

# 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の変異

## Mutation of the SARS-CoV-2 Genome

ます だ みち あき  
増 田 道 明  
Michiaki MASUDA

### はじめに

2019年12月に中国の武漢で流行が始まった肺炎の原因は、新型コロナウイルスであることが間もなく判明した<sup>1)</sup>。このウイルスは、2003年に見つかったSARSコロナウイルス(SARS-CoV)と相同性の高い(約80%)ゲノム塩基配列を有することから、SARS-CoV-2と命名された。WHOは、SARS-CoV-2感染症の正式名称をcoronavirus disease 2019を意味する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、死者は約440万人である。日本でも110万人以上の感染者と15,000人超の死者が出ている。最初に武漢で見つかったSARS-CoV-2(標準株)の流行は終息した一方、その後世界各地で確認された種々の変異株が、COVID-19のパンデミックを長引かせる状況となっている。

本稿ではSARS-CoV-2の変異のメカニズムや種々の変異がウイルスの性状に与える影響、今後想定される状況などについて概説していきたい。

### I. SARS-CoV-2の変異メカニズム

コロナウイルスは直径約100 nmの球状ウイルスであり、電子顕微鏡で表面に観察される突起構造(スパイク)が日食のコロナのように見えることから、コロナウイルスと名付けられた。ウイルス粒子の内部にはゲノムRNAが存在し、それに結合するNタンパクと共にヌクレオカプシドを形成している<sup>2)</sup>。ヌクレオカプシドは脂質二重膜から成るエンベロー

プで包まれており、エンベロープにはスパイク(S)タンパク、EタンパクおよびMタンパクが存在する。コロナウイルスのゲノムは約30,000塩基であり、RNAウイルスとしては最大級である。ゲノムの5'側領域にはウイルス複製に必須な酵素(RNAポリメラーゼやプロテアーゼなど)といった非構造タンパクの遺伝子が存在し、3'側領域には前述の構造タンパク(S、E、M、N)やアクセサリタンパクの遺伝子が存在する<sup>2)</sup>。

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、原稿用紙75枚分の文章を書き写すようなものである。人間でも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のは、書き写した原稿が使い物にならないのと同様、ウイルス増殖にとっては不利である。そこで、コロナウイルスはRdRpによるRNA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<sup>3)</sup>。いわば、誤字を修正するための消しゴムのようなものである。この“消しゴム”酵素を持つことによってRdRpのミスは20分の1程度に減らされるとされ、その結果、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と考えられる。もちろん、“消しゴム”があっても、100%正しく複製できるわけではない。どんな生物でも変異を生ずるのは自然の摂理である。コロナウイルスの変異頻度は、1回の複製(約10時間)あたり、ゲノムの各塩基について10のマイナス6乗程度と推

計されている<sup>4)</sup>。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という計算になる。変異ウイルスのうち、増殖にとって不利な変異を持つものは淘汰されて消失する一方、たまたま複製に有利な変異を獲得したも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、これは生き残った変異株について算定された数値である。

## II. 日本国内における SARS-CoV-2 流行株の推移

日本で最初に COVID-19 患者が見つかったのは 2020 年 1 月 16 日である<sup>5)</sup>。武漢への渡航歴のある男性であった。その後しばらくの間、日本国内では武漢株の感染者が見つかった（流行の第 0 波）<sup>6)</sup>。2 月のクルーズ船における集団感染事例で検出されたのも、武漢株とほぼ同一であった<sup>6)</sup>。一方、2020 年 3 月中旬には、ヨーロッパから流入したと考えられるいわゆる欧州株 (B.1.1.114 系統) による流行（第 1 波）が始まり<sup>5)</sup>、武漢株は見られなくなっていった。S タンパクの 614 番目のアミノ酸は武漢株ではアスパラギン酸であったのに対し、欧州株ではグリシンに変異 (D614G 変異) しており、これが複製にとって有利になったと考えられる。そして、第 1 波が沈静化してきた 6 月に入ると、欧州株から 6 塩基変異した SARS-CoV-2 (B.1.1.284 系統) が突然顕在化し、流行の第 2 波となった<sup>7)</sup>。そして、10 月からの流行第 3 波では、欧州株由来のさらに別系統 (B.1.1.214 系統) の変異ウイルスが主体となった<sup>8)</sup>。第 2 波と第 3 波の流行株に見られたこれらの変異は国内で起こったと考えられている。

一方、英国では、2020 年 9 月、S タンパクの 501 番目のアミノ酸がアスパラギンからチロシンへと変異 (N501Y 変異) した新たな系統の変異ウイルスが検出された<sup>9,10)</sup>。現在、 $\alpha$  株と呼ばれているものである。それまでの流行株より伝播性が高く、英国国内で感染が拡大する一方、世界的にも拡散していった。日本では 12 月 25 日に初めて  $\alpha$  株が空港検疫で検出されたが、国内流入は止められず、流行第 4 波

の原因となった。そして、2020 年 10 月にインドで同定された  $\delta$  株<sup>10)</sup> はさらに伝播性が高く、現在は英国でも流行の主体は  $\alpha$  株から  $\delta$  株へと置き換わっている。日本では、2021 年 3 月 28 日に空港検疫で検出されて以降、 $\delta$  株の感染は急速に拡大しており、本稿執筆時点では国内感染の大部分が  $\delta$  株によると推定される状況になっている。それに伴って、流行の第 5 波を迎えており、過去の波を上回る感染者数となっている。

## III. 種々の変異株の特徴

世界保健機関 (WHO) は、SARS-CoV-2 の変異株を、「懸念される変異株」(variant of concern; VOC)、 「注目すべき変異株」(variant of interest; VOI) および「調査中の株」(variant under investigation; VUI) に分類している<sup>10)</sup>。VOC は、感染力の増加や抗原性の変化により、流行状況に大きな影響を与える可能性が懸念され、2021 年 8 月現在、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  および  $\delta$  の 4 株が含まれる (表 1)<sup>10,11)</sup>。それぞれ、英国、南アフリカ、ブラジルおよびインドで最初に報告され、当初は国名を冠して呼ばれていた。しかし、風評の問題なども勘案して、WHO は変異株の名称にギリシャ文字を用いることとした。ちなみに、コロナウイルス科のオルトコロナウイルス亜科は、 $\alpha$  コロナウイルス、 $\beta$  コロナウイルス (SARS-CoV-2 を含む)、 $\gamma$  コロナウイルス、 $\delta$  コロナウイルスの 4 つの属に分けられる<sup>2)</sup>。従って、「SARS-CoV-2 の  $\delta$  株は  $\beta$  コロナウイルスである」といった紛らわしい状況も生じている。また、24 のギリシャ文字のうち、既に 11 番目の  $\lambda$  (VOI の一種) まだが使われている (本稿執筆時)。今後の変異株の発生状況によっては、文字が足りなくなるのではないかと筆者は気にしている。

VOC である  $\alpha \sim \delta$  株の S タンパクに見られる特徴的な変異について表 1 に示す。また、それぞれの変異が S タンパクのどの部位に存在するかを図 1<sup>12)</sup> に示す。S タンパクの変異が注目されるのは、これが受容体 (ACE2)<sup>13)</sup> との結合や細胞への侵入を司るタンパクであり、ウイルスの感染力を規定する上で重要な役割を担うこと、そして免疫の標的となりワクチンの効果に影響する可能性があることなどが理由である。表 1 の Pangolin とはゲノム塩基配列の類似性

表1 SARS-CoV-2の「懸念される変異株」(VOC) とSタンパクの変異

WHOの呼称	最初に報告された国	Pangolin系統	Sタンパクの主な変異									
			K417N	K417T	L452R	T478K	E484K	E484Q	N501Y	D614G	P681H	P681R
$\alpha$	イギリス	B.1.1.7					○*		○	○	○	
$\beta$	南アフリカ	B.1.351	○				○		○	○		
$\gamma$	ブラジル	P.1		○			○		○	○		
$\delta$	インド	B.1.617.2			○	○		○		○		○

(\*一部に認められる。)

(文献11)を基に作成)

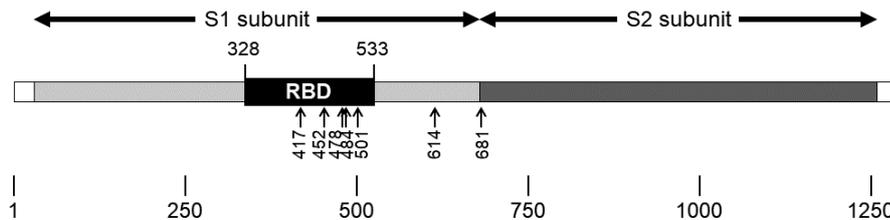


図1 SARS-CoV-2の懸念される変異株(VOC)のSタンパクに見られる変異の部位

(文献12)を基に作成)

に基づく国際的な系統分類であり<sup>14)</sup>、Phylogenetic assignment of named global outbreak lineagesの略である。SARS-CoV-2がコウモリからヒトに伝播した際に、センザンコウ(pangolin)が中間宿主であった可能性も指摘されている<sup>15)</sup>ことを考えると、面白い命名である。標準株となっている武漢株はPangolinのA系統に分類される。現在、武漢株の感染例は見られなくなっているが、種々の株の変異についてはこの標準株との対比で記載される。

表1に示したそれぞれの変異の特徴<sup>11, 16~19)</sup>について概説していく。

#### 【K417NとK417T】

Sタンパクの417番目のリジン(K417)は、受容体結合部位(receptor-binding domain; RBD)を構成すると共に、中和抗体の結合部位でもある。従って、 $\beta$ 株のK417Nや $\gamma$ 株のK417Tといった変異は、受容体への結合能に影響する可能性や、ワクチン接種によって誘導された免疫や抗体療法の効果を減弱する可能性がある。

#### 【L452R】

L452もRBDに存在するアミノ酸であり、 $\delta$ 株に見られるL452R変異は、ACE2に対する結合能の増強を介して、ウイルス感染を促進する可能性が指摘されている。また、免疫による中和能の低下をもたらす可能性もある。ちなみに、VOIの一つであり南米での蔓延が報告されている $\lambda$ 株には、同じ部位に

L452Q変異が認められている。

#### 【T478K】

T478もRBDを構成するアミノ酸で、ACE2と接する部位に位置すると考えられる。従って、このアミノ酸が無荷電のスレオニンから正荷電のリジンへと変異すると、ACE2との相互作用に影響することが想定されている。また、抗体の中和能低下をもたらす可能性も示唆されている。

#### 【E484KとE484Q】

E484もRBDを構成するアミノ酸であり、中和抗体の結合標的になりうる。従って、 $\beta$ 株や $\gamma$ 株に見られるE484K変異( $\alpha$ 株の一部にも見られる)や $\delta$ 株のE484Q変異はワクチンや抗体療法の効果を減弱する可能性がある。

#### 【N501Y】

N501もRBDを構成し、N501Y変異を有するSタンパクはヒトのACE2への結合能が増強することが構造生物学的に予測されている。実際、N501Y変異を有する $\alpha$ 株、 $\beta$ 株、 $\gamma$ 株は標準株に比べてヒトからヒトへの伝播性が上昇しているとされる。

#### 【D614G】

COVID-19の流行早期から認められた変異であり、現在世界中で感染者から検出されるSARS-CoV-2のほとんど全てがこの変異を持っている。このアミノ酸自体はRBDの外に存在するが、D614G変異はRBDの高次構造に影響を与える結果、ACE2

への結合能が増強すると考えられている。また、D614G 変異を持つ S タンパクはエンベロープに取り込まれる分子数が増えるとされ、標的細胞への吸着が促進される可能性もある。また、D614G 変異を有するウイルスは嗅上皮への親和性も高く、COVID-19 で嗅覚障害を生ずるのもそのためと考えられる。一方、この変異単独ではワクチンの効果に影響を生じないとされる。

#### [P681H と P681R]

S タンパクは、宿主が産生するプロテアーゼであるフーリンによって切断されることで S1 と S2 に開裂し (図 1)<sup>12)</sup>、さらに標的細胞の表面に存在するプロテアーゼ (TMPRSS2) で切断されることによって機能を発現し、ウイルスの細胞内侵入を促す。P681 はこれらの切断部位の近傍に位置する。従って、 $\alpha$  株に見られる P681H 変異や  $\delta$  株に見られる P681R 変異は、プロテアーゼに対する感受性に影響を与えることで、ウイルス感染を促進する可能性があると考えられている。

このように、VOC に見られる変異は、「伝播性の上昇」や「免疫の効果減弱」といった影響を及ぼすと考えられている。例えば、基本再生産数 (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) を比較すると、標準株は 2 ~ 3 程度であったのに対し、 $\alpha$  株は 4 ~ 5、 $\delta$  株は 5 ~ 8 という推計がある<sup>20)</sup>。インフルエンザウイルスは 1 ~ 2、空気感染する水痘 - 帯状疱疹ウイルスは 8 ~ 10 であることを考えると、 $\delta$  株の伝播性の高さが分かる。また、国際的なデータベース (GISAID) に登録された SARS-CoV-2 のゲノム塩基配列データの報告数に基づく解析からは、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  および  $\delta$  の各変異株の伝播性は、標準株と比べてそれぞれ 29%、25%、38% および 97% 上昇したという推計もある<sup>21)</sup>。さらに、ワクチンによる免疫効果の減弱を示唆する疫学データも出てきている。例えば、今年 7 月、米国マサチューセッツ州 (ワクチン接種率 69%) のバーンスタブル郡で見つかった 469 名の感染者のうち、346 名 (74%) はワクチンの 2 回接種が完了しており、検出されたウイルスは約 90% が  $\delta$  株であった<sup>22)</sup>。排出ウイルス量も、ワクチン接種の有無で差がなかった。いわゆる“ブレークスルー感染”であり、デルタ株の感染に対するワクチンの予防効果は明らかに減弱している可能性がある。現行ワクチンは、重症

化予防や致死率低下と言う点では変異株にも有効とされるが、「他の人にうつさないためにワクチン接種を」という話は、 $\delta$  株については通用しない可能性がある。

「伝播性の上昇」や「免疫効果の減弱」といった影響が見られるのは、SARS-CoV-2 がそれを目指して変異しているからということではない。ウイルスゲノムの変異は確率的事象であり、様々な塩基置換やアミノ酸置換が起こり得る。そのような多様な変異ウイルスのうち、淘汰圧の中でたまたま有利になったものが優位に増え続けるということである。例えば、下気道で増殖しやすいウイルスと、上気道に親和性を持つウイルスでは、後者の方がヒトからヒトへの伝播には有利になる (肺から肺への伝播より、鼻から鼻への伝播の方が起こりやすい)。また、多くの人に免疫ができれば、その免疫を回避できるウイルスの方が有利になるといった具合である。今後の変異株の出現についても、どのような淘汰圧が存在するかを考慮しながら評価することが必要である。例えば、治療薬が開発されれば、耐性ウイルスの出現を想定することも必要になろう。

SARS-CoV-2 の変異についても一つ気になるのは病原性への影響である。現在検出される SARS-CoV-2 の殆どに見られる D614G 変異については、致死率や重症化、入院期間などに影響しないとされる<sup>23)</sup>。上述した他の変異については、重症化や入院の頻度が増したとする論文、弱毒化したとする論文、病原性に影響しないとする論文が混在しており、現時点では明確なエビデンスが得られていない<sup>23)</sup>。SARS-CoV-2 の見かけ上の病原性は、感染者の総数、検査体制、医療体制、ワクチン接種を含む感染予防策の状況など、種々の要因で変わってくるものであり、正確に評価することは難しい。例えば、重症者が増えたとしても、それ以上に軽症者や無症状感染者が増えているのだとすると、重症化率は低下していることになる。ちなみに、英国では  $\delta$  株の蔓延に伴い入院患者が増えている一方、肺炎症状を示す患者の割合は減って、鼻水、頭痛、咽頭痛など、風邪症状を訴える若年者が増えているとの情報もある。 $\delta$  株は上気道親和性が高くなり、肺炎より風邪症状を起こしやすくなっているのだとすると、弱毒化しているとも解釈できる。しかし、風邪症状とは言え、それまで無症状感染者が多かった若年者に自覚症状

が出るのであれば、病原性が上昇したという見方もできる。そして、感染者数の増加による医療現場や行政の負担を考えると、弱毒化という表現は軽々には使えない。すなわち、病原性は一部の症例や限局的な状況に基づいて評価できるものではなく、種々の要素を勘案しながら、俯瞰的な視点で捉えていくべきものである。

#### IV. 今後予測される状況

われわれ人類は、21世紀になってから COVID-19 パンデミックまでの間に、コロナウイルスによる二つの新興感染症を経験した。一つ目は、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急性呼吸器症候群 (SARS) である。SARS-CoV<sup>24)</sup> の自然宿主はコウモリであり、直接または間接的にヒトに伝播した人獣共通感染ウイルスと考えられている。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、パンデミックにはならず、1年足らずで終息した。現在、SARS-CoVによる感染症が報告されることは無くなっている。二つ目は、中東地域で発生している中東呼吸器症候群 (MERS) である。MERS コロナウイルス (MERS-CoV)<sup>25)</sup> は2012年に分離され、ヒトコブラクダを感染源とする人獣共通感染ウイルスである。ヒト-ヒト感染も起こり、2015年には韓国で輸入症例に端を発するアウトブレイクが発生して、38名が亡くなった。現在も中東地域で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。これら2つのウイルスと SARS-CoV-2 に共通なのは、人獣共通感染によってヒトに重症肺炎を引き起こすコロナウイルスであるという点である。しかし、その致死率には

大きな差がある。SARS は10%、MERS は35%であるのに対し、日本における COVID-19 の致死率は現在2%を下回っている。また、SARS-CoV-2 の場合、無症状感染者も相当数存在すると考えられ、実質的な致死率はさらに低いかもしれない。つまり、SARS-CoV や MERS-CoV に比べて SARS-CoV-2 はヒトからヒトへの伝播性が高くパンデミックを引き起こした一方、病原性は低いと考えられる。もちろん、重症者や死者の絶対数や社会的インパクトを考えると、弱毒ウイルスと呼ぶことには異論もあろう。現在、SARS-CoV-2 は、ヒト-ヒト伝播を繰り返す中で、コウモリコロナウイルスからヒトコロナウイルスへの進化の道をたどっていると考えられる。ヒトへの馴化によって SARS-CoV-2 が風邪コロナウイルスとして定着するというシナリオも想定される。δ株で上気道炎症状が目立つようになってきているということも、そのシナリオの兆しかもしれない。ただし、風邪症状から重症化する患者も増えているため、単純には結論できない。この点については、既存の風邪コロナウイルスに関する知見に照らした考察も必要である。

風邪の10～15%はコロナウイルス (human coronavirus; HCoV) が原因と言われている<sup>26)</sup>。これは、ライノウイルス (30～50%) に次いで2番目に多い。現在までに4種類の風邪コロナウイルスが同定されており<sup>27～30)</sup>、いずれも動物を自然宿主とするコロナウイルスに由来すると考えられている (表2)<sup>31)</sup>。このうち HCoV-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<sup>32, 33)</sup>。従って、「HCoV-HKU1 は風邪コロナウイルス」、「SARS-CoV-2 は肺炎ウイルス」という明瞭な線引きができるわけではなさそうである。また、風邪コロ

表2 ヒトの病原コロナウイルスとその由来

ウイルス	同定された年	引き起こす疾患	起源宿主*	中間宿主*
HCoV-229E	1966	風邪	コウモリ	ラクダ科
HCoV-OC43	1967	風邪	げっ歯類	ウシ
SARS-CoV	2003	重症急性呼吸器症候群 (SARS)	コウモリ	ハクビシン
HCoV-NL63	2004	風邪	コウモリ	不明
HCoV-HKU1	2005	風邪、肺炎	げっ歯類	不明
MERS-CoV	2012	中東呼吸器症候群 (MERS)	コウモリ	ヒトコブラクダ
SARS-CoV-2	2020	COVID-19	コウモリ	センザンコウ

(\*それぞれを宿主とするウイルスのゲノム配列の類似性から推定されたものであり、確実に証明されたわけではない<sup>28)</sup>。)

(文献31)のFig1, Table 2を基に作成)

ナウイルス HCoV-OC43 の起源は、1890 年頃ヒトに人獣共通感染を起こしたウシコロナウイルスであることを示唆する報告がある<sup>34)</sup>。1890 年というのは、「ロシアかぜ」のパンデミックが起こった時期に重なる。ロシアかぜ流行直後に出版された書物<sup>35)</sup>によると、1889 年から 1890 年にかけてヨーロッパの主要都市で超過死亡が目立つ時期が 1~2 か月あり、その後収束していく様子が見て取れる (図 2)<sup>35)</sup>。この書物ではインフルエンザの流行として記されているが、神経症状が見られたとの記載もあり、実はコロナ禍であった可能性もある。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<sup>36)</sup>に関連事項として記載されている。日本には、欧米での流行後、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、ロシアかぜでは小児や青少年の症例も多かったことがうかがい知れる。当時の人口ピラミッドを考えると、高齢者の患者が目立たなかったということもあるだろうが、SARS-CoV-2 の  $\delta$  株で若年者の患者が増えていることと符合しているようにも思われる。また、「大坂府下ニ於テ本年五月五日ヨリ去月二十四日マテニ

届出タル流行性感冒患者總數ハ四千二十五人ニシテ爾後届出ノ患者ナク目下全ク終熄ニ歸セシモノノ如シ (同年八月十六日官報)」といった記述があり、大阪では 3 か月弱で終息したとされている。日本全体を見ても、流行は 1890 年のうちに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) と上手に対峙していたように見受けられる。そして、「終息」は実は「収束」であって、ウシコロナウイルスが変異した風邪コロナウイルス HCoV-OC43 との共存に落ち着いたのかもしれない。状況証拠的には、このストーリーもあながち荒唐無稽ではないように思われる。他の風邪コロナウイルスも、人獣共通感染 → 重症呼吸器感染症の流行 → 変異によるヒトへの馴化というプロセスを経て、現在に至った蓋然性が高い。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。 $\delta$  株は若年者の症例も増えており、ロシアかぜとの対比に基づいて考えることが許されるならば、収束への道

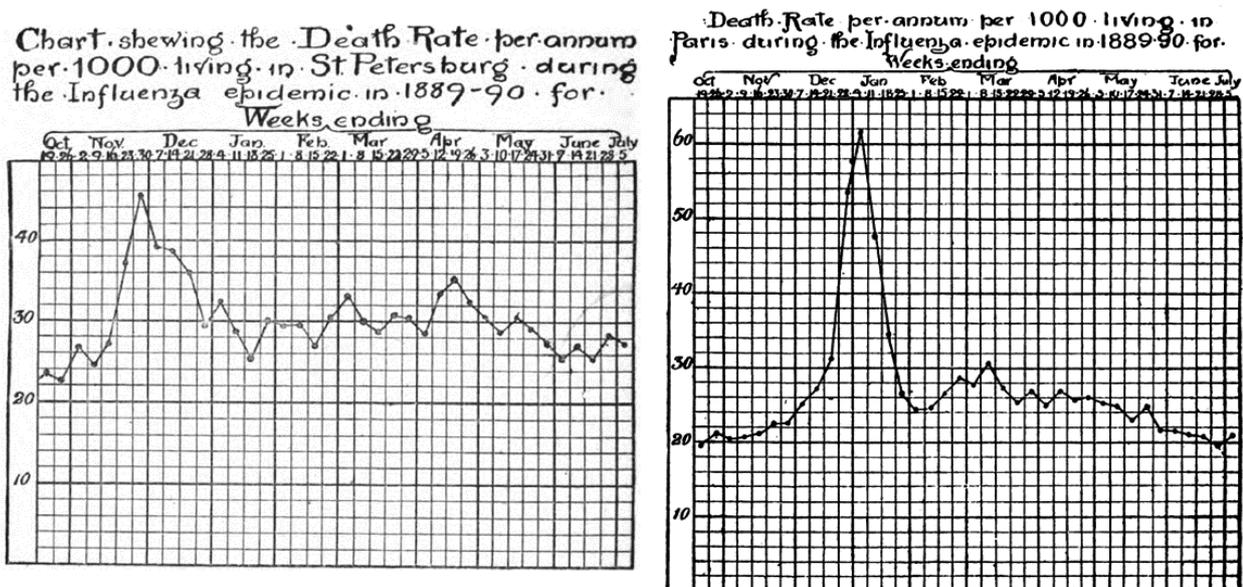


図 2 ロシア風邪流行時のサンクトペテルブルク (左) とパリ (右) における死亡数 (人口 1,000 人あたり/年)<sup>31)</sup>

ロシアのサンクトペテルブルクでは 1889 年 12 月の最終週にピークがあるのに対し、パリのピークは 5 週間ほど遅れている。どちらも、超過死亡が見られた期間は 2 か月程度である。

(文献 35) を転載)

のりも見えてくるように思う。SARS-CoV-2が、少なくとも HCoV-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できるかもしれない。本稿が皆様の目に留まる頃、これが無意味な楽観論になっているようであれば、ご容赦いただきたい。

## おわりに

人類の歴史の中で、感染症パンデミックは何度も繰り返されてきた。そして、自然環境の破壊や人口増加、交通手段の進歩、社会生活の変容などに伴い、ローカルな感染症がグローバルな問題になりやすい条件はますます揃ってきている。そういう意味で、COVID-19のパンデミックは、起こるべくして起こったとも言えよう。収束に向けて、感染予防策の徹底や医療体制の整備、行動自粛やロックダウンなども有意義ではあろうが、ウイルスという“生き物”が相手であるということをおぼえてはいけない。ワクチンや治療薬を開発したとしても、変異しながらのりくんだりとかわしていかかもしれない…そういう生き物であるということをおぼえて対策を講ずることが必要である。ウイルスの進化速度はヒトに比べてはるかに速いし、人智を超えた変異を生ずることもあり得る。新たな変異株が出現するたびに、「従来よりも感染力が強い」、「ワクチンが効きにくい」といった事に驚嘆するようなメディア報道もあるが、ウイルスの進化原理に照らせば、驚くにはあたらない。一方、「変異無ければ弱毒化無し」でもあり、必ずしも「変異＝悪」とは限らない。SARS-CoV-2という変異する“生き物”についての理解を深め、その理解を共有していくことも医療人や研究者の大切な使命であるということをおぼえて、自戒を込めて感じている。

## 文 献

- 1) Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A New Coronavirus Associated with Human Respiratory Disease in China. *Nature*. 2020; **579**(7798): 265-269.
- 2) 増田道明. 新型コロナウイルスのウイルス学的特徴. *モダンメディア*. 2020; **66**(11): 313-320.
- 3) 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* 2006; **103**(13): 5108-5113.
- 4) Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the Numbers. *Elife*. 2020; e57309.
- 5) World Health Organization. COVID-19 - Japan - (ex-China). <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON236> (引用2021/8/13)
- 6) 国立感染症研究所, 「新型コロナウイルス SARS-CoV-2のゲノム分子疫学調査」, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/467-genome/9586-genome-2020-1.html> (引用2021/8/13)
- 7) 国立感染症研究所, 「新型コロナウイルス SARS-CoV-2のゲノム分子疫学調査2 (2020/7/16現在)」, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/467-genome/9787-genome-2020-2.html> (引用2021/8/13)
- 8) 国立感染症研究所, 「新型コロナウイルス SARS-CoV-2ゲノム情報による分子疫学調査(2021年1月14日現在)」 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10152-493p01.html> (引用2021/8/13)
- 9) Rambaut A, Loman N, Pybus O, et al. Preliminary Genomic Characterisation of an Emergent SARS-CoV-2 Lineage in the UK Defined by a Novel Set of Spike Mutations. 2020. <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563> (引用2021/8/13)
- 10) World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 Variants. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (引用2021/8/13)
- 11) Khateeb J, Li Y, Zhang H. Emerging SARS-CoV-2 Variants of Concern and Potential Intervention Approaches. *Crit Care*. 2021; **25**(1): 244. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.)
- 12) Davide Zella, Marta Giovanetti, Francesca Benedetti et al. Review The variants question: What is the problem? *J Med Virol*. 2021; 1-7
- 13) Letko M, Marzi A, Munster V. Functional Assessment of Cell Entry and Receptor Usage for SARS-CoV-2 and Other Lineage B Betacoronaviruses. *Nature Microbiol*. 2020; **5**(4): 562-569.
- 14) Rambaut A, Holmes EC, O' Toole Á et al. A Dynamic Nomenclature Proposal for SARS-CoV-2 Lineages to Assist Genomic Epidemiology. *Nature Microbiol*. 2020; **5**(11): 1403-1407.
- 15) Lam TT, Jia N, Zhang YW, et al. Identifying SARS-CoV-2-Related Coronaviruses in Malayan Pangolins. *Nature*. 2020; **583**(7815): 282-285.
- 16) Dholariya S, Parchwani DN, Singh R, et al. Notable and Emerging Variants of SARS-CoV-2 Virus: A Quick Glance. *Indian J Clin Biochem*. 2021, Jun 28: 1-8.
- 17) Di Giacomo S, Mercatelli D, Rakhimov A, et al. Preliminary Report on Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Mutation T478K. *J Med Virol*. 2021; **93**(9): 5638-5643.

- 18) Cody B, Jackson CB, Zhang L, Farzan M, et al. Functional Importance of the D614G Mutation in the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021; **538**: 108-115.
- 19) Salleh MZ, Derrick JP, Deris ZZ. Structural Evaluation of the Spike Glycoprotein Variants on SARS-CoV-2 Transmission and Immune Evasion. *Int J Mol Sci*. 2021; **22**(14): 7425.
- 20) Emi Berry. What We Know about the SARS-CoV-2 Delta Variant. UNSW Newsroom. 2021, Jul 26.  
<https://newsroom.unsw.edu.au/news/health/what-we-know-about-sars-cov-2-delta-variant> (引用2021/8/13)
- 21) Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, et al. Increased Transmissibility and Global Spread of SARS-CoV-2 Variants of Concern as at June 2021. *Euro Surveill*. 2021; **26**(24): 2100509.
- 22) Brown CM, Vostok J, Johnson H, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings - Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; **70**(31): 1059-1062.
- 23) Dao TL, Hoang VT, Colson P, et al. SARS-CoV-2 Infectivity and Severity of COVID-19 According to SARS-CoV-2 Variants: Current Evidence. *J Clin Med*. 2021; **10**(12): 2635.
- 24) Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2003; **348**(20): 1967-1976.
- 25) 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*. 2012; **367**(19): 1814-1820.
- 26) Heikkinen T, Järvinen A. The Common Cold. *Lancet*. 2003; **361**(9351): 51-59.
- 27) Hamre D, Procknow JJ. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1966; **121**(1): 190-193.
- 28) McIntosh K, Becker WB, Chanock RM. Growth in Suckling-mouse Brain of "IBV-like" Viruses from Patients with Upper Respiratory Tract Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1967; **58**(6): 2268-2273.
- 29) van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a New Human Coronavirus. *Nature Medicine*. 2004; **10**(4): 368-373.
- 30) Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al. Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia HKU1. *Journal of Virology*. 2005; **79**(2): 884-895.
- 31) Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020; **16**(10): 1686-1697.
- 32) Woo PC, Lau SK, Tsoi HW, et al. Clinical and Molecular Epidemiological Features of Coronavirus HKU1-Associated Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis*. 2005; **192**(11): 1898-1907.
- 33) Kanwar A, Selvaraju S, Esper F. Human Coronavirus-HKU1 Infection Among Adults in Cleveland, Ohio. *Open Forum Infect Dis*. 2017; **4**(2): ofx052.
- 34) 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* 2005; **79**(3): 1595-1604.
- 35) Sisley R. Epidemic Influenza: Notes on Its Origin and Method of Spread. London: Longmans, Green, and Co.; 1891.  
<https://iiif.wellcomecollection.org/pdf/b20392175> (引用2021/8/13)
- 36) 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)