

【第136回生涯教育講座】

新型コロナウイルス感染症の現況

おか だ しゅん べい いい ざさ ひさし アフィファ ファティマ アザーラ
岡 田 俊 平 飯 笹 久 Afifah Fatimah Azzahra
モサマツ マムダ カトゥン ティン ミヤツト モイ よし やま ひろ のり
Mosammat Mahmuda Khatun Thin Myat Moe 吉 山 裕 規

キーワード：新型コロナウイルス，感染状況，抗ウイルス剤，ワクチン

はじめに

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の原因である Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS CoV-2)は2019年11月に中国湖北省武漢近郊において発生が確認された。その後，SARS CoV-2 の感染は世界中に拡散し，2023年2月までに全世界で6億8百万人が感染し，690万人が亡くなった。一方，日本ではワクチンを3回以上接種した者が7割に到達し，オミクロン株の流行が主流になり，重症化率が低下した。このため，医療体制の急激な崩壊も避けられるという見込みになり，新しい変異株の流行に気をつけながら，社会活動を再開する状況になった。世界的な流行も終結し始め，ジョンズホプキンス大のCOVID-19 Dashboardも，2023年3月10日以降のデータ更新を中止した。そして，新型コロナウイルス感染症は5月8日に「2類相当」から季節性インフルエンザと同じ「5類」へ移行することになった。

現在流行中のオミクロン株は，病原性は少し弱くなったが，伝播性はむしろ増しており，まだま

だ油断はできないと考える。ワクチンの改良に加え，ハイリスク者の予防接種も継続する必要がある。COVID-19流行以前の社会活動に戻るためには，異なる作用機序を持つ多種類の抗ウイルス薬を揃える必要がある。

1. 新型コロナウイルスとは

自然開発が原因で野生動物からヒトに伝播し，社会的交流の活発化がヒトーヒトの流行を拡大するという，人獣共通感染症の流行が近年認められるようになった。2002年から2003年にかけて東南アジアで発生した重症急性呼吸器症候群(SARS-CoV-1 感染症)が流行した。続いて，2012年に中東，そして2015年に韓国で，中東呼吸器症候群(MERS-CoV 感染症)が流行した。さらに，2019年からSARS-CoV-2 感染症が世界中で大流行した。2023年になり世界的な流行は低下傾向にあるとはいえ，COVID-19患者の治療に使用できる抗ウイルス剤は不十分で，相変わらず大変注意すべき感染症である。

1) ヒトコロナウイルス

コロナウイルスは，ヒト，コウモリ，ジャコウネコ，タヌキ，マカク，フェレット，ブタ，ヒマラヤハクビシン，家畜，鳥，マウスなどの幅広い

Hironori YOSHIYAMA et al.

島根大学医学部微生物学講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部微生物学講座

表1. コロナウイルス科

属	宿主	種	レセプター
α	ヒト	HCoV-229E (ヒトコロナウイルス229E)	Aminopeptidase N
α	ヒト	HCoV-NL63 (ヒトコロナウイルスNL63)	アンギオテンシン変換酵素2 (ACE2)
β	ヒト	HCoV-HKU1 (ヒトコロナウイルスHKU1)	9-O-acetyl sialic acid
β	ヒト	HCoV-OC43 (ヒトコロナウイルスOC43)	9-O-acetyl sialic acid
β	ヒト、コウモリ	SARS*-CoV-1	ACE2
β	ヒト、コウモリ ラクダ	MERS*-CoV	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)
β	ヒト、コウモリ	SARS-CoV-2	ACE2

* SARS : Severe acute respiratory syndrome (重症急性呼吸器症候群)
MERS : Middle East respiratory syndrome (中東呼吸器症候群)

動物種に感染する¹⁾。コロナウイルス感染症は、主に呼吸器、中枢神経、腸、および肝臓を障害する。コロナウイルスはRNAウイルスの中で最大のゲノムサイズを持ち、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタコロナウイルスの4つの属に分けられる。これまでは、ヒトコロナウイルスは軽い上気道症状を伴う感冒（かぜ）の原因の10~15%を占

めるウイルスとして、HCoV-229EやHCoV-OC43などが知られていた。SARSやMERSウイルスの出現により、現在までに、ヒトに感染するコロナウイルスは7種類見つかっている²⁾（表1）。

SARS-CoV-1は、病原性が高く、高熱、筋肉痛、呼吸困難、リンパ球減少症、肺炎などのインフルエンザ様症状を示し、致死率は約10%の、感

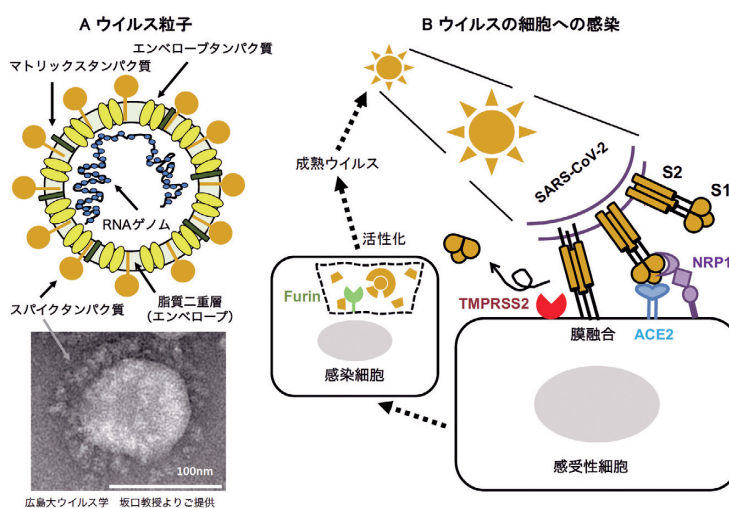


図1 新型コロナウイルス粒子と細胞への感染

A : ウイルス粒子の模式図(上)と電子顕微鏡写真(下), B : SARS-CoV-2の細胞への感染時のエンベロープと細胞膜の融合の分子機構

耳鼻咽喉科・頸椎部外科93, 102-107, 2021を改編

染症法の2類感染症である。29か国の8,000人以上に感染したが、その後発生はなくなり、2003年7月5日にWHOは終息宣言を出した³⁾。

MERS-CoVは、2012年に肺炎で入院したサウジアラビアの男性の喀痰サンプルから同定された⁴⁾。ヒトへの感染源としてラクダが特定された。MERS-CoV患者の致死率は約35%と高く、2012年から2017年の間に、世界の27か国で2,494の感染例が確認され、少なくとも858人が死亡した⁵⁾。

SARS-CoV-2は、動物コロナウイルスがヒトへ侵入した3つ目の例で、2019年12月に発見された⁶⁾。初発は上気道感染症を呈する原因不明の肺炎(COVID-19)であった。これまで多くの健康被害と経済危機もたらした。

2) SARS-CoV-2の構造と細胞レベルの感染

SARS-CoV-2は約30キロ塩基長の1本のプラス鎖RNAをゲノムに持つニドウイルス目コロナウイルス科に属する。特徴ある王冠様スパイクを持つエンベロープに包まれたウイルス粒子は、大きさが約100nmである(図1A)⁷⁾。コロナウイルスの名前は、この特徴ある形が太陽のCoronaに似ていることに、由来する。

SARS-CoV-2の感染は、ウイルスエンベロープ上に突き出したスパイクタンパク質が最初に使われる。スパイクタンパク質は、細胞受容体ACE2と結合するN末端のS1サブユニットと、膜融合マシンを含むC末端のS2サブユニットからなり、全体で3量体構造を形成する(図1B)⁸⁾。

新しいウイルス粒子の産生時では、ゴルジ装置を通過する際にエンドソームタンパク質分解酵素であるFurinがスパイクタンパク質のC末端部分を切断し活性化する。これにより露出したウイルスのスパイクタンパク質のC末端部分に、細

胞表面の補助受容体NRP1(Neuropirin 1)が結合し、ウイルス粒子を細胞に引き寄せる⁹⁾。そのおかげで、数が少ない、真の受容体であるACE2(Angiotensin converting enzyme 2)に、スパイクタンパク質は効率よく結合できる。次に、TMPRSS2(Transmembrane protease serine 2)やCathepsinなどの細胞表面にあるタンパク質分解酵素がスパイクタンパク質を切断活性化する。その結果、スパイクタンパク質の内部に隠れていたS2ドメインが露出し、ウイルス外膜と細胞膜の融合が起こる(図1B)。

ナファモスタットはTMPRSS2活性を阻害し、SARS-CoV-2の感染を阻止することが実験で証明された¹⁰⁾。しかし、患者ではあまり効果がなかったことより、複数のプロテアーゼがS1サブユニットを切断することがわかった。

3) SARS-CoV-2の生活環

スパイクタンパク質が宿主細胞のACE2受容体に結合すると、エンベロープは脱落し、SARS-CoV-2は細胞に侵入する。そして、ウイルスゲノムRNAは細胞質に侵入し、ウイルスは増殖を開始する(図2)¹¹⁾。

始めにORF1aおよびORF1b RNAがゲノムRNAから作成され、それぞれpp1aおよびpp1abタンパク質に翻訳される。これらの一次ウイルスポリタンパク質はウイルスのパピイン様プロテアーゼ(PLpro: Nsp3)と3C様プロテアーゼ(3CLpro, Nsp5)によって自己切断され、合計16個の非構造タンパク質を形成する。RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp: Nsp12)、ヘリカーゼ(Nsp13)、エキソリボヌクレアーゼ(Nsp14)、RNAメチル化酵素(nsp14, 16)は、ウイルスが小胞体で形成するDouble-membrane

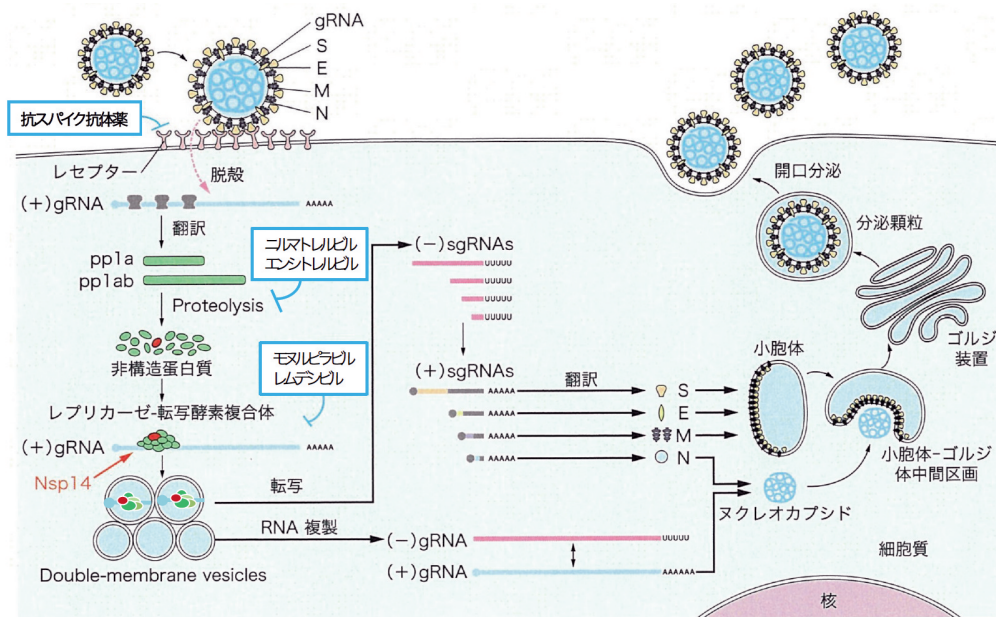


図2 コロナウイルスの生活環と抗ウイルス薬の作用点

SARS-CoV-2は受容体に結合後、エンベロープを脱いで、一本の(+)鎖ゲノムRNAが細胞質に入る。ゲノムRNAのORF1aおよびORF1b RNAは、それぞれpp1aおよびpp1abタンパク質に翻訳される。それぞれがメインプロテアーゼ(3CPL)によって切断され、16個の非構造タンパク質になる。一部の非構造タンパク質は、小胞体からDoublemembrane vesicle(DMV)を形成する。また、一部の非構造タンパク質はレプリカゼ転写複合体(RNA依存性RNAポリメラーゼ：RdRp)を形成し、DMVを転写/複製の場とする。ここで(+)鎖ゲノムRNAを鋳型として新しいウイルス粒子の(+)鎖ゲノムRNAが複製される。同時に、様々なサイズのサブゲノムRNAも転写され、ウイルス粒子の構造タンパク質(S：スパイクタンパク質、E：エンベロープタンパク質、M：膜タンパク質、N：ヌクレオカプシドタンパク質)も翻訳される。スパイク、エンベロープ、膜タンパク質が小胞体に入り、ヌクレオカプシドタンパク質が(+)鎖ゲノムRNAと融合して、核タンパク質複合体になる。それらは、小胞体-ゴルジ体中間区間で完全なウイルス粒子となり、ゴルジ装置と小胞体を通して細胞外領域に分泌・排出される。

耳鼻咽喉科・頸椎部外科93, 102-107, 2021を改変

vesicles (DMV) において複製/転写複合体を形成し、(+)鎖ゲノムRNAをテンプレートとして(-)鎖ゲノムRNAの複製とサブゲノムRNAの転写を開始する。DMVにおける複製プロセスで生成された(+)鎖ゲノムRNAは、新しいウイルス粒子のゲノムになる。転写により生成されたサブゲノムRNAからはウイルス粒子の構造タンパク質が翻訳される。作られたスパイク、エンベロープ、膜タンパク質は小胞体に入り、ヌクレオカプシドタンパク質が(+)鎖ゲノムRNAと結合して、核タンパク質複合体になる。それらは、

小胞体-ゴルジ装置コンパートメントでエンベロープに覆われ、次に、ウイルスSタンパク質が、ゴルジ体でグリコシル化および切断されて成熟した後、完全ウイルス粒子として細胞外に排出される。

ウイルスのNsp14タンパク質はエンドヌクレアーゼ活性を持っており、校正酵素として、RNAポリメラーゼ(Nsp12)の活性を助ける¹²⁾。Nsp14の働きにより、約30キロ塩基からなるSARS-CoV-2ゲノムは1分子あたり計算上1年間でわずか24個の塩基置換しか起こさない。校正

表2. 公的接種で使用されている新型コロナウイルスワクチン(2023年3月)

商品名	社名	種類	初回接種 (1・2回目)	追加接種	2価ワクチン
コミナティ	ファイザー ビオンテック	mRNA	生後6ヶ月以上	5歳以上	12歳以上
スパイクバックス	モデルナ	mRNA	12歳以上	12歳以上	12歳以上
ヌバキソビッド	ノババックス 武田薬品	組換えタンパク	12歳以上	18歳以上	-

2つのアデノウイルスベクターワクチンも承認されている（任意接種に使用）
英アストラゼネカの「バキセブリア」、ヤンセンファーマの「ジェコピデン」

酵素を持たない他の RNA ウイルスに比べ、新型コロナウイルスの変異（進化速度）は早くない¹⁰⁾。ところが、感染細胞内で多くの子孫ウイルスを作り、個体の体内で素早く感染拡大するとともに、次々と新しい個体にも感染を広げるため、圧倒的に高い複製頻度により、SARS-CoV-2 は様々な変異ウイルスを生じる。

4) 日本における SARS-CoV-2 の感染状況

日本は新型コロナウイルス感染症の拡大を抑制する必要性と、経済を支え、社会とのつながりを維持する必要性とのバランスを取ることに努めてきた。感染症法上2類相当に指定し、3密回避などの行動様式の啓蒙と、医療政策により医療崩壊を防いだ。ワクチン事業が比較的うまく行われた

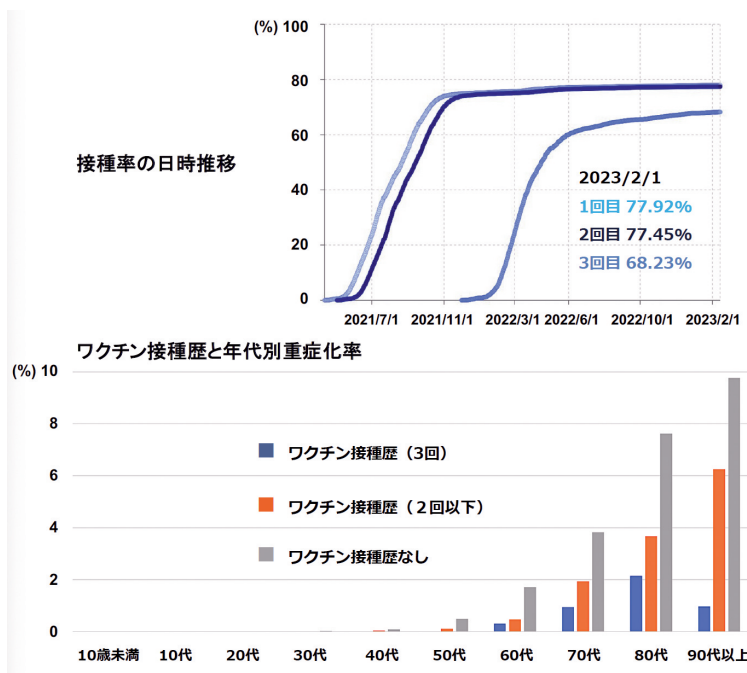


図3 日本の新型コロナウイルスワクチン接種状況
新型コロナウイルス感染症(COVID-19) 診療の手引き・第8.1版より

ことが、感染拡大防止に最も有効であったと考えられる。日本の公的接種(表2)では、ファイザー・ビオンテック社とモデルナ社の mRNA ワクチンと、ノババックス社が開発した組換えタンパクワクチンが主に使用された。また、厚労省は、アデノウイルスワクチン(アストラゼネカ社、ジョンソン・エンド・ジョンソン社)の使用を任意接種として許可したが、公的補助の対象とはしなかった。

2023年2月までに、国民の約70%がワクチンを少なくとも3回接種し終えている(図3上)。ワクチンを3回接種することは大変有意義で、90代の重症化率が、ワクチン未接種の10%程度から、3回接種を終了すると1%以下にまで低下した(図3下)。ワクチンの接種率が高くなり、若年者を中心に自然感染-回復者が増加したことで基礎的な免疫を持つ集団が増加した。加えて、第6波以降はオミクロン株が流行株として定着した(図

4)。オミクロン株は TEMPRSS 2 (図1参照)の助けを必要とせずエンドサイトーシス経路で感染するため、上気道粘膜細胞に感染し、肺の細気管支上皮細胞には感染しにくい¹³⁾。つまり、流行しやすいが重症化しにくい。

世界的に新しい変異株の流行の兆しがなく、医療の対応能力も向上したこと、国産ワクチンの供給に目処がたったこと、それらのことを総合的に判断して、社会生活をできるだけ正常化するという方針になったと考える。しかし、流行するのが重症化率が低いオミクロン株であっても、図4下に認められるように、感染者数が増加すると死亡者数も増加する。これからも感染拡大防止に注意し続けなければならない。

5) 抗ウイルス薬

COVID-19による重症化や死亡を防ぐためには、ワクチン接種が依然として最も効果的な方法であ

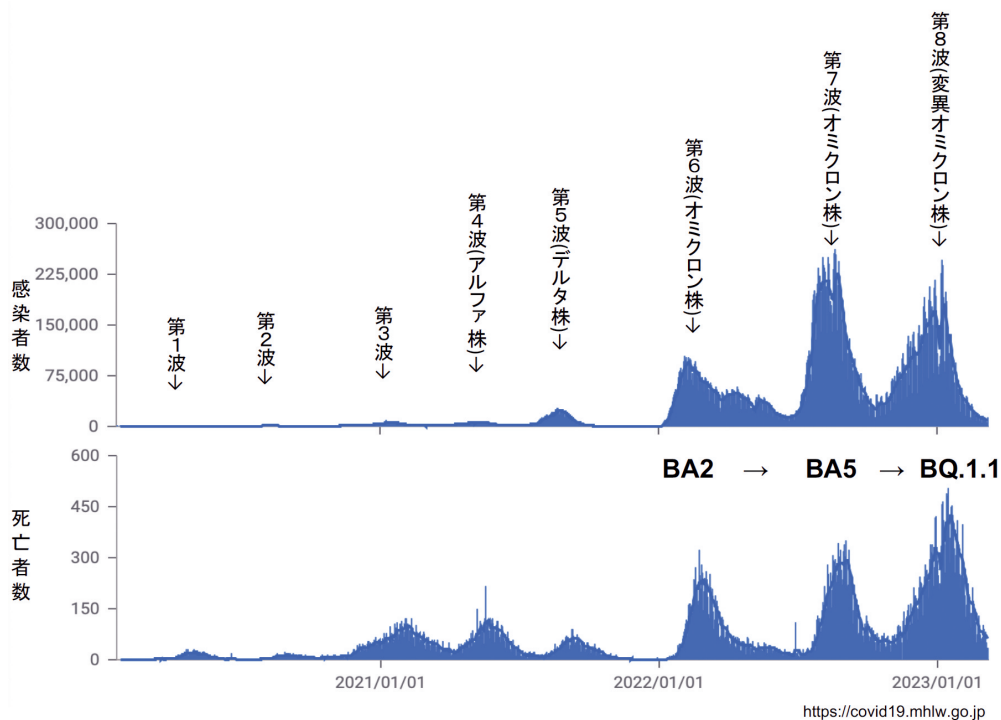


図4 日本の感染者数・死亡者数の推移(2023.3.5)

る。しかし、ワクチンだけでは新しい変異株の流行や、感染個体内でのウイルスの急激な増殖を抑制するには不十分であるため、抗ウイルス剤の開発が不可欠である。ここでは、軽・中等症COVID-19の、抗ウイルス薬について概説する。免疫の暴走を止めることが優先される重症COVID-19の治療については他に委ねる。また、スパイクタンパク質の特定の部分に結合し、ウイルスの細胞内侵入を防ぐ抗スパイク抗体薬についても触れない。

2023年3月の時点で、日本で使用が承認されている抗ウイルス薬は、3CLプロテアーゼ (Nsp5) 阻害剤2つとRNA依存性RNAポリメラーゼ (RdRp) (Nsp12) 阻害剤2つの、合計4剤である (図5)。

1. レムデシビル (ベクルリー®) : もともとはエボラウイルス病を治療するために開発された

薬で、米国、欧州連合を含むいくつかの国で緊急使用が承認されている。日本では2020年5月に使用が認められた。静脈内投与方法で使用される。核酸類似体であり、ウイルスの複製を阻害するため、病気の重症度を下げ、症状の持続期間を短縮できる。

2. モルヌピラビル (ラゲブリオ®) : 経口抗ウイルス薬で、2021年11月に英国で緊急使用許可を取得し、日本でも同時期に承認された。モルヌピラビルも核酸類似体であり、複製中にウイルスゲノムにエラーを導入する。これにより、増殖できないウイルス粒子が生成される。

3. ニルマトレルビル/リトナビル (パキロビッドパック®) : ウイルスの複製に重要な3CLプロテアーゼを阻害するニルマトレルビルと、ヒト免疫不全ウイルスのプロテアーゼを阻害するリトナビルの2つの抗ウイルス薬を組み合わせたもので、2021年11月に米国で緊急使用許可を

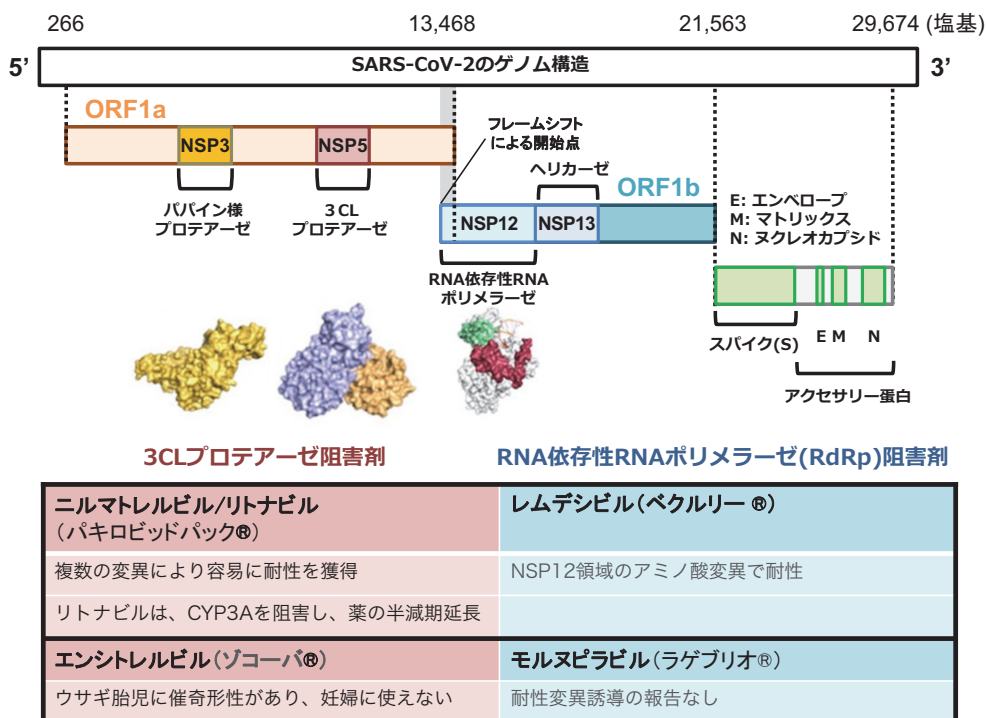


図5 新型コロナウイルスのゲノム構造、増殖に働く酵素、および阻害剤

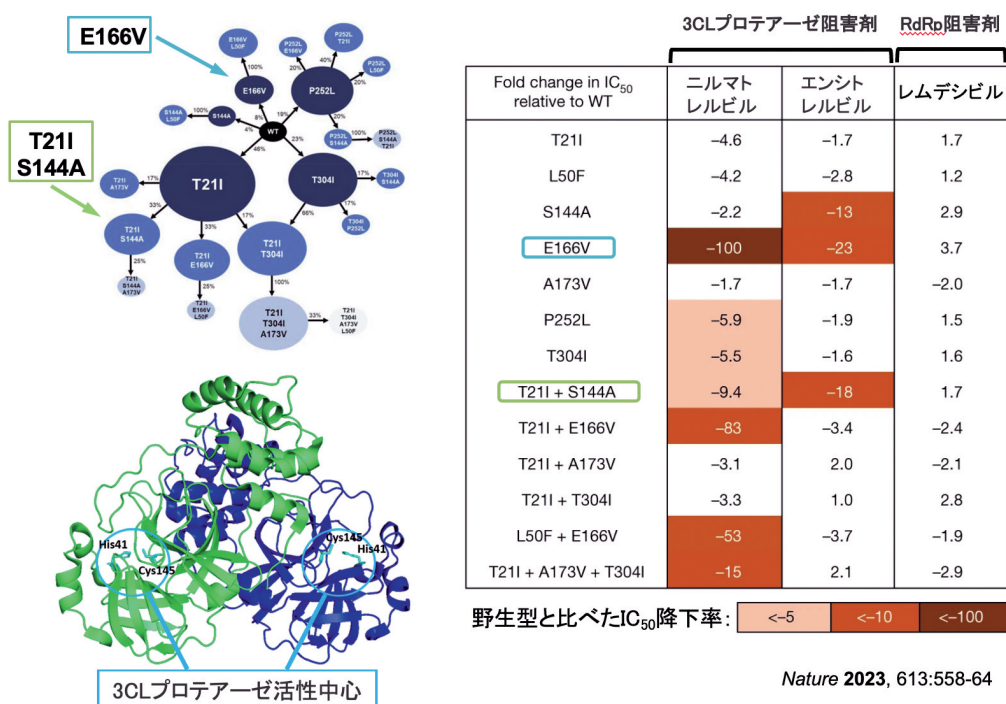


図6 ニルマトレルビル耐性ウイルスで認められた3CLプロテアーゼアミノ酸の変異

受けた。リトナビルは SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス活性を示しておらず、ニルマトレルビルが CYP3A によって代謝されることを阻害し、血漿中濃度を増加させる。

4. エンシトレルビル (ゾコーバ®) : SARS-CoV-2 の 3CL プロテアーゼを阻害する。SARS-CoV-2 の感染早期から使用できる国産の経口薬として、2022年11月に日本で緊急承認された。

現在使用されている抗ウイルス剤は 3CL プロテアーゼ (nsp5) と RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (nsp12) の阻害剤に限られている。ウイルスの増殖を強力に防御するには、もっと多くの異なる作用点に対する薬剤を開発する必要がある。このことは、直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) の開発により治療効果が大幅に向上した C 型肝炎ウイルスの防御の経験からも裏付けられる¹⁴⁾。

同様に、抗レトロウイルス薬併用療法の導入と進歩も、ヒト免疫不全ウイルス感染者の生存率を向上させた。

最近の研究により、3CL プロテアーゼ阻害薬のニルマトレルビルに対する耐性ウイルスが試験管内で容易に誘導できることが示された (図6)¹⁵⁾。しかも、ニルマトレルビル耐性ウイルスの中には、同じ 3CL プロテアーゼ阻害薬であるエンシトレルビルに対しても既に耐性を獲得しているものがあつた。しかし、幸いなことに、3CL プロテアーゼ阻害薬に耐性を示した E166V や T21I+S144A などの変異ウイルスも、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤のレムデシビルに対しては感受性を示した (図6)。したがって、SARS-CoV-2 のライフサイクルにおける異なるターゲットを持つ抗ウイルス剤の開発と併用療法が、ウイルス量を減少させ、重症化を防いで、COVID-19 を克服するためには必須である。

終わりに

コロナウイルスは、地球上の人間やさまざまな動物種に何百年もの間存在してきた。それぞれ2002年, 2012年, 2019年に発見された, SARS-CoV-1, MERS-CoV, および SARS-CoV-2 は, いずれも人獣共通感染症コロナウイルス病の原因である⁸⁾。SARS-CoV-1 も SARS-CoV-2 も ACE2 を受容体を使う。そして, SARS-CoV-2 は NRP1 を補助受容体を使うという更なる進化を遂げた⁹⁾。これにより, 発現が決して高くはない ACE2 に効率よく結合できる様になり, SARS-CoV-2 は SARS-CoV-1 よりも感染力を強めた。一方で, SARS-CoV-2 は SARS-CoV-1 よりも病原性を弱めて, ウイルスを排出する無症候期間が長くなった。オミクロン株が流行の主流になったこと理由は, TMPRSS2 を使用しない感染経路を使用し, 感染拡大しやすくなったことが大きい¹³⁾。そしてまた, オミクロン株はデルタ株に比べてヒトに重篤な症状を起こしにくくなった。現状をまとめると, 次のことに注意しなけれ

ばならない。

1. 現状は, 病原性が低く, ヒトに伝播しやすいオミクロン株が選択されただけである。
2. 病原性の高い変異株が流行する可能性があり, 監視がかかせない。
3. ヒトを含まない動物間の感染サイクルで変異し, 新たな病原性を獲得する可能性もある。
4. 複数の異なる作用機序の抗ウイルス薬を開発できれば, 脅威は少なくなる。
5. ワクチンの接種と開発は継続する必要がある。
6. 感染予防対策を行わなくて済む状況にはまだ到達していない。一方で, 社会活動の活性化と折り合いをつける必要を理解しなければならない。

我々は, SARS-CoV-2 は人獣共通感染症として, ヒトの間で大流行を起こす可能性が常にあることを念頭に置き, このウイルスと上手に付き合い合っていかなければならない。

利益相反 なし

文 献

- 1) Xu J et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses* 12: 244, 2020
- 2) Zeng Z-Q et al. Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC 43, 229 E, NL 63, and HKU 1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37: 363-369, 2018
- 3) Rabenau HF et al. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol* 194: 1-6, 2005
- 4) Ramadan N et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): A review. *Germes* 9: 35-42, 2019
- 5) De Wit E, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging Coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 14: 523-534, 2016
- 6) Zhu N, et al : A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382: 727-733, 2020
- 7) 吉山裕規他: 新型コロナウイルスの特徴, 感染様式. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 93: 102-107, 2021
- 8) Benton DJ, et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature* 588: 327-330, 2020

- 9) Daly JL, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science* 370 : 861-865, 2020
- 10) Yamamoto M, et al. The anticoagulant Nafamostat potently inhibits SARS-CoV-2 S protein-mediated fusion in a cell fusion assay system and viral infection in vitro in a cell-type-dependent manner. *Viruses* 12: 629, 2020
- 11) 宮沢孝幸他：新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の比較ウイルス学と比較ゲノム解析, *実験医学* 38 : 1338-1347, 2020
- 12) Eckerle LD, et al. Infidelity of SARS-CoV Nsp 14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing. *PLoS Pathog* 6: e1000896, 2010
- 13) Meng B, et al. Altered TMPRSS 2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature* 603: 706-714, 2022
- 14) Holmes JA, Rutledge SM, Chung RT. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C. *Lancet* 393: 1392-1394, 2019
- 15) Iketani S, et al. Multiple pathways for SARS-CoV-2 resistance to nirmatrelvir. *Nature* 2023, 613: 558-64, 2022