

特 集

—新型コロナウイルス感染症 2019—

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のウイルス学的特徴

獨協医科大学 微生物学

増田 道明

Key Words : 新型コロナウイルス, SARS-CoV-2, COVID-19, 人獣共通感染

はじめに

2019年12月に中国の武漢で原因不明の肺炎の流行が始まり、12月末に世界保健機関(WHO)に報告された。間もなく、その原因が新型コロナウイルスであることが判明し、全ゲノムが解明された^{1,2)}。そのゲノム配列は、2002年から翌年にかけて世界的に流行した重症急性呼吸器症候群(severe acute respiratory syndrome; SARS)の原因として発見されたSARSコロナウイルス(SARS-CoV)³⁾と高い相同性(約80%)を有していたことから、新型コロナウイルスはSARSコロナウイルス2型(SARS-CoV-2)と命名された。そしてWHOはSARS-CoV-2感染症の正式名称をcoronavirus disease 2019(COVID-19)と定め、2020年3月11日にパンデミックを宣言した。本稿の執筆時点(2021年8月)で、世界の感染者は2億人を超え、400万人以上が亡くなっている。そして、日本でも約130万人の感染者と15,000人超の死者が出ており、オリンピック・パラリンピックの延期や無観客開催を含め、社会生活や経済に甚大な影響が出るなど、深刻な問題となっている。

ヒトの疾患の原因となるコロナウイルスは、SARS-CoVとSARS-CoV-2の他に、中東呼吸器症候群(middle east respiratory syndrome; MERS)の原因となるMERSコロナウイルス(MERS-CoV)⁴⁾や風邪コロナウイルス^{5~8)}として同定されているものも存在する。本稿では、これらのウイルスについても触れながら、SARS-CoV-2のウイルス学的特徴について概説していきたい。

I. コロナウイルスの分類

ウイルスの正式な分類は、国際ウイルス分類委員会(International Committee on Taxonomy of Viruses; ICTV)によって、ゲノムの遺伝子構成や塩基配列の類

似性などの分子生物学的な性状に基づいて決められている。コロナウイルスは、ニドウイルス目コルニドウイルス亜目のコロナウイルス科に分類され、コロナウイルス科は、レトウイルス亜科とオルトコロナウイルス亜科に分けられる。オルトコロナウイルスは、ヒト以外の哺乳動物(コウモリ、ブタ、ネコ、マウス、ラット、イルカなど)や鳥類に感染するものなど数十種類が見つかり、アルファ(α)、ベータ(β)、ガンマ(γ)、デルタ(δ)の4つの属を含んでいる。ちなみに、この属分類は変異ウイルスで問題となっている α 株や δ 株とは異なるものである。今までに分離、同定されたヒトの病原コロナウイルスはSARS-CoV-2を含めて7種類あり、いずれも α コロナウイルス属または β コロナウイルス属である(表1)。ヒトの病原コロナウイルスとして同定されているもののうち4つ(229E⁵⁾、OC43⁶⁾、NL63⁷⁾およびHKU1⁸⁾)はいわゆる“風邪コロナウイルス”であるのに対し、SARS-CoV³⁾、MERS-CoV⁴⁾、そして今回発見されたSARS-CoV-2^{1,2)}は重症呼吸器疾患を引き起こし得る“肺炎コロナウイルス”とされる。

SARSは、2002年に中国広東省を起源として世界各地で流行の見られた重症肺炎(致死率10%)であり、その原因として2003年に同定されたのがSARS-CoV³⁾である。元々はコウモリを自然宿主とするウイルスであり、感染したコウモリから直接、あるいは他の動物(ハクビシン?)を介して間接的にヒトに伝播したと考えられている。世界29か国で約8,000人の感染者が確認され、800人弱が死亡したが、日本では一例も認められなかった。パンデミックにはならず1年足らずで終息し、その後、散発的な実験室内感染の報告^{9~11)}があったものの、現在はSARS-CoVによる感染症が報告されることは無くなっている。

MERS-CoV⁴⁾は、サウジアラビアを中心として中東地域で流行している中東呼吸器症候群(MERS; 致死率

表1 今までに分離・同定されたヒトの病原コロナウイルス

属	種	同定年	疾患	受容体	起源宿主 ³⁸⁾	中間宿主 ³⁸⁾
アルファ コロナ ウイルス	ヒトコロナウイルス 229E ⁵⁾	1966	風邪	APN1 ⁴⁴⁾	コウモリ	ラクダ
	ヒトコロナウイルス NL63 ⁷⁾	2004	風邪	ACE2 ³⁵⁾	コウモリ	不明
ベータ コロナ ウイルス	ヒトコロナウイルス OC43 ⁶⁾	1967	風邪	O-アセチルシアル酸 ⁴⁵⁾	げっ歯類	ウシ
	SARS コロナウイルス ³⁾	2003	重症急性呼吸器症候群 (SARS)	ACE2 ³⁴⁾	コウモリ	ハクビシン
	ヒトコロナウイルス HKU1 ⁸⁾	2005	風邪, 肺炎	O-アセチルシアル酸 ⁴⁶⁾	げっ歯類	不明
	MERS コロナウイルス ⁴⁾	2012	中東呼吸器症候群 (MERS)	DPP4 ⁴⁷⁾	コウモリ	ヒトコブラクダ
	SARS コロナウイルス -2 ^{1,2)}	2020	COVID-19	ACE2 ^{15,16)}	コウモリ	センザンコウ

35%)の原因として2012年に同定された。これも、元々はコウモリのウイルスであったと考えられているが、ヒトコブラクダを自然宿主としており、人獣共通感染によりヒトへと伝播する。ヒト-ヒト感染も起こり、2015年にはお隣の韓国でアウトブレイクが発生して38名が亡くなったが、日本の流入することは無かった。現在は中東地域に現局して散発的に患者が見つかるが、他の地域に広がる気配は無い。

風邪コロナウイルスは、1960年代に229E⁵⁾とOC43⁶⁾が分離・同定されていたが、引き起こす疾患が重篤でないこともあり、それ以降は新たな風邪コロナウイルスの探索は進んでいなかった。そして21世紀に入って、SARSの流行をきっかけに呼吸器感染症の原因としてコロナウイルスへの関心が高まり、さらに2種類の風邪コロナウイルス(NL63⁷⁾とHKU1⁸⁾)が発見された。229EとOC43は米国、NL63はオランダ、HKU1は香港でそれぞれ分離されたが、おそらくその時点でいずれも世界中に広がっていたと考えられ、日本でもこれら4種類のコロナウイルスが検出されている。北京で行われた血清疫学的研究によると、殆どの小児が6歳までにこれら4種類の風邪コロナウイルス全てに感染し、抗体を獲得しているようである¹²⁾。さらに積極的に探索していけば、既知の4種類以外にも風邪の原因となるコロナウイルスが発見される可能性はあると考えられる。

こういった背景の中で発見されたSARS-CoV-2は、ヒトの病原コロナウイルスとして7番目に同定されたものということになる。自然宿主は、SARSコロナウイルスと同様、コウモリであると考えられ²⁾、直接あるいはセンザンコウを介して¹³⁾間接的にヒト伝播したと考えられている。これが、市中における動物と人間との接触によって起こったのか、あるいは武漢のウイルス研究所で実験室内感染が起こったのかについては諸説あるが、

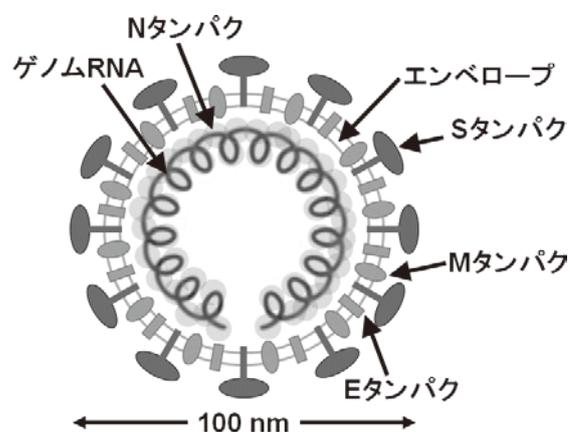


図1 コロナウイルスの構造の模式図

結論は出ていない。少なくとも、人為的に作った遺伝子組換えウイルスとは考えにくいというのがコンセンサスである。いずれにしても、SARS-CoV, MERS-CoV, そしてSARS-CoV-2は、自然宿主である哺乳動物からヒトへと伝播した人獣共通感染ウイルスと考えられる。また、風邪コロナウイルスの起源は明らかでないが、これらも類似ウイルスが動物から検出されている。従って、後述するように、何らかの動物が保有していたウイルスがヒトに伝播し、その後、ヒト-ヒト感染によって拡散しながら変異した結果、風邪コロナウイルスとして定着した蓋然性は高い。

II. SARS-CoV-2の構造

一般にコロナウイルス(図1)は直径約100 nmの球状ウイルスで、表面にスパイクと呼ばれる突起構造がある。電子顕微鏡で観察すると、これが日食のコロナのように見えることが名前の由来とされる。ウイルス粒子の内部にはゲノムRNAとそれに結合するNタンパクから成るヌクレオカプシドが存在する。ヌクレオカプシドの



図2 新型コロナウイルスのゲノム構造 (灰色の領域はアクセサリ遺伝子を示す)

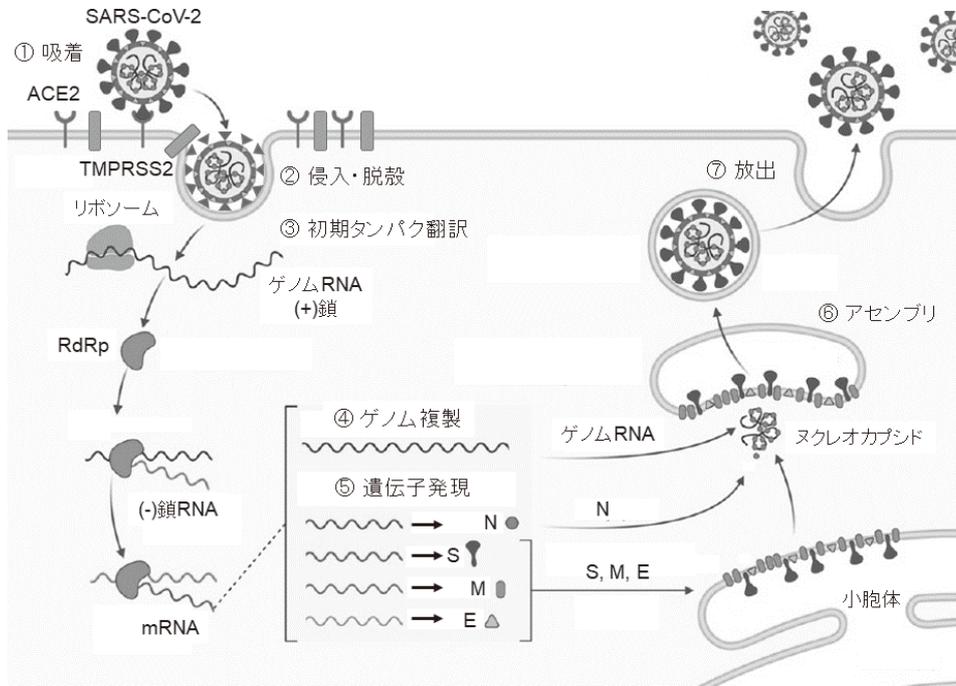


図3 新型コロナウイルスの複製機構 (文献14の図を改変)

外側はエンベロープで包まれている。エンベロープは脂質二重膜でできており、洗剤やアルコールで容易に壊され、ウイルスは感染性を失う。感染予防にアルコール消毒が有効とされるのも、そういった理由からである。エンベロープにはスパイク (S) タンパクやEタンパク、Mタンパクが存在する。Sタンパクは、細胞表面の受容体と結合し、感染時の吸着や侵入を司る。また、中和抗体が結合するエピトープを有し、免疫応答の主要な標的にもなる。EタンパクやMタンパクは、ウイルス増殖時の粒子形成に必須とされる。

他のコロナウイルスと同様、SARS-CoV-2のゲノムは約30,000塩基のRNAでできており、RNAウイルスとしては最大級のゲノムサイズである。5'側にはウイルス複製に必須の酵素 (RNAポリメラーゼ、プロテアーゼ) などの非構造タンパクの遺伝子が存在し、3'側にはS、E、M、Nといった構造タンパクの遺伝子が存在する (図2)。構造タンパク遺伝子の存在する領域には、アクセサリタンパクの遺伝子も存在する。アクセサリタンパクは、ウイルス複製の至適化などに寄与すると考えられる。

III. SARS-CoV-2の複製機構

SARS-CoV-2を含め、コロナウイルスは主に飛沫感染や接触感染により伝播する。一方、SARS-CoV-2については、飛沫より小さいエアロゾルを介する感染も起こり得るとされ、患者の喀痰吸引など、エアロゾルを生ずる医療行為は感染リスクが高い。また、ソーシャル・ディスタンスに配慮していても、密閉空間での長時間の会話や歌唱などは、エアロゾル感染を引き起こす可能性がある。最初に発見されたSARS-CoV-2武漢株の基本再生産数 R_0 (免疫の無い集団において1人の感染者から何人に感染が広がるか) は2~3とされ、インフルエンザウイルスと同等か少し高い程度と考えられた。一方、本稿執筆時点で問題となっている変異ウイルス (デルタ株) では、 R_0 が5~8あるいはそれ以上との推計も出ており、空気感染をする水痘-帯状疱疹ウイルス (8~10) に近い伝播性の獲得も指摘されている。

ヒトからヒトへと伝播したSARS-CoV-2は、気道粘膜上皮などの標的細胞において、以下のステップにより複製していく (図3)¹⁴⁾。

- ①吸着：Sタンパクが標的細胞表面の受容体 (angiotensin-converting enzyme 2；ACE2)¹⁵⁾ と結合する。
- ②侵入・脱殻：エンベロープと細胞膜の融合あるいはエンドサイトーシス後のエンドソーム膜との融合によって細胞内に侵入し、ゲノムRNAを含むヌクレオカプシドが細胞質内に遊離する。
- ③初期タンパク翻訳：ウイルスゲノムがmRNAとして機能し、RNAポリメラーゼなどが産生される。
- ④ゲノム複製：ウイルスのRNAポリメラーゼによりゲノムRNAが複製される。
- ⑤遺伝子発現：ウイルスのRNAポリメラーゼによりウイルスmRNA転写が起こり、S、E、M、Nといった構造タンパクなど、種々のウイルスタンパクが合成される。
- ⑥アセンブリ：複製されたウイルスゲノムRNAとNタンパクが集合して、ヌクレオカプシドが形成される。S、E、Mといったエンベロープタンパクは宿主細胞の小胞体膜へと輸送される。
- ⑦放出：新たに形成されたヌクレオカプシドは、小胞体膜に包まれながら小胞体内に出芽して子孫ウイルスとなり、エクソサイトーシスによって細胞外へと放出されていく。すなわち、Sタンパク、Eタンパク、Mタンパクを含む小胞体膜が子孫ウイルスのエンベロープを形成することになる。

受容体となるACE2は気道粘膜上皮細胞や肺胞上皮細胞(特に2型)に豊富に発現しており、SARS-CoV-2が呼吸器親和性を示す理由の一つとなっている。一方、ACE2は心臓、腎臓、腸管など種々の臓器で発現するほか、血管内皮細胞でも発現が認められる。ちなみに、ヒトの病原コロナウイルスのうちSARS-CoVとNL63はSARS-CoV-2と同様ACE2を受容体とするが^{16,17)}、それ以外は異なる分子が受容体として同定されている(表1)。

標的細胞表面に吸着したSARS-CoV-2が細胞内に侵入する際は、S蛋白が宿主由来のプロテアーゼfurinによってS1とS2に開裂し、さらにS2が膜貫通型セリンプロテアーゼ(TMPRS2)で部分切断されることにより膜融合活性を獲得することが必要である^{16,17)}。肺胞上皮細胞はTMPRS2を発現しており、SARS-CoV-2の感染標的となるもう一つの要因になっていると考えられる¹⁸⁾。セリンプロテアーゼ阻害薬であるナファモスタットやカモスタットは、TMPRS2によるSタンパクの切断を阻害してSARS-CoV-2の侵入を抑制することが期待され、実験的には抗ウイルス効果も示された¹⁹⁾。COVID-19治療薬の候補として臨床試験も行われているが、現時点では有効性を示すエビデンスは得られてい

ないようである。TMPRS2非依存的な侵入メカニズムも存在するのかもしれない。

侵入によってヌクレオカプシドが細胞質に遊離すると、ゲノム複製やウイルスタンパクの合成が起こる。一般にRNAウイルスのゲノム複製は、RNAを鋳型としてRNA合成を行うRNA依存性RNAポリメラーゼ(RNA-dependent RNA polymerase；RdRp)が司る。コロナウイルスの30,000塩基のゲノムを複製するのは、本稿の3倍程度の長さの文章を手書きで書き写すようなものである。一言一句間違えずに書き写すのは難しいが、コロナウイルスのRdRpも頻繁にミスを生ずる。長大なゲノムに高い頻度で変異が起こると、増殖能を失った子孫ウイルスが沢山できることになり不利である。そこで、コロナウイルスはRdRpによる複製ミスを校正するエキソヌクレアーゼ(exonuclease；ExoN)を作ることができる²⁰⁾。いわば、原稿を書き写す際に生じた誤字を修正するための消しゴムのような酵素である。これによってRdRpのミスは1/20に減るとされる。コロナウイルスが30,000塩基もの大きなゲノムを維持するような進化を遂げることができたのは、この校正機能のおかげと考えられる。ちなみに、新型コロナウイルスの治療薬として特例承認されたレムデシビルは、もともとエボラウイルスに対する薬として開発されたが、RdRpの基質として誤って取り込まれ、ウイルスRNAの合成を中断させる。取り込まれたレムデシビルはExoNの校正機能による修正を受けにくい(いわば、消しゴムでは消せないインクで書かれた誤字のようなもの)ため、抗ウイルス作用を示すと考えられている²¹⁾。

ExoNのおかげでRdRpのミスが95%修正されるとしても、SARS-CoV-2のゲノムが100%正しく複製されるというわけではない。コロナウイルスのゲノムの各塩基の変異頻度は複製1サイクル(約10時間)当たり10のマイナス6乗程度と推計されている²²⁾。ゲノムサイズが約30,000塩基であり、1回の複製で約1,000個の子孫ウイルスが作られるとすると、1個の親ウイルスが1サイクルの複製を経て産生する子孫ウイルス集団の中には、必ず何らかの変異ウイルスが含まれることになる。増殖に不利な変異を持つ子孫ウイルスは淘汰されて消失する一方、たまたま有利な変異を獲得したのは生き残って優位に増殖していく。SARS-CoV-2は1か月あたり2塩基程度のスピードで変異しているとされるが、これは検出される程度まで生き残った変異株について算定された数値である。もともとコウモリを宿主とするウイルスであったSARS-CoV-2は、このように変異を繰り返すことで、新しい宿主であるヒトに適応しつつあるしたたかなウイルスと行うことができるかもし

れない。

IV. SARS-CoV-2 の病原性機構

SARS-CoV-2 の特徴の一つは、感染しても無症状の場合から、COVID-19 を発症して、風邪程度の上気道炎症状を呈する場合、嗅覚障害や味覚障害といった神経症状を呈する場合、肺炎症状で呼吸困難となる場合、さらに重症化して死に至る場合まで、幅広い病像を示すことである。最も問題となるのは重症化であり、以下のようメカニズムが関与すると考えられる。

- (1) 肺炎の増悪による呼吸不全
- (2) サイトカインストームによる急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)
- (3) 血栓・塞栓症による肺血流障害

このうち、(1) は他のウイルス性肺炎でも起こることであるが、COVID-19 に時々見られる急速な重症化は、(2) や (3) の関与が重要であると考えられる。

COVID-19 の重症例では、IL-1 β や IL-6、IL-18 といった炎症性サイトカインの上昇を認めることが多い。厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」(第5版)²³⁾にも、IL-6 や IP-10 (CXCL10) といった炎症性サイトカインの上昇は重症化マーカーとして有用な可能性があると記載されている。従って、COVID-19 の重症化において、サイトカインストームは主要な役割を果たすと考えられ、そのメカニズムについてはいくつかの可能性が指摘されている。例えば、SARS-CoV については、S タンパクの結合によって ACE2 の下流シグナルが活性化し、それが炎症性サイトカインの産生増加をもたらすという報告があり^{24,25)}、SARS-CoV-2 でも同様の機序が関与している可能性がある。あるいは、マクロファージにおいて、S タンパクとの結合による ACE2 の internalization で逆に下流シグナルが減弱する結果、炎症性サイトカインの産生刺激に対する感受性を高めるとの見方もある²⁶⁾。また、SARS-CoV-2 感染に伴う炎症性サイトカインの産生が positive feedback ループの形成を誘導してしまうため、炎症性サイトカインの過剰な産生を引き起こしてしまうという考え方もある²⁷⁾。さらに最近では、炎症細胞内のインフラマソーム形成がウイルスの作用によって直接、あるいはウイルスによる細胞傷害によって間接的に引き起こされる結果、カスパーゼ 1 が活性化し、IL-1 β や IL-18 などのプロセシングと分泌が促進される一方、その細胞自身の細胞死 (pyroptosis) が誘導されるという機序も考えられている²⁸⁾。このように、SARS-CoV-2 の感染によるサイトカインストームの誘導機序やその引き金となる因子などについては様々な可能性があり、まだ

不明の点も多い。また、ヒトの遺伝的素因など、宿主側の因子がサイトカインストームの有無を規定することも考えられる。今後これらの点が明らかになれば、重症化予防の方策を検討する上でも有用と思われる。

COVID-19 では、血栓形成のマーカーである D ダイマーが高値を示す例のあること、そして D ダイマーの上昇は重症化と相関することも知られている²³⁾。例えば、COVID-19 で亡くなった患者の病理解剖所見では、肺胞血管や深部静脈における血栓形成が認められている^{29~31)}。また、厚生労働省の「血液凝固異常症等に関する研究班」が日本血栓止血学会や日本動脈硬化学会と合同で行った調査結果³²⁾では、COVID-19 入院患者の 1.85% に血栓が認められ、特に重症例では 13.1% であったことが示されている。すなわち、COVID-19 の少なくとも一部の症例では、血栓形成が重症化に関与している可能性がある。これは、サイトカインストームによる播種性血管内凝固症候群 (DIC) の可能性もあり、重症化の結果を見ているとも考えられるが、DIC では見られないほどの D ダイマー高値を示す症例や、サイトカインストームの所見が無いのに D ダイマーの上昇を呈する症例も認められている。前述したように、血管内皮細胞は SARS-CoV-2 の受容体となる ACE2 を発現しており、侵入に必要な TMPRSS2 や種々のプロテアーゼを発現するとの報告がある³³⁾。そして、血管内皮細胞への SARS-CoV-2 の感染やそれに伴う血管炎の病理所見を示した報告もある³⁴⁾。すなわち、血中に侵入したウイルスが血管内皮細胞に感染して傷害を引き起こす結果、サイトカインストームの有無のよらず血栓形成が誘導される可能性(図 4)も否定できない。従って、COVID-19 において急速に進行する呼吸困難を生じた場合は、肺血栓症や肺塞栓症も想定すべきであるし、脳梗塞や心筋梗塞といった合併症は動脈血栓、そして一部の患者で見られる「しもやけ」様の皮膚病変は末梢血管の血栓による虚血がそれぞれ原因になっているとも解釈できる。これらを勘案すると、SARS-CoV-2 は単なる呼吸器系のウイルスではなく、血管病変も起こし得るウイルスとして捉えるべきであるように思われる。糖尿病や動脈硬化性疾患、肥満などが重症化のリスク因子となるのは、これらの基礎疾患が炎症反応の素地となりサイトカインストームを起こしやすいということもあるが、血栓形成の誘因になっていると考えることもできる。ちなみに、SARS の剖検例でも種々の臓器における血管炎や血栓形成を認めたという報告がある³⁵⁾。SARS-CoV の受容体も ACE2 であることを考えると¹⁶⁾、同様の病態が重症化に関与していた可能性がある。一方、風邪コロナウイルスの一種である NL63 は、同じく ACE2 を受容体と

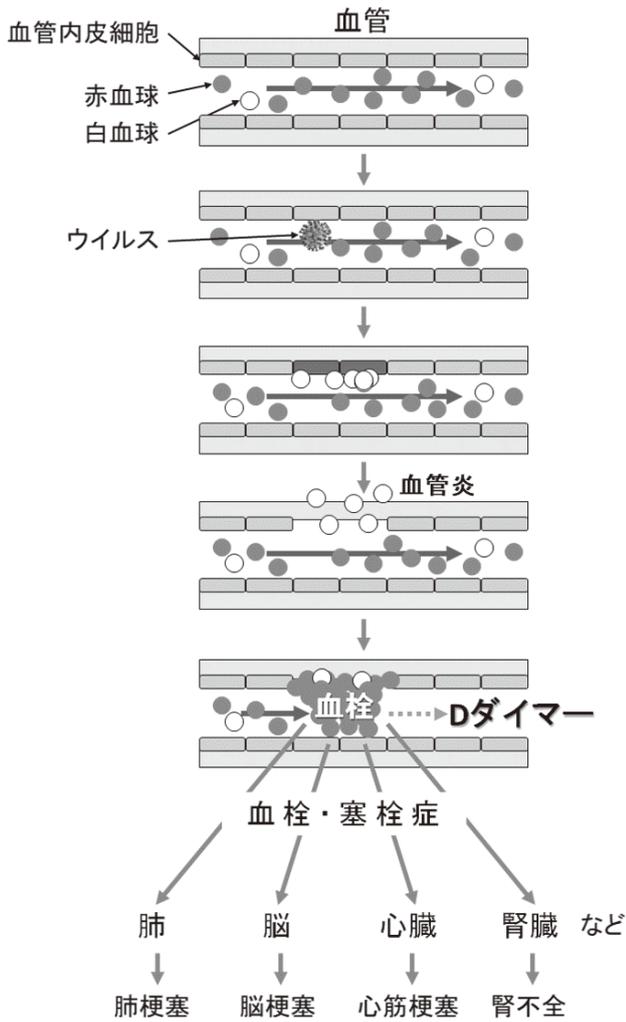


図4 血管内皮細胞への新型コロナウイルス感染による血栓形成と病態における意義

するものの¹⁷⁾、重症肺炎や血栓・塞栓症を引き起こすという話は聞こえてこない。NL63のS蛋白はACE2に対する結合能が比較的弱いという報告もあり³⁶⁾、重症化を起こさない理由となっているのかもしれない。

V. SARS-CoV-2のこれから

風邪の10~15%はコロナウイルスが原因と言われている³⁷⁾。これは、ライノウイルス(30~50%)に次いで2番目に多い。肺炎コロナウイルスと同様、既知の4種類の風邪コロナウイルスも動物を自然宿主とするコロナウイルスに由来する可能性がある(表1)³⁸⁾。このうちHKU1は、肺炎を引き起こして入院を要することがあり、死亡例も報告されている^{39,40)}。一方、SARS-CoV-2は無症状感染者や風邪症状で終わる症例も少なくない。従って、「HKU1は風邪コロナウイルス」、「SARS-CoV-2は肺炎ウイルス」という単純な線引きはできない。

1889年にロシア内陸部で重症呼吸器疾患(ロシアかぜ)が発生し、1890年にかけて、ヨーロッパ諸国、アメリカ、そしてアジアへと流行が拡大していき、世界で約100万人の死者が出たとされる(当時の世界人口は約15億人)。流行直後の1891年に英国人医師のRichard Sisleyが著した“Epidemic Influenza: Notes on Its Origin and Method of Spread”⁴¹⁾には、ロシアかぜはインフルエンザの流行として記載されており、ロシアやヨーロッパの主要都市では、超過死亡の目立つ時期が1~2か月あり、その後収束していったことが示されている(図5)。一方、2005年にベルギーの研究グループは、風邪コロナウイルスOC43は1890年頃に人獣共通感染したウシコロナウイルスに由来することを示唆するデータを示し、ロシアかぜはコロナ禍であった可能性を指摘した⁴²⁾。Sisleyの著書によると、ロシアかぜは神経症状を伴っていたようであり、インフルエンザではなく、コロナウイルス感染症であったと考えることもあながち荒唐無稽ではなさそうである。当時の日本の様子は、1922年に内務省衛生局がまとめたスペインかぜに関する報告書「流行性感冒」⁴³⁾に関連事項として記載されている。日本には、1890年4月頃にロシアかぜが到来したようで、「各種ノ學校ハ患者夥クシテ其校ヲ閉ルノ仕合トナリ、健康上ハ勿論、教育上ニモ多少ノ損害ヲ與ヘタルハ掩フヘカラサルナリ。」と記されている。COVID-19が学校教育に大きな影響を与えていることと重なる一方、ロシアかぜは小児や青少年の症例も多かったことが窺い知れる。これは、SARS-CoV-2のデルタ株で若年の有症状者が目立つようになってきていることと合致するようにも思われる。また、大阪での流行が3か月弱で終息したとの記述もあり⁴³⁾、日本全体でも1890年のうちに、世界的にも1891年までには終息したようである。PCRもワクチンも無く、ウイルスというものの存在すら知られていなかった時代であったにもかかわらず、当時の人々はコロナ禍(だったかもしれないもの)に上手く対応していたように見受けられる。そして、「終息」は実は「収束」であり、人獣共通感染を起こしたウシコロナウイルスは変異しながらヒトに適応し、風邪コロナウイルスOC43として人類との共存を果たしたのかもしれない。他の風邪コロナウイルスも、動物コロナウイルスの人獣共通感染 → 重症呼吸器感染症の流行 → 変異によるヒトウイルスへの進化というプロセスを経て、現在に至ったというシナリオもウイルス学的には十分あり得ることである。19世紀のロシアかぜとは異なり、SARS-CoV-2の場合は、ヒトへの馴化以外に、ワクチン接種による免疫という淘汰圧も存在する中で変異していくことになるので、今後どのように進化するか

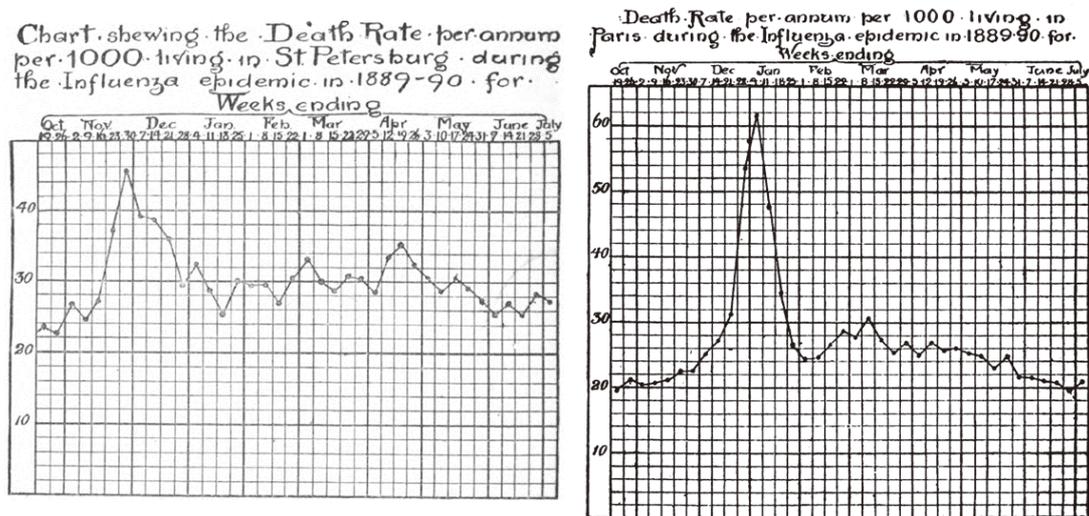


図5

ロシア風邪流行時の Санктペテルブルク (左) とパリ (右) における死亡数 (人口1,000人あたり/年)⁴¹⁾。ロシアの Санктペテルブルクでは1889年11月の最終週にピークがあるのに対し、パリのピークは5週間ほど遅れており、ロシアから西ヨーロッパに向かって流行が拡大していった様子が伺える。超過死亡が見られた期間は2か月程度であり、比較的速やかに終息あるいは収束していったことも分かる。

を予測するのは難しい。精度の高い予測のためには、ウイルスゲノムの解析体制をさらに整備し、新たな変異やその影響を適時的に分析していくことが必要であろう。SARS-CoV-2が、少なくともHKU1と同レベルの重症化率や致死率のウイルスになれば、第5の風邪コロナウイルスとして認定され、コロナ禍の収束が宣言されるようになるかもしれない。

おわりに

ウイルス学研究的の末席を汚しつつ、獨協医大にて研究者としてのキャリアの最終章を迎えようとしていたこの時期に、新興ウイルス感染症のパンデミックがこれほど大きな問題になるとは想像していなかった。思い起こせば、2002年に発生したSARSや2012年に発生したMERSは、現在のコロナ禍の予兆であったのかもしれない。日本ではSARSの患者は一人も出なかったし、2015年に韓国でMERSのアウトブレイクが発生した際も、流入を免れることができた。これは幸いなことであつたと同時に、日本にある種の正常性バイアスをもたらしってしまったことも否めない。欧米諸国はもちろん、中国や韓国でもコロナウイルスの研究基盤が構築されていたのに対し、日本では少なくとも国策レベルでコロナウイルス研究に取り組む体制は全くと言っていいほど存在しなかった。医学教育の面でも、モデル・コアカリキュラムや医師国家試験出題基準に「コロナウイルス」の文言は含まれていない。私自身も今回のパンデミック以前

はコロナウイルスとしっかり向き合ったことが無く、正常性バイアスの影響を受けていたことへの反省を禁じ得ない。一方、ウイルス研究の世界に身を置く者として、コロナ禍をウイルス学的視点、あるいは“ウイルスの視点”から見ることはできるような気がしている。SARS-CoV-2やCOVID-19の今後についてはまだ予断を許さないが、断片的な情報に振り回されることなく、ウイルスという「いきもの」の特性を理解しながら、ポストコロナ時代のあるべき姿を考えていきたい。

文 献

- 1) Wu F, Zhao S, Yu B, et al : A New Coronavirus Associated with Human Respiratory Disease in China. *Nature* **579** : 265-269, 2020.
- 2) Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al : A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature* **579** : 270-273, 2020.
- 3) Drosten C, Günther S, Preiser W, et al : Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* **348** : 1967-1976, 2003.
- 4) Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al : Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* **367** : 1814-1820, 2012.
- 5) Hamre D, Procknow JJ : A New Virus Isolated from

- the Human Respiratory Tract. *Proc Soc Exp Biol Med* **121** : 190-193, 1966.
- 6) McIntosh K, Becker WB, Chanock RM : Growth in Suckling-mouse Brain of "IBV-like" Viruses from Patients with Upper Respiratory Tract Disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **58** : 2268-2273, 1967.
 - 7) van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al : Identification of a New Human Coronavirus. *Nat Med* **10** : 368-373, 2004.
 - 8) Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al : Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia HKU1. *J Virol* **79** : 884-895, 2005.
 - 9) Orellana C : Laboratory-acquired SARS Raises Worries on Biosafety. *Lancet Infect Dis* **4** : 64, 2004.
 - 10) Lim PL, Kurup A, Gopalakrishna G, et al : Laboratory-acquired Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* **350** : 1740-1745, 2004.
 - 11) Center for Disease Control and Prevention : SARS Update — May 19, 2004. <https://www.cdc.gov/sars/media/2004-05-19.html> (2021年8月30日アクセス)
 - 12) Zhou W, Wang W, Wang H, et al : First Infection by All Four Non-severe Acute Respiratory Syndrome Human Coronaviruses Takes Place during Childhood. *BMC Infect Dis* **13** : 433, 2013.
 - 13) Lam TT, Jia N, Zhang YW, et al : Identifying SARS-CoV-2-Related Coronaviruses in Malayan Pangolins. *Nature* **583** : 282-285, 2020.
 - 14) Alanagreh L, Foad Alzoughool F, Manar Atoum M : The Human Coronavirus Disease COVID-19 : Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens* **9** : 331, 2020.
 - 15) Letko M, Marzi A, Munster V : Functional Assessment of Cell Entry and Receptor Usage for SARS-CoV-2 and Other Lineage B Betacoronaviruses. *Nat Microbiol* **5** : 562-569, 2020.
 - 16) Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al : Angiotensin-Converting Enzyme 2 Is a Functional Receptor for the SARS Coronavirus. *Nature* **426** : 450-454, 2003.
 - 17) Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, et al : Human Coronavirus NL63 Employs the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor for Cellular Entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102** : 7988-7993, 2005.
 - 18) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al : SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **181** : 271-280, 2020.
 - 19) Murgolo N, Therien AG, Howell B et al : SARS-CoV-2 Tropism, Entry, Replication, and Propagation : Considerations for Drug Discovery and Development. *PLoS Pathog* **17** : e1009225, 2021.
 - 20) Minskaia E, Hertzog T, Gorbalenya AE, et al : Discovery of an RNA Virus 3'→5' Exoribonuclease That Is Critically Involved in Coronavirus RNA Synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103** : 5108-5113, 2006.
 - 21) Robson F, Khan KS, Le TK, Paris C, et al. Coronavirus RNA Proofreading : Molecular Basis and Therapeutic Targeting. *Molecular Cell* **79** : 710-727, 2020.
 - 22) Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, et al : SARS-CoV-2 (COVID-19) by the Numbers. *Elife* e57309, 2020.
 - 23) 診療の手引き検討委員会 : 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き (第5版) | <https://www.mhlw.go.jp/content/000785119.pdf> (2021年8月30日アクセス)
 - 24) Chang Y-J, Liu CY-Y, Chiang B-L, et al : Induction of IL-8 Release in Lung Cells via Activator Protein-1 by Recombinant Baculovirus Displaying Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus Spike Proteins : Identification of Two Functional Regions. *J Immunol* **173** : 7602-7614, 2004.
 - 25) Chen I-Y, Chang SC, Wu H-Y, et al : Upregulation of the Chemokine (C-C Motif) Ligand 2 via a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike-ACE2 Signaling Pathway. *J Virol* **84** : 7703-7712, 2010.
 - 26) Pantazi I, Al-Qahtani AA, Alhamlan FS et al : SARS-CoV-2/ACE2 Interaction Suppresses IRAK-M Expression and Promotes Pro-Inflammatory Cytokine Production in Macrophages. *Front Immunol* **12** : 683800, 2021.
 - 27) Karki R, Kanneganti TD : The 'Cytokine Storm' : Molecular Mechanisms and Therapeutic Prospects. *Trends Immunol* **42** : 681-705, 2021.
 - 28) Vora SM, Lieberman J, Wu H : Inflammasome Activation at the Crux of Severe COVID-19. *Nat Rev Immunol Aug* **9** : 1-10, 2021. doi : 10.1038/s41577-021-00588-x. Online ahead of print. <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00588-x> (2021年8月30日アクセス)

- 29) Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al : Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J of Med* **383** : 120-128, 2020.
- 30) Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, et al : Dying with SARS-CoV-2 Infection - An Autopsy Study of the First Consecutive 80 Cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med* **134** : 1275-1284, 2020.
- 31) Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al : Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19 : A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* **173** : 268-277, 2020.
- 32) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究」班・日本血栓止血学会・日本動脈硬化学会 合同 COVID-19 関連血栓症アンケート調査チーム : COVID-19 関連血栓症アンケート調査結果報告. 2020 年 12 月.
<https://ketsuekigyoko.org/news/items/docs/20201208154323.pdf> (2021 年 8 月 30 日アクセス)
- 33) Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD et al : Endothelial Cell Serine Proteases Expressed during Vascular Morphogenesis and Angiogenesis. *Thromb Haemost* **89** : 561-572, 2003.
- 34) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet* **395** : 1417-1418, 2020.
- 35) Xiang-Hua Y, Le-Min W, Ai-Bin L, et al : Severe Acute Respiratory Syndrome and Venous Thromboembolism in Multiple Organs. *Am J Resp Crit Care Med* **182** : 436-437, 2010.
- 36) Mathewson AC, Bishop A, Yao Y, et al : Interaction of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus and NL63 Coronavirus Spike Proteins with Angiotensin Converting Enzyme-2. *J Gen Virol* **89** : 2741-2745, 2008.
- 37) Heikkinen T, Järvinen A : The Common Cold. *Lancet* **361** : 51-59, 2003.
- 38) Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, et al : Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* **16** : 1686-1697, 2020.
- 39) Woo PC, Lau SK, Tsoi HW, et al : Clinical and Molecular Epidemiological Features of Coronavirus HKU1-Associated Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis* **192** : 1898-1907, 2005.
- 40) Kanwar A, Selvaraju S, Esper F : Human Coronavirus-HKU1 Infection among Adults in Cleveland, Ohio. *Open Forum Infect Dis* **4** : ofx052, 2017.
- 41) Sisley R : Epidemic Influenza : Notes on Its Origin and Method of Spread. London : Longmans, Green, and Co. ; 1891. <https://iif.wellcomecollection.org/pdf/b20392175> (2021 年 8 月 30 日アクセス)
- 42) Vijgen L, Keyaerts E, Moës E, et al : Complete Genomic Sequence of Human Coronavirus OC43 : Molecular Clock Analysis Suggests a Relatively Recent Zoonotic Coronavirus Transmission Event. *J Virol* **79** : 1595-1604, 2005.
- 43) 内務省衛生局. 流行性感冒. 第二章 我邦ニ於ケル既往ノ流行概況. 1922.
<https://www.niph.go.jp/toshokan/koten/Statistics/PDF/100088820002.pdf> (引用 2021/8/13)
- 44) Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, et al : Human Aminopeptidase N is a Receptor for Human Coronavirus 229E. *Nature* **357** : 420-422, 1992.
- 45) Vlasak R, Luytjes W, Spaan W, et al : Human and Bovine Coronaviruses Recognize Sialic Acid-Containing Receptors Similar to Those of Influenza C Viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* **85** : 4526-4529, 1988.
- 46) Huang X, Dong W, Milewska A, et al : Human Coronavirus HKU1 Spike Protein Uses O-Acetylated Sialic Acid as an Attachment Receptor Determinant and Employs Hemagglutinin-Esterase Protein as a Receptor-Destroying Enzyme. *J Virol* **89** : 7202-7213, 2015.
- 47) Raj VS, Mou H, Smits SL, et al : Dipeptidyl Peptidase 4 Is a Functional Receptor for the Emerging Human Coronavirus-EMC. *Nature* **495** : 251-254, 2013.