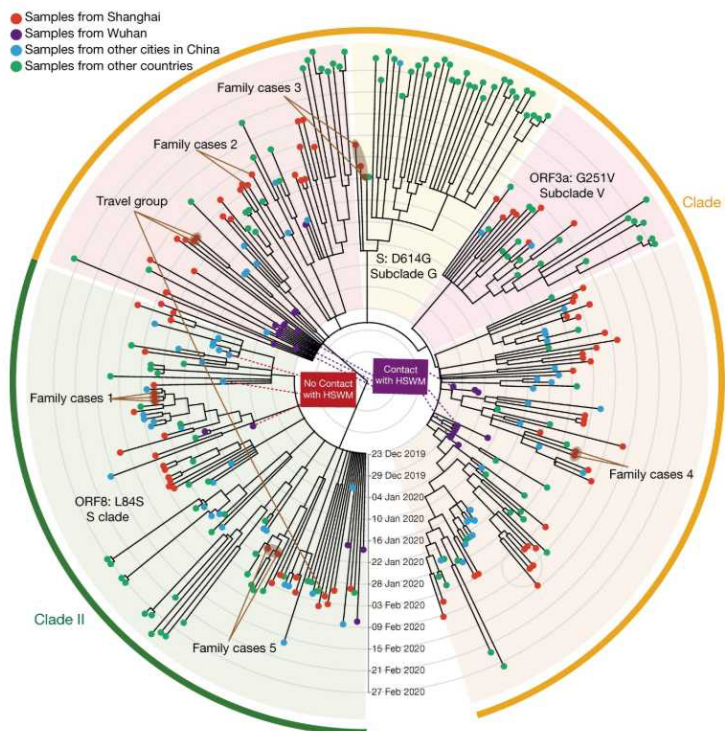


6 ウイルスの変異と病態について

ウイルスの変異にともなって病態の変化（より重症になりやすいなど）はあるのでしょうか。まず、Nextstrain¹⁾のサイトで遺伝子変異の現状を見てみると、6月10日までに登録された3,322の遺伝子の変異率は24.98塩基/年でした(7月8日現在)。これは、2週間に1個程度変化していることになり、前回の検討²⁾とあまり差はありません。すなわち、新型コロナウイルスの遺伝子の変異率は一定であることがわかります。これは、SARS-Cov-2がRNA修復酵素を持っていることが一因かもしれません。

上海復旦大学のLuらのグループは³⁾、上海で同定された326人の患者から得られた遺伝子サンプルと臨床所見とを比較し、遺伝子型には武漢海鮮市場と関連のあるClade Iと、関連のないClade IIに分けられることを明らかにしました(図1)。



We used 94 SARS-CoV-2 genome sequences and 221 published sequences to construct a time-resolved phylogeny tree. Clades I and II are marked and variations that distinguish branches of the tree are indicated. Concentric circles represent sampling dates. Each tip circle represents a single sample; colours indicate case locations (key). Cases with a history of contact with HSWM are highlighted.

図1 SARS-Cov-2の2種類の遺伝子型

112 例で塩基配列を同定した結果、66 が synonymous (同義) 変異で 103 が non-synonymous であり、アミノ酸の変化がありました。9 つの蛋白コード部位では、ORF1ab, S, ORF3a, E, M それに ORF7a が同程度の変異率を示した一方で、ORF8 と N ではより高率に変異を認めました。したがって、これらのウイルスは安定した進化をしており、毒性や臨床所見には差が見られなかったとされています。

臨床所見では、リンパ球減少、とくに CD3+,CD4+および CD8+T 細胞の減少が臨床経過に関係しており、IL-6 や IL-8 が高値である患者ほど重症ないしは重篤な病態を呈し、これはリンパ球数と逆相関がみられました。このような結果から、病態を決めるのは年齢やリンパ球減少（それにもなうサイトカインストーム）といった宿主側の要因であり、遺伝子変異は病態に影響をあまり与えないと結論しています。リンパ球減少の機序については諸説ありますが、まずマクロファージが肺炎の初期にウイルス感染細胞を貪食し、サイトカインストームを惹起したのちにそれに応答したリンパ球が遊走して局所に侵入するためと考えられます。

米国ロスアラモスの Korber らのグループ⁴⁾は、早くからスパイク蛋白(S)の変異である D614G に注目し、現在世界中で猛威を振るっているとしています。彼らによれば、この変異はより感染力があるものの、病原性には変化がないとしています。また、治療には S 蛋白を標的にすることが多いので、変異のモニタリングが必要としています。今回の、Lu らの報告でも D614G は外国由来の変異株として Clade I に分類されています。

文献

- 1) <https://nextstrain.org/ncov/global>
- 2) 松井英男 新型コロナウイルス感染症 30 の疑問 pp.8-9, 2020
- 3) Zhang X, Tan Y, Ling Y. et al, Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. Nature. 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2355-0
- 4) Korber B, Fisher WM, Gnanakaran S. et al, Tracking changes in SARS-Cov-2 Spike: evidence that D614G increases infectiveity of the COVID-19 virus. Cell (2020) doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043