



Title	免疫不全者における新型コロナウイルス感染症の持続感染および薬剤耐性化に関するリバーストランスレーショナル研究
Author(s)	市川, 貴也
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16879号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16879
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99724
Type	doctoral thesis
File Information	ICHIKAWA_Takaya_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 市川 貴也

主査 教授 小林 弘一
審査担当者 副査 教授 氏家 英之
副査 教授 村上 正晃

学 位 論 文 題 名

免疫不全者における新型コロナウイルス感染症の持続感染および
薬剤耐性化に関するリバーストランスレーショナル研究
(Reverse translational research on prolonged infection and antiviral resistance
of SARS-CoV-2 infection in immunocompromised individuals)

申請者は、免疫不全者における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の特性に着目して、COVID-19 の持続感染および薬剤耐性化に関する臨床研究および持続感染動物モデルの構築に向けた基盤的研究について報告をした。血液悪性腫瘍患者の約 20%が持続感染を発症しており、これには CD4 陽性 T 細胞数の低下および抗 CD20 抗体薬やベンダムスチンといった化学療法歴と相関していた（第一章）。高度免疫不全患者においては、レムデシビル治療後にウイルス蛋白の一つである nsP12 に変異が複数認められ、それらのうち V792I や M794I といった変異で特に EC₅₀ が上昇していた（第二章）。SCID マウスにマウス馴化新型コロナウイルス（SARS-CoV-2 MA10 株）を感染させることで持続感染状態が再現され、このモデルを用いた治療実験から、中和抗体療法が有望な治療選択肢となりうることが示唆された（第三章）。

審査にあたり、まず副査の氏家教授から、第一章に関して 3 つの質問があった。持続感染している患者もしくは PCR 陽性が持続している患者の方が PCR 陰性の患者よりも重症度が高いのかという質問に対して、申請者は、持続感染者 5 例のうち 2 例が死亡しており、重症化との因果関係は否定できないが、それ以上に軽症で推移しているにもかかわらず持続感染を呈している症例が存在することに注意を要する、と回答した。CD4 陽性 T 細胞以外のリンパ球サブセットのプロファイルに関する質問に対して、申請者は、本研究には研究予算があったわけではなくコマーシャルベースの血液検査しか行えなかったため、CD4 陽性 T 細胞以外のリンパ球サブセットは調査できなかったと回答した。また、化学療法と感染のタイミングに関する質問があり、申請者は、化学療法施行後 1 年以内の患者を研究対象としており実際多くの患者が化学療法実施中であつたと回答した。第二章に関しては、2 つの質問があった。レムデシビル投与と nsP12 の変異の出現のタイミングについて質問があり、申請者は、レムデシビル投与 5 日～10 日後の検体から最も高頻度に nsP12 変異が検出されたと回答した。研究登録された患者が感染していた株についての質問に対して、申請者は、各患者から様々な variant が検出されておりスパイク蛋白などそれぞれのウイルス

シーケンスは異なり、かつ nsp12 以外のウイルス蛋白に変異が入っているケースもあったと回答した。また、申請者より、nsp12 の変異で fitness が低下したとしてもおそらく他の部位の変異でそれを補完している可能性があるとのコメントがあった。第三章に関しては、2 つの質問があった。なぜ nude マウスのほうが SCID マウスよりも体重減少が大きかったのかという質問があり、申請者は、nude マウスの B 細胞の存在により免疫応答が増強された可能性と、MA10 株に対する感受性の種差によるものだろうと回答した。体重変化以外に病原性評価の方法はないのかという質問に対して、申請者は、設備があれば気道抵抗や酸素飽和度によっても表現型の評価ができるが、我々が使用している動物実験施設ではそれらが実施できなかったと回答した。

続いて副査の村上教授からは、第一章に関して、CHOP 療法が T 細胞や B 細胞に与える影響について質問があり、申請者は、CHOP 療法はベンダムスチンに比べて免疫抑制効果は浅く短い傾向にあり、やはりベンダムスチンの特に T 細胞機能低下に与える影響は大きいと考えられると回答した。次に、第三章に関して、ヒトとマウスでウイルスゲノムの変異の箇所が異なることについて質問があった。申請者は、今回の持続感染モデルではリンパ球が完全に欠損しており、反対にヒトの高度免疫不全者では僅かながらもリンパ球は機能していることから、弱いなりの免疫プレッシャーが結果的にウイルスの変異をドライブしている可能性があるとして回答した。また、持続感染の病態メカニズムに関して未知の部分が多く、今後シングルセル解析などを検討している旨の回答したところ、村上教授より、ヒトの持続感染者の BAL を採取して、そこに含まれる免疫細胞の性状やウイルスのゲノムの変異について解析すると面白いかもしれないとコメントがあった。

最後に、主査の小林教授より、レムデシビルの作用機序、nsp12 蛋白の役割および耐性化機序に関する質問があった。申請者は、レムデシビルは小分子であり RNA ポリメラーゼである nsp12 蛋白の活性部位に入り込み、レムデシビルが転写の材料として使用されることによってその後の転写がストップし、その結果抗ウイルス活性を示す。また、耐性変異部位はいずれも活性部位に直接関わるアミノ酸ではなく、そのポケットの周囲である Palm domain というところに位置しており、変異によってポケットの電気的な安定性やタンパク質としての可塑性が変化し、結果的にレムデシビルの侵入効率が低下する形で耐性化を引き起こすと考えられている、と回答した。次に、CHOP 療法は数コース繰り返すことになるが特にシクロフォスファミドによる免疫抑制の影響は積み重ならないのかという旨の質問があった。申請者は、CHOP 療法におけるシクロフォスファミドの投与量はハプロ移植前に行われるような大量 CY 療法の用量に比べて少なく、繰り返しの投与は行われるがやはり T 細胞へのダメージは限定的であるだろうと考えられる、と回答した。最後に、持続感染の機序を考慮すると第一章において CD8 陽性 T 細胞を測定できたとしたらより興味深いデータが得られたかもしれないとの指摘があった。

本論文は、持続感染に関する病態メカニズムの解明に役立つだけでなく、より合理的な治療マネジメント戦略の構築に向けた基盤となることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。