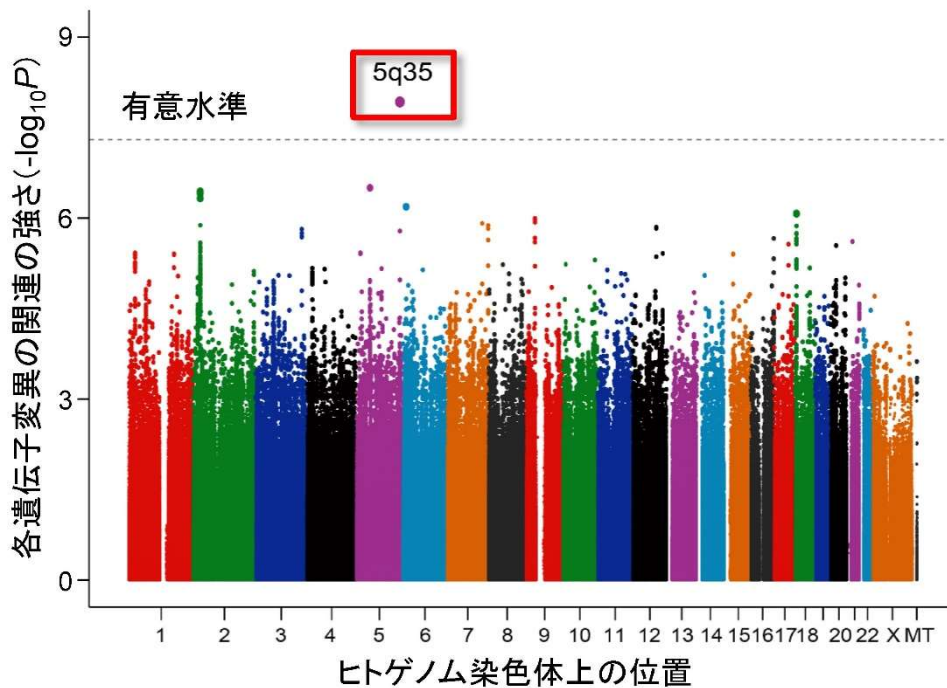
### 2. 新型コロナウイルス感染症の重症化に関わるアジア人集団に特有の遺伝子多型（バリエント）の発見

今回、コロナ制圧タスクフォースの研究チームは、新型コロナウイルス感染症に罹患して重篤化し、酸素が必要となったり、ICU に入室したり、また、不幸にして亡くなられてしまった患者さんにおける遺伝的背景の関与を調べるために、収集した検体のうち、約 2,400 名分の DNA を用いて、ゲノムワイド関連解析（注 5）を行いました。2,377 名の日本人集団コントロール（注 6）の DNA と比較した結果、日本人新型コロナウイルス感染症患者において、5 番染色体上の領域（5q35）のヒトゲノム配列の多型（バリエント）が、65 歳未満の非高齢者において約 2 倍の重症化リスクを有することを発見しました（図 3）。この領域には、免疫機能に重要な役割を担う *Dedicator of cytokinesis 2 (DOCK2)* という遺伝子が含まれていました。

今回同定された *DOCK2* 遺伝子領域のバリエントは、日本人を含む東アジア人集団では約 10%と高頻度に見られるバリエントである一方、研究が先行する欧米人集団においてはほとんど認められない低頻度のバリエントであることが判明し、欧米で先行して実施された解析では同定されていなかった一因であると考えられました。さらに症例数を増やした解析による追認検証が必要ではありますが、これらの知見は、*DOCK2* 遺伝子領域のバリエントが日本人集団を含むアジア人特有の重症化因子の有力候補である可能性を示唆したものと考えられます。一方で、*DOCK2* 遺伝子領域のバリエントだけでは重症化の集団間の違いを説明することはできず、今後も更なる COVID-19 ホストゲノム解析の継続が重要と考えられます。

# 日本人集団大規模ゲノム解析による 新型コロナウイルス重症化因子候補の同定

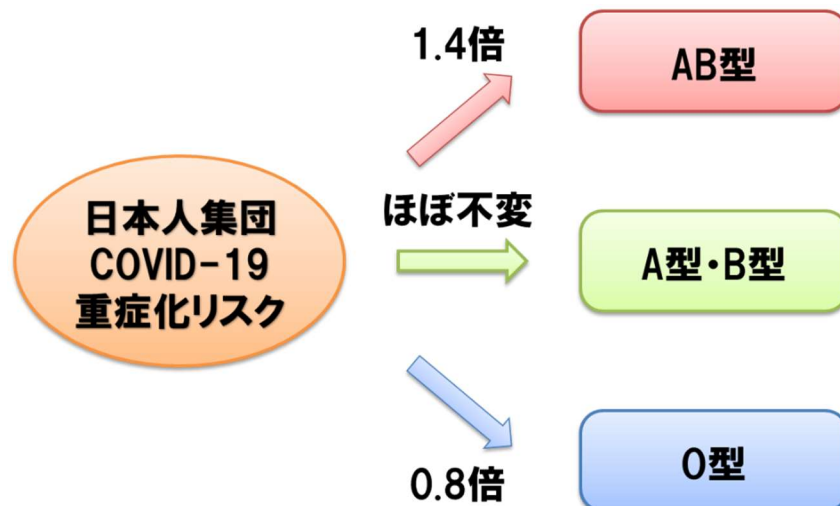
(非高齢・重症患者群440名 vs 集団コントロール2,377名)



【図3】日本人集団における COVID-19 重症化ゲノムワイド関連解析の成果

### 3. ABO 式血液型と新型コロナウイルス感染症の重症化

欧米人集団を中心としたこれまでの研究においては、ABO 式血液型と新型コロナウイルス感染症の重症化リスクに関わりがあることが報告されています。コロナ制圧タスクフォースでは、ゲノムワイド関連解析を通じて得られた ABO 遺伝子配列上のバリエーション情報に基づき、ABO 式血液型の詳細な推定と日本人における新型コロナウイルス感染症との関わりを調べました。その結果、欧米人集団で報告されていたように、O 型の方は新型コロナウイルス感染症における重症化リスクが約 0.8 倍と低い一方、AB 型の方は重症化リスクが約 1.4 倍と高くなる傾向が判明しました (図 4)。



【図4】ABO 式血液型と COVID-19 重症化リスクの関わり

#### 4. メンデルランダム化解析による新型コロナウイルス感染症の重症化因子の解析

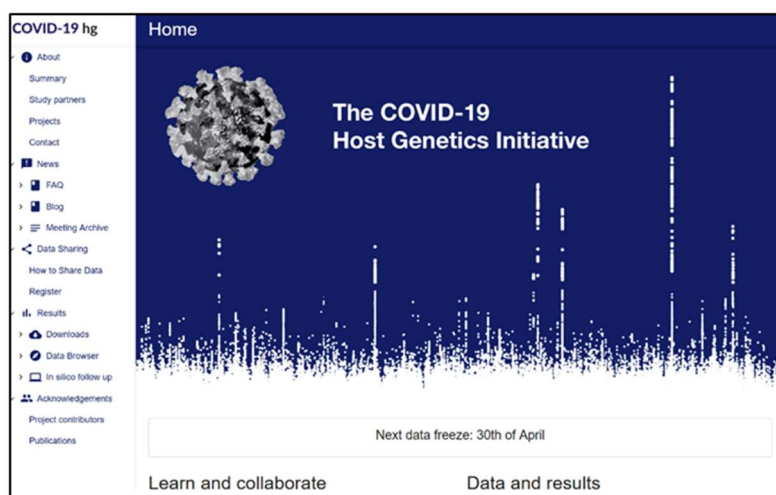
新型コロナウイルス感染症の制圧においては、どのような基礎疾患や体質を有する人が重症化しやすいのかを明らかにすることが重要です。ヒトゲノム解析の成果を活用して、二つの疾患・表現型における因果関係を推定する遺伝統計解析手法として、メンデルランダム化解析（注 7）という手法が知られています。

今回、日本人における幅広い疾患・表現型のゲノムワイド関連解析の結果と、コロナ制圧タスクフォースによる新型コロナウイルス感染症のゲノムワイド関連解析の結果に対してメンデルランダム化解析を実施しました。その結果、日本人では、肥満や痛風・高尿酸血症の発症リスクが新型コロナウイルス感染の重症化のリスクになるという因果関係が示唆される結果となりました。肥満は年齢・性別と並んで新型コロナウイルス感染の主要な重症化因子の一つであり、痛風・高尿酸血症は、疫学研究を通じて日本人の重症化・死亡危険因子であることが判明しています（注 8）。本解析結果は、これらの因子が直接的に新型コロナウイルス感染の重症化の原因となっていることを示唆する結果と考えられます。

#### 5. コロナ制圧タスクフォースの国際コンソーシアムへの参加

コロナ制圧タスクフォースの活動は、国際的にも広く認知され、国際共同研究グループと共に研究を進めています。世界で最大の新型コロナウイルス感染の宿主ゲノム研究である COVID-19 Host Genetics Initiative (<https://www.covid19hg.org/>) に、アジアで最大の研究グループとして参加し、新型コロナウイルス感染の重症化に関わる 15 箇所の遺伝子多型（バリエント）の発見に貢献しました（図 5）。日本人における新型コロナウイルス感染のゲノム研究を今後も継続的に発展させていくことで、国際共同研究を通じた新型コロナウイルス感染の重症化に関わるバリエントの新たな発見と、世界の新型コロナウイルス感染パンデミック制圧に向けた国際貢献が期待できるものと考えられます。

### 国際コンソーシアムCOVID-19 Host Genetics Initiativeへの参加 (アジア人集団最大規模の貢献)



<https://www.covid19hg.org/>

【図 5】 国際共同研究を通じた新型コロナウイルス感染重症化因子の同定への貢献

#### 6. 今後の展開

今回の *DOCK2* 遺伝子領域のバリエントの発見は、新型コロナウイルス感染の克服に向けたコロナ制圧タスクフォースの最初の成果となりました。一方、コロナ制圧タスクフォースでは、集積された検体の遺伝子発現解析、蛋白発現解析、代謝産物の網羅的な解析、免疫応答の解析、あるいはワクチンの開発などが進行中です。また、臨床的な側面からも、新型コロナウイルス感染快復後の長期的な副作用の解析な

ど、今後も引き続き、新型コロナウイルス感染と闘う患者さん、また、新型コロナウイルス感染診療の最前線に立つ医療従事者と共に、新型コロナウイルス感染の克服に向けて、最先端の解析技術を用いて、研究活動を続けていきます。また、新型コロナウイルス感染制圧に向けた社会へのさらなる貢献を目指して、国の公共データベースを含めて、さまざまな機関と協力体制を広げていく予定です。さらに、コロナ制圧タスクフォースに参加いただいている全国 100 以上の病院の最前線の医療従事者からもさまざまな研究アイデアを募り、全国に広がる叢智を結集して、新型コロナウイルス感染パンデミック制圧のための研究を進めていきます。

日本人集団における新型コロナウイルス重症化因子の解明には更なる追加解析が必要ですが、本研究成果については、迅速な発信と社会還元を目的に、学術雑誌への投稿に先立ち、プレプリント・サーバー medRxiv への掲載を通じて研究成果情報を発信する予定です。

## 7. 論文

英文タイトル : Japan COVID-19 Task Force: a nation-wide consortium to elucidate host genetics of COVID-19 pandemic in Japan.

タイトル和訳 : コロナ制圧タスクフォース : 日本における COVID-19 の宿主遺伝子解明のためのコンソーシアム

著者名 : Namkoong H and Eda Hiro R et al.

掲載誌 : medRxiv に掲載予定

英文タイトル : Mapping the human genetic architecture of COVID-19 by worldwide meta-analysis.

タイトル和訳 : 世界的なメタアナリシスによる COVID-19 のヒト遺伝的構造のマッピング

著者名 : The COVID-19 Host Genetics Initiative.

掲載誌 : medRxiv

DOI : 10.1101/2021.03.10.21252820.

## 8. 特記事項

本研究成果は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬支援推進事業「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン開発」「新型コロナウイルス感染症の遺伝学的知見に基づいた分子ニードル COVID-19 粘膜免疫ワクチンの開発」、新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「新型コロナウイルス感染症の重症化阻止を目指した医薬品・次世代型ワクチン開発に必要な遺伝学・免疫学・代謝学的基盤研究の推進」、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 CREST「先端ゲノム解析と人工知能によるコロナ制圧研究 (JPMJCR20H2)」、厚生労働行政推進調査事業費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の長期合併症の実態把握と病態生理解明に向けた基盤研究」のサポートによるものです。

本研究は、AMED 研究費、CREST 研究費、厚生労働行政推進調査事業費補助金と本研究プロジェクトにご賛同いただきました寄付者からの寄付金を基に実施されています。また、データ解析において東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータを利用しました。

## 9. タスクフォースメンバー

慶應義塾大学 : 教授 金井隆典、教授 福永興壺、教授 長谷川直樹、教授 佐藤俊朗、  
病院長 北川雄光

東京医科歯科大学 : M&D データ科学センター長 宮野悟、教授 小池竜司、教授 藍真澄、  
理事・副学長 木村彰方

大阪大学 : 教授 岡田随象、大学院医学系研究科長 熊ノ郷淳

東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム開発センター : 教授 井元清哉

国立国際医療研究センター : ゲノム医科学プロジェクト長 徳永勝士

東京工業大学：教授 上野隆史（生命理工学院）  
北里大学：教授 片山和彦、教授 高野友美  
京都大学：教授 小川誠司

## 10. コロナ制圧タスクフォースに参加する全国の医療機関

詳細は、コロナ制圧タスクフォース HP (<https://www.covid19-taskforce.jp/>) をご参照ください。

### 【用語解説】

- (注 1) 遺伝的多型（バリエント）：ゲノム配列の個体差のうち、集団中に一定以上の頻度存在するもの  
ことを表します。中でもゲノム塩基配列中に一塩基が変異した多様性である一塩基多型（single  
nucleotide polymorphism; SNP）が代表的です。
- (注 2) 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）：新型コロナウイルス感染症の原因となるウイルスのことを  
表します。2002年に流行した SARS コロनावirus とウイルスが似ているため、SARS-CoV-2 と  
命名されました。
- (注 3) 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）：coronavirus disease 2019（2019年に発生した新型コ  
ロनावirus感染症）を略した言葉で、新型コロナウイルスによる病気のことを表します。2019  
年の終わり頃に、中国・武漢を中心に発生したのを皮切りに、その後、世界中に感染が拡大しまし  
た。新型コロナウイルスに感染すると、発熱や咳、息苦しさといった症状が出て、感染が肺に及び  
肺炎を発症すると呼吸困難に陥ります。
- (注 4) バイオレポジトリ：患者の血液などの生体試料の収集・保管を行っている施設。臨床情報だけで  
なく、生体情報を併せて複合的に解析するために重要です。現状で、コロナ制圧タスクフォースは  
アジアで最大のバイオレポジトリとなっています。
- (注 5) ゲノムワイド関連解析：ヒトゲノムを構成する塩基配列が一塩基単位で変異した違いを、一塩基多  
型（SNP：single nucleotide polymorphism）と呼びます。ヒトゲノム配列全域に分布する数百万  
か所の SNP とヒト疾患の発症リスクとの関連を網羅的に検討する遺伝統計解析手法を、ゲノムワ  
イド関連解析（GWAS：genome-wide association study）と呼びます。
- (注 6) 日本人集団コントロール：日本人集団を代表するようにさまざまな地域から収集された対照群サン  
プルになります。一般の方が対象となり多くは健常人ですが、何らかの疾患を持たれている方も一  
部含まれています。新型コロナウイルス感染症の研究とは別に収集されたため、これらのサンプル  
における感染の実態は把握できていません。
- (注 7) メンデルランダム化解析：二つの疾患や表現型におけるゲノムワイド関連解析の結果を互いに比較  
することで、疾患・表現型の間における因果関係を推定する遺伝統計解析手法です。
- (注 8) 高尿酸血症・痛風と COVID-19 重症化の関わり：詳細は下記プレスリリース内容をご参照くださ  
い (<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2020/9/18/200918-2.pdf>) 。

※本プレスリリースは、科学的な査読を経ていないプレプリント段階での発表であり、今後、内容が修正される可能性があります。

※掲載や報道にあたっては、論文発表時のプレスリリースに基づく報道と区別し、査読前のプレプリント段階での発表であることを明確に分かりやすく記載していただくなど、十分ご留意ください。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

---

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 内科学（消化器）教室 教授 金井 隆典（かない たかのり）

TEL：03-5843-7090 FAX：03-3353-6247 E-mail：takagast@keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学 信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。