

## 35. 新型コロナウイルス変異株の早期捕捉と性状解析

東京大学医科学研究所 教授 佐藤 佳

### 概要

リスクの高い新型コロナウイルス変異株は、これからも出現が続くことが想定される。特に今後は、ワクチンによって感染予防ができない株が出現する可能性が高まっており、再感染や後遺症のリスクが高まりつつある状況にあると言える。新型コロナウイルス変異株の性状を迅速に理解し、科学に基づく知見をリアルタイムに社会に発信するためには、

- ①その伝播力（実行再生産数）の推定
- ②ウイルス学実験による病原性、免疫逃避力、感染力の評価
- ③ウイルス学的性状を規定する構造学的理解

を、その変異株の流行拡大前に完遂することが必須である。本課題では、研究協力者たちとの相互補完的な学際共同研究の実施、すなわち代表研究者・佐藤が主宰する研究コンソーシアム「The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan)」の研究を推進することで、現実に出現が続いたさまざまな新型コロナウイルス変異株のウイルス学的性状を解明し、科学に基づいた情報を社会に提供することで、基礎研究の見地から社会に広く貢献した。

### 背景および目的

2019年末に出現した新型コロナウイルス SARS-CoV-2 は、世界で流行を拡大する中でさまざまな変異を獲得し、人類にとっての脅威となり続けている。出現が続く新たな変異株を早期に捕捉し、そのウイルス学的な性状を迅速に解明し、科学に基づく知見を広く社会に還元することを目的として、代表研究者・佐藤は、国内の若手研究者有志が参画する研究コンソーシアム「The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan)」を2021年1月に発足した。

2021年末に出現したオミクロン株は、その出現以降、派生した変異株が断続的に出現し、世界を席卷し続けている。G2P-Japan は、出現が続く新型コロナウイルス変異株の性状を迅速に解析することで、オミクロン BA.1 株 (Suzuki et al, Nature, 2022; Meng et al, Nature, 2022) , BA.2 株 (Yamasoba et al, Cell, 2022) , BA.5 株 (Kimura et al, Cell, 2022) , BA.2.75 株 (Saito et al, Cell Host Microbe, 2022) の性状を、流行拡大の前に解明・公表することで、科学に基づく情報を社会に提供し続けてきた。

ワクチン接種が進んでいる中にもかかわらず、新たな変異株が出現し続け、流行規模を拡大し続ける要因として、新たな変異株が獲得したスパイクタンパク質の変異による高い免疫逃避力が挙げられる。また、スパイクタンパク質の変異は、免疫逃避のみならず、ウイルスの病原性にも影響を与える。実際に、申請者らによる先行研究によって、BA.2 から派生した BA.5 (Kimura et al, Cell, 2022) や BA.2.75 (Saito et al, Cell Host and Microbe, 2022) は、親株である BA.2 よりも免疫逃避力を向上させただけでなく、ハムスターを用いた際の病原性も向上していることが明らかとなっている。そして、協同研究者・橋口との共同研究によって、BA.5 および BA.2.75 のスパイクタンパク質が獲得した変異が、その構造にどのように影響を与え、免疫逃避や病原性に影響を与えたのかを明らかにしてきた (Kimura et al, Cell, 2022; Saito et al, Cell Host and Microbe, 2022)。

リスクの高い新型コロナウイルス変異株は、これからも出現が続くことが想定される。特に今後は、ワクチンによって感染予防ができない株が出現する可能性がきわめて高まっており、再感染や後遺症のリスクが高まりつつある状況にあると言える。他方、新型コロナウイルス変異株の研究を継続する公的研究費が公募されていない状況にあり、現状のままでは、これまでに申請者が実施してきたような新型コロナウイルス変異株の研究を継続できない状況にある。

以上のような背景をふまえ、本研究課題では、①リスクの高い新型コロナウイルス変異株の迅速な捕捉；②ウイルス学実験による変異株の性状解明；③構造生物学解析による変異株の性状の理解、を目的とした研究を実施した。

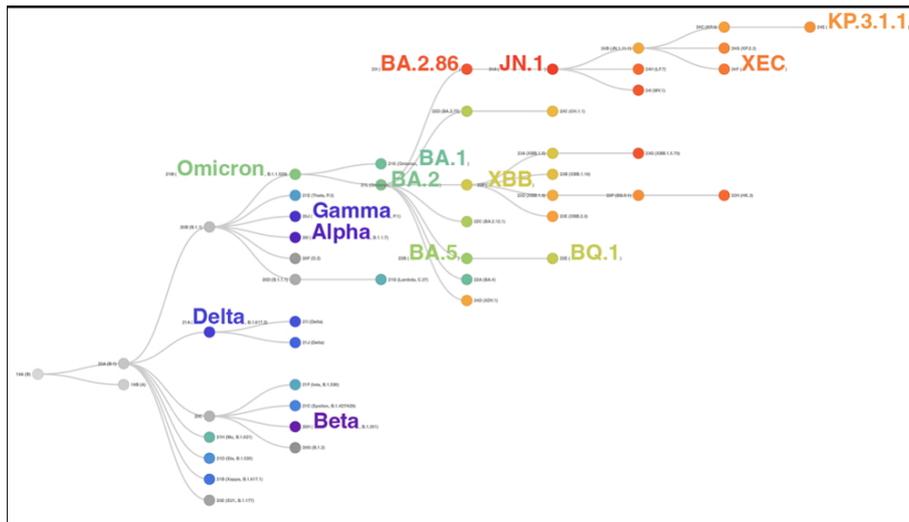


図 1. 新型コロナウイルス変異株の進化  
出現が続く新型コロナウイルスの系統関係。

## 成果

### 計画 1：リスクの高い新型コロナウイルス変異株の迅速な捕捉（伊東）

公共データベース GISAID に登録された、国、採取日の情報が紐づいたウイルスゲノム配列情報を基に、世界各国で流行する変異株の情報をバイオインフォマティクス解析し、それまでに主流であった株よりも実行再生産数が高い変異株の出現をリアルタイムにモニタリングした。そして、その出現が検出された場合、以下②③の研究を迅速に開始するというスキームで研究を実施した。

### 計画 2：ウイルス学実験による変異株の性状解明（佐藤）

当該変異株のスパイクタンパク質発現プラスミドを作製する。トランスフェクション実験によってスパイクタンパク質の融合力を評価した。また、当該変異株のシュードウイルスを作出し、感染回復者あるいはワクチン接種者の血清、治療抗体を用いた中和試験を行う。これにより、当該変異株の免疫逃避力を評価した。さらに、当該変異株を CPER 法 (Torii et al, Cell Reports, 2021) によって人工合成し、当該変異株に対する治療薬の効果を評価した。そして、ハムスターを用いた感染実験を実施することにより、その病原性を評価した。なお、病原性は、体重測定、呼吸機能 (Penh, Rpef, SpO2 など) 測定によって定量的に評価した。さらに、組織解析 (HE 染色、ウイルス N タンパク質の免疫組織化学解析) により、肺の炎症度やウイルス増殖の程度を定量的に評価した。

### 計画 3：構造生物学解析による変異株の性状の理解（橋口）

当該変異株のスパイクタンパク質発現プラスミド、あるいは、その受容体結合ドメイン発現プラスミドを作製し、組換えタンパク質を得た。それを X 線結晶構造解析、あるいは、クライオ電子顕微鏡解析に供することにより、その構造を解明し、当該変異株の変異が、どのようにして免疫抵抗性や病原性を変化させているのかを理解を進めた。

## 結果および考察

本課題では特に、課題進行中に出現した、**EG.5.1 株 (Kaku et al., Lancet Infectious Diseases, 2023)**、**HK.3 株 (Kosugi et al., Lancet Microbe, 2023)**、**BA.2.86 株 (Uriu et al., Lancet Infectious Diseases, 2023; Tamura et al., Cell Host and Microbe, 2024)**、**XBB.1.5 株 (Tamura et al., Nature Communications, 2024)**、**JN.1 株 (Kaku et al., Lancet Infectious Diseases, 2024)**、のウイルス学的性状を解明した。

特に、計画 1 において、これらの変異株の出現と流行を、世界に先駆けて補足した。

次に、計画 2 において、これらの変異株のウイルス学的性状を実験的に解明した。特に、これらの変異株は、事前の想定通り、出現前に流行していた変異株の感染によって獲得した液性免疫（中和抗体）から逃避するという特徴を持っていることを解明した。

そして、特に、BA.2.86 株と XBB.1.5 株については、そのスパイクタンパク質の構造解析（計画 3）を実施することによって、免疫逃避や流行拡大がどのようにして引き起こされるのかを構造学的に理解を試みた。

さらに、本課題では、2023 年秋冬に導入された XBB.1.5 対応ワクチンによって誘導された中和抗体の活性と交叉性も評価した (**Kosugi et al., Lancet Infectious Diseases, 2023**)。

以上の結果より、新型コロナウイルスの進化は現在も継続していること、そしてそれは、免疫逃避を繰り返すことによって達成されていることが明らかとなった。

これからも、新型コロナウイルスは、さまざまな変異を獲得し、断続的に流行を続け、進化を続けるものと考えられる。不測の事態に備えるためにも、そして、「次のパンデミック」に備えるためにも、このような研究活動は継続されるべきであり、それを支援する体制が持続することを切に希望する。

(完)

## 発表論文

- 1) Yu Kaku ‡, Yusuke Kosugi ‡, Keiya Uriu ‡, Jumpei Ito ‡, Alfredo A. Hinay Jr., Jin Kuramochi, Kenji Sadamasu, Kazuhisa Yoshimura, Hiroyuki Asakura, Mami Nagashima, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium & Kei Sato\*. Antiviral efficacy of the SARS-CoV-2 XBB breakthrough infection sera against Omicron subvariants including EG.5. **Lancet Infectious Diseases** 23(10):e395-e396, 2023. ‡ Equal contribution; \*Corresponding author.
- 2) Yusuke Kosugi ‡, Arnon Plianchaisuk ‡, Olivia Putri ‡, Keiya Uriu, Yu Kaku, Alfredo A. Hinay Jr., Luo Chen, Jin Kuramochi, Kenji Sadamasu, Kazuhisa Yoshimura, Hiroyuki Asakura, Mami Nagashima, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Jumpei Ito & Kei Sato\*. Characteristics of the SARS-CoV-2 omicron HK.3 variant harboring the FLip substitution. **Lancet Microbe** 5(4):e313, 2024. ‡ Equal contribution; \*Corresponding author.
- 3) Keiya Uriu ‡, Jumpei Ito ‡, Yusuke Kosugi, Yuri L. Tanaka, Yuka Mugita, Ziyi Guo, Alfredo A. Hinay Jr., Olivia Putri, Yoonjin Kim, Ryo Shimizu, Mst Monira Begum, Michael Jonathan, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Akatsuki Saito, Terumasa Ikeda & Kei Sato\*. Transmissibility, infectivity, and immune evasion of the SARS-CoV-2 BA.2.86 variant. **Lancet Infectious Diseases** 23(11):e460-e461, 2023. ‡ Equal contribution; \*Corresponding author.

- 4) Tomokazu Tamura ‡, Keita Mizuma ‡, Hesham Nasser ‡, Sayaka Deguchi ‡, Miguel Padilla-Blanco ‡, Yoshitaka Oda ‡, Keiya Uriu ‡, Jarel Elgin M. Tolentino ‡, Shuhei Tsujino, Rigel Suzuki Isshu Kojima, Naganori Nao, Ryo Shimizu, Lei Wang, Masumi Tsuda, Michael Jonathan, Yusuke Kosugi Ziyi Guo, Alfredo A. Hinay Jr., Olivia Putri Yoonjin Kim Yuri L. Tanaka, Hiroyuki Asakura, Mami Nagashima, Kenji Sadamasu, Kazuhisa Yoshimura, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Akatsuki Saito, Jumpei Ito Takashi Irie, Shinya Tanaka\*, Jiri Zahradnik\*, Terumasa Ikeda\*, Kazuo Takayama\*, Keita Matsuno\*, Takasuke Fukuhara\* & Kei Sato\*. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 BA.2.86 variant. **Cell Host & Microbe** 32(2):170-180.e12, 2024. ‡ Equal contribution; \*Corresponding authors. Selected to "Most Read" in Cell Host & Microbe.
- 5) Tomokazu Tamura ‡, Takashi Irie ‡, Sayaka Deguchi ‡, Hisano Yajima ‡, Masumi Tsuda ‡, Hesham Nasser ‡, Keita Mizuma ‡, Arnon Plianchaisuk ‡, Saori Suzuki ‡, Keiya Uriu, MST Monira Begum, Ryo Shimizu, Michael Jonathan, Rigel Suzuki, Takashi Kondo, Hayato Ito, Akifumi Kamiyama, Kumiko Yoshimatsu, Maya Shofa, Rina Hashimoto, Yuki Anraku, Kanako Terakado Kimura, Shunsuke Kita, Jiei Sasaki, Kaori Sasaki-Tabata, Katsumi Maenaka, Naganori Nao, Lei Wang, Yoshitaka Oda, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Terumasa Ikeda, Akatsuki Saito, Keita Matsuno, Jumpei Ito, Shinya Tanaka\*, Kei Sato\*, Takao Hashiguchi\*, Kazuo Takayama\* & Takasuke Fukuhara\*. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 variant. **Nature Communications** 15(1):1176, 2024. ‡ Equal contribution; \*Corresponding authors.
- 6) Yu Kaku ‡, Kaho Okumura ‡, Miguel Padilla-Blanco, Yusuke Kosugi, Keiya Uriu, Alfredo A. Hinay Jr., Luo Chen, Arnon Plianchaisuk, Kouji Kobiyama, Ken J Ishii, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Jiri Zahradnik, Jumpei Ito & Kei Sato\*. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 JN.1 variant. **Lancet Infectious Diseases** 24(2):e82, 2024. ‡ Equal contribution; \*Corresponding author.
- 7) Yusuke Kosugi, Yu Kaku, Alfredo A. Hinay Jr., Ziyi Guo, Keiya Uriu, Minoru Kihara, Fumitake Saito, Yoshifumi Uwamino, Jin Kuramochi, Kotaro Shirakawa, Akifumi Takaori-Kondo, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium & Kei Sato\*. Antiviral humoral immunity against SARS-CoV-2 omicron subvariants induced by XBB.1.5 monovalent vaccine in infection-naive and XBB-infected individuals. **Lancet Infectious Diseases** 24(3):e147-e148, 2024. \*Corresponding author.