

緊急寄稿

トピックを通じて知る 新型コロナウイルス

櫻木淳一

Knowledge of novel coronavirus from
current topics.

Jun-ichi SAKURAGI

これまでの人生の大半をイエローチップと過ごしてきた根っからの実験屋ですが、縁あって昨年4月から公衆衛生分野にこっそり足を踏み入れさせていただいています。サイエンス的思考にはそれなりに慣れがあると自負していますが、この分野に関しては素人に毛が生えた程度の実績しか有りませんし、その毛も頼りないものです。

そうは言っても昨年末から世界を揺るがしているコロナウイルス禍には、現場担当として否応なしに対応に勤しんでおり、いろいろと考えさせられる時もあります。新型コロナウイルスに関する報道を見ていると玉石混淆というか、カオスとでも表現したい状況です。そもそもストレートな科学的言説さえも少なからず不本意な取り上げられ方をしており、何が正しいのか判らないという方も多いと思われます。身も蓋もなく言えば科学の原則論からするとどんな学説も100%仮説であって、正しいと言い切れるものはありません。しかし一方で今回は明らかに間違っていると言えそうな代物が目立ち、影響力の強い媒体に載ることで正されることなく歪んだ認識が広がっている悪例も散見されます。ここではコロナウイルスの基本情報と、これまでに注目されたいいくつかのトピックを紹介して、いち科学者の立場からなるべく冷静に批評してみたいと思います。

1. コロナウイルスの基礎知識

コロナウイルスはゲノムに一本鎖(+)側RNAを持つRNAウイルスです。ウイルス粒子(ビリオン)は直径100nmの球形で、ウイルスとしては平均的な大きさです。エンベロープ型ウイルスで、宿主細胞由来の脂質二

神奈川県衛生研究所 微生物部

〒253-0087 茅ヶ崎市下町屋1-3-1

重膜をビリオン最外層に纏い、その膜にウイルス由來の外被糖タンパクであるSタンパクがびっしり刺さっています(図1)。電子顕微鏡でビリオンを見るとSタンパクが球を冠状に取り巻いていて、太陽のコロナに見えるためコロナウイルスと命名されています^{1, 2)}。

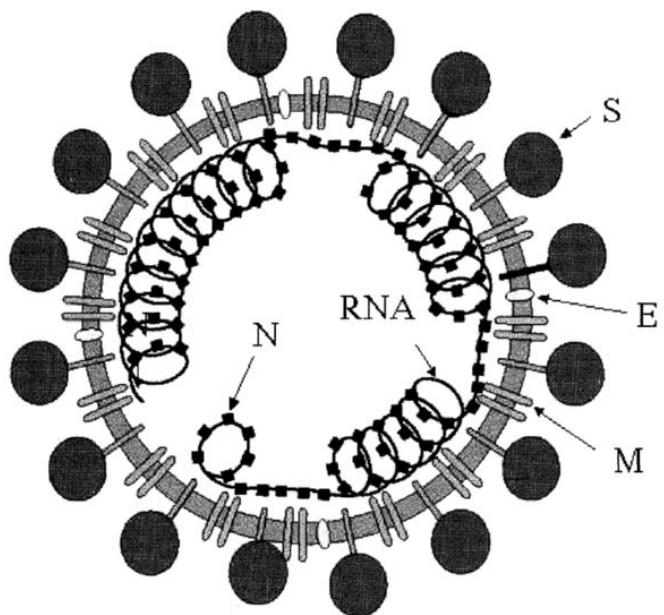


図1 コロナウイルス粒子の模式図

コロナウイルスのエンベロープにはS(spike)蛋白・M(membrane)蛋白・E(envelope)蛋白が存在し、その内部には約30kbの(+)鎖ゲノムRNAとそれに結合するN(nucleocapsid)蛋白が螺旋状の構造をなす。文献2図1より引用。

コロナウイルスの大きな特徴はゲノムの大きさです。ゲノムRNA長は約30000塩基もあり、RNAウイルスとして最長です(ポリオ、ノロは7500、インフルエンザは8分節合計18000)。このゲノム上にRNA依存性RNAポリメラーゼやタンパク切断酵素(プロテアーゼ)、粒子構成タンパク(M, E, N, Sなど)と機能が不明確な小さいタンパク質が複数コードされており、ゲノムから転写されたマイナス鎖RNAを鋳型とした10種類程度の様々な長さのmRNAから翻訳されます³⁾(図2)。

一般にRNAウイルスは複製過程で変異が起きやすいのですが、コロナウイルスの遺伝子産物にはRNAポリメラーゼに校正機能を付与するものがあり、長大なRNAゲノムの複製時にもかなり正確な複製を行うことができます⁴⁾。Sタンパクは感染宿主の表面抗原と特異的に結合し、ウイルス感染過程が開始されます。結合する表面抗原はレセプター(受容体)と呼ばれウイルスによって異なり、感染後の病態を規定する一要素となります。レセプターに結合したウイルスは主に細胞のエンドサイトーシスによって細胞内小胞に取りこまれ、そこで膜融

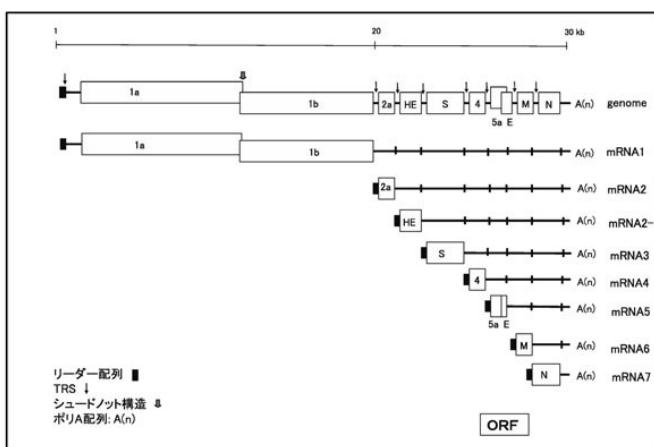


図2 コロナウイルスの遺伝子と、mRNAの種類。文献3図1より引用。

合を起こしてウイルス内部の酵素やRNAゲノムを細胞質内に侵入させ（図3）、複製並びに転写翻訳が行われます。⁵⁾

発現したウイルス蛋白は集合してゲノムRNAを取りこみつつ粒子形成を行い、細胞から出芽して次の標的に感染する過程を繰り返します。増殖過程で細胞の破壊や過剰な免疫反応などが惹起され、宿主の生物学的平衡が壊されることで発病すると考えられます。

獣医領域ではコロナウイルスは重要な疾患であり、ネコやイヌコロナウイルスは死亡率の高い腹膜炎を引き起こしますし、豚コロナは胃腸炎や下痢の原因で産業的に大きい損害をもたらします。マウスコロナは肝炎の原因で伝染性が強く、実験動物施設にとっては発生したら施

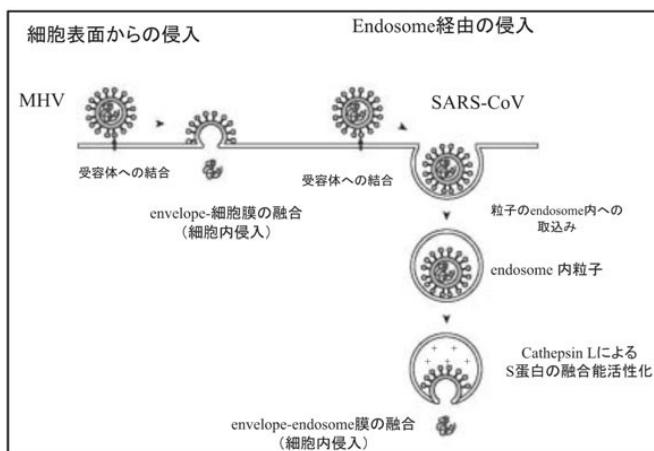


図3 コロナウイルス(マウス肝炎ウイルス：MHVと、SARSコロナウイルス)の細胞侵入経路。

MHVは受容体CEACAM1に結合後、細胞表面から細胞内へと侵入する。一方、SARS-CoVはACE2に結合しendosomeに輸送され、酸性環境下で活性のあるプロテアーゼCathepsinLによりS蛋白の解説及び細胞融合活性が誘導され、endosomeから細胞質内へ侵入する。文献5図2より引用。

設内動物を全処分して完全除染しなければいけない厄介者です。それに対してこれまでヒトコロナは6種類同定されていますが4種類は日常的に感染する風邪の原因ウイルスで、研究されていません。新興感染症である二つはSARS（重症急性呼吸器症候群）ウイルスとMERS（中東呼吸器症候群）ウイルスで、双方致死率の高い重篤な呼吸器疾患を引き起します。しかしSARSは1年あまりの流行後まったく発生がなく、MERSは基本的にラクダからヒトへの一次感染しか起きないので流行が広がらず、どちらも研究が進んでいません。つまりこれまでにコロナウイルスの研究は、大部分が獣医領域で地味に行われていたのが実態でした。

2. 新型コロナウイルスについて

2019年11月頃に中国の湖北省武漢市で発生した原因不明の肺炎の流行は瞬く間に全世界に流行を広げ、2009年の新型インフルエンザ以来のパンデミックとなりました。この病原体が新型コロナウイルスであり、SARSウイルスと近縁で病状も同様のためSARS-CoV-2と命名されました。ちなみにこのウイルスによる疾患はCOVID-19と命名されています。致死率はおよそ5%で、飛沫・接触を主とした感染伝播能も相当に高く、世界的な脅威となっています。6月末までのおよそ半年あまりで全世界の感染者は1000万人、死者は50万人を越えています。感染者の2割が重症化すると言われていますが明らかに年齢によるバイアスがあり、致死率は50代以上から急激に高まり80代では15%に及びます。

SARS-CoV-2のレセプターはACE2と呼ばれる膜酵素で、これが発現している上気道や下気道、血管内皮や消化管など広範な細胞が感染標的となり、せき・肺炎や血栓症・下痢など多様な症状を引き起します。また、ウイルス感染により、過剰な免疫反応が惹起されることでサイトカインストームと呼ばれる抗炎症因子の大量分泌が起きて血栓症などの原因になっているとも考えられています。致死率や伝播能からいってこの感染症が直接的に人類の存続を脅かすことはありませんが、経済的・社会的に人類に従来の行動からの転換を強いており、我々は世界の大きな変革を目の当たりにしていると言えそうです。

3. どこから来たのか？ 人工物なのか？

SARS-CoV-2がどこから来たのかということについては判っていませんし、おそらくこれからも科学的に確定されることはないでしょう。これまでの新興感染症の例と同様に野生動物から人に伝播したという一般的な説を否定する証拠はありません。ゲノム配列の近縁度を元に

した解析からは、SARSウイルス同様にコウモリ由来であることが強く示唆されています⁶⁾。しかし当初発生源とされていた中国武漢市の生鮮市場ではコウモリを扱っていなかったという情報もあり、ヒトに感染するまでにウイルスが経由している他の動物の存在が示唆されていました。3月になり類似のウイルスがセンザンコウに感染していることが見いだされ、有力な候補とされています⁷⁾が、そのウイルスはなおSARS-CoV-2とは遺伝的距離がありますので疑問は残っています。

また、政治的な意図からウイルスの起源については米中の中傷合戦が続いている。お前の研究所から漏れただろう、いやおまえらが持ち込んでばらまいたんだろう、お前らが意図的に作ってたんだろう、と国同士で言い争っています。さらに流行最初期にはウイルスの遺伝子内にエイズウイルス（HIV）の遺伝子配列が入っており、人工ウイルスの証拠であるという論文がインドのグループから投稿されました(<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927871v1>)。この論文は審査前に公表されて世界中のマスコミで報道され、エイズウイルスの発見でノーベル賞を受賞したDr. Luc Montagnierまでが肯定的意見を発したせいで大騒ぎになりました。論文を読めば判ることなのですが、彼らがHIVの配列と指摘しているのはわずか6–7アミノ酸の部位であり、偶然でも十分あり得る上にその配列がタンパク質の機能領域として働いている根拠もありません。単なる偶然をフレーミングして根拠を後付けしていると批判されたこともあり、早々にこの論文は取り下げられました。審査もされていないのでこの論文は無かったことになりました。ちなみにMontagnier博士はノーベル賞受賞後にホメオパシーを肯定したり、ワクチンに否定的な発言をするなどなかなか微妙な方です。ノーベル賞は特定分野の業績に対する栄誉であることに注意しましょう。

4. 閑話

少しここで現在の学術論文の成立について説明しておきます。基本的に自然科学の学術論文は科学者によって執筆されます。論文は学術雑誌に投稿（submit）されたら、まず編集者（Editor）が審査（Peer Review）に回すかを判断します。編集者は商業雑誌であれば研究者ではなく、主として新奇性やインパクトに基づいて論文を取り扱います。審査に回すことにしたら複数（通常2–4名）の審査員（Reviewer）を編集者が選び、審査を依頼します。審査員は論文を理解し評価できると考えられる科学者で、審査は無償ボランティアです。審査で論旨・実験に不備があったり水準に達していないければ不採択（Reject）となりそこで終わり、改善後に掲載可能と

判断されれば修正（Revise）を指示されます。Reviseはしばしば複数回にわたり、基本的には複数審査員が最終的に Reject の判断をしなければ Editor が採択（Accept）を決定し、雑誌に掲載となります。掲載されて初めて、その論文は学術的に存在すると見なされます。

このように論文審査は性善説に基づく美しい科学者間の互助システムとなっているわけですが、この世にブルーオーシャンなんて無いのです。第一発見者が栄誉総取りのWinner-take-allの世界、重要な論文の審査は仁義なき闘闘の場です。Nature, Science, Cellのような上級雑誌の編集者は科学者の生殺与奪権を握っているわけです。投稿された論文によっては、編集者や科学者の人間関係の中で、適切な審査を受けられずに不採択になってしまい、第一発見者の栄誉を横取りされてしまう事例があると耳にします。

そこで最近ネットの利点を活かして発達しているのが、寄託サイトです。皆さんもニュースなどで扱われるmedRxivとかbioRxivという有名詞を見たことはありませんか。これがいわゆる寄託サイトで、xはギリシャ語のカイに見立ててアーカイブ（所蔵庫）と読みます。このサイトは誰もがアクセスでき、所蔵された論文を読んでコメントすることも出来ます。研究者は自分の論文が書き上がったらまずここに寄託し、同時に雑誌に投稿します。するとその時点で発見とその帰属が明らかになりますので、論文の採択時期に関わらず、第一発見者が誰であるかの証拠が記録されることになります。先取権の横取り防止にこれは有効で、設立後一年ほどのサービスですが確かな存在感を發揮しています。しかし大きな弊害も出てきています。それは論文審査前に公開されるので、著者に先行者としてのアドバンテージが減ってしまう点、それとなにより寄託サイトのある論文は審査前なので、信用性は一切担保されていないという点です。これは新型コロナで非常に問題になっていますが、寄託サイトの論文はタダで見られて論文の形をしているので一部のマスコミはセンセーショナルなタイトルに飛びつくんですね。しかしこれらはいわば論文の卵であって、妄想から嘘から重要なから世界を変えるのまで玉石混淆、当然石が大半です。大々的にマスコミに騒がれても、あっさり取り下げられて（Withdrawn）消えてしまう論文も後を絶ちませんが、その顛末までフォローされることなく、報道時点の言説が真実として流通してしまがちです。マスコミが真偽の判断をするのは難しいですから、皆さんは気になる学説があったらまず原典に当たつて自己判断を怠らないようにして下さい。

5. L型・S型など

3月頃に盛んにマスコミで言われていた学説で、SARS-CoV-2にはL型とS型があり、S型の病原性は弱くアジア型、L型は変異して強毒化した株でヨーロッパで流行している、というものがありました。これは中国のグループが中国の雑誌に載せた論文で⁸⁾、かなりもつともらしく広まったのですが論文としてはゲノム解析と疫学データを突き合わせて相関を見ているだけで、たまたまウイルス遺伝子の1カ所がLeucineかSerineかというところが目印になった、という内容です。そのアミノ酸が病原性を規定しているというデータは何も無いので、あくまでマーカーとして使えるかも、というだけのことです。実際にその後欧米の研究者から膨大な遺伝子データに基づく包括的解析が行われて有力紙に掲載されています⁹⁾、それによればウイルス変異株が2系統ではないし、病原性との相関も指摘されていません。状況証拠としてヨーロッパ型とアジア型の株の違いというのは確かにあるようなので、先の論文は否定されたわけではありませんが、重要視するほどの知見ではないというところでは無いかと思われます。

6. 日本の謎？ BCGワクチン？

感染が拡大してくるとヨーロッパや米国と比べて、アジアの人口あたり感染死亡者が明らかに少ないことが話題になり、Japanese Paradoxなどと優越感をくすぐる見出しが報道で躍るようになりました。しかし実際は日本だけが死亡率が低いわけではなく、アジア一帯で欧米と比べて桁が少ない死亡率の国が目立つので、日本独特的衛生行動だのでは説明できないのです。これについて、日本の研究者が謎を解き明かした！などと一部マスコミが歓喜した「論文」が一時話題になりました。しかしこれも寄託サイトにあるもので、正式に受理されていないのです(<https://www.cambridge.org/engage/coe/article-details/5eed5ac5f1b696001869033f>)。概要の記事によると既に日本では類似のS型ウイルスが無症候で流行していて、そのあとK型が大流行した。K型とのウイルス干渉で日本ではインフルが流行しなかった。一方武漢では重症になりやすいG型ウイルスが出てきて、これが世界に広がった。ヨーロッパではS型が先に人知れず流れていたので、その抗体が抗体依存性感染増強(AD E)を引き起こして死者が膨大になった、などということです。これだけ読んでもなんだそれは、という感じだったので上記論文原典にあたったのですが、驚くべきことに報道以上の内容がほぼありませんでした。S型やらG型やらのシーケンスデータも無ければ疫学情報も無い、ウイルス干渉やADEの意味もちゃんと判ってない、学

生が書いたネット小説か、というくらいのストーリーで、それも破綻している。G型がGlobalの略なのは良いとしても、S型は先駆け（最初に出たから）のS、K型は欠ける（インフルの流行を欠けさせたから）のKだそうで、ネーミングは非常に安易です。論文の体をなしていませんので気にする価値はありませんが、世の中どんな論文でも受理する雑誌はあるので、いずれデータベースに入ってしまうとは思います。

こんな論外な説はともかく、BCG接種免疫説は結構興味深いです。これまで世界的に結核ワクチンであるBCGの接種がなされていますが、歴史的にまったく接種していない国、していたけれど中止した国、現状継続している国によってCOVID-19による10万人あたりの死者数が大きく異なるというもので、情報がちょっと古いでですがこのサイトに概要が載っています。

<http://blog.knak.jp/2020/05/covid-19bcg4.html>

- 1) BCG全員注射をやったことのない4か国（死者は極めて多い）
- 2) 現在もBCG注射をしている国は、現在はしていない国境を接する隣国に比し、著しく低い。
- 3) BCG全員注射をやったことのない4か国（160人以上）と、現在もやっている残りの国（5人未満）との差は驚くほど大きい。
- 4) ワクチンのうち、ソ連株、日本株を使う国は死亡率が低い。死亡率が高い国はDenmark株が多い。

といった指摘がなされています。論文としては寄託サイトにいくつか投稿されていますが、東京工業大学の仕事では、日本株(Tokyo172-1)を接種している国では感染者が倍になるのに平均7.2日掛かるのに対して、他の株を使っている国では平均5.5日で、統計的有意差もあったとしています(<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20055251v2>)。また、7月に有力雑誌であるPNASにアメリカのグループの論文が掲載されました¹⁰⁾。論文は採択されるまでに1-3ヶ月は掛かるので、内容的にはこの説の最初期の報道内容が形になつたものに過ぎません。完全に欧米の国だけを対象にした仕事となっており、死亡率が抜群に低い東アジアの国々のデータは全くなく、また日本礼賛の根拠であるワクチン株の違いについての考察もなされていません。しかしそうした不十分なデータを元にしてもBCG接種の有無によるCOVID-19死亡率には明らかな有意差があることを認めています。不満の大きい論文ではありますが、採択の事実は客観的批判に耐える科学的妥当性が認定されたということで、BCG研究を進める意義は確立されたと思われます。BCGに依る抗COVID-19のメカニズムについてはまだ仮説の域を出ませんが、たまたまの交差反

応説（筆者は無理があると考えます）、自然免疫の増強説（COVID-19だけに効く説明が付かない）などが取り沙汰されています。

7. 空気感染？飛沫感染？

基本的にコロナウイルスは飛沫もしくは接触感染であり、SARS-CoV-2についても疫学的データに基づいてその可能性が高いとされ、3密防止等の対策に至ってある程度の効果を上げています。空気感染する疾病は麻疹・水痘（水疱瘡）・結核の3つであり、アウトブレイクが起きると非常にインパクトのある伝播様式になります。麻疹は理論上同じ部屋にいれば空調関係なく感染しうるし、一人の感染者から10–20名に広がります。SARS-CoV-2の伝播は明らかにそれらとは異なると考えられますが、「飛沫感染だから2m離れれば大丈夫」とは言い切れない感染例もあり、「エアロゾル感染」という学術的には無かった造語で説明されたりしています。私見ですが、病原体の感染様式がここまで大量の例で検討されたことはなかったので、飛沫感染が再定義されたという解釈で良いのでは無いかと思っていますし、指摘がなかつただけでインフルエンザでも同様の例はあったと考えます。しかし空気感染（Air-borne）というのは魅惑的な響きがあるらしく、あえて煽りを狙ったのだとは思いますが7月になって「SARS-CoV-2の空気感染：世界は目を背けるな」と題した論文が発表され¹¹⁾、話題になりました。読んでみると3月頃報道されていた、中国におけるレストランのエアコン流による伝播など、やや例外的と思える事象をことさらに扱っている印象があり、結局空調や設備の対処の重要性を説いている論文です。239名もの科学者が賛同して署名したというのが売りですが、実はその科学者の大半が感染症関連ではなく、工学・建築・環境・空調を専門としているということはご存じでしたか。つまり今後の世界的な環境整備への投資を期待しているフシがあり、様々な思惑が込められているように思います。

8. おわりに

全世界の生活を一変させたといつても良い新型コロナウイルス禍。そんな中で無知や誤解によってミスリードされていると思われる話題を主に扱って、なるべくフェアな視点から解説してみました。こうした事象を眺めて印象深いのは、これほどまでの悲劇的な状況でも、いや、だからこそかも知れませんが、この機会に名を上げたり、予算を引き出したり、投資を呼び込んだりしようとする多くの人の企てが蠢（うごめ）いていたことです。見栄えなどかなぐり捨てての、こうした呆れるほどのバイ

タリティを見ていると、人類が滅びることはない妙な安心感を覚えます。しかしそれが良い結果になるかどうかはまた、別の話のようにも思えます。

良き明日を作るために、各々矜持を持って精一杯進んでいきたいです。

References

- 1) Masters, P. S. & Perlman, S.: Coronaviridae. in Fields Virology (eds D. M. Knipe & P. Howley) (Wolters Kluwer, 2013).
- 2) Taguchi, F.: [SARS coronavirus]. Uirusu **53**, 201-209, doi:10.2222/jsv.53.201 (2003).
- 3) Taguchi, F.: [Coronaviruses]. Uirusu **61**, 205-210, doi:10.2222/jsv.61.205 (2011).
- 4) Minskaia, E., Hertzig, T., Gorbatenko, A. E., Campanacci, V., Cambillau, C., Canard, B. et al.: Discovery of an RNA virus 3'->5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis. Proc Natl Acad Sci U S A **103**, 5108-5113, doi:10.1073/pnas.0508200103 (2006).
- 5) Taguchi, F.: [Cell entry mechanism of coronaviruses: implication in their pathogenesis]. Uirusu **56**, 165-171, doi:10.2222/jsv.56.165 (2006).
- 6) Zhang, Y. Z. & Holmes, E. C.: A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. Cell **181**, 223-227, doi:10.1016/j.cell.2020.03.035 (2020).
- 7) Zhang, T., Wu, Q. & Zhang, Z.: Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. Curr Biol **30**, 1346-1351 e1342, doi:10.1016/j.cub.2020.03.022 (2020).
- 8) Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y., Yao, X., Wu, X. et al.: On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. National Science Review **7**, 1012-1023, doi:doi.org/10.1093/nsr/nwaa036 (2020).
- 9) Forster, P., Forster, L., Renfrew, C. & Forster, M.: Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. Proc Natl Acad Sci U S A **117**, 9241-9243, doi:10.1073/pnas.2004999117 (2020).
- 10) Escobar, L. E., Molina-Cruz, A. & Barillas-Mury, C.: BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Proc Natl Acad Sci U S A, doi:10.1073/pnas.2008410117

- (2020).
- 11) Morawska, L. & Cao, J.: Airborne transmission
of SARS-CoV-2: The world should face the
reality. Environ Int 139, 105730,
doi:10.1016/j.envint.2020.105730 (2020).