

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年7月9日

SCIENCE論説：

下水でコロナがわかる

【松崎雑感】

3か月前に翻訳して、やっと蔵出しができました。下水モニタリングで、感染流行の初期を検知することができるという事です。また、見かけ上感染が減ったように見えても、下水モニタリングのデータが低下していない場合は、検査件数の低下によるものだろうと推定できると。新型コロナだけでなく、腸管から排泄される病原体全般での疫学的活用ができるという事で、是非とも、このシステムを全国的に広げていただきたいと思います。

下水でコロナがわかる

Vogel G. **Signals from the sewer.** **Science**. 2022 Mar 11;375(6585):1100-1104. doi: 10.1126/science.adb1874. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35271341.

下水のウイルス濃度を測定すると、流行状況が追跡できる。どれくらい役に立つのか？

2020年3月にスキーで有名な観光地オーストリアのイシュグル多くのスキーヤーに欧州初めての、新型コロナウイルスアウトブレイクが発生した。数百名が感染し、その後欧州全体に感染が広がった。

しかし、イシュグルは、その後、新型コロナウイルス対策で名誉を挽回した。チロルの保健当局と専門家らは、新型コロナウイルスの下水により感染状況を的確につかめることを明らかにした。観光で成り立つこの地方は、感染が収まるかどうかで経済が大きく左右される。厳しいロックダウンをすべきか、やめるべきかを知るために下水検査が役に立つことが分かった。

下水管理専門家ステファン・ワイルド氏は、排泄された便に含まれるウイルスの一部を検出する下水調査から重要な情報を引き出せると語った。その後この手法はオーストリア全体に拡大された。

下水調査はポリオなどで数十年前から行われていたが、新型コロナパンデミックにより一挙に関心を集めた。

新型コロナウイルスは消化管内で増殖し、発病前でも便中に大量に排出される（尿にも排出される場合があるがコンスタントではない）。

不快なPCR検査を行わなくとも、数千～数百万人の人々における流行状況を掴むことができ、医療需要が大きく増えるかどうかを事前に知ることができる。遺伝子配列を調べて、変異株発生を予知することもできる。

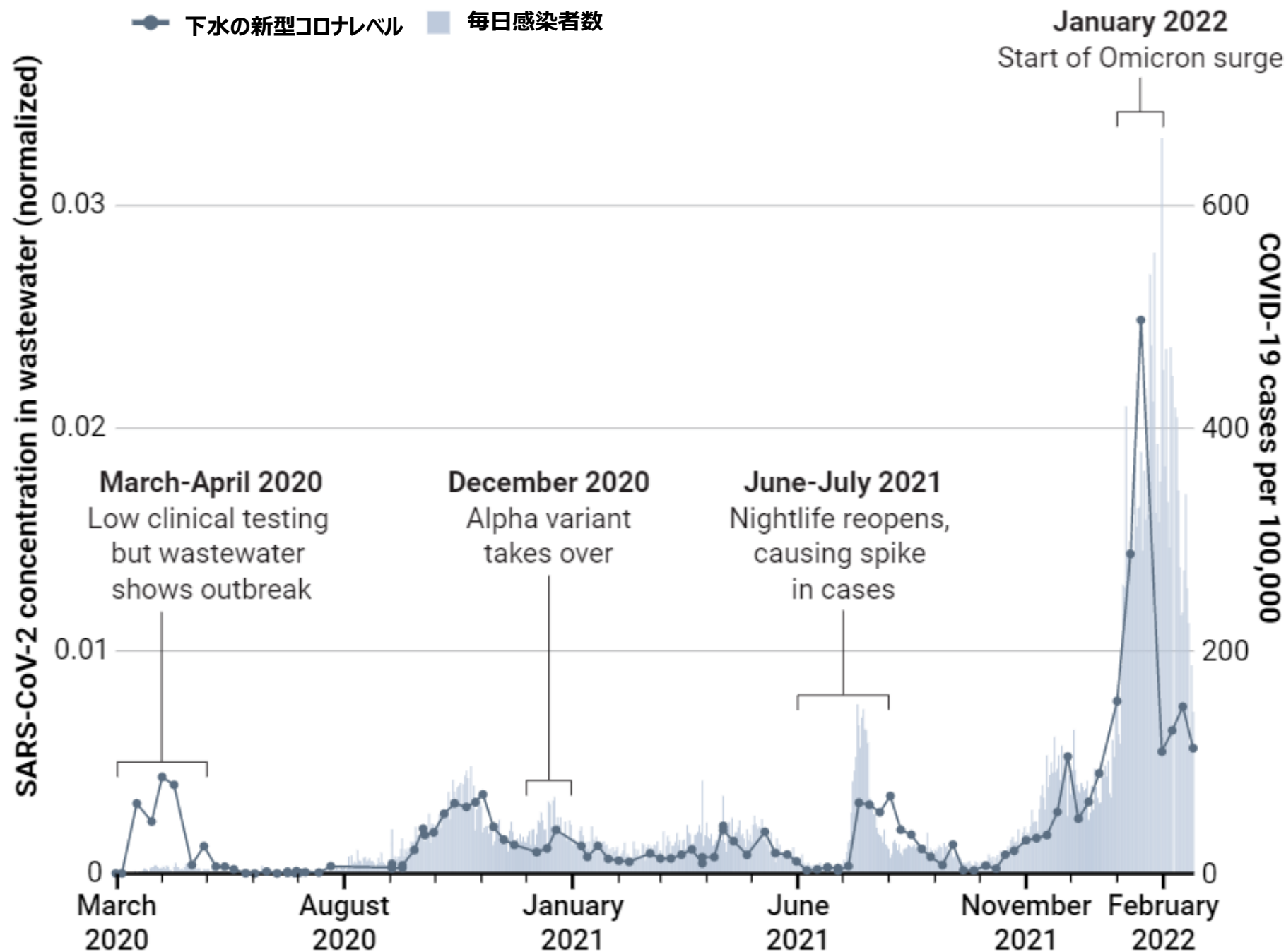
以前から下水モニタリングネットワークを整備していたオランダは、世界で最初に市中感染レベルが下水中の新型コロナウイルス濃度に正確に反映されることを証明した（[次スライド参照](#)）。

その後、58か国で下水モニタリングが始まった。2021年10月までに欧州連合の27か国中26か国でモニタリングが始まった。米国では19州と400都市で下水サーベイランスが始まった。

先月CDCは下水データを公式データ掲示板に上げることを決定した。バイデン政権は、下水モニタリングを変異株検出手段に加えることを決定した。インドでも、プロジェクトが前進している。

パンデミックのトレンドは下水で分かる

世界一の下水モニタリング実施国オランダでは、下水の新型コロナウイルス量と市中感染数がぴったり一致していたことが明らかになっています。



ただし、このテクノロジーの有用性は未だ十分に明らかになっていない。下水のウイルスレベルを信頼性を以て収集するためには、検体収集、テクニック、データ解釈上の多くの問題点がある。（例えば、大雨が降ると下水が薄まってウイルスレベルが低下するなど）

検体収集、測定、報告システムの立ち上げには多くの時間と費用がかかる。さらに、行政当局に下水データを報告しても、彼らは、患者が実際に増えて、ICUがいっぱいにならない限り何も対策を講じないことが多い。

ドイツで下水サンプルの分析を行ってきたダルムシュタット工科大学のセレシユ・アグラワル氏は、政策決定者に下水データを理解させることが非常に困難だと語る。

「われわれはデリバリー担当者だ。データを戸口まで配達しても、彼ら（政策決定者）は活用しない」。

世界で最も整備されたシステムを持つオランダでさえ、下水データが全国的対策に反映されることがほとんどないと嘆いている。ただし地方の担当者は、オランダのデータを利用して、感染者を見逃している可能性があるので、隣接する地域でのサーベイランスを増やそうとしている例はある。

しかし、パンデミックが進むにつれて、下水調査が対策を立てるうえでより重要な役割を果たすようになった。多くの国では様々な制限を緩め、広汎なサーベイランスを中止し、検査の主流は、個人が自宅で行う方向になってきているため、行政が検査結果を知ることができなくなっている。

そのために、下水調査結果がパンデミックの行方を指し示すカギとなる手法となったと、UCデービス校下水管理専門家ヒーザー・ビシエル氏は語っている。「今どうなっているか、これからどうなるかとても役に立つ」と。

下水調査の理論的意義

PCR検査で新型コロナウイルスのRNAを検出する。Ct値がウイルス量と良く相関する。

人に対するPCR検査では、ウイルス量の大きな差はないが、下水PCRでは、採取日時、最近の降水量、糞便の絶対量、下水の上流にどれくらいトイレがあるか（ビル、集合住宅、一般住宅など） どうかなどで大きく左右される。

これらを総合的に判断しなければ、データの解釈を適切に行うことができない。検体の採取方法、保存方法、処理方法なども結果に影響する。このような事情があるために、異なる地域と感染状況を比較する場合、大きな困難がある。

学生時にUCデービス校ビシエルラボに所属し、現在米国科学者連合の政策専門家をつとめるハンナ・スタフォード氏は「下水をくみ上げて、検査スティックを浸けてすぐ結果が出る、と言うわけにはいかない。大きな難しさがある」と語った。

試行錯誤を繰り返しながら、科学者とテクニシャンたちは、パンデミックの中で技術を改良した。

検体の濃縮方法、比較方法、例えば遠心分離時間あるいはろ過テクニックなどの改良にいそしんだ。

下水中に常在するウイルスの濃度を基準として、測定結果のキャリブレーションを行うという手技も編み出した。

Pepper mild mottle virus (PMMoV : ヒト糞便や環境水に豊富に存在する植物ウイルスで、近年環境水中のヒト糞便汚染指標の候補ウイルスとして認識されている : 松崎) という人体に無害なウイルスが、基準ウイルスとして採用されている。

このウイルスは食品の接種を通じて人体から排泄される。糞便中のこのウイルスの濃度は一年中ほぼ一定であり、科学者は、このウイルスの濃度と新型コロナウイルス濃度の比を用いて、新型コロナウイルス排出レベルを報告した。

スウェーデンのKTH Royal Institute of Technology のZeynep Cetecioglu Gurol氏のチームは、PCR試薬不足のために下水検体を冷凍保存すると、ウイルス濃度が低下することを発見した。

カンサスシティの研究者は、感染者が増えていないのに、下水のウイルスレベルが上昇する現象があったことに困惑したが、これは、下水道の修理作業のために、（感染者の増えている）地域外の下水が多量投入されたための結果であることが分かった。

Swasti Health Catalystの公衆衛生専門家アンジェラ・チョードリー氏は、ベンガルの下水モニタリングプロジェクトを進めていたが、下水道の有無による違いを検討する必要があった。

科学者たちは、このような研究結果を一般市民に直接知らせるようになった。例えばベンガルプロジェクトでは、2021年5月から一般市民向けに、どこで新型コロナウイルスが増えており、どこで減っているかの情報を提供した。

「新型コロナ対策に関しては、政府への信頼は乏しい。これらの情報は政府とは関係のない客観情報であり、公式発表の感染者数の裏付けとなるデータだ」と語った。

ミズーリ大学のウイル学者マーク・ジョンソン氏は、ミズーリ州の広汎な下水モニタリング事業を支援する科学者だが、メディアと一般市民はこのような情報を還元していると語った。

州政府のデータ報告掲示板が更新されなかったクリスマスイブに、研究チームはメディアに、オミクロン株が下水で検出されたというデータを公表した。

「この情報は市民の心配をなだめるうえで有益だった。今何が起きているかを正確に知ることで、それにどう対応するかの心構えが定まるからだ」とジョンソン氏は語った。

変異株の広がり状態を突き止めるだけでなく、下水モニタリングは、セントルイスとニューヨークで、それまでに発見されなかった新たな変異株が出現していることを知らせることができた。

この新たな変異株は疫学的にも進化学的にもミステリーと評価されているのだが（関心のある方は[see sidebar](#)を参照されたい：松崎）。

専門家らは、ほとんど市中感染がない場合に下水モニタリングが最も役に立つだろうと考えている。例えば、ゼロコロナ戦略をとっているオーストラリアやニュージーランドのような国々では、下水モニタリングが極めて重要な情報をもたらさるう。

もし、ウイルスが陽性とわかれば、保健当局が直ちに検査を増やし、市民に警告をだし、感染者が発見されたなら、アウトブレイクが起きないうちに適切な行動制限対策を開始することができる。（ただし両国とも最近ゼロコロナ戦略を止めた）

より狭い地域を対象とした下水モニタリングも行われている。2020年秋、アメリカの大学の寮の下水モニタリングでウイルスが発見されたが、PCR陽性の者は見つかっていなかった。直後に関係者全員を検査し、感染者が発見され、感染の拡大を防ぐことができた。

市中感染レベルが高く、サーベイランスが広く行われている地域では、下水モニタリングのメリットはあまりないだろう。「資源が限られているのだから、すでに感染のトレンドが他の検査で明らかになっている場合、下水モニタリングはやるべきでないだろう」とサフォード氏は述べた。

そもそも下水モニタリングに関心のない政治家も少なくない。2021年12月、ウォルトディズニーワールドのあるフロリダ州オレンジ郡で、下水モニタリングからオミクロン株が発見された。患者は発見されていないが、主要な変異株となることが分かった。

したがって、オミクロン株の波が間もなく押し寄せると予測されたが、フロリダ州の「Florida's hands-off policies（コロナはふつうの風邪）」政策の為、特別な対策は講じられなかった。

ところで、**オミクロン株流行時に、下水モニタリングを行うと、感染者数の減少が真実であるかそれとも、単に検査件数が減ったためかを確かめることができる。**パンデミックが終息しつつある時期に、下水モニタリングを行うと、順調にウイルスが減少しているかどうかを確認できる。

データの信頼性を高めるために、専門家らは検査テクニックの標準化を進めている。

特に有望な改良として、オランダのKWR Water Research Institute 下水中病原体専門家ゲルジャン・メデマ氏は、コットンタンポンあるいは磁性粒子を封入したコンテナによりウイルスをトラップする器具を考案した。

週1回下水を瓶に採取するのではなく、この器具を下水に沈め、数時間から数日サンプルを集めることで、ウイルス濃度の気まぐれな変動に左右されることなく、正確なモニタリングができる。ガウリク氏は、これらのテクニックにより、標準化された下水サンプリングと解析を行うことが可能となるだろうと述べた。

下水モニタリングは、ポリオなど他の病原体のサーベイランスにも有用であり、多くの国で実施されている。下水中の違法薬物検出を実行している国もある。

このような中で新型コロナ以外の感染症、例えば多くの命を奪う腸管感染症病原体の下水モニタリングも行われている。

衛生当局は、その情報を踏まえて、感染防止対策を実施できる。インフルエンザ、ロタ、ノロ、アデノ、RS、多剤耐性菌などのモニタリングにも活用できる。

通常のPCR検査だけではどの変異株かを知ることが難しいため、下水モニタリングにより、詳しく変異株を鑑別する手法を開発している研究者もいる。

例えば、New York City's programは、南アフリカやボツワナの研究者がオミクロン株発見を公表する数日前の2021年11月21日に下水からオミクロン株を検出していた。

しかしニューヨーク市のチームは、遺伝子解析が完了した1週間後に、彼らの見つけた株がオミクロン株だったことを知ったわけである。

下水中のウイルス粒子は変性が進み、排出源も数千～数万人であるため、遺伝子解析に大きな困難がある。

ジョンソン氏は「遺伝子配列データが、全ゲノムのどの部分にあたるのか、さらに、遺伝子配列解析ソフトウェアの特性上、最も重要な領域の遺伝子変異を見逃すおそれ大きいことが問題だ」と語った。

この問題を解決するために、頻繁に変異する遺伝子領域に特化した遺伝子解析を行うという手がある。これはジョンソン氏のチームとニューヨーク市のチームがオミクロン株を発見したときに用いた手法である。

ウイルスが細胞に侵入する際に必要な受容体結合ドメインをエンコードしウイルス遺伝子の最初と最後を検出できる解析プライマーを作成した。この手法により、雑多な遺伝子のスープの中から新たな変異株を効率的に見つけ出すことができる。

もっと驚くことがある。オミクロン株は他の変異株よりも糞便への排出量がはるかに少ないことが分かった。メデマ氏は、下水のウイルスレベルの増加は、感染急増よりわずかに遅れることが多くの国で明らかになった。これらの結果を踏まえると、下水のオミクロン株レベルは実際の感染レベルの3分の1から4分の1の過少評価となっているという結論が得られた。

ジョンソン氏は、オミクロン株自体がそのような特徴を持っている、あるいは、人々の免疫レベルが高いため、ウイルス排泄が少なくなっているのかもしれないと述べている。

多くの国で、現在のところ、感染者数と下水のウイルスレベルが急減していることが観察されている。メデマ氏は「ついにこの変異株が終息するのかもしれない。もちろん、まだそのようにはなっておらず、このウイルスは引き続き存在し続けるだろうが、われわれは、下水を用いて、オミクロン株がどのように動いてゆくかを監視し続ける」と語った。

【コラム】

下水モニタリングで発見された奇妙な変異株

ミズーリ大学ウイルス専門家マーク・ジョンソン氏のチームは2021年3月に、セントルイスの下水からこれまでに見つかったことのない変異株を発見した。スパイク蛋白の半分以上が変異していたのである。このウイルスの由来、変異歴、感染力などは未知だった。「私はこの株が気になって寝られなかった。これからどうなるのか不安だった」とジョンソン氏は回想する。

この1年後、彼は、同様の株を発見したニューヨーク市立大学ウイルス進化エコロジ専門家ジョン・デネフィー氏とともに、この謎の解明に取り組んでいる。現在彼らは、数か国の30名以上の研究者にRNA検体送付を要請している。

彼らの研究で新型コロナウイルスの下水モニタリングの有効性とリミテーションが明らかになっている（メインストーリー参照）。二つのチームはこの奇妙な変異株のスパイク蛋白の遺伝子配列を調査している。ジョンソン氏は最初の発見の2、3週間後にデネフィー氏に、われわれが発見したこの謎のウイルスはおそらく同じものだろうと伝えた。

6週後に、セントルイスの新規株は突然検出されなくなったが、ニューヨーク市の14系統の下水から検出が続いた。しかし、感染者は発見されなかった。排出源は不明だった。これらの下水系統は440万人の市民をカバーしていた。

彼らは、下水から犬、猫など様々な動物のRNAを検出した。牛、羊、豚は新型コロナウイルス宿主から除外できた。ジョンソン氏はネズミが宿主かも知れないと考えたが、ネズミの遺伝子は下水からほとんど検出されなかった。

デネフィー氏は「この変異株は、免疫の低下した人々から発生したのかもしれない。免疫力低下のために、ウイルスが体内に長期間とどまっているうちに、変異を繰り返し、発生した可能性がある」と述べた。

ジョンソン氏も「免疫システムをすり抜けて、排泄されたが、感染力が高くないため、市中感染はせず、下水中にとどまり続けているのかもしれない」と語った。

下水から検出されるものはウイルスのごく一部であり、ゲノム全体ではない。したがって、この謎の変異株が、新型コロナウイルスの進化樹のどの位置に所属するかを確定することは困難である。

この変異株は2020年夏に発生したカギとなる変異を保持していない。したがって、パンデミックの原初株の武漢株から分かれたと考えられる。しかし、この変異株はオミクロン株と共通の遺伝子変異を多く持っている。

という事はいわゆる「収束進化」（複数の異なるグループの生物が、同様の生態的地位 についたときに、系統に関わらず身体的特徴が似通った姿に**進化**する現象）によって発生したのかもしれないとデネフィー氏は考えている。

協力研究者からRNA検体が集まっている。

すでにカリフォルニアとウイスコンシンの検体から同じ株が見つまっている。

「発生源がわからないままで、ひそかに変異を積み重ねているこの株については若干懸念を持っている。もし、何らかのはずみで強い感染力を備えたなら、パイ株（オミクロンの次のパイπ）となるかもしれない」とデネフィー氏は語った。