



2021年5月17日放送

「新型コロナウイルスのゲノム解析」

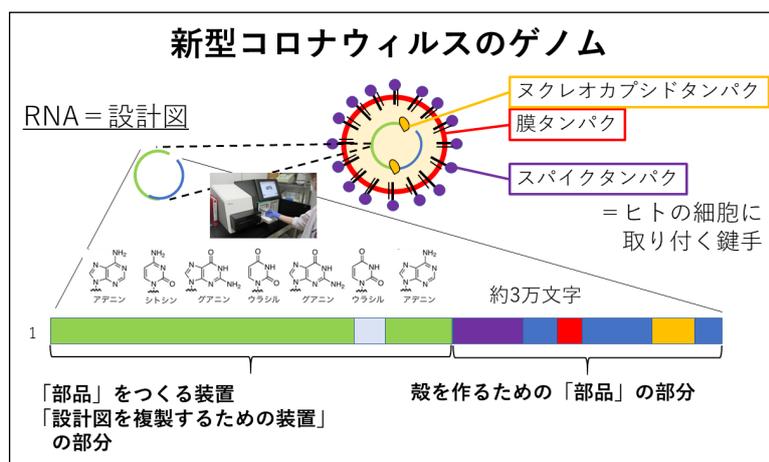
慶應義塾大学 臨床遺伝子学センター教授 小崎 健次郎

今日は、新型コロナウイルスのゲノム解析について簡単にご説明したあと、日本で、今、何が起きているかをオーバービューできればと思います。

新型コロナウイルスのゲノム

新型コロナウイルスのゲノムは約3万文字のRNAのアルファベットから成り立っております。RNAでございますのでこのアルファベットはアデニン・シトシン・グアニン・ウラシルの四種類の文字です。この文字列をもとに、約30種類のタンパクが合成されます。

設計図の前半部分、正確には5'側は、非構造タンパクとって、ウイルスの骨組み以外のタンパクを決定しています。たとえば、設計図を複製するためのRNAポリメラーゼなどが含まれます。設計図の後半部分は、構造タンパクと言って、ウイルスの骨組みすなわち膜タンパク・ヌクレオカプシドタンパク・スパイクタンパクを決定しています。特にスパイクタンパクはウイルスがヒトの細胞に取り込まれるための鍵となる部分です。



3万文字の文字列の全長を次世代シーケンサーという機器を用いて、決定するのが「新型コロナウイルスのゲノム解析」になります。これに対して、全長を決めるのではなく、

ウイルスゲノムの一部だけを増幅させて、新型コロナウイルスの存在を確かめるのが、PCR 検査になります。

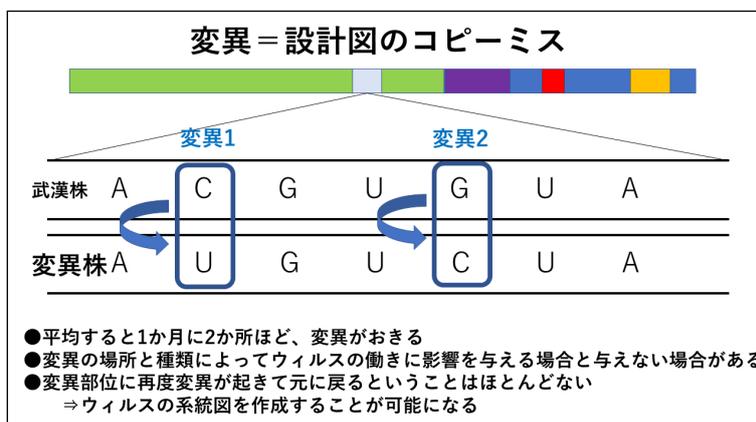
変異

この計図はウイルスが増えていくときにコピーされるわけですが、コピーの時のミスが変異にあたります。平均すると1ヶ月に2回ほど、3万文字のうちの1文字に変異が起こります。変異の起こる場所や変異の種類は、完全にランダムとはいえませんが、偶然に左右されます。

変化である変異について議論するには、変化の前の状態を明らかにする必要がありますので、コロナ禍の初期に中国の武漢で検出されて全長が決定されたウイルスの配列が世界の基準となっています。

変異が起きた場所と種類によってウイルスの働きに影響を与える場合と与えない場合があります。多くの場合はウイルスの働きに影響がないと考えられます。

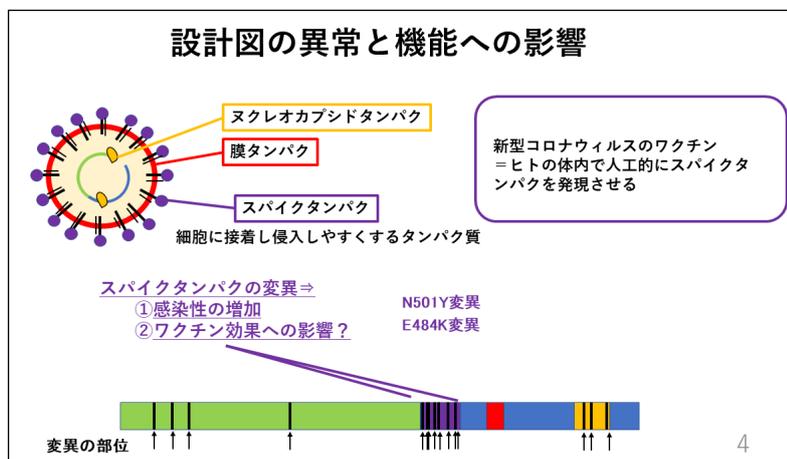
また変異が起きた場所に再度変異が起きて元に戻るといえることは、ほとんどないと考えられています。このためウイルスの変異のパターンをもとにウイルスの来歴すなわち系統図を作成することが可能になります。



変異とウイルスの機能への影響

ほとんどの変異はウイルスの機能に影響を与えないという話をしましたが、影響が起きる場合について例を示したいと思います。有名なのはスパイクタンパクの変異です。スパイクタンパクは細胞に接着し、ウイルスがヒトの細胞に入り込む時に使われます。このタンパクに変異があると感染性が増加したり、あるいはいわゆる中和抗体、すなわちウイルスの働きを弱めるべくヒトの免疫系によって作られる抗体の働きが悪くなるのが懸念されています。たとえばいわゆる英国株で存在しているスパイクタンパクの第501番目のアミノ酸が、N から Y すなわちアスパラギンからチロシンに変わりますと、ウイルスの感染性が増加するのではないかとされており、さらに感染した場合の重症度にも影響を与えるのではないかと論文報告も出てきています。

一方スパイクタンパクの第484番目のアミノ酸がEからKすなわちグルタミン酸からリジンに変わりますと、中和抗体の効果が減弱する、すなわち免疫逃避効果があるのではないかと懸念されております。新型コロナウイルスのワクチンは人の体内で、人工的にこのスパイクタンパクを作らせる働きがあります。現行のワクチンに組み込まれている設計図には、変異のないスパイクタンパクの設計図が使われています。このため、もし E484 K 変異を持つウイルスが流行した場合に、今使われているワクチンの効果が減弱するのではないかと懸念があるわけです。

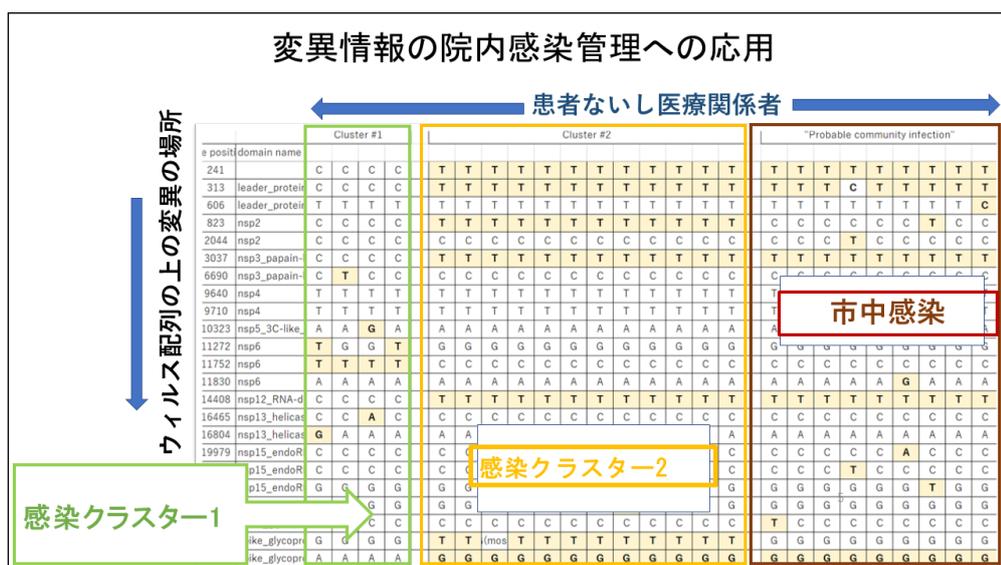


変異情報の院内感染管理への応用

先ほどウイルスゲノム配列を調べることでウイルスの来歴を知ることが出来るとお話ししました。ウイルスの配列の情報を、院内感染の管理に役立てることが可能です。例えば一つの病院の中に複数のクラスターの発生が疑われ、さらに他にも複数の市中感染の患者がいるという場合に、ウイルスのゲノム配列を調べてみますと、クラスターごとに、あるいは市中感染の患者ごとに配列が異なることが確認できます。

クラスター感染であるか市中感染であるかに応じて院内における感染対策の方法が

異なるのは言うまでもありません。前者の場合には、院内での感染の伝搬経路を明らかにし、感染の連鎖を断ち切る必要があるからです。



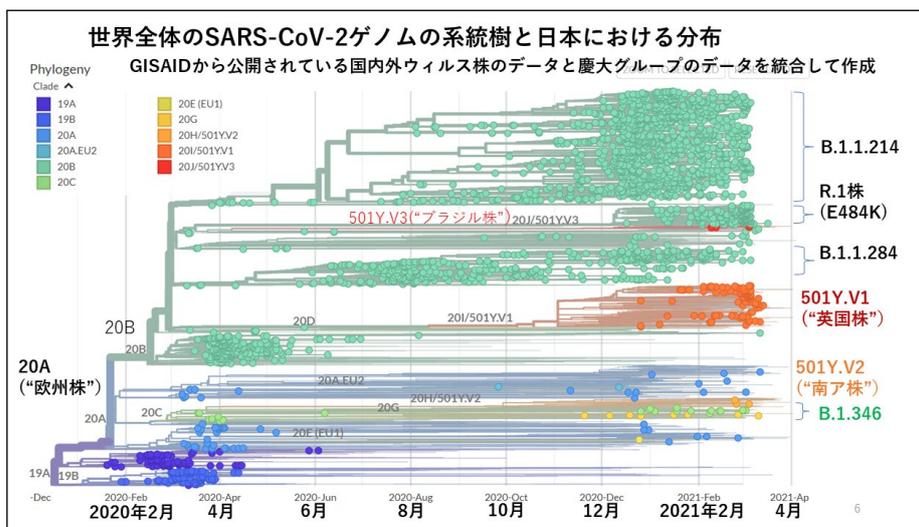
世界の新型コロナウイルスのゲノム配列とわが国における分布

特定の病院における分析とは別のレベルで、国全体でどのようなウイルスの流行状況であるかということを知ることができます。現在世界中でウイルスゲノム解析が行われており、百万を超えるウイルスゲノム配列が公開されています。

何千・何万という患者由来のウイルスゲノム配列をコンピュータによって互いに比較して、いつ、どのような変異が入ったかという分析をもとに、分子系統樹という家系図のような図を作成することが可能です。

世界の新型コロナウイルスのゲノム配列とわが国で流行しているウイルスゲノム配列を比較してみますと、いくつかの特徴が理解されます。一つはわが国においては昨年の春から昨年未までは、概ね2種類のウイルス株のみが流行してきたことがわかります。具体的にはB. 1. 1. 214 という番号で呼ばれるウイルス株とB. 1. 1. 284 という名前と呼ばれるウイルス株です。昨年未ごろから昨今、話題になっておりますいわゆる「英国株」が増え、特に大都市圏でその頻度が高まっております。英国株は先ほど申し上げたスパイクタンパクに N 501 Y の変異を有しているため、感染性の高さが懸念されております。

いわゆる英国株に加えて R. 1 株と呼ばれるおそらく海外から日本に流入したと考えられるウイルス株も昨年の年末より流行が始まっています。この R. 1 株はスパイクタンパクに E484K 変異を持っており、理論的には、現行ワクチンの



の効果の減弱の可能性が懸念される株です。

国内発生の E484K 変異変異株

一つ注目しておきたいのは E484K 変異が国内でも自然発生していた証拠があることです。先ほど申し上げた R. 1 株は E484K 変異を持つが、昨年の主流であった、B. 1. 1. 214 株やB. 1. 1. 284 株は、E484K 変異をもっていません。しかし、国内から公共データベースに公開されているB. 1. 1. 214 株の配列を詳細に検討しますと、B. 1. 1. 214 株の中でE484K 変異を持つウイルスが少なくとも3回、自然発生していた可能性があります。しかも、この3回は別個に発生したと考えられます。国外からのウイルスの流入のみならず国内

においても注目すべき変異ウイルス自然株が発生する可能性があるということです。

検疫の重要性

海外からの流入を防ぐための検疫の重要性については、以前から強調されているところです。昨年の11月に日本にB.1.346というウイルス株が1株、市中感染として検出されています。B.1.346

にはN501Y変異やE484K変異は含まれておらず、特段に感染性の増加や免疫逃避の懸念はありませんが、昨年の11月におそらく一つのルートを通じて流入したと思われるB.1.346が、これまでに150以上、国内で検出されていることは注目に値します。すなわち、一旦、国内に入ったウイルスは1株であっても拡散することを支持するデータです。

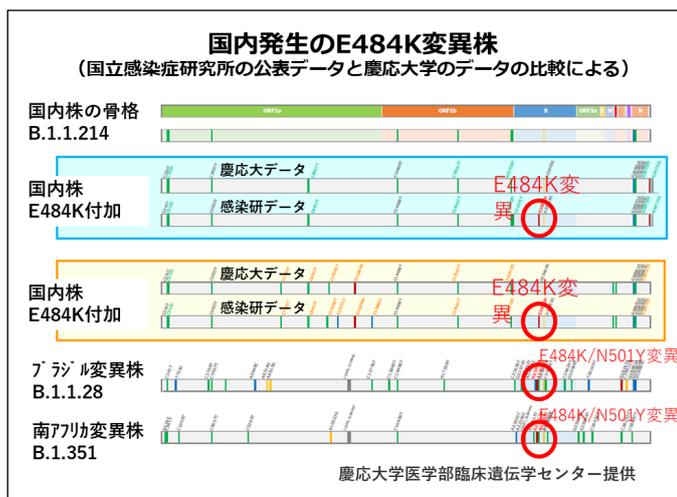
なお、昨年の春におそらく中国から直接にもたらされたと思われる株については現在、日本では検出されていません。新型コロナウイルスはヒトの体の外では長く存在することはできません。ヒトからヒトへの伝播を断ち切ることが、新型コロナウイルス対策の基本であることがこの事実からもよく理解されます。

まとめ

1. ウィルスゲノム解析は院内感染の管理に役立ちます。
2. 日本で流行しているウイルス株はほぼ2種類でしたが、現在、海外由来のいわゆる英国株と、由来不明のR.1株が増加しています。

いわゆる英国株はスパイクタンパクにN501Y変異を有しており、伝染性が高いと懸念されています。R.1株はスパイクタンパクにE484K変異を有しており、ワクチンの有効性に影響をあたえるかどうか、今後の検討が必要です。

3. これらのすでに知られたウイルス株の動向の監視とともに、海外からの他の要注意株の流入や国内における要注意株の自然発生を念頭に、全国的なウイルスゲノムの変異モニタリングの体制のさらなる整備が求められています。



まとめ

- ウィルスゲノム解析が院内感染の管理に役立つ。
- 日本で流行しているウイルス株はほぼ2種類であったが、現在、海外由来の501Y.V1と由来不明のR.1株が増加している。

501Y.V1はスパイクタンパクにN501Y変異があり伝染性が高いと考えられている。

R.1株はスパイクタンパクにE484K変異があり免疫逃避変異の可能性がある。
- 全国的なウイルスゲノム変異のモニタリングが求められる。

番組ホームページは <http://medical.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。