



Title	Single-cell analyses and host genetics highlight the role of innate immune cells in COVID-19 severity
Author(s)	枝廣, 龍哉
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96284
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	枝廣 龍哉
論文題名 Title	Single-cell analyses and host genetics highlight the role of innate immune cells in COVID-19 severity (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)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症（COVID-19）は、パンデミックの始まりから3年以上経過した現在においても、未だに世界中の公衆衛生上の大きな問題となっている。COVID-19の症状は無症状から急性呼吸窮迫症候群に至る重症まで非常に多彩であり、COVID-19の重症化メカニズムを解明することは急務である。一細胞ごとの解像度で細胞の挙動を明らかにできるシングルセル解析を用いたCOVID-19研究により、末梢血免疫応答の異常が重症化に関与していることが報告されてきたが、SARS-CoV-2に対する宿主の免疫応答は未だ不明な点が多い。また、大規模ゲノムワイド関連解析（GWAS）により宿主遺伝的背景がCOVID-19重症化に寄与していることが明らかとなった一方で、その病態機序は十分に解明されていない。本研究では、末梢血単核細胞を用いたシングルセル情報と宿主ゲノム情報の統合解析を実施することで、日本人集団におけるCOVID-19重症化メカニズムを解明することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 日本人COVID-19患者73名と健常者75名の895,460の末梢血単核細胞より得られたシングルセル情報を用いたトランスクリプトーム解析を実施するとともに、シングルセル情報と宿主ゲノム情報との統合解析を実施した。 COVID-19患者では単球の中の希少細胞種であるnon-classical monocytes (ncMono)の細胞分画が顕著に低下しており、RNA velocity解析によりclassical monocytesからncMonoへの分化能の低下が示された。遺伝子発現変動解析では、重症COVID-19患者のncMonoにおいて <i>CXCL10</i> 発現量が顕著に低下していた。細胞間相互作用解析では、重症COVID-19患者において特にncMonoが関与する細胞間相互作用の減少が確認された。網羅的なシングルセルトランスクリプトーム解析により、ncMonoの機能不全が、COVID-19重症化に影響を与えている可能性が示唆された。 シングルセル情報とCOVID-19の3形質（最重症、重症、罹患）のGWAS統計量との統合解析を実施した。その結果、最重症、重症のGWASで同定された、それぞれの上位100個の疾患感受性遺伝子は、遺伝子発現量の平均と分散が一致しているコントロール遺伝子に対して、単球および樹状細胞で特異的に高発現していた。COVID-19 GWASで同定された遺伝子多型のexpression quantitative trait loci (eQTL) 解析を実施した。その結果、COVID-19関連遺伝子多型は、SARS-CoV-2感染状況下かつ細胞種特異的なeQTL効果を有しており、特に <i>IFNAR2</i> 遺伝子多型 (rs13050728) はSARS-CoV-2感染状況下かつ単球特異的にリスク多型で <i>IFNAR2</i> 発現量が上昇するeQTL効果を有していた。 〔総 括(Conclusion)〕 本研究では、ncMonoがCOVID-19重症化に深く関与することを明らかにするとともに、COVID-19重症化の宿主遺伝的リスクは自然免疫細胞に集約されていることを見出した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 枝廣 龍哉				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	熊ノ御 淳	〇
	副 査	大阪大学教授	竹 田 潔	〇
	副 査	大阪大学教授	藤 井 孝	〇

論文審査の結果の要旨

日本人COVID-19患者73名と健常者75名の末梢血単核細胞から895,460の単一細胞をシーケンスし、アジア人で最大規模のシングルセルデータを構築した。構築したシングルセルデータを用いて、網羅的なシングルセルトランスクリプトーム解析を実施するとともに、シングルセル情報と宿主ゲノム情報との統合解析を実施した。

網羅的なシングルセルトランスクリプトーム解析により、単球の中の希少細胞種であるnon-classical monocytesの機能不全が、COVID-19重症化に関与していることを見出した。

シングルセル情報とCOVID-19の3形質（最重症、重症、罹患）のGWAS統計量との統合解析を実施することで、COVID-19重症化のゲノムワイドな宿主遺伝的要因は、自然免疫細胞に集約されることを同定した。COVID-19 GWASで同定された遺伝子多型のexpression quantitative trait loci (eQTL) 解析を実施し、COVID-19関連遺伝子多型は、SARS-CoV-2感染状況下かつ細胞種特異的なeQTL効果を有していることを明らかにした。

本研究により、COVID-19重症化メカニズムの一因が解明され、学位の授与に値すると考えられる。