

新型コロナウイルスのウイルス学的特徴

Virology of SARS-CoV-2

ます だ みち あき
増 田 道 明
Michiaki MASUDA

はじめに

昨年 12 月に中国の武漢で原因不明の肺炎の流行が始まり、12 月末には WHO に報告された。そして 1 月初旬には、その原因が新型コロナウイルスであることが判明し、2 月にはウイルスの全ゲノムが解明された^{1,2)}。ゲノムの塩基配列が 2003 年に見つかった SARS コロナウイルスと類似していたことから、国際ウイルス分類委員会において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 19 (COVID-19) と定め、3 月にパンデミックを宣言した。本稿の執筆時点 (9 月 25 日) で、世界の感染者は 3,000 万人を超え、100 万人近くが亡くなっている。そして、日本でも約 80,000 人の感染者と 1,500 人ほどの死者が出ており、オリンピック・パラリンピックの延期を始め、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。

コロナウイルスは、いわゆる風邪の原因として以前から人間社会に蔓延している。また、重症急性呼吸器症候群 (SARS) や中東呼吸器症候群 (MERS) など、今世紀になって発生した新興感染症の原因もコロナウイルスである。本稿では、これらのウイルスについても触れながら、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のウイルス学的特徴について概説していきたい。なお、本文中の呼称としては、SARS コロナウイルスとの区別を容易にするため、「新型コロナウイルス」を用いることとする。

I. 新型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 (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行われている。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ている。コロナウイルス科は、さらに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、後者はアルファ (α) コロナウイルス、ベータ (β) コロナウイルス、ガンマ (γ) コロナウイルス、デルタ (δ) コロナウイルスの 4 つの属を含んでいる。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っており、いずれかの属に分類されているが、今までに分離、同定されたヒトの病原コロナウイルスは α または β のみである (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 (229E³⁾、OC43⁴⁾、NL63⁵⁾ および HKU1⁶⁾) はいわゆる風邪コロナウイルスである。実際には、この 4 つ以外のコロナウイルスが呼吸器感染症の患者から分離された例もあるが、その後の解析がなされなかったため新種報告には至っていない。NL43 や HKU1 など、21 世紀になって新たに同定された風邪コロナウイルスもあり、既知の 4 種類以外にも今後さらに見つかる可能性は十分にある。

SARS コロナウイルス⁷⁾ 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致死率 10% の重症肺炎 (重症急性呼吸器症候群; SARS) の原因

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
アルファ コロナウイルス	ヒトコロナウイルス 229E ³⁾	1966	風邪	APN1 ²⁷⁾
	ヒトコロナウイルス NL63 ⁵⁾	2004	風邪	ACE2 ²⁶⁾
ベータ コロナウイルス	ヒトコロナウイルス OC43 ⁴⁾	1967	風邪	O-アセチルシアル酸 ²⁸⁾
	SARS コロナウイルス ⁷⁾	2003	重症急性呼吸器症候群 (SARS)	ACE2 ²³⁾
	ヒトコロナウイルス HKU1 ⁶⁾	2005	風邪、肺炎	O-アセチルシアル酸 ²⁹⁾
	MERS コロナウイルス ⁸⁾	2012	中東呼吸器症候群 (MERS)	DPP4 ³⁰⁾
	SARS コロナウイルス-2 ^{1,2)}	2020	COVID-19	ACE2 ¹⁰⁾

である。コウモリが自然宿主であり、感染したコウモリあるいはコウモリから感染した他の動物と接触したことでヒトにも感染したと考えられている。MERS コロナウイルス⁸⁾ は、中東滞在歴のある重症肺炎患者から2012年に英国で分離され、サウジアラビアを中心として流行している中東呼吸器症候群(MERS; 致死率35%)の原因であることが分かった。自然宿主であるヒトコブラクダからヒトへと感染するが、ヒト-ヒト感染も起こり、2015年には韓国でアウトブレイクが起こった。新型コロナウイルスはヒトの病原ウイルスとして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、早い時期に中国の研究グループが発表している²⁾。このように、SARS コロナウイルス、MERS コロナウイルス、そして新型コロナウイルスは、いずれも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症のウイルスということになる。風邪コロナウイルスの起源は明らかでないが、類似ウイルスが動物からも検出されている。従って、昔、何らかの動物が保有していたウイルスがヒトに伝播し、ヒト-ヒト感染によって拡散した結果、風邪コロナウイルスとして定着した可能性が高い。

II. 新型コロナウイルスの構造

コロナウイルス(図1)は直径約100 nmの球状ウイルスで、電子顕微鏡で見ると、表面にスパイクと呼ばれる突起のような構造が観察される。この形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。Nタンパクはウイルス粒子中に最も豊富に存在するタンパクであり、新型

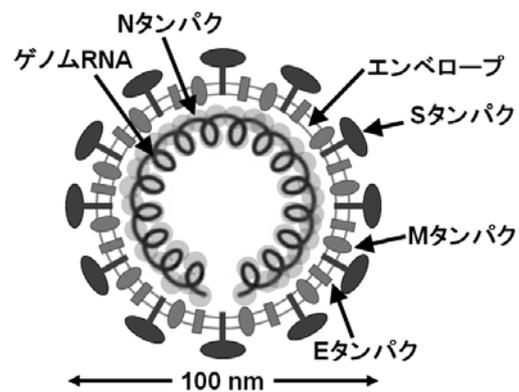


図1 コロナウイルスの構造の模式図

コロナウイルスの抗原検査はNタンパクを検出するものが一般的である。ヌクレオカプシドの外側はエンベロープで包まれている。新型コロナウイルスが、インフルエンザウイルスなどと同様、エンベロープを持つウイルスであったというのは、感染対策の観点からは不幸中の幸いとも言える。エンベロープは脂質膜でできており、石鹸や洗剤で洗ったりアルコールで消毒したりすれば容易に壊され、ウイルスが感染性を失うからである。エンベロープには受容体と結合するスパイク(S)タンパクやEタンパク、Mタンパクが存在する。

コロナウイルスのゲノムは約30,000塩基のRNAでできており、RNAウイルスのゲノムサイズとしては最大である。新型コロナウイルスも約30,000塩基のゲノムRNAを持ち、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、アクセサリ遺伝子も存在し、ウイルス複製の至適化などに寄与するタンパクをコードすると考えられる。ちなみに、新型コロナウイルスのPCR

検査では、N 遺伝子の一部を検出するプライマーを用いるのが一般的である。

Ⅲ. 新型コロナウイルスの複製機構

コロナウイルスは、以下のステップにより複製する(図3)⁹⁾。

- ①吸着：Sタンパクが宿主細胞表面の受容体と結合する。
- ②侵入・脱殻：ウイルス粒子が細胞内に侵入し、ウイルスゲノムが細胞質内に遊離する。
- ③初期タンパク翻訳：コロナウイルスのゲノムは、mRNAとして機能しうる(+)鎖RNAであるため、まずタンパク翻訳が起こり、RNAポリメラーゼが産生される。

- ④ゲノム複製：ゲノムRNAを鋳型として、ウイルスのRNAポリメラーゼにより(-)鎖RNAが合成され、さらにそれを鋳型として子孫ウイルスのゲノムRNAが合成される。
- ⑤遺伝子発現：④で作られた(-)鎖RNAを鋳型として、ウイルスのRNAポリメラーゼにより種々のウイルスタンパクのmRNA転写が起こり、種々のウイルスタンパクが合成される。
- ⑥アセンブリ：構造タンパクのうち3種類のエンベロープタンパク(S、E、M)は細胞内の小胞体膜上に集合する。一方、Nタンパクは複製されたゲノムRNAと結合し、ヌクレオカプシドを形成する。これらのウイルス構成分子が一堂に会するステップがアセンブリである。EタンパクとMタンパクはアセンブリで重要な役割を担うとされる。

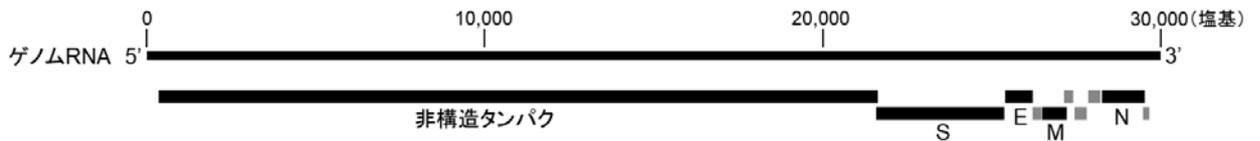


図2 新型コロナウイルスのゲノム構造 (灰色の領域はアクセサリ-遺伝子を示す)

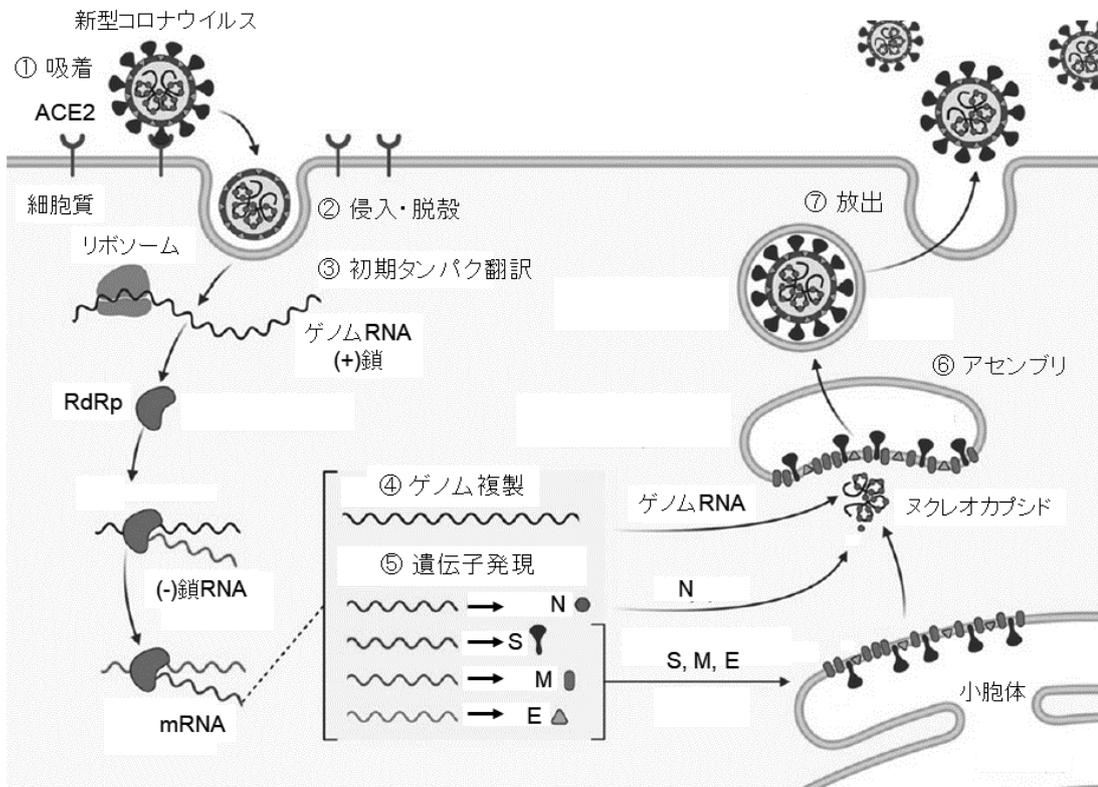


図3 新型コロナウイルスの複製機構

(Alanagreh, L et al., Pathogens, 2020; 9(5), 331. より一部改変、文献9)より)

⑦放出：ヌクレオカプシドはエンベロープタンパクを含む膜に包まれるように小胞体内に出芽して子孫ウイルスとなり、細胞外へと放出されていく。すわなち、ウイルスのエンベロープは宿主細胞の小胞体膜に由来している。Eタンパクは放出に寄与するとされる。

さて、吸着・侵入とゲノム複製について少し詳しく見てみよう。

まず、ウイルスの吸着に必要な受容体であるが、ヒトの7種類の病原コロナウイルスは必ずしも同じ受容体を利用するわけではない(表1)。新型コロナウイルスは、近縁のSARSコロナウイルスと同様、angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)が受容体となることが分かっている¹⁰⁾。ACE2は上気道の粘膜上皮細胞や肺の肺胞上皮細胞で発現しており、新型コロナウイルスがまず呼吸器系に感染するのはそのためであると考えられる。ACE2は、心臓、腎臓、腸管など種々の臓器では発現しているほか、血管内皮細胞でも発現が認められる。すなわち、新型コロナウイルスが血中に移行した場合、血管内皮細胞にも感染する可能性が考えられる。事実、海外の病理解剖例では、血管内皮細胞への感染を示す所見も認められている¹¹⁾。これは、後述するように、新型コロナウイルスの病原性機構にも関係すると思われる。

受容体となるACE2に結合した新型コロナウイルスが宿主細胞内に侵入する際には、S蛋白が開裂し、活性化することが必要である。この開裂を担うのは、宿主細胞が産生するプロテアーゼである。例えば、肺胞上皮細胞が発現する膜貫通型セリンプロテアーゼ(TMPRSS2)はSARSコロナウイルスや新型コロナウイルスなどのS蛋白の開裂を触媒することができる¹²⁾。このことも、これらのウイルスが肺胞上皮細胞に対して感染指向性を示す要因になっていると考えられる。新型コロナウイルスのもう一つの感染標的となる血管内皮細胞も、TMPRSS2を発現しているという報告があるほか、細胞膜上に種々のプロテアーゼを発現することが知られている。日本の企業が開発したセリンプロテアーゼ阻害薬であるナファモスタット(フサン[®])は、S蛋白の開裂を抑制することによる抗ウイルス活性が実験的に示されており、新型コロナウイルス治療薬の候補として臨床試験が行われている。

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(RdRp)が司る。この酵素は複製ミスを修正する校正機能を持たないため、変異頻度が高くなる。一般にRNAウイルスは、宿主細胞に感染して複製サイクルを1回経ると、ゲノム当たり1~2塩基の変異を生ずると言われ、その頻度はDNAウイルスの100倍ぐらい高いとされる。一方、例外的に校正機能を持つRNAウイルスも存在し、その一つがコロナウイルスである¹³⁾。コロナウイルスは、RdRpのほかに、RNA複製の校正機能を担うエキソヌクレアーゼ(ExoN)を作ることが知られている。そのため、コロナウイルスの変異頻度は他のRNAウイルスより低いとされており、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られたのはそのためかもしれない。

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。この誤りはExoNの校正機能による修正を受けにくいいため、抗ウイルス作用を示すと考えられている。日本で開発され、薬剤耐性インフルエンザウイルスに対する薬として条件付き承認されたファビピラビル(アビガン[®])も、レムデシビルと同様、ウイルスのRdRpの基質として取り込まれることでウイルスRNAの合成を阻害する。本稿が読者の目に触れる頃には、臨床試験が完了し、結果によっては承認申請に至っているかもしれない。

IV. 新型コロナウイルスの変異

他のRNAウイルスに比べると頻度は低いものの、コロナウイルスのゲノムにも突然変異は生ずる。新型コロナウイルスについて最も有名な変異は、「D614G」であろう¹⁴⁾。武漢で最初にゲノム解析が行われたウイルス(武漢株)は、Sタンパクの614番目のアミノ酸がアスパラギン酸(D)であったのに対し、2月下旬以降、ヨーロッパで流行したウイルス(欧州株)は同じ部位のアミノ酸がグリシン(G)に変異している。これがD614G変異である。3月以降、世界各地で分離されたウイルスはD614G変異を持つものの比率が増加し、現在では殆どが欧州株である。日本国内でも、流行初期のクラスターが

武漢株であったのに対し、3月中旬以降は欧州株となっていることが、国立感染症研究所(感染研)が4月に行った解析により示されている¹⁵⁾。日本における武漢株の終息はクラスター対策の成果とされ、欧州株の流行は水際対策の遅れが原因とも言われている。しかし、ウイルス学的には別の可能性も合わせて考える必要があるかもしれない¹⁴⁾。

Sタンパクは、受容体のACE2と結合しウイルスの宿主細胞への吸着を担うタンパクである。コンピューターを用いた構造シミュレーションにより、D614G変異はSタンパクの高次構造を変化させ、ACE2への結合能を高める可能性が示唆されている。実際、ACE2を発現する培養細胞を用いた実験では、D614G変異を持つウイルスの方が感染性は高いという報告もある。また、D614G変異を持つウイルスの方が、感染者の鼻腔や口腔内のウイルス量が若干多いというデータや、ヒト-ヒト感染の効率が20%ほど高いというデータなども示されている。すなわち、流行ウイルスが武漢株から欧州株に置き換わったのは、ウイルスの感染効率に違いによるという可能性も想定される。ただし、D614G変異は欧州で生じたものではなく、中国で既に起こっていた可能性もある。中国から、欧州や日本を含む世界各地に2種類のウイルスが拡散し、当初はマイノリティーであったD614G変異ウイルスが感染効率の高さゆえに優位になっていったとも考えられる。そういう意味では、D614G変異ウイルスを「欧州株」と呼ぶのは適当ではないのかもしれない。なお、D614G変異の有無によってCOVID-19の臨床経過に明らかな差は見られず、ウイルスの病原性に影響することはないようである。

感染研の7月の解析結果¹⁶⁾によると、日本では6月中旬以降、「欧州株」からさらに6塩基変異したウイルスが主要な流行ウイルスとして検出されていることが明らかになった。本来であれば、1塩基、2塩基、、、と徐々に変異が累積していくはずであるが、そういった中間型のウイルスは認められていない。軽症者や無症状感染者がつかない感染リンクが存在し、検査対象とならないまま変異を重ねていったものが、6月にいきなり顕在化したと推察されている。このことは、変異ウイルスが弱毒化しており、重症化しにくいことを示しているようにも思われる。実際には、ウイルスの変異は確率的な事象であ

り、必ずしも弱毒化する方向に進化するとは限らない。ただし、強毒ウイルスの感染者は発症して入院するなど、感染を広げる可能性が低いのに対し、弱毒ウイルスの感染者は自身の感染に気づかぬまま行動し、他者にウイルスを感染させる機会が多いとも考えられる。すなわち、徹底した介入(例えば、全員の斉PCR検査と陽性者全員の隔離)を行わない集団においては、弱毒ウイルスの方が優位になりやすいということも想定できる。しかし、臨床疫学的な解析が十分行われるまでは、ウイルスの弱毒化が進んでいるという判断を早計に行うべきではないだろう。

V. 新型コロナウイルスの病原性機構

新型コロナウイルスは、他のコロナウイルスと同様、主に飛沫感染や接触感染で伝播する。感染予防のためにマスク着用やソーシャル・ディスタンスが推奨されるのも、この感染様式が前提となっている。ウイルスそのものの伝播力を示す基本再生産数は、概ね2~3程度であると推計されており、(空気感染をする)麻疹ウイルスのような2桁の数値を推計した例は無い。このことから、空気感染は起こらないというのがコンセンサスである。一方、飛沫より小さいエアロゾルを介する感染が起こる可能性は指摘されている。感染者の喀痰吸引を行う際や、密閉空間で感染者が長時間会話をしたり歌ったりするような場合は、エアロゾルによる感染リスクも想定する必要がある。

新型コロナウイルスの特徴の一つは、感染しても無症状の場合から、風邪程度の場合、肺炎症状を呈する場合、そして重症化、重篤化して死に至る場合まで、幅広い病像を示すことである。「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き」(9月23日時点、第3版)では、呼吸器症状や酸素飽和度が重症度分類の指標となっているが、新型コロナウイルスが呼吸困難を引き起こすのは、以下のような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)や(2)は他のウイルス性肺炎でも

しばしば起こることであるが、(3)は新型コロナウイルスの特徴的な性質と深く関係している可能性がある。

COVID-19では、Dダイマー（血液凝固により形成されるフィブリンの分解産物）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のマーカーとして有用であることが知られている¹⁷⁾。また、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^{18~20)}。すなわち、新型コロナウイルスは血管内血液凝固の亢進を引き起こす可能性が強く示唆されているのである。これは、サイトカインストームによって血管内皮細胞の機能異常を生じた結果、播種性血管内凝固(DIC)が起こっているということと説明できる。しかし、DICでは見られないようなDダイマー高値を示す症例や、サイトカインストームの無い軽症でもDダイマーの上昇を呈する症例も認められている。このような臨床所見、新型コロナウイルスの感染受容体がACE2であること、そして血管内皮細胞がACE2を発現することなどを合わせると、血中に侵入したウイルスが血管内皮細胞に直接感染して血管傷害を引き起こす結果、血栓形成を誘導するようなケースもあると考えられる(図4)。

実際、海外での病理解剖例では、血管内皮細胞への新型コロナウイルスの感染や、それに伴う血管炎の所見が示されている¹¹⁾。すなわち、ACE2を受容体として使うという新型コロナウイルスの特徴が、血栓形成を介して重症化をもたらしている可能性が見えてくる。急速に進行する呼吸困難は肺の血栓・塞栓症、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。また、こういった血流障害により種々の組織に不可逆的な変化が生ずると、ウイルスの消失後も後遺症が残るのかもしれない。このように考えると、新型コロナウイルスは単なる肺炎ウイルスではなく、全身性の疾患を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。これは、必ずしも手に負えない怖いウイルスということではなく、適切な血栓対策を行うことで対処できる可能性も示唆している。事実、Dダイマー検査と抗凝固療法を組合せることで、重症化の予防や治療に成功した例が日本国内でも報告されている^{21,22)}。

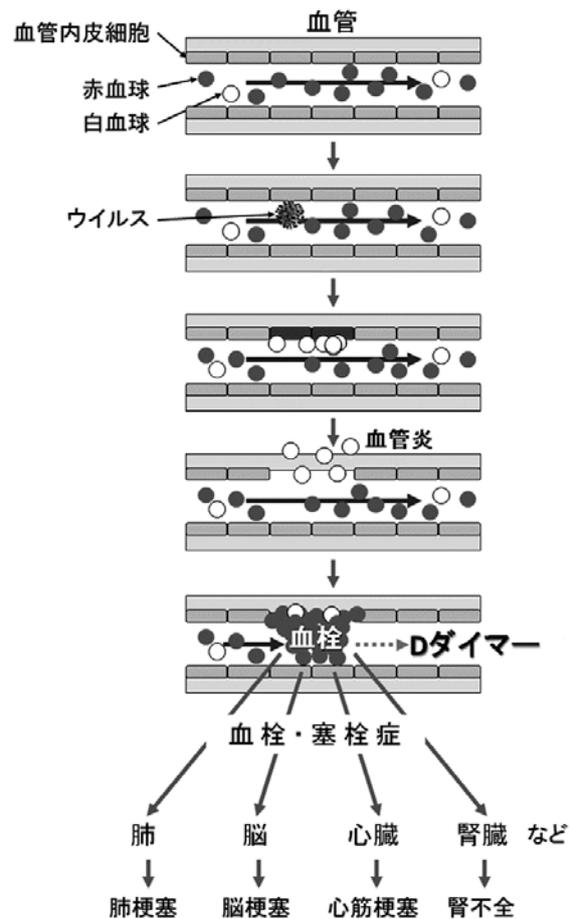


図4 血管内皮細胞への新型コロナウイルス感染による血栓形成

ところで、ACE2を受容体とするコロナウイルスは他にもある(表1)。例えば、新型コロナウイルスと近縁のSARSコロナウイルスの受容体もACE2である²³⁾。SARSは新型コロナウイルスに比べると感染者ははるかに少なく(世界で約8,000人)、最初の報告から8か月ほどで終息した。死者数も800人弱であり、病理解剖に関する報告は少ない。しかし、様々な臓器における血栓形成や血管炎を認めた例も報告されている²⁴⁾。一方、コロナウイルスNL63は、同じくACE2を受容体とするものの²⁵⁾、主に上気道感染症の原因となり、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。SARSコロナウイルスに比べて、NL63のS蛋白はACE2に対する結合能が弱いという報告もあり²⁶⁾、下気道への感染や血中への移行が起こりにくいかもしれない。NL63が単なる「風邪ウイルス」として振る舞うのは、そういった性質による可能性がある。今後、新型コ

コロナウイルスがどのように変異し、病原性がどのように変化していくかを予測することは難しい。しかし、無症状感染者や軽症者の比率が高いことを考えると、第5の「風邪コロナウイルス」として人間社会に定着していく可能性も否定はできない。

おわりに

当初、新型コロナウイルスは、致死率の高い重症肺炎を引き起こす新興ウイルスとして恐れられていた。その後、わずか数か月の間に、国内外の研究により基礎的、臨床的そして疫学的な知見が驚異的なスピードで集積されてきた。その結果、このウイルスがどのような特徴を有するか、そしてそれに基づいてどのように戦っていけばよいか、少しずつ明らかになってきている。「未知の怖いウイルス」から「狙い撃ちできるかもしれない既知のウイルス」へと変貌しつつあるとも言えよう。もちろん、まだ解明されていないことは沢山あるが、新たな知見が今後さらに得られることにより、狙い撃ちの精度も高まることが期待される。新型コロナウイルスに関する信頼できる情報を見極め、科学的根拠に基づいた理解や認識を社会全体で共有することにより、感染者への差別や誹謗中傷とか「ウイルスより人間の方が怖い」といった問題が解消されることを祈念している。

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) Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature*. 2020; **579**(7798): 270-273.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a New Human Coronavirus. *Nature Medicine*. 2004; **10**(4): 368-373.
- 6) 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.
- 7) Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2003; **348**(20): 1967-1976.
- 8) Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*. 2012; **367**(19): 1814-1820.
- 9) Alanagreh, L.; Alzoughool, F.; Atoum, M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens* 2020; **9**(5), 331. より改変 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
- 10) Letko M, Marzi A, Munster V. Functional Assessment of Cell Entry and Receptor Usage for SARS-CoV-2 and Other Lineage B Betacoronaviruses. *Nature Microbiology*. 2020; **5**(4): 562-569.
- 11) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; **395**(10234): 1417-1418.
- 12) 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*. 2020; **181**(2): 271-280.
- 13) Robson F, Khan KS, Le TK, Paris C, et al. Coronavirus RNA Proofreading: Molecular Basis and Therapeutic Targeting. *Molecular Cell*. 2020; **79**(5): 710-727.
- 14) Callaway E. The Coronavirus is Mutating - Does It Matter? *Nature*. 2020; **585**(7824): 174-177.
- 15) 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 2020/9/24)
- 16) 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 2020/9/24)
- 17) 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3版)」, <https://www.mhlw.go.jp/content/000668291.pdf> (引用 2020/9/24)
- 18) Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; **383**(2): 120-128.
- 19) 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. *International Journal of Legal Medicine*. 2020; **134**(4): 1275-1284.
- 20) Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Pa-

- tients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2020; **173**(4): 268-277.
- 21) Sato R, Ishikane M, Kinoshita N, et al. A New Challenge of Unfractionated Heparin Anticoagulation Treatment for Moderate to Severe COVID-19 in Japan. *Global Health & Medicine*. 2020; **2**(3): 190-192.
 - 22) Akiyama Y, Horiuchi K, Kondo Y, et al. A case of Non-Severe COVID-19 Complicated by Pulmonary Embolism. *Respirology Case Reports*. 2020;**8**(7):e00622.
 - 23) Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Is a Functional Receptor for the SARS Coronavirus. *Nature*. 2003; **426**(6965): 450-454.
 - 24) Xiang-Hua Y, Le-Min W, Ai-Bin L, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome and Venous Thromboembolism in Multiple Organs. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 2010; **182**(3): 436-437.
 - 25) 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*. 2005; **102**(22): 7988-7993.
 - 26) 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. *Journal of General Virology*. 2008; **89**(Pt 11): 2741-2745.
 - 27) Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, et al. Human Aminopeptidase N is a Receptor for Human Coronavirus 229E. *Nature*. 1992; **357**(6377): 420-422.
 - 28) 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*. 1988; **85**(12): 4526-4529.
 - 29) 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*. 2015; **89**(14): 7202-7213.
 - 30) Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Is a Functional Receptor for the Emerging Human Coronavirus-EMC. *Nature*. 2013; **495**(7440): 251-254.