

# コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年7月18日

Nature論説：

新型コロナウイルス感染が数か月続くと新たな変異株発生のおそれがある

## 【松崎雑感】

Natureの長い論説です。要点は、免疫低下疾患を抱える人々およびワクチン免疫のない人々に、新型コロナウイルスが感染して、自分の免疫によってウイルスがクリアされるまでに長い時間がかかるほど（数週間から数か月）、ウイルスの変異が進み、感染性が強い、あるいは、毒性の強いウイルスが生み出されやすくなるから、ワクチン接種をしっかりとしようという事です。抗ウイルス療法は、感染した場合のレスキューにある程度有用ですが、基本はワクチン接種を主体とした感染防止対策だという事です。

## 新型コロナウイルス感染が数か月続くと新たな変異株発生のおそれがある

Callaway E. **How months-long COVID infections could seed dangerous new variants.** *Nature*. 2022;606(7914):452-455. doi:10.1038/d41586-022-01613-2

オーストリアのチロル地域でほぼすべての新型コロナ患者を追跡しているウイルス学者シシー・ソナライトナー氏は、数か月にわたってPCR検査が陽性の患者がいることに気づいた。

その患者は60代の女性で悪性リンパ腫の再発で免疫抑制剤を投与されていた。患者は倦怠感と咳があるものの軽症だが、7か月もその状態が続いていた。

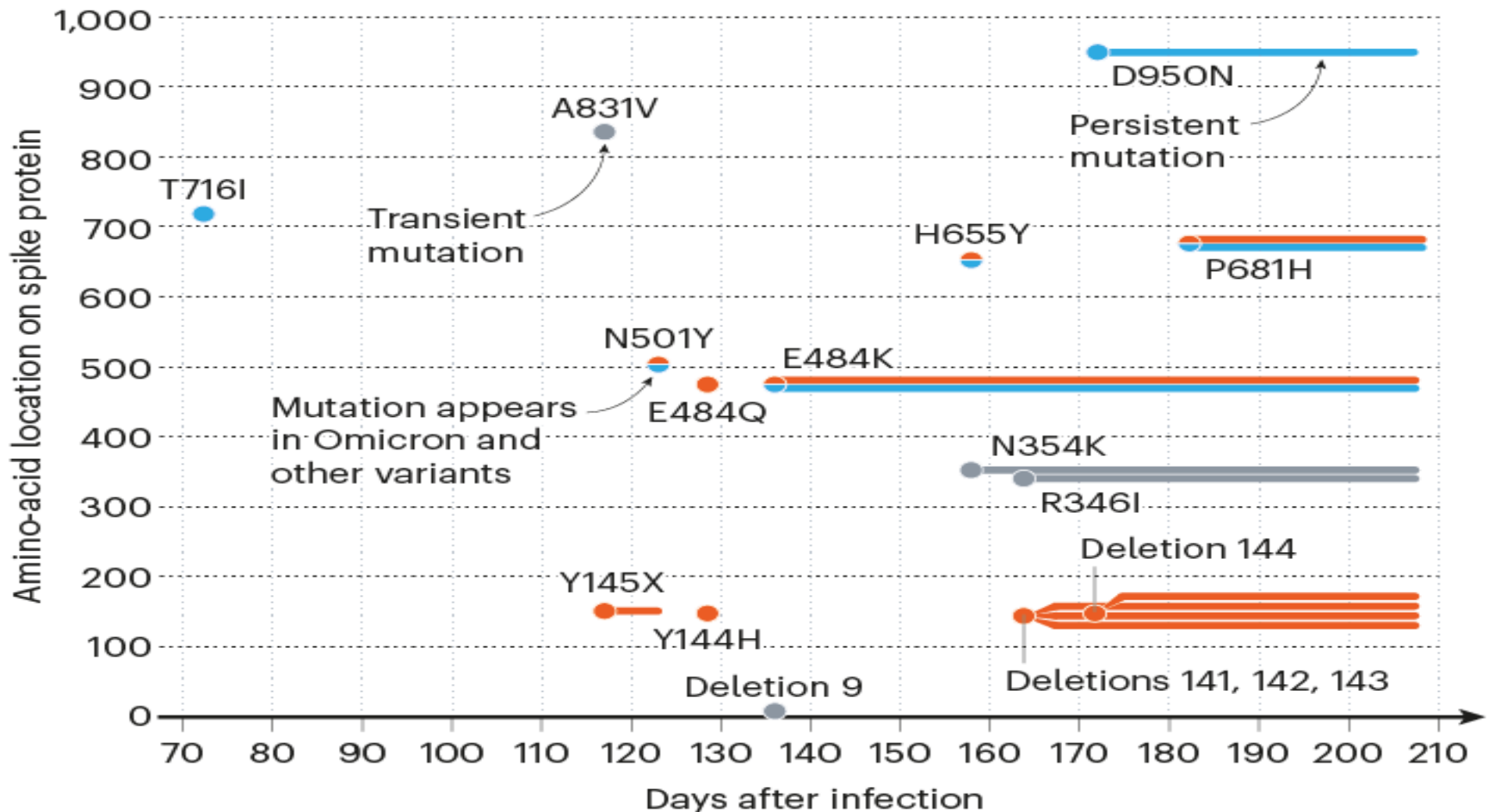
ソナライトナー氏らのチームは、その患者のウイルス検体を継続的に採取し、解析した結果、22か所で変異が起きていることを発見した。（次スライド参照）

およそ半数は、数か月前に発生した変異の激しいオミクロン株と共通していた [1]。「オミクロン株の出現はわれわれにとって大きな驚きだった。なぜなら、われわれの患者ですでにオミクロン株に見られる変異が起きていたからだ」と彼女は語った。

# TRACKING SPIKE'S EVOLUTION

Researchers started sequencing viruses retrieved from a person with chronic COVID-19 on day 73 of the infection. They found eight transient and nine persistent mutations appear in the virus's spike protein before the infection resolved on day 207. Many of these mirror the mutations found in Omicron and other variants of concern.

- Found in Omicron
- Found in other variants of concern
- Not found in a variant of concern



オミクロン株がこの患者から生み出されたのではない。彼女から二次感染が広がった証拠がないからである。

個々の患者の変異が世界全体に広がる仕組みは明らかになっていないが、感染者の体内に長期間生存を続ける新型コロナウイルスが変異を繰り返すことによって、オミクロン株などの様々な懸念変異株が発生し得ることは常識となっていると、ケンブリッジ大学のウイルス学者ラビンドラ・グプタ氏は語る。

研究者達は、新型コロナウイルスが免疫をすり抜け、病原性を低下させて、ヒトからヒトへの感染をより容易にするように変異するメカニズムを探索中である。

感染が長期間続くことが、そのメカニズムのひとつであると考えられている。持続感染者の中でウイルスが変異したりしなかったりするメカニズムは十分わかってはいないと南アフリカのアフリカ保健研究所のウイルス学者アレックス・シーガル氏は語る。

次にどのような懸念変異株が発生するか、あるいはオミクロン株の起源は何かを突き止めるなどのことは難しいと思われる。

しかし、ウイルス学者はウイルス変異の仕組みをより解明することにより、とりわけ持続的感染を防ぐ治療法を開発することで、将来の変異株出現を防ぐことができるかと期待している。

## 破滅的競争

コロナパンデミックが始まってから研究者らは1千100万件のゲノム解析を行い、新型コロナ変異株の系統樹を作成し、どのように変異してきたかを明らかにしてきた。毎月数種類の変異株が発見されてきた。

バンクーバーのブリティッシュコロンビア大学進化生物学者サラ・オットー氏は、まだ変異過程のごく一部しかわかっていないと語る。

感染が起きると、その患者の体内では、ウイルスが独自に変異する。多くの変異はウイルスの複製能力に影響を与えないが、中には複製能力を減らす変異と、免疫をすり抜けて複製能力を増強する変異も若干ながら発生する。

感染能力増加と免疫すり抜け力増加が、新型コロナウイルスにとって有利な変異となってきた。

新型コロナウイルスは感染後1～2週間で完全に免疫システムにより死滅する（排除される）。感染力や免疫すり抜け力の高い変異が起きても、それがはびこる前に消滅してしまうのが普通だ。

したがって、感染力が強い株が別の人に二次感染を起こす確率は小さい。

ところで新型コロナウイルスの粒子が1個あれば、二次感染を起こすことができると考えられている[2]。

ごく少数のウイルスが咳やくしゃみで排出され、エアロゾルとなり、そばの人に吸い込まれて感染が成立する確率は極めて低く、まさに運次第という事になるとシアトルのフレッドハッチンソンがんセンター進化生物学者ジェシー・ブルーム氏は語る。したがって、二次感染に有利な変異を持つウイルスがはびこることは極めて難しいことになる。

この「感染のボトルネック効果」で、新型コロナウイルスの新たな変異株の出現は月2件程度に収まっている。しかし、数か月間体内で持続感染の状態になると、従来株よりも感染力や免疫すり抜け力の高い変異株が増えやすくなる。

慢性持続感染下では、多様な特徴を持つウイルスが生まれやすくなる。さらに遺伝子組み換えというしくみで、新型コロナウイルスのゲノムが混ざり合い、上気道などにおいて複製力の高い変異株が生まれやすくなるとエジンバラ大学進化生物学者アンドリュー・ラムバウト氏は語る。「もし二次感染力の高い株が生まれたなら、あっという間に周囲に拡散されるだろう」

数か月の慢性感染の結果、ウイルスは複製力を強めるための変異を1方向だけでなく、文字通り数千の方向に向かって行うようになる。

## スパイク蛋白の変異

慢性感染がまったく同じ変異をもたらすことはない。しかし、多数例を分析すると、多くの持続感染に共通する変異が起きることが分かってきた。オットー氏は、ウイルスが細胞に感染するときを使用し、免疫システムのターゲットとなっているスパイク蛋白のアミノ酸に多くの変異が発生することを指摘した。

これ等の変異の多くは抗体が攻撃対象とする、受容体結合ドメイン（RBD）とN末端ドメインなどのスパイク蛋白の領域に発現している。これらの領域はウイルスが細胞内に侵入する入り口となっている。

ケープタウン大学進化ウイルス学者ダレン・マーチン氏は、これは理にかなっていると語る。

もしある人の免疫システムがウイルス感染の完全防止に失敗した場合、生き延びたウイルスには免疫攻撃をかわす免疫すり抜け変異を持つことになる。

ピアレビュー前の論文[3]だが、慢性感染の結果生ずる共通の変異はE484とよばれるスパイク蛋白のRBDに発生していた。

この部位が変異することにより、ウイルスの細胞侵入を強力に防ぐ抗体の作用を妨害するようになる。

ウイルスのスパイク蛋白変異が必ずしも、感染力を強める方向に作用しない場合もある。

昨年、グプタ氏のチームは70代の免疫低下疾患を持つ男性が102日の慢性感染の末死亡した。彼らはモノクローナル抗体で彼を治療していたが、死後の検査で、二個のスパイク蛋白変異を持つウイルスが彼の気道内で生存していたことを発見した。

この二つの変異のうち一つは、D796Hという抗体への抵抗を示す変異である。しかしこの変異がウイルスにとって有益とはなっていない。このD796H変異を持つ偽ウイルス（複製力を欠いた粒子）は感染力が大きく低下していた。

しかしこの偽ウイルスに69番目と70番目のアミノ酸欠損を持つ変異を加えると、感染力はほぼ完全に回復したという[4]。



このような代償的変異をウイルスが備えるためには長い時間の慢性感染状態が必要だが、別の宿主に感染すると「進化の飛躍」が起きて、一気に感染力の高い変異株が生まれやすくなるとグプタ氏は語った。

あとになってある変異がウイルスにとって有益だとわかる場合がある。

2020年末にブリガム女性病院のジョナサン・リー氏は新型コロナ慢性感染の未死亡した稀有な免疫疾患を持つ45歳の男性の症例を報告した[5]。

ウイルスにはE484とN501Yというスパイク変異があった。これらの変異は細胞の受容体への結合力を高める作用があることが分かった[6]。

N501Yは、アルファ、ベータ、ガンマの三つの懸念変異株に検出されていることから注目された。

オミクロン株にもこの変異があるため、リー氏は、この患者が来るべき懸念変異株を予告していたと語る。

## 変異株の発生元を探す

2020年末にイギリスで発見されたアルファ株は慢性感染の末に発生した最初の変異株であると考えられている。

しかしラムバウト氏は、そうとも限らないと考えている。ゲノム解析能力の十分でない地域でもっと前に発生していた可能性もあるからである。N501Y変異を持つアルファ株はマウス、ラット、ミンクにも感染する能力があるため、ヒトでなく動物起源である可能性もある。

いずれにせよ、慢性感染の末アルファ株が発生したことが偶然発見されたことは、この考えが妥当であることを示している。ラムバウト氏らはイギリスにおける遺伝子解析データを基にアルファ株の中間型を発見したと報告している[7]。アルファ株発見の2か月前の2020年7月にイングランド東南部の患者からこのゲノムが発見されていた。

このウイルスはN501Yをはじめとしたアルファ株に特徴的な変異を持っていたが、完全なアルファ株とは言えなかった。「アルファ株への変異を集めつつあったが、感染力はそれほどでなかったようだ。しかしもう少し変異が進めば、一気に感染力が高まっていただろう」と著者らは語る。

オミクロン株もまた様々な変異を備えている。それらの多くは、免疫すり抜け力と感染力に関して、他の変異株の派生株が持っていたものである。

しかし、マーチン氏は多くの国でオミクロン株の主な派生株となったBA.1に注目している。この派生株は、これまでどの研究者も一つのウイルスでまとめて見出されたことのない13種のスパイク蛋白変異を持っていた。

マーチン氏らのチームは、これらのひとかたまりの変異は、オミクロン株が高い感染性を獲得する引き換えにこうむった進化学上の不利益を打ち消す役割を果たしているのではないかと考えている[8]。

慢性感染が継続する中で、時間をかけて変異過程が進んだのだろうとマーチン氏は考える。ヒトでも動物でも同じだと付け加えた。

オミクロン株のもう一つの特徴である重症化リスクの低下もまた、慢性感染の過程で引き起こされたのだろう。

オミクロン株が肺よりも上気道に感染しやすい性質を備えていることが、重症化リスクの低い理由と考えられている[9]。

オミクロン株は肺と上気道の両方に感染しやすい性質を備えていた株から発生したのだろう。

グプタ氏は、ある一人の患者の中で数か月生き続けた株が備えた性質に由来しているのではないかと考えている。しかし、具体的にどのような要因が働いたかどうかは不明だと彼は述べた。

## 展望

オミクロン株やアルファ株などの変異株が慢性感染によって発生すると考えるのが適切な考えだろう。しかし、強力な感染力を持つ変異がどのようなものか、そしてただ一人の患者に由来するのかどうかはわかっていない。

ブルーム氏は「まったく謎だ。何らかの選択力が作用しなければ、そうならない。慢性感染中はそのような感染力に関する選択は起こりようがない」と語る。

新型コロナウイルスが気道や肺などの臓器に感染する能力を左右する分子メカニズムが絡んでいるのかもしれない。一人の体内にとどまっているウイルスが二次感染する場合感染力は同じだろう。

ただし、感染力に関して、世界中に広がっているオミクロン株やアルファ株の感染力は他の株と異なっている。

ワクチン接種歴や感染歴があっても再感染する能力が高いことは、これらの懸念変異株の危険性が別物であることを示していると、ラムバウト氏は語る。

「慢性感染がすべて懸念変異株をもたらすわけではない。100万分の1レベルの話である」

したがって、サーベイランスによって変異株を見つけようとする試みは当座の役には立たない。

5月に発表されたプレプリント論文では、新たな変異を持ったオミクロン株がある免疫低下疾患患者から発見され、それがその病院と周辺地域の住民に広がっているという[10]。

しかしこのような感染が広がることは極めてありそうもない。2月のプレプリント論文では、27名の慢性感染者に由来するウイルスが二次感染を起こしたという証拠はないという[11]。

もし懸念変異株が慢性感染の末に発生するという稀な事象が発生したなら、全世界で、新型コロナ感染防止を徹底的に行わなければならないとテルアビブ大学のアディ・スターン氏は語っている。

シーガル氏のチームは、ウイルス感染に対する免疫を担当するCD4 + T細胞機能が極めて低下しているHIV患者で新型コロナ慢性感染者を調査したところ、多くが軽症であり、ほとんど呼吸器症状のないことが分かった。

HIV感染者が4千万人おり、ほとんどがすでに新型コロナ既感染者であることを考えるなら、これらの患者が新たな変異株の発生母地となる可能性があるとしてオットー氏は考えている。

単純に考えるならば、このような免疫低下の人々が新たな変異株の発生源となることは必定だと、彼は語る。

しかし、免疫に異常のない人々でも1週間以内に感染がクリアされる場合と比べて、3週間以上感染が続く場合、変異ウイルスの発生する確率が指数関数的に増加するとマーチン氏は指摘する。

ヒル氏は、免疫低下者への慢性感染よりも、健常者での慢性感染の方が、より感染性を強める方向での変異をもたらしやすいと指摘している。

しかしどのような人々に慢性感染しやすいのか、そして慢性感染の場合どのような症状が出るのかはわかっていない。慢性感染しやすい人は予想よりもずっと多いのではないかと思うと彼は語った。

昨年、ブラジルのオスワルド・クルツ研究所のウイルス学者ゴンザロ・ベロ氏のチームは、アマゾン州で流行している新型コロナ株のいくつかを調査した[12]。

その結果、すべてではないが、2021年の激的なガンマ株の流行時、特徴的な変異があることが分かった。その変異はある特定の（免疫低下）患者の慢性感染から発生したのではなく、比較的健康的な一群の人々の中等度の期間にわたる慢性感染に由来していると思われるとベロー氏は語った。

ベロー氏は、このような感染様式によってオミクロン株の派生株が多くなっていると考えている。「このような人々を経由して懸念変異株が生まれているのかもしれない」と彼は語った。

健康な人々における慢性感染が懸念変異株の発生源であるならば、世界全体のワクチン接種を徹底することが新たな変異株出現を防ぐ効果的な方法であると思われると彼は述べた。

「現在の甚大な感染状況を放置すると、次の大きな感染の波に襲われるのは必至かもしれない」

抗ウイルス薬などで慢性感染を防ぐこともウイルスの変異を防止する重要な対策であろう。

慢性感染に対して、パクスロビドやモルヌピラビルなどの抗ウイルス薬（レムデシビルはすでに慢性感染に対して効果が減っている[13]）が、どのようなメカニズムで効かなくなっているかについて、研究者は注目している。

これらの薬剤は、薬剤に対する抵抗力の高いウイルス蛋白を攻撃する仕様となっているが、慢性炎症によって引き起こされる新型コロナウイルスの「進化飛躍」によって、ウイルスがこれらの薬剤の攻撃を回避する変異を獲得できるようになるのだろうとグプタ氏は考えている。

コロンビア大学のウイルス学者デビッド・ホー氏のチームは、新型コロナウイルスが様々な経路を通じてパクスロビドに抵抗性を獲得していることを解明した。

パクスロビド耐性を獲得したかわりに失った生損能力を補てんするための追加的変異が起きていることが実験的に証明されている。

ただしパクスロビド治療終了後に新型コロナ症状が再発するという現象がこのことで説明できるわけではない（ホー氏自身この再発を経験している）。



しかし、通常5日間とされているパクスロビド投与を延長するとかえって薬剤耐性が増えるおそれがあるだろう。

慢性感染に対する効果的な治療法を急いで見出す必要がある。とりわけワクチン接種が十分な効果をもたらさない免疫低下者に対する対策が望まれている。

大方のモノクローナル抗体は、オミクロン株とその派生株には有効でない。そして、慢性感染者にモノクローナル抗体療法を施しても耐性が増えるだけだというプレプリント論文も発表されている[14]。

回復者血漿療法はモノクローナル抗体療法よりもウイルス変異防止に効果があるだろうと、ジョンスホプキンス公衆衛生学部の微生物学者アルトゥーロ・カサデヴァル氏は考えている。

回復者血漿には新型コロナウイルス感染症を防ぐ広範囲な抗体が高濃度で含まれている。免疫低下患者にこの治療法を行っている臨床医もいる[15]。

HIV治療薬としての抗レトロウイルス薬も新型コロナウイルスの慢性感染者に対して効果があると言われている。しかし、怠薬することなく服用を続けることができるかどうかの問題だとシーガル氏は指摘する。

昨年10月、イギリスの臨床医が、新型コロナ慢性感染患者にコロナワクチンを接種するとウイルスがクリアされると報告した[16]。

ゾンライトナー氏のチームは、7か月続いたオーストリア人の新型コロナ感染がワクチン接種により治癒したと報告した。しかし、ワクチン接種がどのようなメカニズムでウイルスをクリアできたかは不明である。

しかし、慢性感染がハッピーエンドで終了する例はまれで、大半は死亡に至る。

スターン氏はとても悲しいことだと語る。

世界全体がパンデミックを切り抜けようとしている時期に、オミクロン株の長期的慢性感染になやまされている「健康な人々」がいる。

スターン氏は、新型コロナの慢性感染状態の人々を助ける方法を見つけ出さなければならない、それはそのような人々だけでなく、世界全体の人々を守るうえで重要だからであると語った。