

2023年8月15日放送

新型コロナウイルスと変異株について

東京大学大学院 病因・病理学専攻 微生物学
教授 竹田 誠

新種のコロナウイルスによる肺炎のアウトブレイク

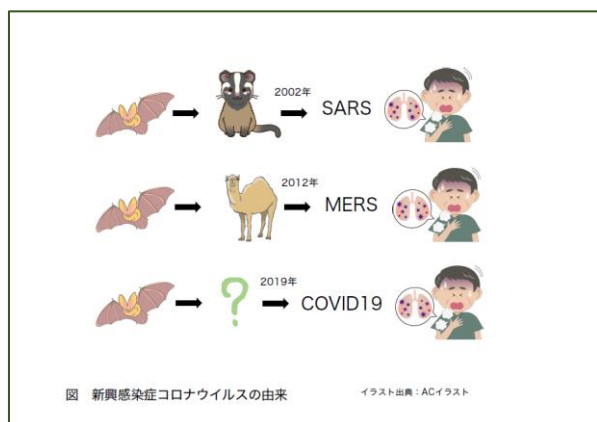
今から約3年と半年前の2019年12月の末に、中国湖北省の武漢市で原因不明の肺炎のアウトブレイクが発生しました。原因となった病原体は、すぐに突き止められ、新種のコロナウイルスであることが明らかになりました。新種のコロナウイルスによる肺炎のアウトブレイクは、今回で3回目になります。

1度目は、2002年に中国南部の広東省で発生した重症急性呼吸器症候群であり、英語名の頭文字を取ってSARS（サーズ）と言う名の病名がつけられました。SARSは、最終的に8,439名の感染者と、その内、812名の死亡者を出しましたが、対策が功を奏して、2003年7月5日に世界保健機関は、SARSの終息宣言を出しました。

SARSの原因となったSARSコロナウイルスは、もともとはコウモリのコロナウイルスで、それがマーケットで売られていたハクビシンに感染し、それがさらにヒトに感染して、ヒトに適応することで出現したと考えられています。

次の出来事は、2012年に中東のサウジアラビアで発生した中東呼吸器症候群のアウトブレイクです。中東呼吸器症候群は、英語の頭文字をとってMERS（マーズ）という名の病名がつけられています。MERSを引き起こすコロナウイルスは、ラクダに蔓延しているラクダの風邪のウイルスで、ウイルスを完全に消し去ることは困難であり、中東の主にサウジアラビアでは、現在でも散発的なMERSの発生が見られています。

MERSの流行は、韓国に飛び火して、韓国では2015年に186名の症例と38名の死亡者を経



験しています。

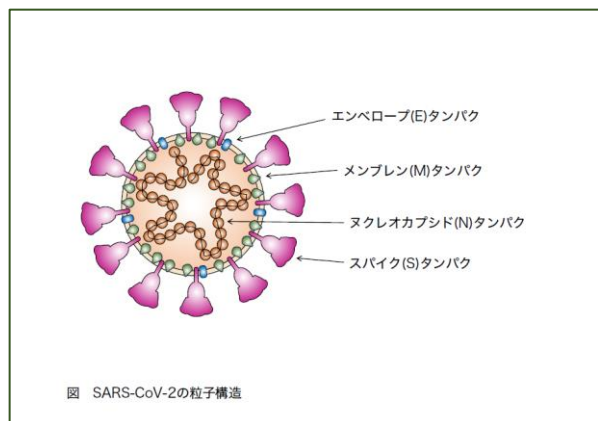
今回、発生した新型コロナウイルスは、遺伝子配列や病原体の特性が、2002年から2003年に発生した SARS の病原体と非常に似通っていることからサーズコロナウイルス 2 型 (SARS-coronavirus 2) と呼ばれています。以下、サーズコブ 2 (SARS-CoV-2) と呼ばせて頂きます。SARS-CoV-2 もまた、もともとはコウモリのコロナウイルスで、何らかの中間宿主動物を介して、ヒトに感染するように変化したウイルスだと考えられています。しかしながら、そのようなウイルスの変化に関わったと考えられる中間宿主動物については、明らかになっていません。SARS-CoV-2 による感染症は、Coronavirus disease 2019、COVID19 (コビッド 19) と呼ばれています。

ヒトに感染するコロナウイルスは、他にも 4 種類が知られていて、ヒトコロナウイルス 229E、NL63、OC43、HKU1 といいます。全て小児の風邪の原因となるウイルスで、主に冬季に流行します。ただし、重症の下気道感染症を起こすこともあるので、あなどれないウイルスです。

コロナウイルスの特徴

コロナウイルスは、プラス鎖の非分節型の RNA をゲノムを持ったウイルスで、粒子表面に脂質から成るエンベロープを持っているため、エタノールや石鹼などの界面活性剤で、容易に失活し感染性をなくします。

ウイルス粒子の表面からは、一種類のタンパク質が大きく突き出ており、電子顕微鏡で観察すると、その形態が「王冠」や、太陽などから出る光の屈折光 halo (ハロ) に似て見えることから、ラテン語の「コロナ」という名称が付けられています。この表面から突き出たタンパク質は、スパイクタンパク質と呼ばれており、ウイルスが細胞に吸着して、さらに細胞の膜とウイルスのエンベロープとを融合させて、ウイルスのゲノムを細胞の中へ送り込むための重要な役割を担っています。



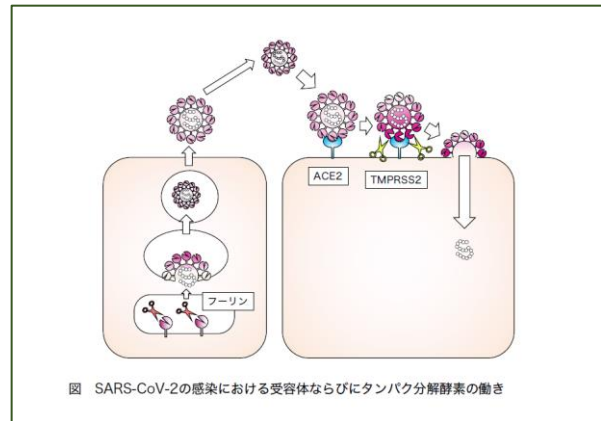
日本で使用されているコロナのメッセンジャーRNA ワクチンは、このスパイクタンパク質を細胞に発現させるワクチンで、また、組換えタンパクワクチンは、このスパイクタンパク質を主成分としたワクチンです。

ウイルスの感染ステップ

ウイルスが細胞に感染する最初のステップは、細胞への吸着です。この吸着に関与する細胞側の分子を受容体と呼びます。SARS-CoV-2 が感染に用いる受容体は、アンジオテンシン転換酵素 2、英語の頭文字を取って ACE2 と呼ばれる分子です。ACE2 は、肺、血管、腎臓、腸管などの広範な臓器に発現しています。

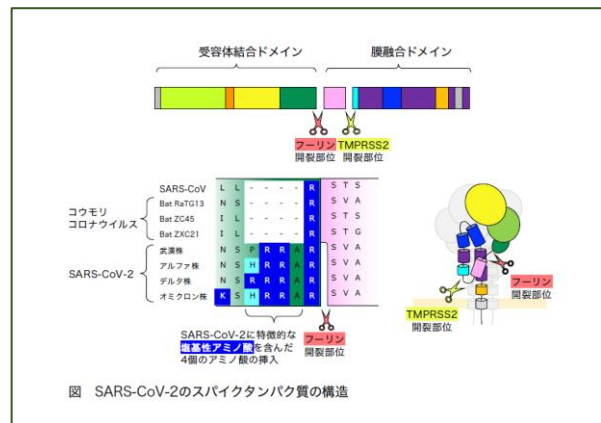
受容体に結合するだけでは、ウイルスは感染できません。受容体への結合後、スパイクタンパ

ク質の働きによって、細胞の膜とウイルスのエンベロープの融合が起こります。ここで、SARS-CoV-2 の感染を理解する上で非常に重要なことがあります。スパイクタンパク質は、膜融合を引き起こす活性をもっているのですが、その活性を出すためには、スパイクタンパク質の特定の2ヶ所の部分が、タンパク質分解酵素によって切断されている必要があります。この切断を開裂と呼びますが、スパイクタンパク質が2ヶ所の開裂部位を持っていることが、SARS-CoV-2 の最大の特徴のひとつです。



2002年にサーズを起こしたSARSコロナウイルスや、SARS-CoV-2と近縁のコウモリコロナウイルスには、開裂部位は1ヶ所しかありません。SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の2ヶ所の開裂部位は、それぞれフーリンと呼ばれるタンパク質分解酵素と、TMPRSS2と呼ばれるタンパク質分解酵素で切断されます。

フーリンは、ほとんどの細胞が発現しているプロタンパク質転換酵素のひとつですが、このフーリンで切断を受ける部位を持っていることが、SARS-CoV-2の大きな特徴的です。一方、TMPRSS2で切断を受ける部位は、2002年のSARSコロナウイルスにもみられるもので、この酵素がSARS-CoV-2を含む様々な呼吸器ウイルスの膜融合タンパク質の活性化に重要であることが分かっています。



TMPRSS2は、II型膜貫通型セリンプロテアーゼのひとつであり、呼吸器上皮を含むさまざまな上皮組織や前立腺などに発現していますが、生理的な機能は分かっていません。

ウイルスの変異

2019年に出現以降、SARS-CoV-2は、さまざまな変異を獲得しながら流行を継続してきました。ウイルスは、変異しやすいと言われますが、ウイルスの中でもRNAウイルスは、特に変異が速いと言われていています。これはウイルスのポリメラーゼにエラーを修復する機能がないか、もしくは非常に弱いために起こる現象ですが、この特性によってウイルスは、環境の変化に迅速に対応することができます。

SARS-CoV-2は、まだ、ヒト社会に入ってきて間もないウイルスですので、その適応過程を、私たちは直視していることとなります。この適応過程では、常にヒトからヒトへの伝播に都合が良いウイルスが選別されていくこととなります。

ウイルスの増殖能力が強いから感染力が強いという単純なことではありません。例えば、肺の奥などの下気道で増殖するよりは、鼻の出口近くで増殖するウイルスの方が、伝播には有利です

し、重篤な症状を起こすよりは、むしろ、くしゃみ程度の軽い症状しか起こさないウイルスの方が、ヒトの社会で感染を広げていくためには有利と考えられます。

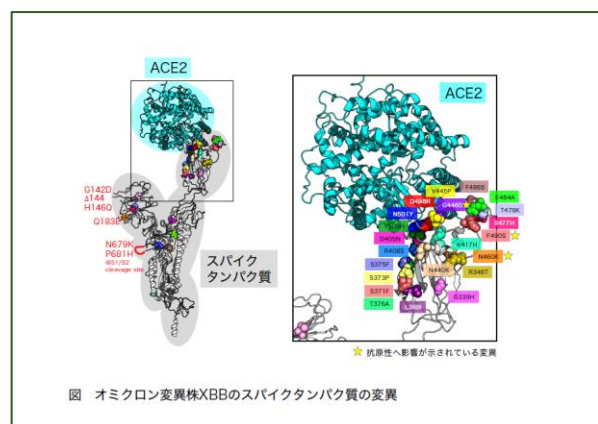
進化の過程でウイルスは、徐々に病原性が低下していくと言われる所以（ゆえん）です。

しかし、その一方で、受容体への結合能力がより高く、また増殖能力がより速く、より多くの子孫ウイルスを産生するウイルスの方が感染に有利と考えられます。このような変化は、むしろウイルスの病原性を強める変化といえます。

世界保健機関では、多種多様な変異株の出現によるネーミングの混乱を避けるために、特に重要な変異株に対してギリシャ文字を冠した名称を付けることにしました。

これらギリシャ文字を冠した多くの変異株で、受容体である、ヒトの ACE2 への結合力を高める変異が確認されています。また、SARS-CoV-2 の特徴であるフーリン開裂部位にさらに変異が加わることで、膜融合能力や感染力を強めるような変化も確認されています。

ウイルスの本来の性能を高めるそのような変異以外にも、ウイルス伝播を考える上で重要な変化があります。過去の感染やワクチン接種によって得られた免疫から回避するための変異です。すなわち抗原性の変化です。今、流行しているオミクロン株では、そのような変化が特に進んでいて、それがオミクロン株流行の大きな原因のひとつです。ただ、オミクロン株では、臨床的な変化も確認されており、このウイルス



の感染症に特徴的であった味覚や嗅覚の喪失がみられることは少なくなり、主に咽頭炎やインフルエンザ様症状を呈する患者の割合が増加していることが示されています。

このような変化をもたらしたウイルス学的背景を理解することは、今後、このウイルスの感染症を理解して、制御するために重要であろうと考えています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>