

もう一度ウイルスを学びなおそう(第3回)

はじめに

新型コロナワクチンの接種がかなりのスピードで進んでいます。2月17日に医療従事者からスタートしたワクチン接種は、当初は遅れていたもののその後は1日の接種回数も徐々に増加し、医療従事者の接種回数は7,196,366回、高齢者の接種回数も3,979,9624回に達しており、全体ではようやく国民の10%近くまでになりました(5月27日現在)。日本政府は6月末までこれら二つの領域でのワクチン接種を完了したい考えですが、計画通りにワクチン接種が終了するかどうかは未だ不透明です。

一方、新型コロナウイルスの感染状況を見てみると、新型コロナウイルスには感染力の強い変異株が出現し、感染者数は増加の一途をたどり、私たちは第四波を経験することになりました。5月には再度緊急事態宣言が発動され、5月末にはその期間が再度延長されています。

RNAウイルスである新型コロナウイルスは自己修復能を持たないため、一定程度の頻度でゲノムが変異することはしかたがないことです。新型コロナウイルスのゲノムは一月で2個変異すると言われており、ゲノムの変異した部位がスパイク蛋白上であれば感染力は強くなり、増殖の部位であれば重症化する割合が上昇することになります。

さて、こうした状況をふまえ、今回は新型コロナウイルスのゲノムの変異について考えてみましょう。新型コロナウイルスに自らが感染しない、そして人にも感染させないようにするためには、新型コロナウイルスのゲノムの変異についての正しい情報を知ることは大切なことです。

ミスセンス変異

新型コロナウイルスの変異はミスセンス変異といい、N501Y株などという名称で呼ばれています。変異を表す名称は命名規則に従って決定されています。

左右のアルファベットは、アミノ酸の略号記号です。左のアルファベットは変異前の、右は変異後のアミノ酸を表しており、真ん中の数字は、タンパク質のアミノ酸配列が何番目なのかを表しています。

例えば「D614G」は、「アミノ酸配列の614番目の残基が、D(アスパラギン酸)からG(グリシン)に変異した」ということを意味しています。遺伝子文字列の変異の分析において注意しなければならないことは、例えば新しく流行した新型コロナウイルスが「N501Y」であるといえ、イギリス変異株の系統のように感じてしまいがちですが、遺伝子文字列の変異は、系統樹(どこから発生してきたかを表す)とは無関係に、偶然別の地域で同じ変異が起きる可能性が十分あるので、「N501Y」が入っている、必ずしも、イギリス変異株から変異したとは言いきることはできません。系統の関連分析では、新しい変異株の発見の時期と陽性者の渡航歴などから可能性の高い元を探る類推は可能です。したがって、「N501Y」をキーワードにして、イギリス変異株から南アフリカ変異株へと変異が広がったような類推を行い、変異元を推測することは可能なのです。

ミスセンス突然変異

ミスセンス突然変異とは、ゲノム内の塩基の置換によって異なったアミノ酸残基が合成中のポリペプチド鎖に入り、異常蛋白質が産生されることで、点突然変異の一種です。よく知られているミスセンス突然変異は鎌状赤血球貧血症です。

D614G変異株(614番目のアミノ酸がアスパラギン酸からグリシンに)

D614Gは、SARS-CoV-2スパイクタンパク質に影響を与えるミスセンス変異です。ウイルス集団におけるこの突然変異の頻度は、パンデミックの間に増加しました。多くの国々で(中国やその他の東アジア地域では徐々にではあるものの、特にヨーロッパにおいて)、614番目のD(アスパラギン酸)はG(グリシン)に置換されました。これは新型コロナウイルス感染のパンデミック時にGが感染率を高めるとする仮説を支持しており、in vitro(試験管内)での高いウイルス価および感染性とも一致します。

2020年7月には、より感染性の高いD614G変異株がパンデミックの主要形態になったことが報告されました。D614G変異株による世界的な有病率はCOVID-19の症状としての嗅覚喪失の有病率と相関しており、おそらく受容体結合ドメインのACE2受容体へのより高い結合、または高いタンパク質安定性による嗅覚上皮への高い感染性によって媒介されているものと考えられています。

E484K変異株(484番目のアミノ酸がグルタミン酸からリジンに)

突然変異株名のE484Kは、484番目のグルタミン酸(E)がリジン(K)に置き換わっていることを示していますが、この置換には「Eeek」という俗称が付けられています。

E484Kは、SARS-CoV-2に対するモノクローナル抗体の少なくとも1つの形態からの逃避変異(ウイルスがもつ宿主の免疫系に対する回避能力を向上する変異)であると報告されており、「抗原性の変化の可能性」を示すものであると考えられています。日本とマナウスで記述された系統P.1、系統P.2(ブラジルでは系統B.1.1.248として知られています)と、501.V2(南アフリカ)はこの突然変異を示していることが知られています。E484K変異を有する限られた数のB.1.1.7ゲノムも検出されています。モノクローナル抗体および血清由来抗体は、E484K変異を有するウイルスを中和する効果が10倍から60倍低いと報告されており、感染後の人の体内での増殖能力が増加するものと考えられています。

2021年2月2日、英国の医学者は214,000サンプルのうち11サンプルからE484Kが検出されたと報告しましたが、この突然変異は、現行ワクチンの有効性を損なう可能性があり、パンデミック状況下では注意が必要な変異です。

N501Y変異株(501番目のアミノ酸がアスパラギン酸からチロシンに)

N501Yは、501番目のアミノ酸位置でアスパラギン(N)からチロシン(Y)へ置換したことを示しています。N501Yには「Nelly」という俗称が付けられています。

この変化は、ヒト細胞のACE2に結合するスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン内に位置するため、英国公衆衛生サービス(PHE)は結合親和性を高めると考えています。データはまた、この変化による結合親和性増加の仮説を支持しています。N501Yの変異株には、P.1(日本・ブラジル)、懸念される変異株20DEC-01(英国)、501.V2(南アフリカ)、およびCOH.20G/501Y(米国オハイオ州コロンバス)が含まれます。これは、2020年12月下旬から1月にかけてコロンバスでウイルスの優勢な形態になり、他の変異株とは独立して進化したようです。

S477G/N変異株(477番目のアミノ酸がセリンからグリシン/アスパラギン酸に)

SARS-CoV-2における受容体結合ドメインの非常に柔軟な領域は、残基475から残基485まで続き、いくつかの研究でバイオインフォマティクスと統計的手法を使用して特定されました。オーストリアのグラーツ大学は、位置S477が構造的に最も高い柔軟性を示していることを示唆しています(ランダムなアミノ酸配列の非晶領域で、親水性であり、柔軟な構造部位)。

また、S477はSARS-CoV-2変異体の受容体結合ドメインで最も頻繁に交換されたアミノ酸残基でもあります。ACE2への結合プロセス中に受容体結合ドメインの分子動力学シミュレーションを使用した結果、S477GとS477Nの両方がSARS-CoV-2スパイクとhACE2受容体との結合を強化することが示されました。ワクチン開発企業のBioNTech社は、2021年2月に発行した査読前論文において、将来のワクチン設計に関連する成果としてこのアミノ酸交換が必要であることを指摘しています。

P681H変異株(681番目のアミノ酸がプロリンからヒスチジンに)

2021年1月に英国とナイジェリアで検出された重要な新規SARS-CoV-2変異株の特徴である変異「P681H」が報告されました。この変異株の出現は、現在世界的に普及している「D614G」と同様に、世界中での大幅な指数関数的増加の可能性を示しています。

新しい変異株の検出と評価について

2021年1月26日、英国政府は、ゲノム配列決定率を高め、新しい変異株を追跡するために、ゲノム配列決定能力を他の国と共有すると発表し、「新しい変異株評価プラットフォーム」を発表しました。2021年1月現在において、COVID-19の全ゲノム配列決定の半分以上が英国で行われています。

変異株の起源とは

合併症を有する、特に免疫不全患者の新型コロナウイルス持続感染の過程で複数の突然変異が発生する可能性があることが示唆されています。特に、ウイルスが抗体による選択圧に晒されるような回復期の抗血清治療下では、表面抗原の同じ欠失が異なる患者で繰り返されることにより逃避変異を発症します。