

解説；新型コロナウイルスのゲノム情報について

仙台赤門短期大学 学長 佐竹 正延

【前置き】

2020年に入って以降の最大の問題、国内のみならず、全世界の大問題が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）であることは、いまさら言うまでもないことです。そこで、冠詞的形容詞である「新型」についてですが、感染症としての疫学像、臨床像、そして病理像のいずれもが、これまでには見られなかった、極めてユニークな疾患の多彩な側面を反映していることから、「新型感染症」と理解して差し支えないと思われます。そして巷、すなわち、テレビ・新聞・ネット上に開陳される解説記事のほぼ全てが、「新型感染症」についてであることもまた、当然といえましょう。とここまで書いておいて、ひっくり返すのもなんですが、「新型感染症」がなぜに「新型」であるのかは、その病原体が新型であることに根本原因が求められます。つまり「新型コロナウイルス」が「新型感染症」を引き起こしているのです。ところが、「コロナウイルス」そのものが何者なのかよくわからない所に、さらに「新型ウイルス」と言われても、どこが新型なのか、なぜ新型なのか、さっぱり分からない。少なくとも、目に触れるメディアに、その辺の事情を読み解いてくれる記事は見当たらないのが実情です。もちろん、研究者の世界ではとうに分かっていることなのでしょうが、一般市民には分からない。そこで、加齢研の先生方には笑われそうですが、本編では「新型コロナウイルス」について簡単な解説、といっても他人の論文を紹介するだけなのですが、を試みてみます。

【ヒト SARS-CoV-2 と、コウモリ SARS ウイルス】

最初の2つの文献（1，2）は、2020年2月3日に発表されました。それぞれ中国の、武漢ウイルス研究所と復旦大学の研究者からの報告です。前者では武漢の5人の患者、後者では1人の患者の検体（気管支肺胞洗浄液）から、RNAウイルスの遺伝子を検出し、次世代シーケンサーにより、コロナウイルスの全ゲノム配列を決定しています。武漢ウイルス研究所で決定した5つは29,891塩基長、99.9%、同一の配列であり、同じウイルス由来であるといつてよろしいでしょう。2つの論文ではこのウイルスは、暫定的に2019-nCoVと呼ばれておりましたが後に、SARS-CoV-2の名称が定着したようです。というのは、塩基配列の決定により、種々のコロナウイルスとの配列比較が可能になり、SARS-CoV-2はSARS-CoV、すなわちSARSコロナウイルスに近縁のウイルスであることが判明したからです。つまり、2番目のSARSコロナウイルスというわけです。

ここで、ちょっと、コロナウイルスについて説明しておきます。ヒトに感染す

るコロナウイルスには従来、6種類が知られていました。229E と NL63 はアルファコロナウイルス属、HKU1・OC43・SARS-CoV・MERS-CoV はベータコロナウイルス属に分類され、これらの中で SARS-CoV と MERS-CoV は、重症の肺疾患を引き起こしますが、他の4種は風邪程度で済みます。いずれも、プラス鎖（メッセンジャー・センス）の1本鎖RNAをゲノムとして有しています（対して、マイナスの1本鎖RNAゲノムを有するのが、インフルエンザウイルスです）。

それで SARS-CoV-2 に戻りますと、6種類のヒト・コロナウイルスのゲノム配列との系統比較を行いますと、SARS-CoV-2 はコロナウイルスの中でも、ベータコロナウイルス属 SARS-CoV に近縁であることが判明したのです。といってもゲノム全長で見て、SARS-CoV-2 と SARS-CoV の相同性は、79.6%。似ているのは似ていますが、著しく似ているというほどではありません。

SARS-CoV は元来、コウモリのコロナウイルスにその起源があったと理解されています。そこで、ヒト以外、なかんずくコウモリから分離された多数のコロナウイルスとの比較がなされました。その結果は驚くべきもので、RaTG13 というコウモリ・コロナウイルスのゲノム配列と、SARS-CoV-2 のそれとが、なんと96.2%もの相同性を示すことが判明したのです。つまり、ヒトの SARS-CoV-2 は、RaTG13 そのものではないにしても、それに極めて近いコウモリ・コロナウイルスに由来することが強く示唆されたわけです。

【ヒト SARS-CoV-2 と、センザンコウ SARS ウイルス】

SARS-CoV-2 と RaTG13 のゲノム配列が、96.2%の相同性を示すと書きましたが、実は仔細に見ると、全長にわたって同レベルの相同性ではないことに気が付きます。特に S 遺伝子、この遺伝子はウイルスの吸着タンパク質をコードするのですが、その領域に限っては相同性が90%ほどに低下しています。SARS-CoV の吸着タンパク質については、ヒト肺胞上皮細胞の膜上に存在する、アンギオテンシン変換酵素 ACE2 の受容体に結合することが判明しています。ウイルスが細胞に感染できるか否かを決定する（ウイルスの宿主依存性、または宿主指向性ともいいます）、重要な第1段階に作用するのが、ウイルス側の吸着タンパク質であり、細胞側の受容体なのです。そんな大事な吸着タンパク質が、相同性が低いのはどうしたことか、はなはだ疑問なわけです。

3月に入りまして今度は、香港大学の研究グループから報告がありました（文献3。3月26日発表）。東南アジアに生息する哺乳類の1種（コウモリも哺乳類です）、センザンコウから、SARS-CoV-2 様のウイルスゲノムが検出され、配列が決定されたのです。6種類のゲノムの全てがヒト SARS-CoV-2 の近縁種であり、ゲノム相同性は85.5%~92.4%を示しました。最も相同性の高かった92.4%

という数字は、SARS-CoV-2 と RaTG13 との 96.2%より小さい数字ですから、ヒト SARS-CoV-2 の起源はセンザンコウ SARS-CoV-2 より、コウモリ RaTG13 に求めるのが自然と思われれます。驚きだったのは、センザンコウ SARS-CoV-2 の吸着タンパク質 (S 遺伝子) の配列でありました。

【ヒト SARS-CoV-2 の S 遺伝子に見られた変異、1】

SARS-CoV の吸着タンパク質と細胞の ACE2 受容体の複合体は結晶化され、その立体構造が解かれています。そして、吸着タンパク質のなかで受容体に結合するドメイン (RBD と略します)、そのドメイン中の離れた 6 個のアミノ酸が、受容体との接触点であることまで、判明しています。そこで RBD のアミノ酸配列に着目しますと、ヒト SARS-CoV-2 とセンザンコウ SARS-CoV-2 の相同性は 97.4%であり、ヒト SARS-CoV-2 とコウモリ RaTG13 の相同性 89.2%より、ずっと高いのです。しかも先ほどの 6 アミノ酸についても、ヒト SARS-CoV-2 とセンザンコウ SARS-CoV-2 は対応する 6 個全てが同一、一方、ヒト SARS-CoV-2 とコウモリ RaTG13 とは 6 個の内、1 個だけしか一致していないのです。

であれば、直ちに想像されるのは、ヒト SARS-CoV-2 のゲノムの内、S 遺伝子部分はセンザンコウ SARS-CoV-2 由来ではないのか？ ヒト SARS-CoV-2 とセンザンコウ SARS-CoV-2 との間で、組み換えが起こったのではないのか？ 実際、コロナウイルスでは時々、組み換えが起こることが知られています。しかし現実のシナリオは、想像とは違うようです。というのは、RBD の中でアミノ酸は同じだが塩基変異の生じている部位 (同義置換といいます) を抜き出して比較すると、系統としてヒト SARS-CoV-2 に近いのは、センザンコウ SARS-CoV-2 ではなく、コウモリ RaTG13 なのです。

そうしますと、RBD 全体としてはヒト SARS-CoV-2 とセンザンコウ SARS-CoV-2 が類縁の様に見えるのは、両者が同様な選択圧にさらされた結果、類似の表現型 (アミノ酸配列) をとるに至ったからではなかろうか (収斂進化といいます。四つ足哺乳動物のクジラが、海中遊泳という選択圧にあって、魚みたいな姿勢好になったイメージです。他人の空似とでもいいでしょうか)。ヒト SARS-CoV-2 の吸着タンパク質が ACE2 受容体に結合することは、実験的に示されています。しかし、ヒト SARS-CoV-2 の吸着タンパク質の立体構造をコンピューター予測すると、実は結合に最適の構造とは言えないらしい。ややこしいことばかり言うようですが、つまりはヒト SARS-CoV-2、センザンコウ SARS-CoV-2、コウモリ RaTG13 の RBD いずれも、いまだ進化の途上? にあり完成形ではない。途上でたまたま、ヒト SARS-CoV-2 とセンザンコウ SARS-CoV-2 の S 遺伝子が、似た様相を帯びた、ということのようです。

【ヒト SARS-CoV-2 の S 遺伝子に見られた変異、 2】

ヒト SARS-CoV-2 の S 遺伝子にはもう一つ、ヒト SARS-CoV、センザンコウ SARS-CoV-2、コウモリ RaTG13 の、いずれにも見られない、独特な変異が見ついています。それは吸着タンパク質の開裂に関与するアミノ酸配列です。ウイルスでは、合成されたタンパク質が、細胞由来のタンパク質分解酵素の作用を受けて、開裂し、初めて何らかの生物活性を示す例は、昔から知られています。例えば、マウスに肺炎を起こすセンダイウイルスの F タンパク質、ヒトの乳幼児に肺炎を起こす RS ウイルスの F タンパク質、インフルエンザウイルスの HA タンパク質などです。開裂した F・HA タンパク質が、細胞膜の融合を引き起こし、それが感染成立につながるのです。

ところでヒト SARS-CoV、センザンコウ SARS-CoV-2 とコウモリ RaTG13 の吸着タンパク質では、(推定)開裂部位に塩基性アミノ酸アルギニン (R) がたった 1 個しかありません。それに対し、ヒト SARS-CoV-2 の吸着タンパク質の推定開裂部位には、R の前に 4 アミノ酸が挿入される変異が生じ、その結果、PRRAR 配列となるのです。即ち、プロリン (P) が先行して、R が 3 個、続く。P の挿入によりタンパク質は屈曲し、そのあとに強いプラス荷電状態が続く。開裂部位の隣には、セリン (S) スレオニン (T) も位置していて、これらには O 型糖鎖が結合し、ムチン (粘液タンパク質) 様にもなりうる。どういう活性の変化がもたらされているのかは、今後、解明されるとして、とてつもなく大きな変異であろうことは間違いないのです。

【ヒト SARS-CoV-2 に見られた変異の由来】

ヒト SARS-CoV-2 の S 遺伝子には、その RBD 部位と、開裂部位に変異が生じているのを見てきました。大問題は、(S 遺伝子に限らず、ヒト SARS-CoV-2 に見られる) 変異が、いつ生じたのであろうか (文献 4, 5) ? 宿主であるコウモリの中で感染を繰り返しているうちに、RaTG13 がさらにヒト SARS-CoV-2 に近くなり、それがヒトへのジャンプのきっかけになったのであろうか。あるいは、ヒトからヒトへと感染している間に、変異を獲得したのであろうか。我々人間はこの地球上でこれからも、動物と付き合っていかなければならないことは明白であり、明白である以上、感染防御の見地から、どのように付き合っていけばよいのか。変異の正確な由来と、変異のもたらす結果を明瞭に理解することが重要であり、解明が待たれる所以です。

【追記】

筆者の恩師、石田名香雄先生がセンダイウイルスを発見したのが 1953 年。筆者が NIAID の感染症研究室にて、RS ウイルスの遺伝子クローニングに従事した

のが 1983 年でした。当時は誰一人として、ただの風邪ウイルス、コロナウイルスを研究したいとは思いませんでした。

【文献】

- (1) Nature 579, 265-269, 2020
- (2) Nature 579, 270-273, 2020
- (3) Nature 2020 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
- (4) Nat. Med. 26, 450-455, 2020
- (5) Cell 181, 223-227, 2020

本文は、令和 2 年 6 月 1 日発行の加齢研ニュース（東北大学加齢医学研究所研究会同窓会会報）第 73 号 7-10 頁から、同会の許可を得て、転載したものです。