

なぜ、新型コロナウイルス感染症はこんなに長く続くのか？

University of Wisconsin-Madison・Scientist I 黒田 誠(52期 2009年卒)

はじめに

2019年12月27日に中国湖北省武漢市で原因不明の肺炎患者3人が報告された。患者からは未知のベータコロナウイルスが発見され、2019-nCoV(2019 novel coronavirus)と名付けられた。同じベータコロナウイルス属のSARS-CoV(2002年に中国広東省で重症急性呼吸器症候群SARSを引き起こしたコロナウイルス、今後SARS-CoV-1と記す)と高い類似性をもつことから、今ではSARS-CoV-2と呼ばれている。解読されたSARS-CoV-2のゲノム配列は翌年の1月11日に公開され、当時開発中であったmRNAワクチンの技術を応用したワクチン開発は製薬会社2社によって進められた。その他様々なワクチンの開発と並行して、診断と治療体制の確立、大規模なワクチン生産体制の整備と各国へのワクチン供給ルートの確保も米国を中心にして始められた(ワープ・スピード作戦、2020年5月にその概要が発表された)。1月20日には人から人へ感染伝播することも確認された。武漢市で最初に報告されたSARS-CoV-2はその後、欧州や米国を中心とする主要都市に広がり、2020年3月11日に世界保健機構(WHO)はパンデミック(世界的大流行)を宣言した。日本でも4月に第1波、8月に第2波と感染が広がる中、mRNAワクチンの開発は順調に進み、目標通り年内12月には各国に向けての販売体制も整えられ、大規模な接種キャンペーンが始まった。

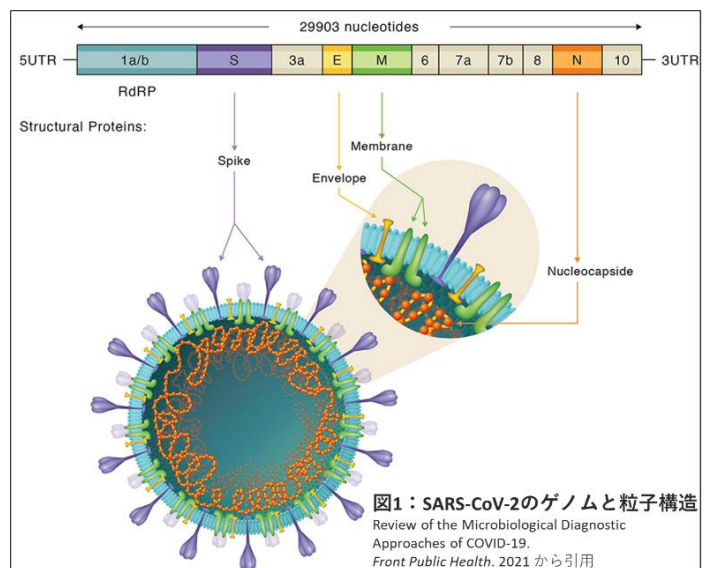
それから3年が経つ。現在でもまだ、多くの感染者、被害者、そして犠牲者を出している。日本でも諸外国同様、感染者数を最小限に抑えることに重点を置いた対策と政策が採られてきた。しかし、報告される超過死亡数(例年の死亡者数から予測される死亡者数を上回った死亡者の数)はコロナ死亡者数を遥かに超える。その一方で、感染のピークは過ぎ、ワクチン接種とマスク着用に象徴されるコロナ対策は成功を収めつつあるとの報道も耳にする。もはやパンデミック期は終わり、エンデミック期(一部の地域での感染流行)に入ったと囁かれる一方、WHOによるパンデミックの終息宣言はまだ出されていない(2022年12月現在)。

今回、私が薬学部の卒業生であること、そして現在、SARS-CoV-2の研究に携わっているということから、あるお二方の先生よりご縁を頂き、この寄稿させていただき運びとなった。題目にある「なぜ、新型コロナウイルス感染症はこんなに長く続くのか？」は、多くの人が共通に抱いている疑問であると思われる。私自

身にとっても改めてウイルスについて考える貴重な機会となった。このコロナ禍をもたらした新型コロナウイルスについての見方は、各人の周囲の環境、置かれている状況、日々接する情報によって様々であると思われる。そして、今後公開される情報や科学論文によって、私の見方を含むそうした見方のうちの幾つかはまた変わりうる。「なぜ、新型コロナウイルス感染症はこんなに長く続くのか？」について私なりに考えたことを、様々な見方の一つとしてここに書いてみたい。考えつくことは4つ、(1) 治療薬がない、(2) 変異株が次々と出現してくる、(3) 再感染するが止まらない、(4) ウイルスがどこから来たのかわかっていない、である。関心があるところにお目を通して頂けるだけでも幸いである。

1. 治療薬がない

特例承認の治療薬 新型コロナウイルス治療薬として国内で承認されている薬は抗ウイルス薬3つと中和抗体薬3つであったが(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000996967.pdf>, 2022年9月30日)、2022年11月22日に国産初の治療薬としてゾコーバ(塩野義製薬)が緊急承認により追加された。最初に承認された薬はレムデシビル(ウイルスRNA合成阻害薬;ギリアド・サイエンス社)であり、2020年5月7日に承認された。その他の治療薬の承認は翌年以降であるが、いずれも外資製薬会社の薬であり、特例による承認である。特例承認であるため、安全性や有効性に関する情報は少ない。よって、これらの治療薬の使用は重症化リスクを有する者(ベネフィットがリスクを上回ると



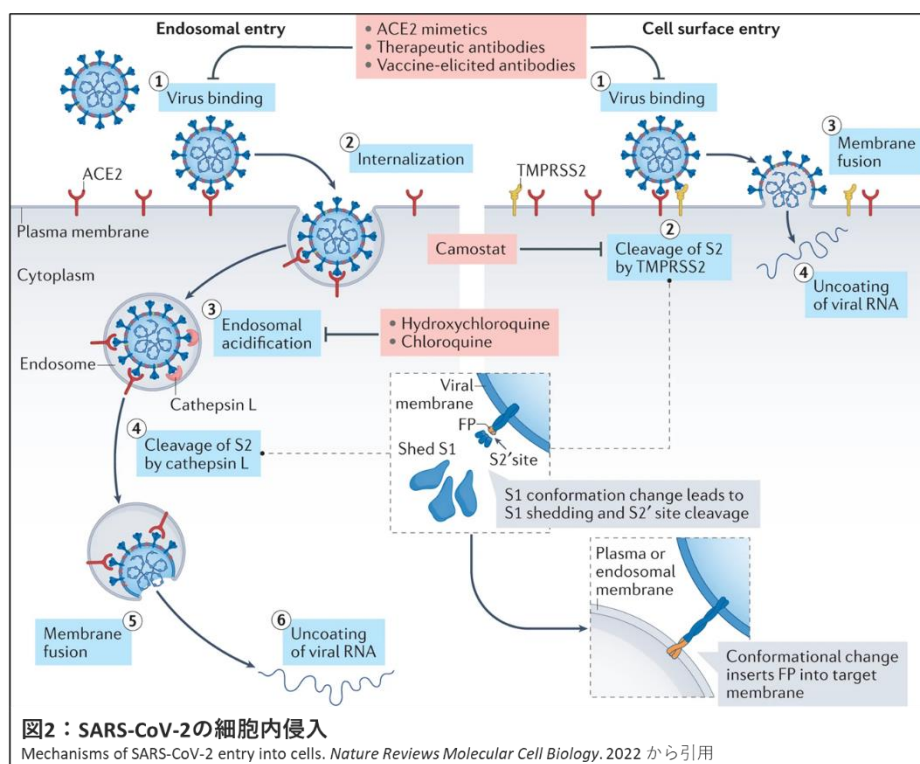
判断され、かつ本人がそれを希望した場合)に限られる。新薬であるため、供給量には限りがあり、加えて高価である。いずれにしても、希望する者の誰もが使えるわけではない。薬を必要とする人々が安心して使うことのできる薬(有効性が高く、長期的に安全で、投薬負担が少ない、できれば国産のもの)が望まれている。今回ようやく緊急承認されたゾコバは、重症化リスクに依らずに軽症者もその使用の対象に入っている。供給量はまだ限られているが、感染症状の早期回復と後遺症の軽減が期待されている。

既存薬を用いての対処療法 早期診断と早期治療は感染症診療の基本とする方針である。致死率の高いウイルス感染症であっても初期に適切な処置を施せば、致死率と重症化率は共に大きく下がる。必ずしも新薬を待つ必要はない。今回のパンデミック下でもすぐさま、現場の医師たちは既存の薬(抗炎症剤、抗菌薬、抗凝固薬)やサプリメント(ビタミン C、ビタミン D、亜鉛など)を組み合わせ、肺炎や多臓器不全につながる過度の炎症反応と血液凝固活性(血栓症)の抑制を主眼に置いたプロトコルを策定した。2020年8月には、その成果と症状や年齢に応じた対応などを組み込んだ方策案が論文としても発表された^{1),2)}。しかし、現場での診療に推奨されることはなく、適切な処置を受ける機会を失った人は多いとされている。推奨されなかった理由は、まだ改善の余地があること、薬やサプリメントの生産量と供給量に限りがあることとされている。

ドラッグ・リポジショニング ワクチン接種による予防に加えて、すでに流通している薬の中に何か治療薬として使えるものが見つかれば、それに越したことはない。2020年4月、イベルメクチン(マクロライド系抗寄生虫薬)が SARS-CoV-2 の細胞での増殖を抑えるという論文が発表されて話題になった³⁾。日本でもイベルメクチンは「開発中の新型コロナウイルス治療薬」として挙げられており、北里大学と興和による臨床試験や治験が進められている。1987年にヒト用としても承認されて以来、30年以上流通している薬であり、生産体制も整っている。ジェネリック医薬品も販売されている。新薬ではないので、開発費用や投資費用を回収する必要がなく、非常に安価である(0.6~1.8ドル/5日コースなので収益には結びつかない)。2020年5月には最初の臨床試験の結果が米国ユタ大学から発表された(有効であると結論づけた論文であったが、後に撤回された)。その後も様々な国や団体によって多くの臨床試験が行われてきたが^{4),5)}、最初の臨床試験から2年以上たった今でも続いているのは不思議である。

治療薬の標的:SARS-CoV-2の細胞内侵入過程

ウイルスの細胞への感染は、ウイルス粒子が細胞表面に吸着するところから始まる。細胞表面に効率よく吸着するために、ウイルスはその粒子上に露出している膜タンパク質(SARS-CoV-2の場合はスパイクタンパク質。図1を参照)と細胞表面に発現している種々の受容体(SARS-CoV-2の場合はACE2)とを結合させる(図2のVirus binding)。SARS-CoV-2の



受容体である ACE2 はほとんどの組織に発現しているが、鼻腔の粘膜上皮細胞での発現は特に高い。SARS-CoV-1 も ACE2 を受容体として使うが、スパイクタンパク質と ACE2 との結合力は SARS-CoV-2 のほうが数十倍高い。加えて、SARS-CoV-2 は SARS-CoV-1 よりも病原性が低いため、感染者が自覚する前に鼻や肺で増えたウイルスは、呼吸器から呼吸器へと飛沫を介してどんどん広がっていく。

さらに、SARS-CoV-2 は 2 通りの細胞内侵入経路を使うことができる⁶⁾。(1) 一旦エンドソーム内に取り込まれてから侵入する“**Endosomal entry**”(図 2 の左側。SARS-CoV-1 も使う)と(2) 細胞表面から直接侵入する“**Cell surface entry**”(図 2 の右側)。ウイルス粒子と受容体が結合することから始まる細胞内侵入は、両経路とも膜融合(図 2 の Membrane fusion。ウイルス膜と細胞膜を融合させて、ウイルス粒子内のゲノム RNA を細胞質内に放出する)で完了する。よって、細胞に吸着しただけ、もしくは細胞内に取り込まれただけでは感染は成立しない。

膜融合を開始するためには、図 2 中央に挿入された拡大図のように、スパイクタンパク質 S1 サブユニットと S2 サブユニットの一部 S2' を細胞が持つタンパク質分解酵素カテプシン L(システインプロテアーゼ)や TMPRSS2(セリンプロテアーゼ)によって切断し、疎水性の高い膜融合ペプチド FP を露出させなければならない。このスパイクタンパク質の FP を細胞膜に突き刺すことによって膜融合が始まる。FP のアミノ酸配列は SARS-CoV-2 変異株間でほとんど変わらないので、この FP に結合する抗体は SARS-CoV-2 を幅広く中和することができる(多くの中和抗体は受容体 ACE2 と結合する部位 RBD やその周辺(N 末領

域)に結合するので、RBD や N 末領域に多くの変異を持つ変異株には効率よく中和できない)。

SARS-CoV-1 や MARS は主に Endosomal entry を使って侵入するが、SARS-CoV-2 は Cell surface entry も使うことができる。それを可能にしたのが S1 サブユニットと S2 サブユニットの間に挿入された furin 切断サイト(タンパク分解酵素 furin によって切断される部位)である。Furin は、細胞小器官ゴルジ体に発現しており、感染細胞でウイルス粒子が組み立てられる際、スパイクタンパク質の幾つか(全てではない)は furin による切断処理を受ける(図 3)。つまり、感染細胞から新しく作られて出てきた SARS-CoV-2 粒子上には切断されていないスパイクと、S1 サブユニットを切断されていて S2 サブユニットだけの状態になったスパイクが混在する。ウイルスがこれから感染しようとする細胞に ACE2 と TMPRSS2 が共に発現していれば、ウイルスは未切断のスパイクと ACE2 とを結合させてウイルス粒子を細胞に繋ぎとめ、それと同時に近くにいる切断済みのスパイク(S2 サブユニット)を TMPRSS2 に切断させて、そのまま細胞表面上で膜融合を行うことができる(図 2 の Cell surface entry)。TMPRSS2 も ACE2 同様、鼻腔粘膜上皮細胞に多く発現している。このように furin 切断サイトの獲得が SARS-CoV-2 の感染性と伝播効率を飛躍的に向上させた。

治療薬の標的:その他の増殖過程 感染の第 1 ステップである細胞内侵入過程(特にウイルス粒子と受容体との結合)は、ワクチンを含む抗ウイルス薬の主要な標的の 1 つである。その他にも、転写と翻訳、ウイルスゲノムの複製、ウイルス粒子の組み立てなど幾つかのステップがあるが、どれ 1 つを欠いても感染は

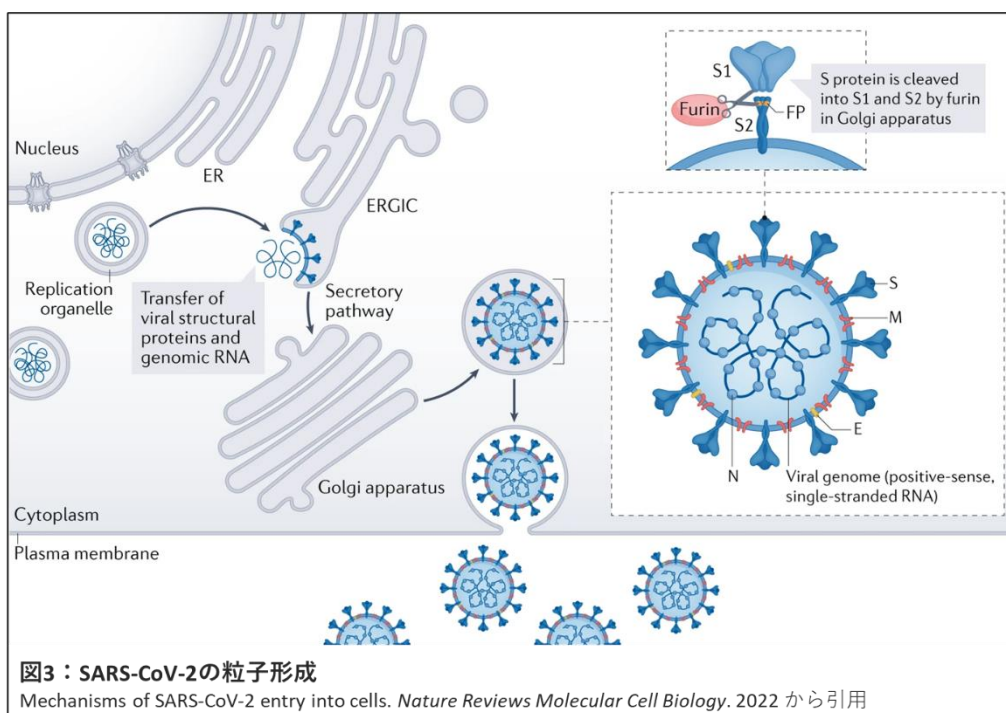
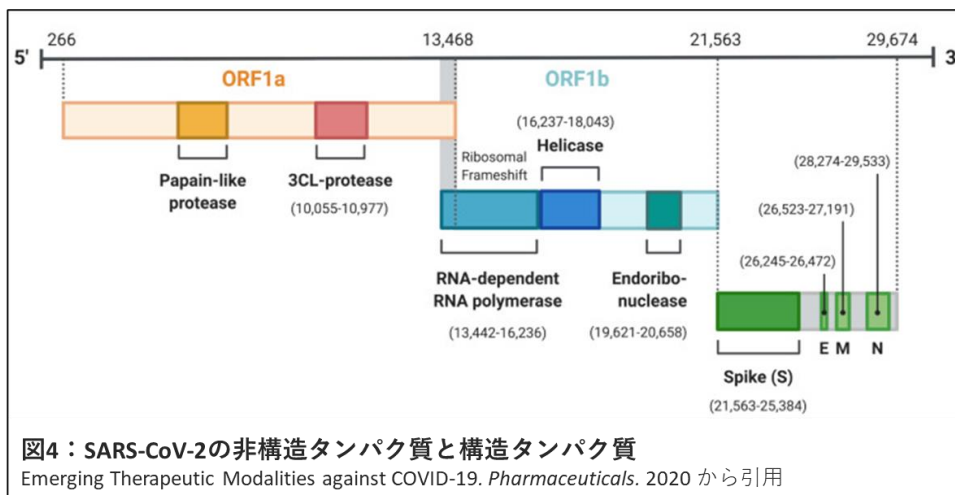


図3：SARS-CoV-2の粒子形成

Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2022 から引用



成立せず、感染性のウイルス粒子を量産することはできない。スパイクタンパク質と ACE2 との結合阻害は、イベルメクチンの作用機序の一つでもある⁷⁾。イベルメクチンはスパイクタンパク質だけでなく、他の構造タンパク質(ヌクレオカプシドタンパク質 N と膜ブレンタンパク質 M、**図 1** を参照)やウイルスのゲノム複製に関わる非構造タンパク質(ポリメラーゼ RdRp とプロテアーゼ 3CL-pro、**図 4** を参照)、また TMPRSS2 とも結合性を示すことから複数の作用機序をもつと考えられる⁸⁾。なお、ゾコバは 3CL プロテアーゼ活性を選択的に阻害する。

SARS-CoV-2 は 1 本鎖プラス鎖 RNA をゲノムとして持つ(**図 1** または **図 4**)。SARS-CoV-2 の RNA ゲノムは mRNA として機能するので、転写や翻訳などの複製過程は細胞質内で行われる。ところが、スパイクタンパク質を含む幾つかのウイルスタンパク質は核内にも局在していることが報告されている^{9),10)}。スパイクタンパク質とヌクレオカプシドタンパク質は核移行シグナル NLS を持つことが知られているが、核内での役割の詳細は不明である。しかし、核輸送(核内輸送と核外輸送)に関わる宿主分子インポーチンやエクスポーチンを標的にした阻害剤が抗 SARS-CoV-2 活性を持つことが確認されている^{10,11)}。イベルメクチンはインポーチン α 阻害剤としても知られており、サイトカイン産生抑制による抗炎症作用も併せ持つ。

滞る治験 ある薬剤の有効性に関して 2 年以上もの間、臨床試験が繰り返されているのは不思議である。それらの臨床試験の結果は依然として当初より、軽症者の中等症化もしくは重症化予防に関して“有効性を示す”、“有効性がみられない”、“有効性に有意差がみられない”に分かれている(症状が悪化したなどの表現は見当たらない)。仮に“効果がない”として、そのような薬の臨床試験にわざわざ多くの費用と時間が費やされ、また多くの被験者が集まるとは思い難い。“有効である”とする試験と“有効性がない”と

する試験結果では何が違うのか。イベルメクチンの新型コロナウイルス感染症での使用に関しては、フロントライン COVID-19 クリティカルケアアライアンス (FLCCC) が予防用プロトコル (<https://covid19criticalcare.com/treatment-protocols/i-prevent-protect/>) と早期治療用プロトコル (<https://covid19criticalcare.com/treatment-protocols/i-care/>) をそれぞれ紹介している。十分な薬効を得るには血中濃度が重要である。ある論文では、被験者(600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を 5 日間服用)を血中濃度 160 ng/ml に達した被験者とそうでない被験者に分けた場合に統計上の有意差が得られたと報告している¹²⁾。イベルメクチンの 50% 感染阻害濃度(SARS-CoV-2 の培養細胞への感染を 50% 阻害する薬剤の濃度)は、2 μM (1750 ng/ml) とされている。この濃度を肺で達成することは困難であると試算されているが、一方、肺を含むその他の臓器でも十分に達成可能であるという試算も出ている^{13,14)}。いずれにせよ、この 50% 感染阻害濃度に満たない濃度(160 ng/ml)であっても、感染症状の緩和や回復に有意な効果が現れているということになる。上記の臨床試験では、FLCCC が推奨している早期治療用プロトコル(600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を 5 日間)を採用している。このプロトコルと他の臨床試験で使われたプロトコルを比較したところ、“有効性がない(有意差が認められない)”とした臨床試験では、(1)投与量が低い(200-400 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、(2)投与期間が短い(3 日間)、(3)イベルメクチンだけを投与する、という点が共通していた。また、発症後数日経ってから投与を開始する試験もあった。効果があるとするプロトコルが採用されない理由は分からない。このような試験状況に加えて、ほとんどの被験者が軽症で数日以内に回復することからも、そもそも有意差を出すことが難しい設定であると窺える。イベルメクチンに関する臨床試験や治験データ、疫学データをメタ分析した結果は随時更新され、公開されているのでみることができる (<https://c19ivermectin.com/>)。イベルメクチンは

mRNA ワクチンを購入できない国や地域で広く使われている(国からの承認が得られない場合は、自治体主導、もしくは適用外での使用を行っている)。一方で、有害性や症状の悪化に関する報告は見当たらない(動物用を過剰に服用した場合を除く)。WHO はイベルメクチンの使用を推奨していない(各評価項目あたり1~7つの研究報告が参考資料として挙げられているが、その中に疫学調査研究に関するものは含まれていない。<https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E>)。日本でも同様に、緊急承認を受けることはできていない(2022年12月現在)。

2. 変異株が次々と出現してくる

D614G 変異株 2019年末に武漢株が報告されて以来、多くの変異株が出現してきた。最初に出現した変異体はスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン RBD の外側に D614G のアミノ酸変異(614番目のアスパラギン酸 D がグリシン G に変わるアミノ酸置換)を持った D614G 変異株であった。この D614G 変異株は、2020年の3月頃から欧州で急激な感染の広がりを見せたが、2020年1月下旬にはすでに中国とドイツで検出されていた¹⁵⁾。このスパイクタンパク質に生じた1アミノ酸の変異で、受容体 ACE2 との結合性は増強され、伝播効率は向上し、複製速度も武漢株よりも早くなっていた^{16,17)}。米国とオーストラリアではそれまで武漢株が流行していたが、すぐさま D614G 変異株が優勢になり、短期間の内に完全に置き換わってしまった。報告される D614G 変異株のほとんどはスパイク以外のゲノム部位にも3つの変異を共通して持っている。このことは、D614G 変異株がある1つのウイルス(D614G と他の3つの変異を同

時に持つ変異体)から生じたことを示唆しており、武漢株と同じ B 系統に属するウイルスに由来すると考えられている¹⁸⁾。今後も、ある1つの変異を獲得したウイルスが急激に感染拡大するということが起きるかもしれない。この D614G の変異は、続々と出現するデルタ株やオミクロン株などの“懸念される変異株 VOC”にも入っている。

懸念される変異株 VOC WHO は各地から続々と報告される変異ウイルスを変異のパターンに応じて分類し、その変異から病原性や感染性の増大、免疫回避能力の獲得などが予測される場合は、その変異ウイルスを“懸念される変異株”(Variant of Concern; VOC)に指定している。これまでに VOC に指定された変異株は全部で5つである。2020年9月にイギリスでアルファ株(B.1.1.7 系統)、2020年5月に南アフリカでベータ株(B.1.351 系統)、2020年11月にブラジルでガンマ株(P.1 系統)、2020年10月にインドでデルタ株(B.1.617 系統)、そして2021年11月には再び南アフリカで発生したオミクロン株(B.1.1.529)である。オミクロン株を除く VOC 変異株の出現は2020年の後半(5月から11月)に集中している。それぞれのスパイクタンパク質のアミノ酸配列の相同性に基づいて、変異株同士の類縁関係を見てみると(図5)、オミクロン株を含むいずれの変異株も武漢株が最も近縁のウイルス株であることが分かる(点と点を結ぶ線の長さはそれぞれの変異体同士の相対的な違いを表す。オミクロン株が他の変異株よりも一際アミノ酸配列の異なるスパイクタンパク質を持っていることも見て取れる)。これら VOC 変異株はみな武漢株(もしくは D614G 変異株)に由来すると考えられる。

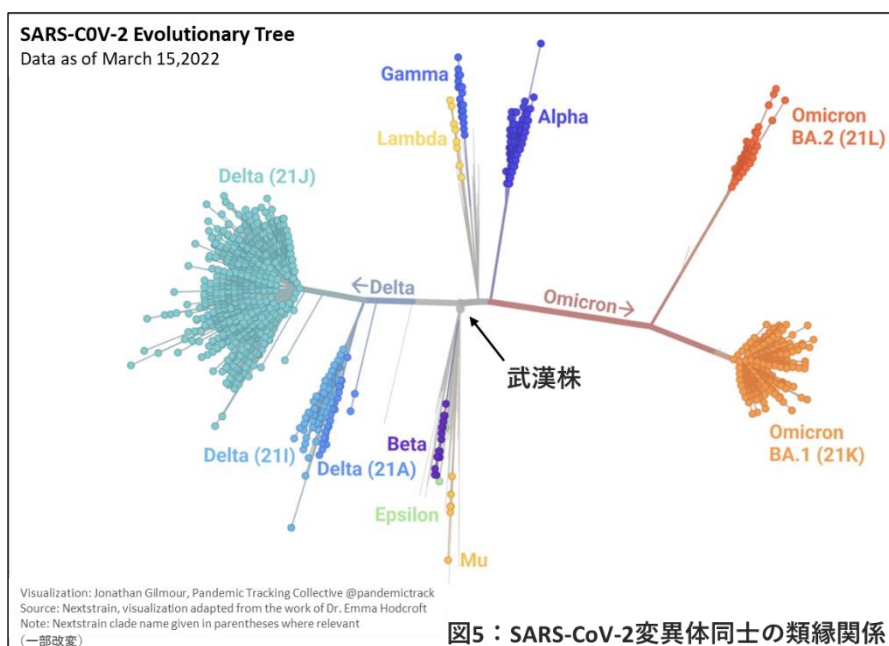


図5：SARS-CoV-2変異体同士の類縁関係

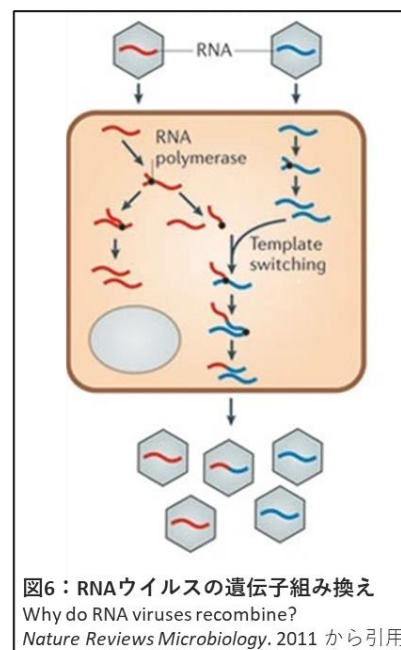
VOC 変異株が出現してきた時期(2020年4月から9月)、スパイク遺伝子に変異が生じる頻度は $1\sim 2 \times 10^{-3}$ 変異/塩基/年(毎月スパイク遺伝子に $0.3\sim 0.6$ 個の変異が生じるペース)と算出されている。2021年4月まで範囲を広げると 8×10^{-4} 変異/塩基/年(毎月スパイク遺伝子に 0.25 個の変異が生じるペース)とやや下がる¹⁹⁾。この SARS-CoV-2 の変異速度(スパイク遺伝子に変異が生じる頻度は他の部分よりも高い)は同じ RNA ウイルスであるインフルエンザウイルス(3×10^{-3} 変異/塩基/年)の半分以下である。これは、コロナウイルス自身が複製エラーを修正する酵素 NSP14(エキソヌクレアーゼ)を持っているからであることはよく知られており、複製ミスも $1/20$ 程度に減らすと言われている。この特性によりコロナウイルスは細胞に侵入したウイルスとほぼ同じウイルスのコピーを量産することができる(別の感染者から採取されたウイルスで見つかる変異は、ゲノム(およそ 2.9 万塩基)あたりおよそ 1 塩基である)。このことは、すでに存在する変異株から新たな変異株が生じていないことから窺える(図5)。

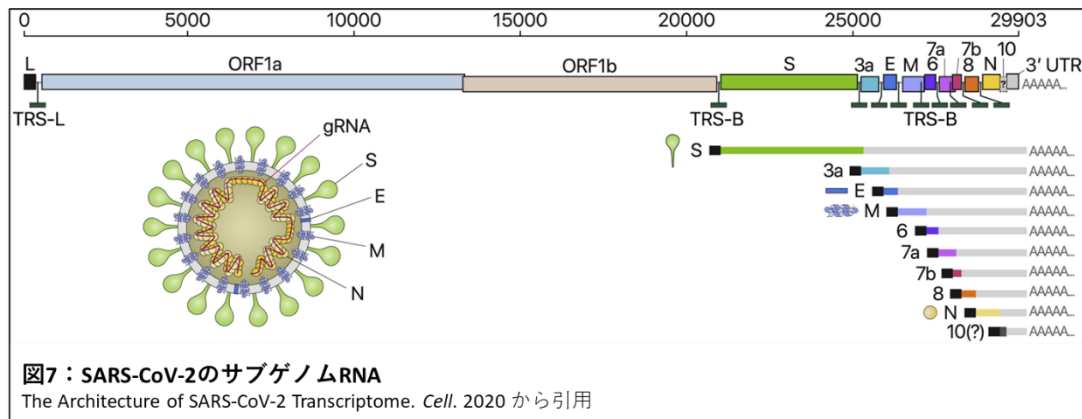
オミクロン株の出現 2021年11月に再び南アフリカで、新たな変異株が報告された。その報告の翌日、WHO はオミクロン株と名付け、懸念される変異株 VOC に指定した。その後まもなく他の大陸でもオミクロン株の感染者が確認され、ほぼ同時期に感染者数が増加し始めた。これは他の VOC 変異株の出現時には見られなかった特徴である。オミクロン株はスパイクタンパク質に受容体結合部位を中心に 30 以上の変異をもち、他の変異株よりも格段に多い(ゲノム全体では 50 以上の変異を持つ)。オミクロン株のスパイクに生じている変異のうち 8 つ(およそ $1/3$) は、感染回復者もしくはワクチン接種者の血清(中和活性を持つ)から逃れるために必要な変異と同じ、もしくは同じ箇所に起きた変異であり、オミクロン株の再感染率の高さとワクチン回避能力の高さを裏付ける²⁰⁾。

現在流行しているウイルス株はオミクロン株の亜系統であり、オミクロン株同士の組み換えなどマイナーチェンジを繰り返している。感染性や伝播性は高い一方、病原性は低下している。感染性や伝播性はスパイクタンパク質に依存する部分が多いが、病原性はスパイクタンパク質だけの性質で決まるわけではない。武漢株のウイルスゲノムのスパイク遺伝子 S(図1または図7のSの部分)をオミクロン株のスパイク遺伝子 S に交換して作られたキメラウイルス(自身のスパイクタンパク質ではなく、オミクロン株のスパイクタンパク質を発現する武漢株ウイルス)は、元の武漢株よりはやや劣るものの、オミクロン株よりも遥かに

高い病原性を示すというマウスを用いた実験結果も報告されている。

コロナウイルスのゲノムは一本鎖の RNA であるため、ゲノム同士の組み換えは容易に起こりうる(図6)。従って、上記のような組み換え体が生じる可能性は否定できない。しかし、ある特定の遺伝子のみがきれいに入れ替わるような組み換えが起こるとは考えにくい。これまでに、オミクロン株とデルタ株、もしくはオミクロン株同士での組み換え体が報告されているが、病原性が増すような変異体の出現は見られていない。SARS-CoV-1 や MARS と異なり、病原性や致死率が低いということが、SARS-CoV-2 による新型コロナウイルス感染症が広まった理由の1つとして挙げられる。症状が重ければ、感染個体は自ずと行動を制限し、また感染個体が死に至ってしまえば、ウイルスは他の個体に感染する機会をより失ってしまう。ウイルスの目的が“自分を増やす”ということにあるとするならば、感染個体が無症状であることがウイルスにとっては望ましい。そう考えるならば、病原性を高めるような変異はそのウイルスにとっては好ましくない(より増えることがより高い病原性につながるとは限らない)。多くのウイルスは変異を繰り返す度に病原性が弱まる傾向にある。観察される変異の多くはアミノ酸の同義置換(核酸塩基が変化してもアミノ酸は変化しない置換)であるためタンパク質の構造や機能に影響を与えず、ウイルスの性状(伝播性や病原性、増殖性など)は変わらない。また、変異(複製エラー)が頻繁に起き、感染性のない不完全なウイルス粒子ばかりが作られてもウイルスは存続していけない。これを防ぐためにはやはり、ウイルスは自身を正確にコピーしなくてはならない。そもそも、病気を起こさないウイル





スは発見されにくく、“発見されない“ということがウイルスにとっての最適の形であると思われる。

3. 再感染するが止まらない

英国や米国 NY 州では初回感染から 90 日以上経ってからの感染を再感染と定義している。公開されている論文でも同じ定義を採用しているものが多い。この場合の感染(感染疑い)は PCR 検査での陽性判定のことを指す。

sgRNA を特異的に検出する PCR 検査 PCR 検査ではゲノム RNA (gRNA)とサブゲノム RNA (sgRNA)。マイナス鎖の gRNA から合成され、構造タンパク質やアクセサリタンパク質をつくる mRNA として機能する。**図 7**を参照)のヌクレオカプシドタンパク質 N をコードする部分を増幅して、ある基準値に達するまでの増幅回数 (Ct 値)によって、陽性や陰性の判定を行っている。陽性判定の基準となる Ct 値は PCR 検査業者によって異なるが、Ct 値 30 と 40 ではウイルス量は 1000 倍違う。たとえ PCR 検査陽性 (Ct 値が 30 以下)の検体サンプルがあったとしても、そこからウイルスを分離 (培養細胞に感染させてウイルスを増やすこと)できない場合もある。それは、そのサンプル中に gRNA や sgRNA はある程度含まれているが、感染性のウイルス粒子がほとんどいないからである (Ct 値が 30 の場合、ウイルス RNA は 10^9 倍以上に増幅される)。陽性判定が出ても、そこに感染性のウイルスがいるとは限らない。

発症してから感染性のウイルスがいなくなる (分離できなくなる)までの日数が 7 日 (中央値;5~9 日)であるのに対して、PCR 検査では発症後 18 日目 (中央値;13~21 日)まで陽性判定が続く²¹⁾。この期間に PCR 検査を受けてしまうと (陰性証明を要求される場合など)、不要の行動制限を課してしまうことになる。一方、sgRNA を特異的に検出する PCR 検査 (**図 8**: sgRNA の Leader 配列 L と N が連結する部分を増幅する)を行った場合、発症後 11 日目 (中央値;9~16 日)で陰性判定に変わる²¹⁾。残存する gRNA

が検出される期間であっても、sgRNA は産生されていない (ウイルスタンパク質やウイルス粒子は作られていない)ということを示唆する。また、ウイルス粒子中の gRNA がウイルス膜 (ウイルス膜は細胞膜に由来する)に保護されているのと同じ様に、sgRNA も細胞膜と同じ成分の脂質膜に保護されており、RNA 分解酵素による分解から逃れている²²⁾。よって、gRNA や sgRNA が検出されたとしても、それは必ずしも感染性のウイルスの存在 (ウイルスが増殖可能であることを)意味しない。今後も PCR 検査が引き続き行われるのであれば、検出対象を sgRNA に変更するだけで、PCR 陽性と判定される期間を短縮することができ、人々に課せられる行動制限と機会の喪失を軽減することができる。

感染細胞内で産生される sgRNA の中で、ヌクレオカプシド N (gRNA と結合し、覆い隠すようにしてゲノムを保護していると同時に、転写や複製にも関与する)の sgRNA が最も豊富につくられる。スパイクタンパク質 S の sgRNA は N sgRNA の 1/3 程度であるが 2 番目に多い²³⁾。sgRNA が細胞内に残っている間は sgRNA から N や S などのウイルスタンパク質が作られ続ける可能性がある。後遺症やロング COVID が問題となっているが、残存する sgRNA (mRNA)からのタンパク質発現やそれによる炎症応答が関与しているかもしれない²⁴⁾。SARS-CoV-2 は鼻や肺以外にも、脳、心臓、肝臓、腸など多くの臓器で検出されている。各臓器にウイルス粒子が潜伏する期間や sgRNA が残存する期間については分かっていない。

自然感染による再感染防御効果 mRNA ワクチン接種による高い感染予防効果と重症化防止効果が実験的にも疫学的にも証明されている。一方、ウイルス感染によって得られる免疫もまた、再感染防止に有効である。多くのワクチンがスパイクタンパク質に対する免疫を標的にしているのに対し、自然感染によって誘導される免疫はスパイク以外のウイルスタンパク質に対する液性免疫 (抗体応答)や細胞性免疫も誘導できる。加えて、mRNA ワクチン (筋肉注射)で

は誘導されない粘膜免疫も誘導されるため、鼻などの呼吸器を介して侵入してくるウイルスに対してはより効果的である。この自然感染による再感染防御効果は7ヶ月で90%程度、12ヶ月で70%程度は維持されている²⁵⁾。mRNA ワクチン接種が開始される前に複数の国で実施された再感染リスクに関するコホート調査でも同様に、感染歴を持つ人の感染率(再感染率)は感染歴を持たない人の感染率よりも84~90%以上低く効果は6~12ヶ月ほど維持されていた^{26)~31)}。幸い、現在流行中のウイルス株の病原性はほとんど低下している。

感染増強現象 mRNA ワクチンの追加接種によって、スパイクタンパク質に対する免疫は再度活性化される。しかし、感染またはワクチン接種によって誘導される抗体には中和抗体だけでなく、感染を増強させる抗体(ADE 抗体)も含まれている。抗体による中和の場合、中和抗体はウイルス粒子上にあるスパイクタンパク質(粒子上には20個程度のスパイクタンパク質がある)に結合して、粒子表面を隈なく覆ってウイルス粒子が細胞表面に接着できないようにしてはならない。それとは対照的に、ADE 抗体はウイルス粒子全体を覆う必要はなく、幾つかのスパイクタンパク質に結合して細胞とウイルス粒子を架橋することができればよい。中和抗体と ADE 抗体の半減期に違いがあるのかどうかは分からないが、数ヶ月して血液中の抗体量が減少してくれば、中和抗体よりも ADE 抗体の活性のほうの方が優位になる時期が来る。そうなれば、感染のリスクは却って高まる。ワクチンの追加接種はこのような数カ月後に増大してしまう感染リスクを再び抑えるのにも効果がある³²⁾。ワクチンの複数回接種によるコロナ後遺症の悪化はみられていないが、再感染を繰り返すとコロナ後遺症を患う危険性は高くなる³³⁾。しかし、ワクチンを打ち続けなくてはならない事態に陥ることは避けたい。

もう一つ危惧されていることとして、短期間に同じウイルスによる感染または同じワクチンの接種を繰り返すことで、同じ免疫しか誘導できなくなる「抗原原罪(免疫の刷り込み)」と呼ばれる現象が SARS-CoV-2 感染でも起きている³⁴⁾。これらのことが「感染が止まらない」ことの原因として挙げられている。

オミクロン株による再感染リスク 2021年の11月以降、オミクロン株とその亜系統のウイルスによる感染が今もなお続いている。オミクロン株による再感染リスクを調べたコホート研究では、オミクロン株以前のウイルス株に感染後、初期のオミクロン株(BA.1 や BA.2)に再感染した人(ワクチン非接種者)が、その後出現したオミクロン株(BA.4 や BA.5)に再び再感染した割合は1.1%であった。これは初回感染が初

期のオミクロン株(BA.1 や BA.2)である人(ワクチン非接種者)が、その後 BA.4 や BA.5 に再感染する割合(2.1%)の半分程度である。このことは、異なる変異株に再感染した場合でも、免疫は正常に機能し、新しい変異株や亜系統のウイルスにも対応できることを示唆している³⁵⁾。また、同じ研究グループの報告によると、初期のオミクロン株(BA.1 や BA.2)に感染した人の BA.4 や BA.5 に対する再感染率は、感染歴を持たない人の感染率よりも、80%程度低く、再感染が起こるまでの日数は180日(中央値)であった。mRNA ワクチン接種者(1~4回接種者)では、ワクチン非接種者に比べて、この再感染を防ぐ効果は1.2倍ほど高かった³⁶⁾。

伸びないワクチン接種率 日本でも2022年2月に起きた第6波(オミクロン株 BA.1 と BA.2 亜系統が主流)と7月に起きた第7波(オミクロン株 BA.4 と BA.5 系統が主流)では、立て続けに過去最多の感染者数(PCR 陽性者数)を出した。一方で、重症化率(第6波:0.037~0.12%;第7波:0.031~0.10%(東京都))と致死率(第6波:0.098%;第7波:0.081%(東京都))は大幅に低下している。感染者数が増加する度に、PCR 検査とワクチンの追加接種が呼びかけられるが、次の第8波の予測が発表されても、ワクチン接種率はなかなか伸びない(職業別の接種率が公表されれば参考になる)。接種率が伸びない理由の一つとして、ワクチン接種の安全性について懸念を抱く人々が増え、ワクチン接種を控えていることが挙げられる。特に、中長期的な副作用(発がん性、免疫系への影響、生殖機能への影響、胎児の出生後の発育への影響、乳幼児や小児の発達への影響など)については不明である。他にも、繰り返される感染やワクチン接種によって起こる免疫低下による易感染性や発がん、免疫調整不全による自己免疫疾患なども危惧されている。当初より、有効性とは対照的に、安全性に関しては周知される機会が少なかった。そのため、「分かっていないこと」について知らされなかった人は多い。

例えば、mRNA ワクチンは体内(上腕の筋肉)に接種された後、リンパ系を介して全身に運ばれる。リンパ節では、ワクチン接種後60日目でも mRNA とスパイクタンパク質が検出されている³⁷⁾。各臓器によって mRNA の代謝速度(半減期)は異なると思われるが、それぞれの臓器での mRNA の残存量やスパイクタンパク質が検出される期間についても分かっていない。ワクチンに使われている mRNA は分解されにくいように1-メチルシュードウリジン修飾を受けている。特定の臓器に mRNA が蓄積し、継続的にウイルスタンパク質が発現するようであれば、慢性的な炎症に繋がりがかねない。

2022年1月6日、米国テキサス州の連邦地方裁判所は、米国食品医薬品局(FDA)にファイザー社の mRNA ワクチンの治験データを公開するよう命じた(40万ページ以上あるとされる資料を毎月5万5千ページずつ)。3月1日に公開された資料の中には、ワクチン販売後から2021年2月28日までの2ヶ月間に報告された1200を超える有害事象(流産を含む死亡例あり)が記載されていた(<https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/11/5.3.6-postmarketing-experience.pdf>)が mRNA ワクチンとの因果関係は不明である。この件は人々を不安にさせてしまう(ミスリードにつながる)内容であることから、公に扱われることは避けられた。“直接的な因果関係”が不明のままであれば、“健康被害は起きていない”ことになり、そのように数字上表現される。これまでに公表された統計データの中にも、不自然な分母設定や用語の定義などが発見され、“数字”が実際の状況と異なる印象を人々に与えてしまっているという指摘を受けて、訂正もしくは削除されたものがある。様々な手法が試行された結果、却って不透明さと不信感に拍車をかけることになってしまった。安全性に関して、“分かっていること”と“分かっていること”を知らされていない人は多い。もし知らされていたならば、別の選択をした人もいたであろう。そうであるならば、インフォームド・コンセントが成立していないことになる。“知らされなかった”ことで、結果的に人々の選択は制限されてしまった。ベネフィット・リスクバランス(どのようなリスクに晒され、どのようなベネフィットをもたらすのか)が再考されている。

4. ウイルスがどこから来たのか、わかっていない

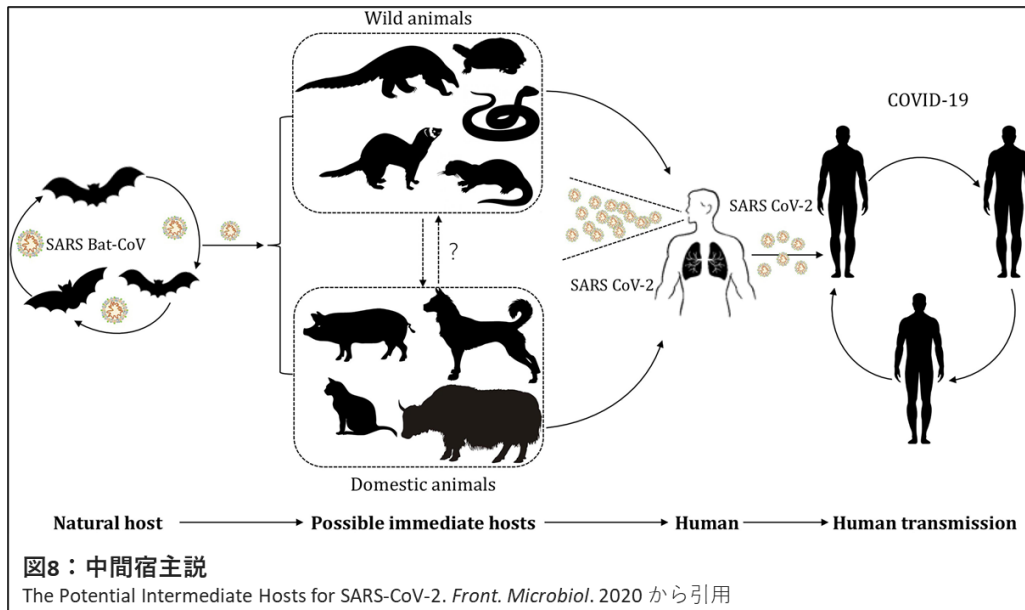
パンデミックの発生または再発を未然に防ぐためには、その原因となるウイルスなどの病原体がどこに潜んでいるのかを見つけ出すことが先決である。また、その病原体に対する動物の感受性の有無を調べるだけでも有益な情報となる。例えば、ある病原体が鳥などの野生動物を介して運ばれてくる場合、その野生動物から人への感染イベントは、広域にわたる複数の場所で断続的に発生すると考えられる。このような場合、その発生自体を防ぐことは難しいが、感染イベントが起こりうる時期や場所、そして感染源となる動物の行動範囲などを事前に把握しておけば、先回りして備えることができ、感染拡大による被害を最小限に抑えることが可能である。

発生源はどこなのか 今回の新型コロナウイルス感染症は中国湖北省武漢市の華南海鮮卸売市場で始まったとされているが、ウイルスがどこから来たのか、またどこに潜んでいたのかは未だに分かっていない。

市場で扱われていた動物を含め、SARS-CoV-2を保有している野生動物は見つかっていない³⁸⁾。最初の感染報告から2ヶ月間(2020年2月まで)に集められたウイルスゲノムに生じている変異のパターンを分析した結果、少なくとも異なる2系統のウイルス(A系統とB系統)がいたであろうと推測されている³⁹⁾。A系統のウイルスは2020年1月5日に採取されたものが最初であり、海鮮市場との関連性は見つかっていない。一方、B系統は2019年12月26日に採取された武漢株と同じ系統であり、海鮮市場でも検出されている。この2系統のウイルスが同じウイルス(共通祖先)に由来するとすれば、A系統のほうがその共通祖先に近いだろうとされている。また、これらのウイルスの人への感染イベントが武漢市で起こったのであれば、いずれとも2019年11月頃(10月下旬から12月上旬)であろうと報告されている⁴⁰⁾。

感染源はどこなのか 新型コロナウイルスの感染源として“野生動物から人に感染した”と主張する多くの論文や論説が出ているが、根拠に欠けるという指摘もある⁴¹⁾⁻⁴³⁾。SARS-CoV-2のゲノム配列が公開された翌月(2020年2月)、SARS-CoV-2と非常に相同性の高いコウモリのコロナウイルス RaTG13(2013年にカプトコウモリ *Rhinolophus affinis* から発見されたコロナウイルス)が報告され⁴⁴⁾、塩基配列では96.2%、アミノ酸配列では98.4%の相同性を持っていた。一方、SARS-CoV-1とSARS-CoV-2との相同性は塩基配列で79.8%、アミノ酸配列で83.4%である。

SARS-CoV-1がコウモリ由来のウイルスであることから、SARS-CoV-2もコウモリ由来であり、コウモリから人に伝播したのでであろうと言われ始めた。ところが、このコウモリのコロナウイルス RaTG13がもつスパイクタンパク質の受容体結合領域(RBD:受容体 ACE2と結合する部位)の相同性が他のゲノムの部位に比べて低いこと、且つこのRBDとヒトのACE2との結合性は弱く、ヒトの細胞に感染しにくいことがわかった⁴⁵⁾。SARS-CoV-2の変異速度($1\sim 2 \times 10^{-3}$ 変異/塩基/年。毎月ゲノムに2~3個の変異が生じるペースである)を考えると、RaTG13が11月にコウモリからヒトに伝播して、12月にSARS-CoV-2になったとは考えにくい。そのため、コウモリからヒトに直接伝播したのではなく、コウモリから他の動物種(中間宿主)に一旦伝播して、その動物からヒトに伝播するという「中間宿主説」(図8)が有力視され始めた。ある中間宿主のコミュニティの中でウイルスが維持されている間に、その動物に適応するための変異やその中間宿主が保有するコロナウイルスとの間でゲノム組み換えなどが起こり、ヒト ACE2 に結合しやすい RBD を獲得したとする説である。

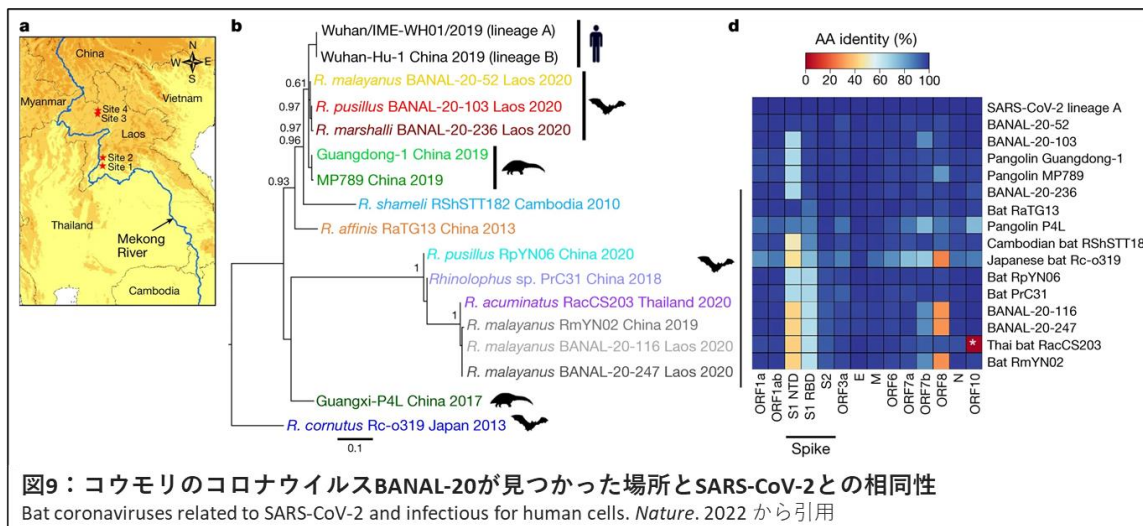


2020年3月、中間宿主の候補として、パンゴリン(センザンコウ)が発表された^{46),47)}。パンゴリンのコロナウイルス Pangolin CoV (2017~2018年にマレーセンザンコウ *Malayan pangolins* から発見されたコロナウイルス)のRBDはSARS-CoV-2のRBDと97.4%の相同性(アミノ酸配列)をもつ(図9cを参照)。ところが、コウモリウイルスのRBDとパンゴリンACE2との結合性は非常に弱く、パンゴリンウイルスのRBDとコウモリACE2との結合性も非常に弱い^{45,48)}。従って、コウモリのコロナウイルスがパンゴリンに伝播したとは考えにくく、現在まで、中間宿主になるような動物は見つかっていない。

新しく見つかったコウモリのコロナウイルス そんな中で、中国南部に位置するラオスの洞窟で3種のコウモリ (*Rhinolophus malayanus*, *Rhinolophus marshalli*, *Rhizomucor pusillus*)からSARS-CoV-2によく似たコロナウイルスが相次いで見つかった(2022年2月)(図9a)⁴⁹⁾。これらのコロナウイルスは2020年7月から2021年1月にかけて行われた野外調査で捕獲されたコウモリから見つかったものである。この中で、BANAL-52はSARS-CoV-2と96.8%の相同性を持ち(RaTG13は96.1%)、驚いたことにRBDに関しては1つか2つのアミノ酸が異なるだけであった(相同性は97.4%)(図9b, d)。このコウモリウイルスRBDとヒトACE2との結合性は武漢株のRBDとの結合性と同等もしくはそれ以上であり、ヒトの細胞にも感染できることが確認されている。仮に、このコウモリウイルスがSARS-COV-2の起源となるウイルスであったとして、ラオスの洞窟から遠く離れた中国の武漢市にどのようにしてやってきたのかは謎である。

もう一つ謎が残っている。SARS-CoV-2に見られる特徴の一つとして、スパイクタンパク質のS1サブユニットとS2サブユニットとの間に挿入されているfurin切断サイトが挙げられている。このfurin切断サイトを持ったことで、SARS-CoV-2は2通りの細胞内侵入経路を使うことが可能となり、高い感染性と伝播効率を獲得した(詳細は図2およびその説明参照)。SARS-CoV-1はこのfurin切断サイトを持たないが、MARSでは似た配列がみられる(切断効率は悪い)。上述したコウモリとパンゴリンのコロナウイルスもfurin切断サイトを持たない。コウモリから見つかったコロナウイルスの中には(SARS-CoV-2とは別のコロナウイルス亜属に属するコロナウイルスであるが)furin切断サイトをもつものも報告されている⁵⁰⁾。このことは、SARS-CoV-2の起源となるウイルスとコウモリのコロナウイルスとが同時に感染したコウモリの体内でゲノムの組み換え(furin切断サイトの挿入)が起こった可能性と、まだ見つからない中間宿主の存在を示唆する。

人から野生動物への伝播 SARS-CoV-2を保有する野生動物はまだ見つからないが、SARS-CoV-2が感染者から他の動物に伝播したと思われる事例はいくつか報告されている(ペットや動物園にいる猫、犬、トラ、ライオン、ゴリラ、農場のミンクや野生のシカ⁵¹⁾。ミンクやシカでは、個体間での伝播も報告されている。SARS-CoV-2に感染している野生のシカは米国の中西部にある6つの州で報告されており、シカに適応するためと思われる変異も検出されている⁵²⁻⁵⁴⁾。今後、ある野生動物のコミュニティーのなかでSARS-CoV-2が維持されることになれば、その動物がSARS-CoV-2の自然宿主となる可能性もある⁵⁵⁾。そうなれば、新たな変異や機能を獲得したウイルスが



その動物を介して、または他の動物(中間宿主)を介して、再び人のコミュニティに持ち込まれる可能性は大いにある。

おわりに

この冬、新型コロナウイルスとインフルエンザウイルスの同時流行が予想されている。今回のパンデミック以前から、風邪様症状を引き起こすヒトコロナウイルス(HCoV-NL63、HCoV-OC43、HCoV-HKU1、HCoV-229E)の4種類による感染が冬になると流行することは知られていた。その流行に、新型コロナウイルス SARS-CoV-2がある一定数以上の割合で加わるという意味なのだと推量する。季節性インフルエンザウイルスは例年約1000万人の感染者を出している(1~2月に流行のピークを迎える)が、なぜいつも冬に流行するのかわかっていない。ところが、2019/2020年、2020/2021年、2021/2022年のシーズンでは、インフルエンザの流行は起こらなかった(日本で初めて新型コロナウイルス感染者が報告されたのは2020年1月15日である)。感染流行が起きなかった理由は分かっていない。今後の流行が再び始まるかもしれない理由としては、インフルエンザウイルス感染によって誘導される免疫をもっていない人が増えたからと言われている。インフルエンザに対するワクチン接種も感染予防と重症化抑制の効果はある。今後も引き続き、感染者数(陽性者数)の増加を抑えるため、種々の行動制限が全体的に要請されると思われる。

これからもパンデミックが繰り返し起こるのならば、我々はそれに備えなくてはならない。その備えの一つとして、平時より、ウイルスの特性と感染流行時に繰り返されるパターンを掴んでおく必要がある。日々備えることで、備えている間はパンデミックの発生を最大限に防ぐことができる。

最後に、「なぜ、新型コロナウイルス感染症がこんなに長く続くのか」について、自分自身で考えるきっかけと、そして考えたことを文章にする機会を与えてくださったことに心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) PA. McCullough, et al. *Am J Med* 134, 16-22 (2021).
- 2) PE. Marik, et al. *Expert Rev Anti Infect Ther* 19, 129-135 (2021).
- 3) L. Caly, et al. *Antiviral Res* 178, 104787 (2020).
- 4) A. Bryant, et al. *Am J Ther* 28, e434-e460 (2021).
- 5) MS. Marcolino, et al. *BMC Infect Dis* 22, 639 (2022).
- 6) CB. Jackson, et al. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23, 3-20 (2022).
- 7) AK. Zaidi, P. Dehgani-Mobaraki, *J Antibiot (Tokyo)* 75, 60-71 (2022).
- 8) AF. Eweas, AA. Alhossary, AS. Abdel-Moneim, *Front Microbiol* 11, 592908 (2020).
- 9) S. Sattar, et al. *bioRxiv*, doi:10.1101/2022.09.27. 509633 (2022).
- 10) M. Chen, Y. Ma, W. Chang, *Int J Biol Sci* 18, 4731-4743 (2022).
- 11) AJ. Martin, DA. Jans, *Biochem Soc Trans* 49, 281-295 (2021).
- 12) A. Krolewiecki, et al. *EClinicalMedicine* 39, 101119 (2021).
- 13) VD. Schmith, JJ. Zhou, LRL. Lohmer, *Clin Pharmacol Ther* 108, 762-765 (2020).
- 14) U. Arshad, et al. *Clin Pharmacol Ther* 108, 775-790 (2020).
- 15) B. Korber, et al. *Cell* 182, 812-827 e819 (2020).
- 16) B. Zhou, et al. *Nature* 592, 122-127 (2021).
- 17) JA. Plante, et al. *Nature* 592, 116-121 (2021).
- 18) E. Volz, et al. *Cell* 184, 64-75 e11 (2021).
- 19) S. Wang, et al. *J Med Virol* 94, 310-317 (2022).
- 20) F. Schmidt, et al. *N Engl J Med* 386, 599-601 (2022).

- 21) A. Phuphuakrat, et al. *Microbiol Spectr* 10, e0050322 (2022).
- 22) S. Alexandersen, A. Chamings, TR. Bhatta, *Nat Commun* 11, 6059 (2020).
- 23) Z. Chen, et al. *Microbiol Spectr* 10, e0018222 (2022).
- 24) CH. Wong, et al. *Commun Med (Lond)* 1, 33 (2021).
- 25) H. Chemaitelly, et al. *J Travel Med* doi:10.1093/jtm/taac109 (2022).
- 26) VJ. Hall, et al. *Lancet* 397, 1459-1469 (2021).
- 27) SL. Reynolds, et al. *medRxiv*, doi:10.1101/2022.02.25.22271515 (2022).
- 28) RA. Harvey, et al. *JAMA Intern Med* 181, 672-679 (2021).
- 29) SF. Lumley, et al. *N Engl J Med* 384, 533-540 (2021).
- 30) AT. Hanrath, BAI. Payne, CJA. Duncan, *J Infect* 82, e29-e30 (2021).
- 31) M. Petras, *J Am Med Dir Assoc* 22, 2263-2265 (2021).
- 32) Y. Goldberg, et al. *N Engl J Med* 386, 2201-2212 (2022).
- 33) B. Bowe, Y. Xie, Z. Al-Aly, *Nature medicine* 28, 2398-2405 (2022).
- 34) CJ. Reynolds, et al. *Science* 377, eabq1841 (2022).
- 35) H. Chemaitelly, et al. *N Engl J Med* 387, 1716-1718 (2022).
- 36) HN. Altarawneh, et al. *N Engl J Med* 387, 1620-1622 (2022).
- 37) K. Roltgen, et al. *Cell* 185, 1025-1040 e1014 (2022).
- 38) M. Worobey, et al. *Science* 377, 951-959 (2022).
- 39) A. Rambaut, et al. *Nat Microbiol* 5, 1403-1407 (2020).
- 40) JE. Pekar, et al. *Science* 377, 960-966 (2022).
- 41) C. Calisher, et al. *Lancet* 395, e42-e43 (2020).
- 42) J. van Helden, et al. *Lancet* 398, 1402-1404 (2021).
- 43) JL. Domingo, *Environ Res* 215, 114131 (2022).
- 44) P. Zhou, et al. *Nature* 579, 270-273 (2020).
- 45) K. Liu, et al. *Cell* 184, 3438-3451 e3410 (2021).
- 46) TT. Lam, et al. *Nature* 583, 282-285 (2020).
- 47) K. Xiao, et al. *Nature* 583, 286-289 (2020).
- 48) AG. Wrobel, et al. *Nat Commun* 12, 837 (2021).
- 49) S. Temmam, et al. *Nature* 604, 330-336 (2022).
- 50) Y. Wu, S. Zhao, *Stem Cell Res* 50, 102115 (2020).
- 51) B. do Vale, et al. *Vet Res Commun* 45, 1-19 (2021).
- 52) VL. Hale, et al. *Nature* 602, 481-486 (2022).
- 53) JC. Chandler, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 118, doi:10.1073/pnas.2114828118 (2021).
- 54) SV. Kuchipudi, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 119, doi:10.1073/pnas.2121644119 (2022).
- 55) CCS. Tan, et al. *Nat Commun* 13, 2988 (2022).

同窓会 HP:2023年2月21日公開