

新型コロナウイルスの科学

2021年1月

神戸市立青少年科学館館長

文部科学省科学技術・学術政策研究所客員研究官

前東京理科大学教授

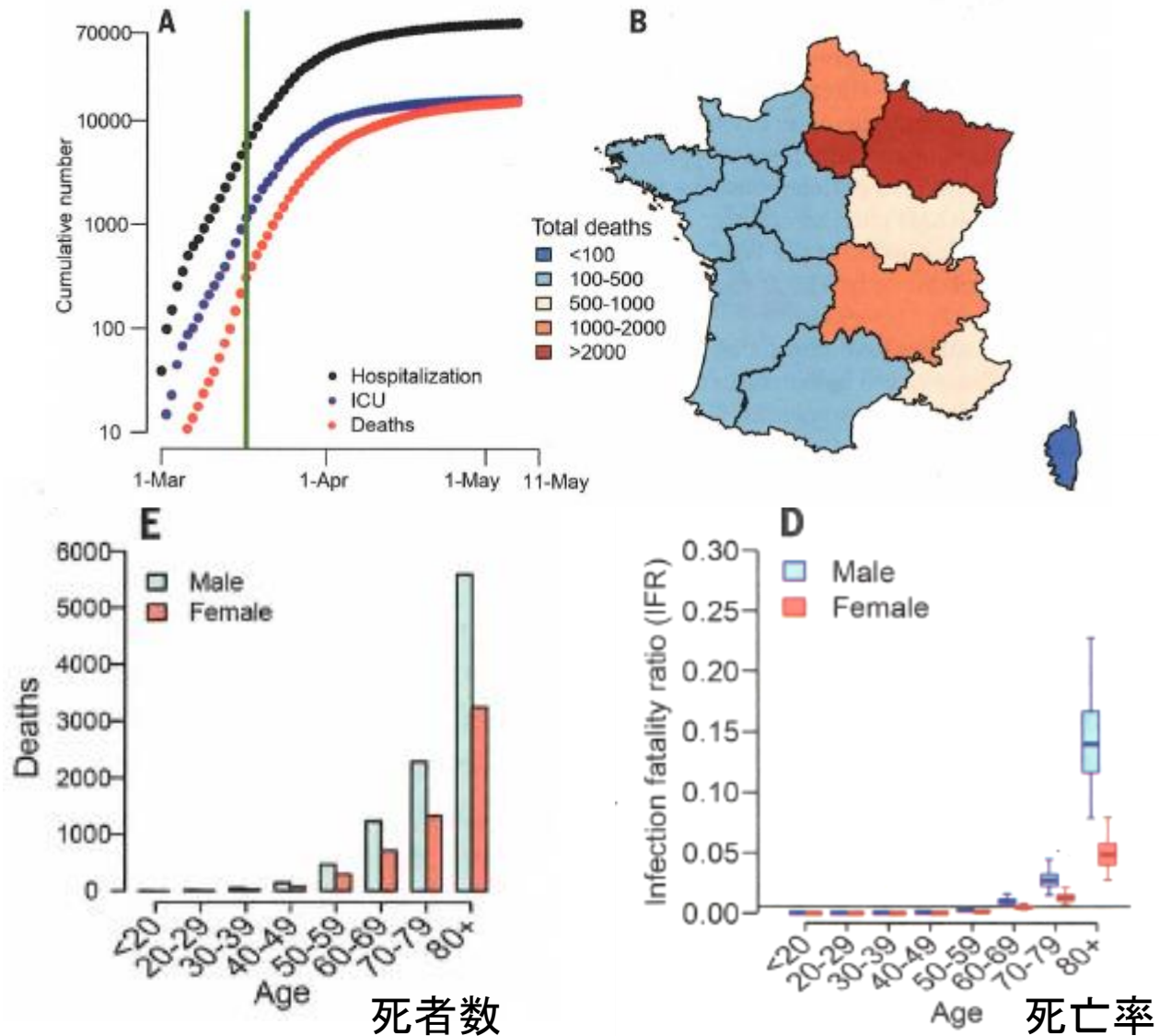
和田 智明

世界各国の感染者数(2021年1月1日現在)

米国 1974万5885人(34万2414)	スイス 44万7905(7624)
インド 1026万6674(14万8738)	スウェーデン 43万7379(8727)
ブラジル 761万9200(19万3875)	イスラエル 41万9943(3318)
ロシア 312万7347(5万6271)	ポルトガル 40万6051(6830)
フランス 260万498(6万4381)	オーストリア 36万815(6222)
英国 244万202(7万2657)	エジプト 13万6644(7576)
トルコ 219万4272(2万642)	マレーシア 11万3010(471)
イタリア 208万3689(7万3604)	中国本土 8万7052(4634)
スペイン 191万218(5万689)	韓国 6万740(900)
ドイツ 174万1153(3万3310)	シンガポール 5万8599(29)
イラン 122万5142(5万5223)	オーストラリア 2万8408(909)
南アフリカ 103万9161(2万8033)	香港 8846(148)
オランダ 79万8595(1万1417)	タイ 6884(61)
インドネシア 74万3198(2万2138)	ベトナム 1465(35)
ベルギー 64万4242(1万9441)	台湾 799(7)
カナダ 57万7266(1万5498)	日本 23万5754(3492)
フィリピン 47万4064(9244)	ダイヤモンド・プリンセス 712(13)

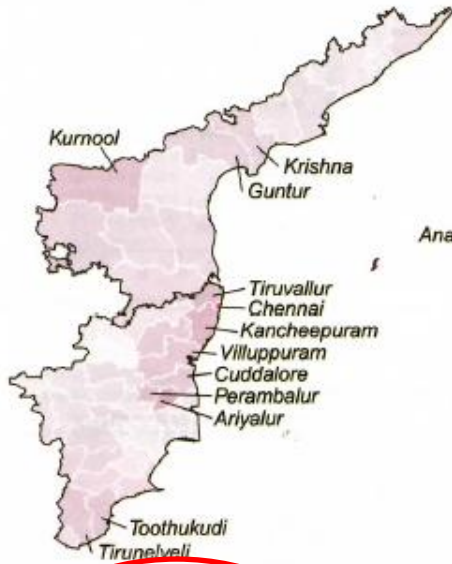
()は死者数

フランスの患者数、致死率(5月11日まで)

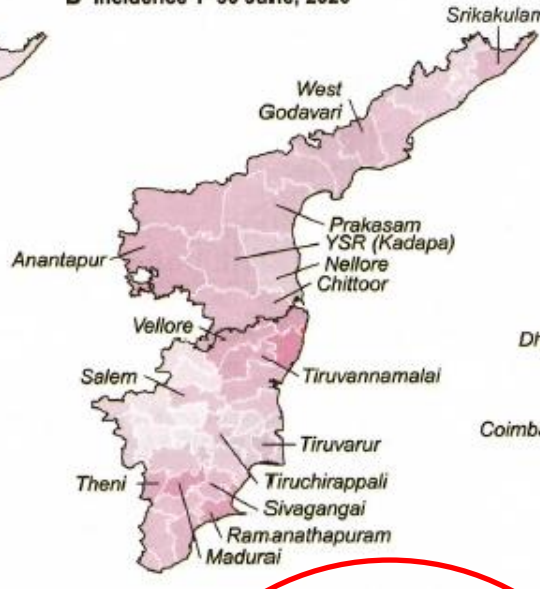


インド東部の州での感染の急拡大(2020年5月-7月)

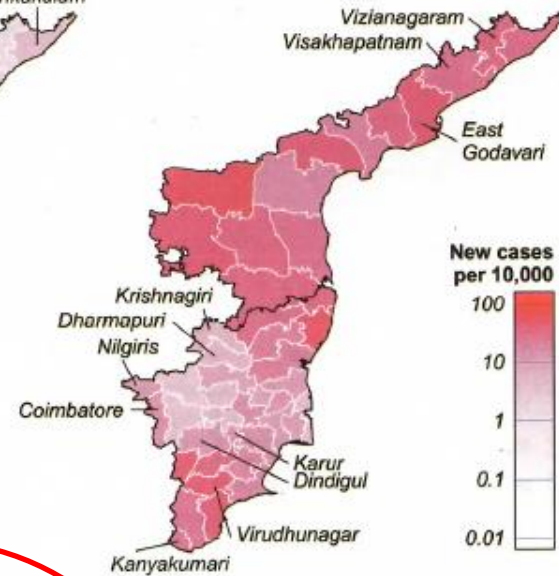
A Incidence through 31 May, 2020



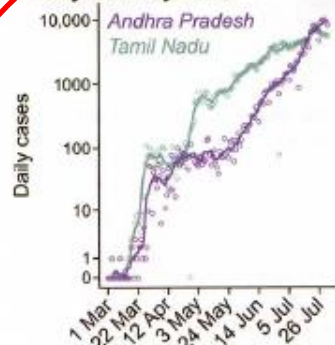
B Incidence 1-30 June, 2020



C Incidence 1-31 July, 2020

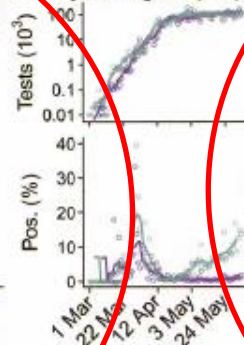


D Daily cases by state

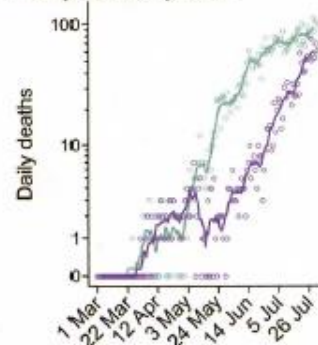


感染者数(1日)

E Daily testing ramp-up

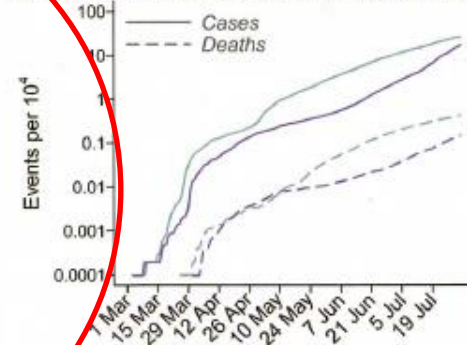


F Daily deaths by state

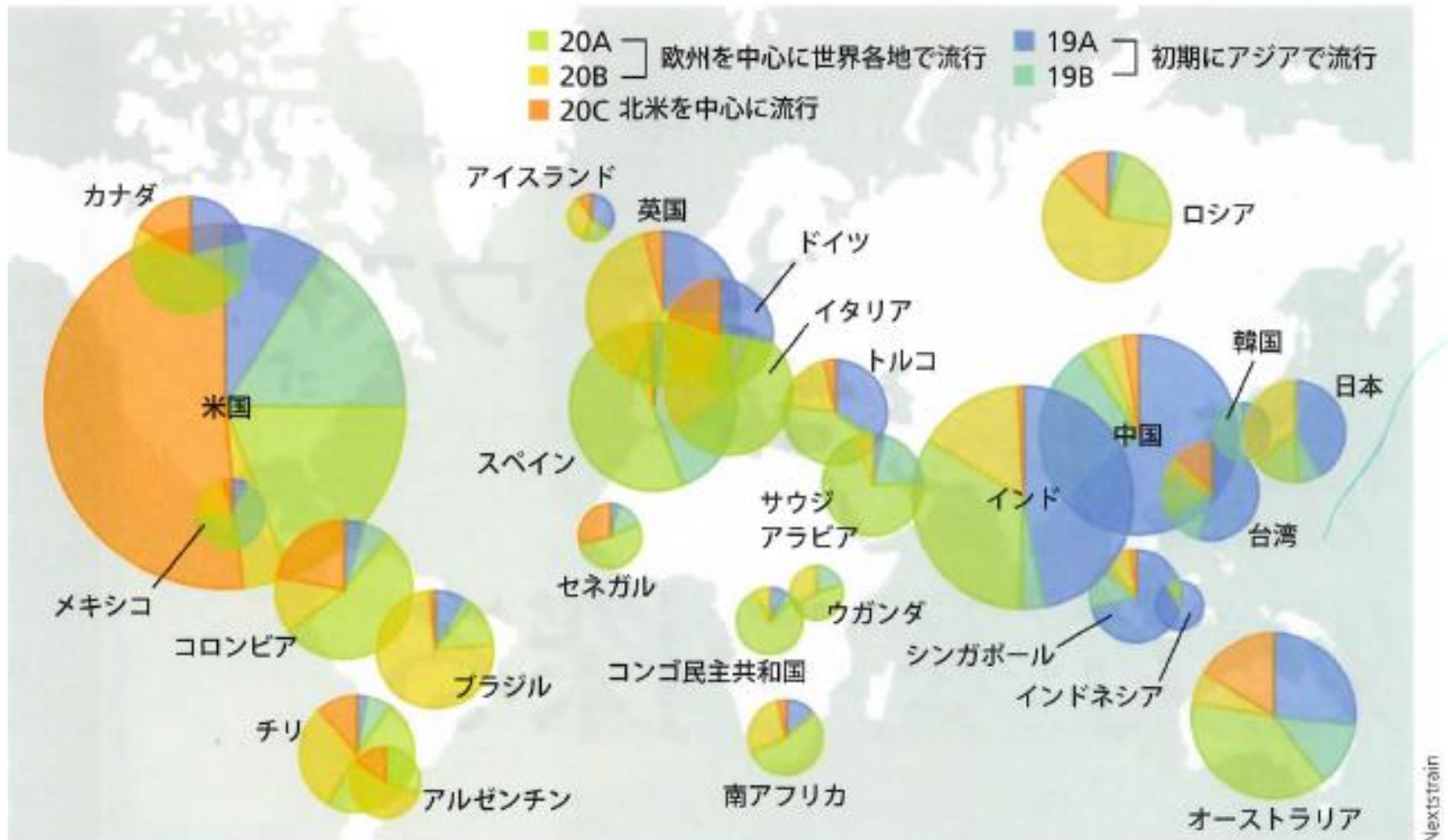


死者数(1日)

G Cumulative incidence and mortality by state



新型コロナウイルスの変異 —5タイプが世界に分布—



(2020年6月現在)

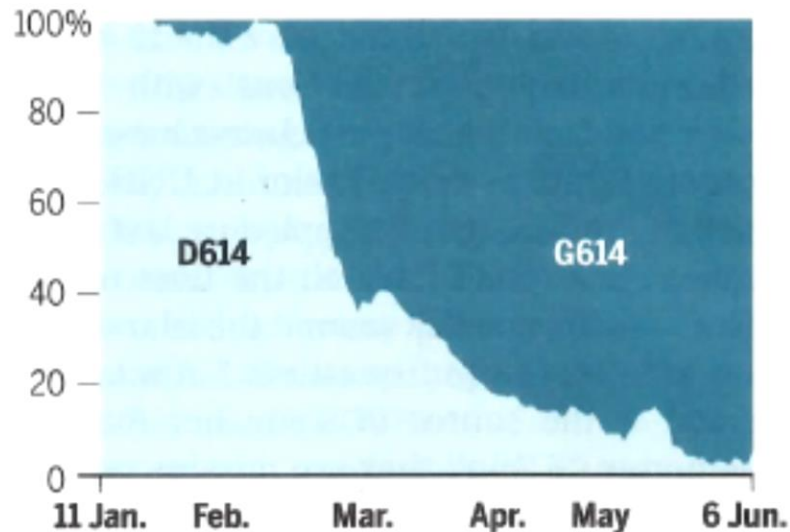
ウィルスの2つの主要な変異

2020年4月(欧州)

2020年12月(英国)

A change for the worse?

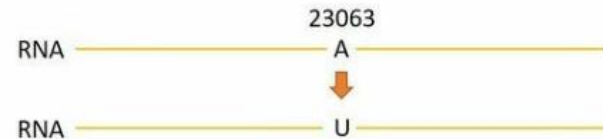
A one-letter mutation, rare in February but found in almost every newly sequenced genome today, may make SARS-CoV-2 more transmissible.



SCIENCE sciencemag.org

ウィルスのスパイクの614番目の位置にあるアミノ酸がアスパラギン酸(D)からグリシン(G)に変化している。⇒ 人間により感染しやすくなった。

設計図である RNA の文字が書き換わると ...

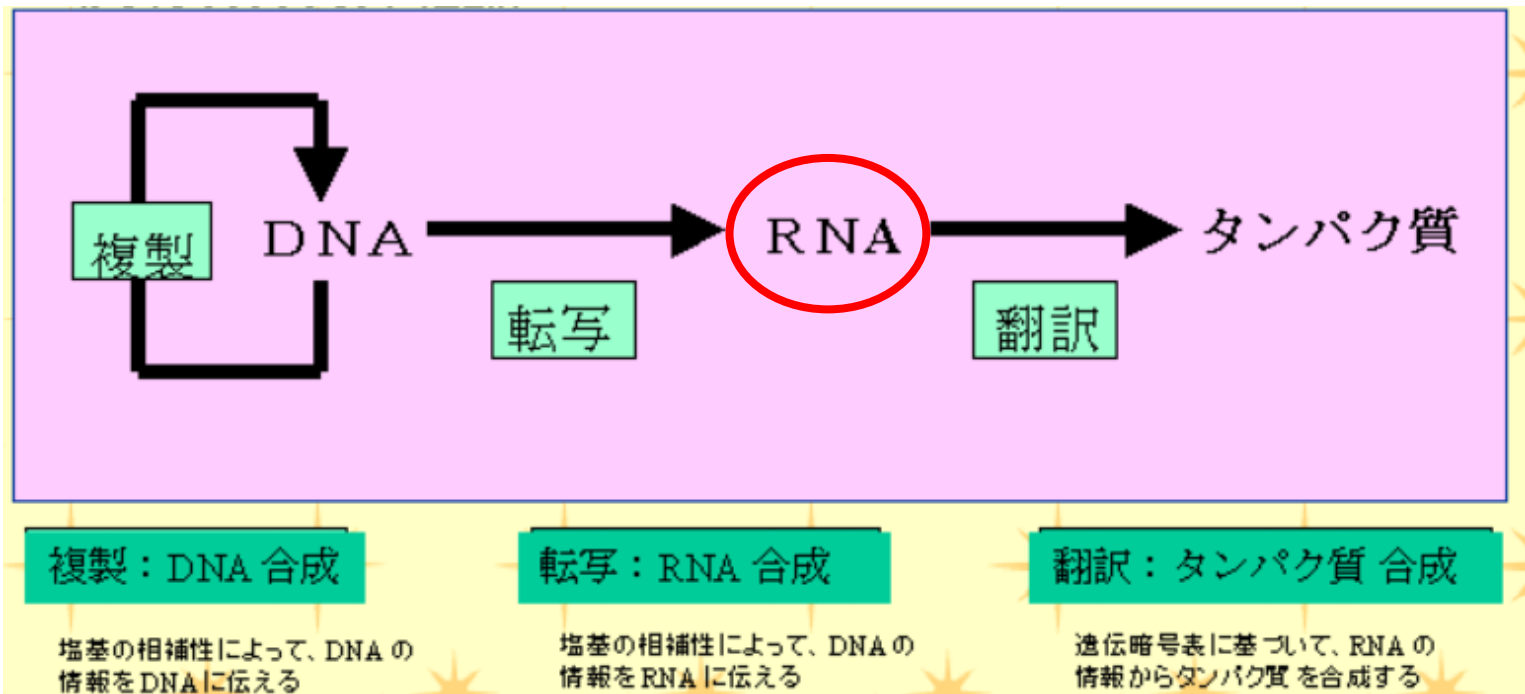


...生産物であるタンパク質のアミノ酸配列が変わる

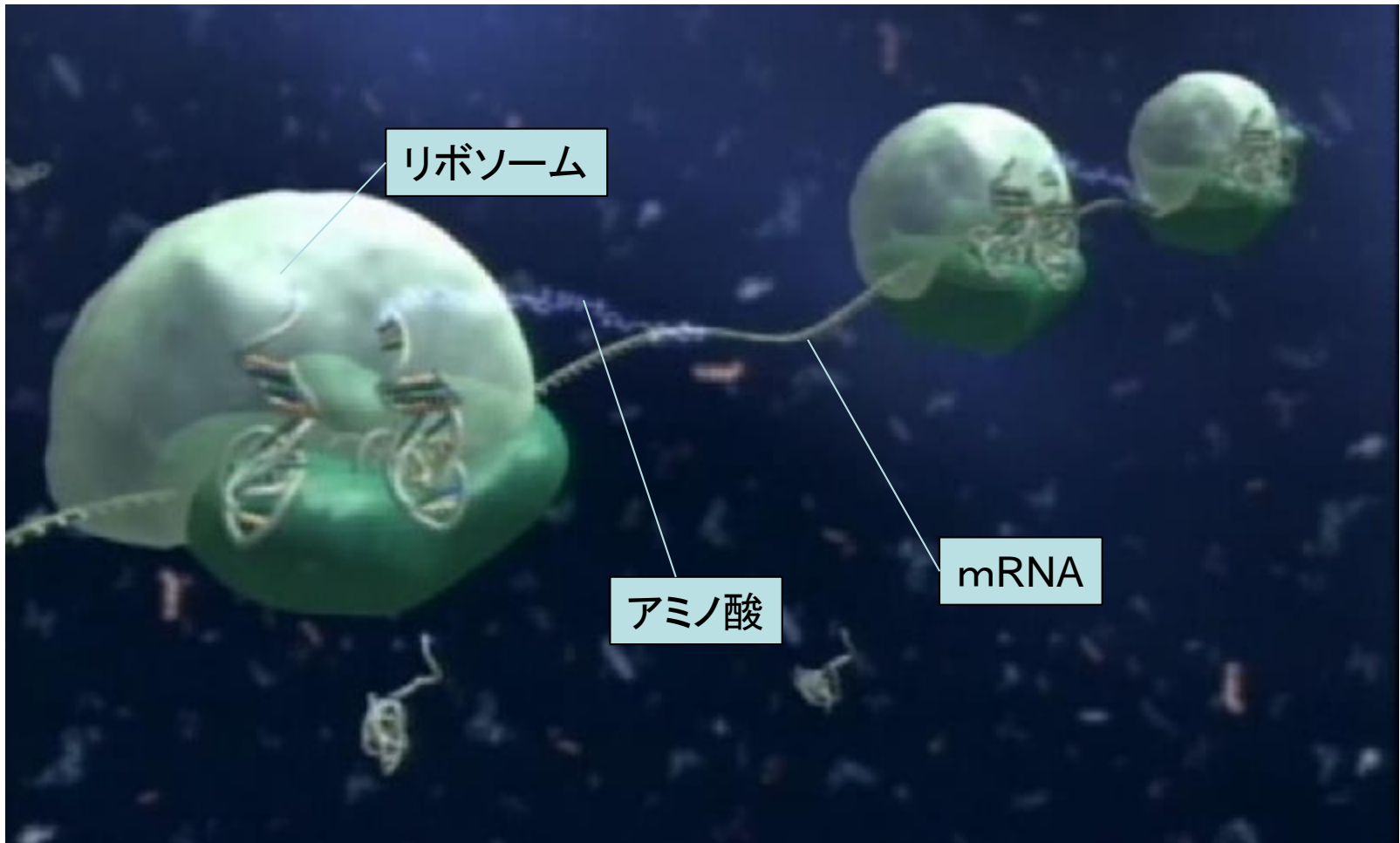
ウィルスのスパイクの501番目の位置にあるアミノ酸がアスパラギン(N)からチロシン(Y)に変化している。⇒ 人間に70%感染しやすくなった可能性あり。

生物のセントラルドグマ

- 遺伝情報は「DNA⇒mRNA⇒たんぱく質」の順に伝達される。
- DNAという設計図からRNAという再生リストが構成され、そこからアミノ酸を経てたんぱく質という三次元巨大分子が作りだされるプロセス。



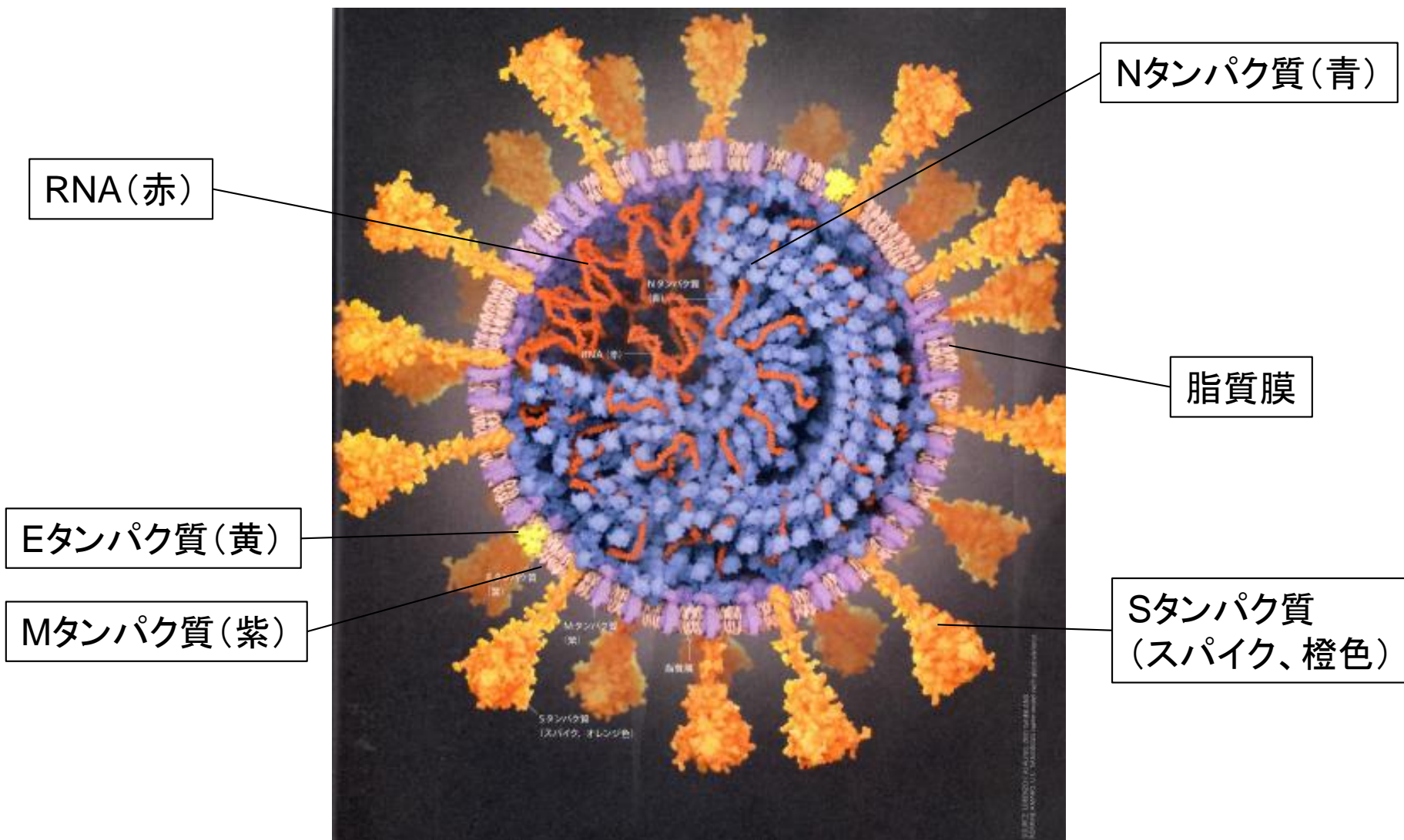
RNAからタンパク質が作られる



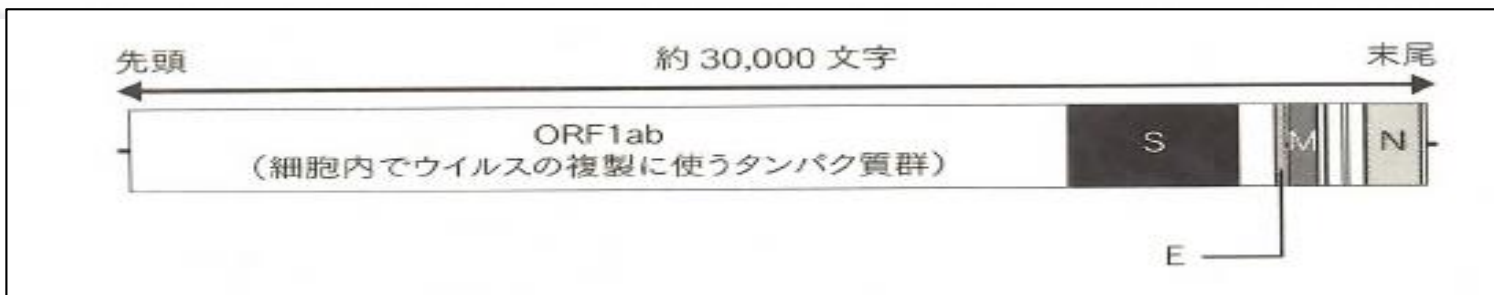
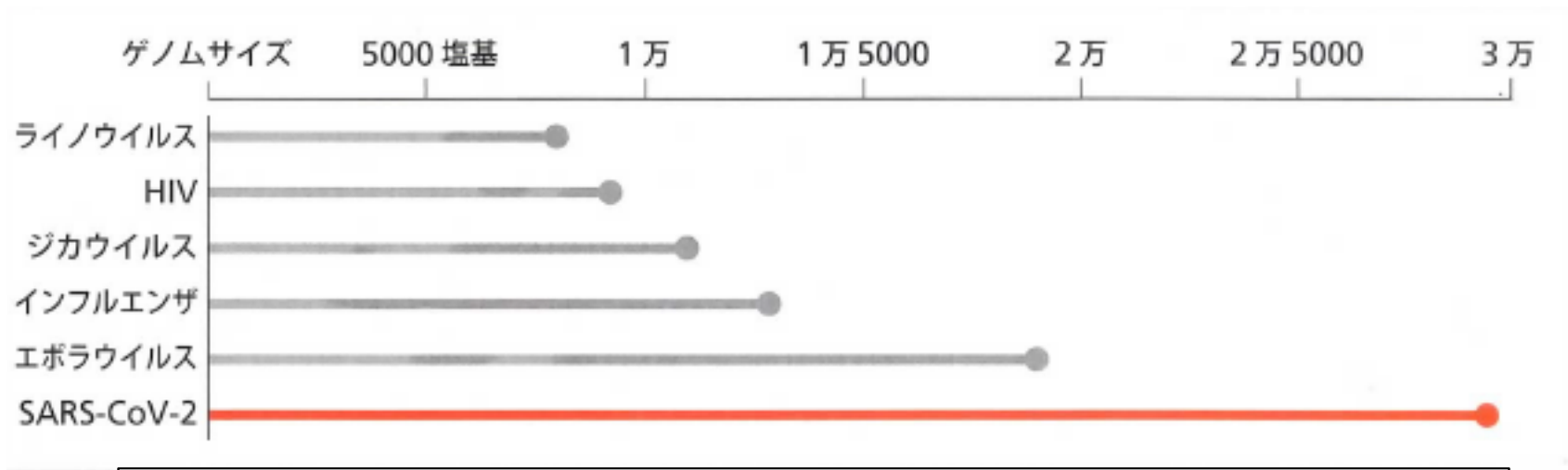
RNAとは (リボ核酸)

- DNAの情報がmRNAにコピーされ、RNAがたんぱく質をつくる。
- たんぱく質をコードしないRNA(98%)の研究が全世界で進められている。→ (例)RNAの機能破綻ががん、神経疾患、感染症などの原因になる。
- ゲノム編集において「クリスパーRNA」が重要な役割を果たす。→ 狙った遺伝子をピンポイントで操作できる。
- 生命の始まりの時代はRNAの世界であったろうという説が定説になりつつある。

新型コロナウイルスの構造(直径100nm)

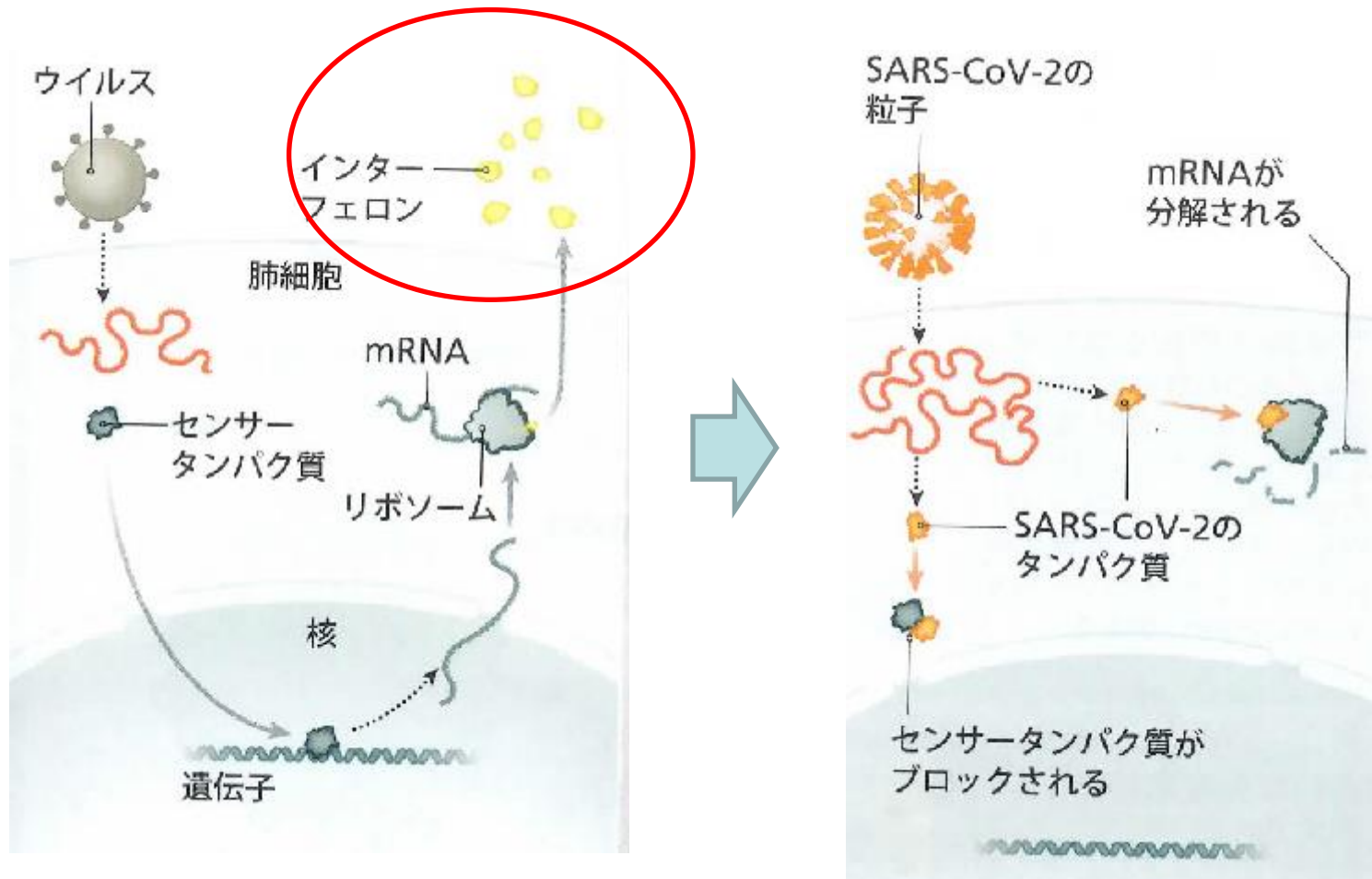


塩基の数



ゲノムサイズが2万塩基長を超えるウイルス⇒
ウイルスが正しく複製できるよう、コピーミス構成する酵素
(エクソヌクラーゼ)をつくる。
(参考)ヒトのDNA:30億塩基長

免疫細胞に対する対抗手段



通常のウイルス感染時

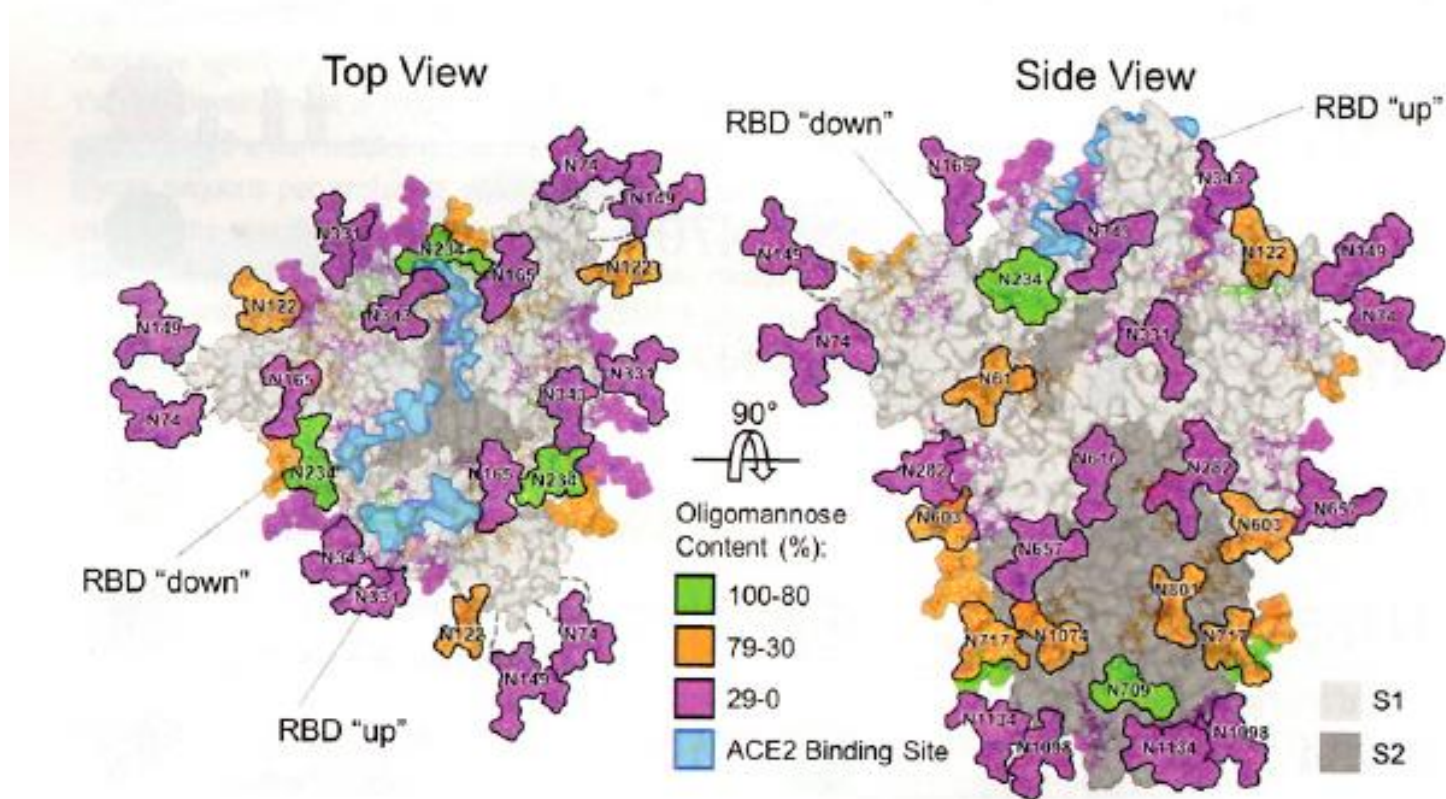
新型コロナウイルス感染時

見せかけの無症状 (新型コロナウイルスの特徴)

- コロナウイルスに感染しても無症状の期間が4-5日続く → 自然免疫が働いていない
- 発症の2日前からウイルスの排出が始まっている。

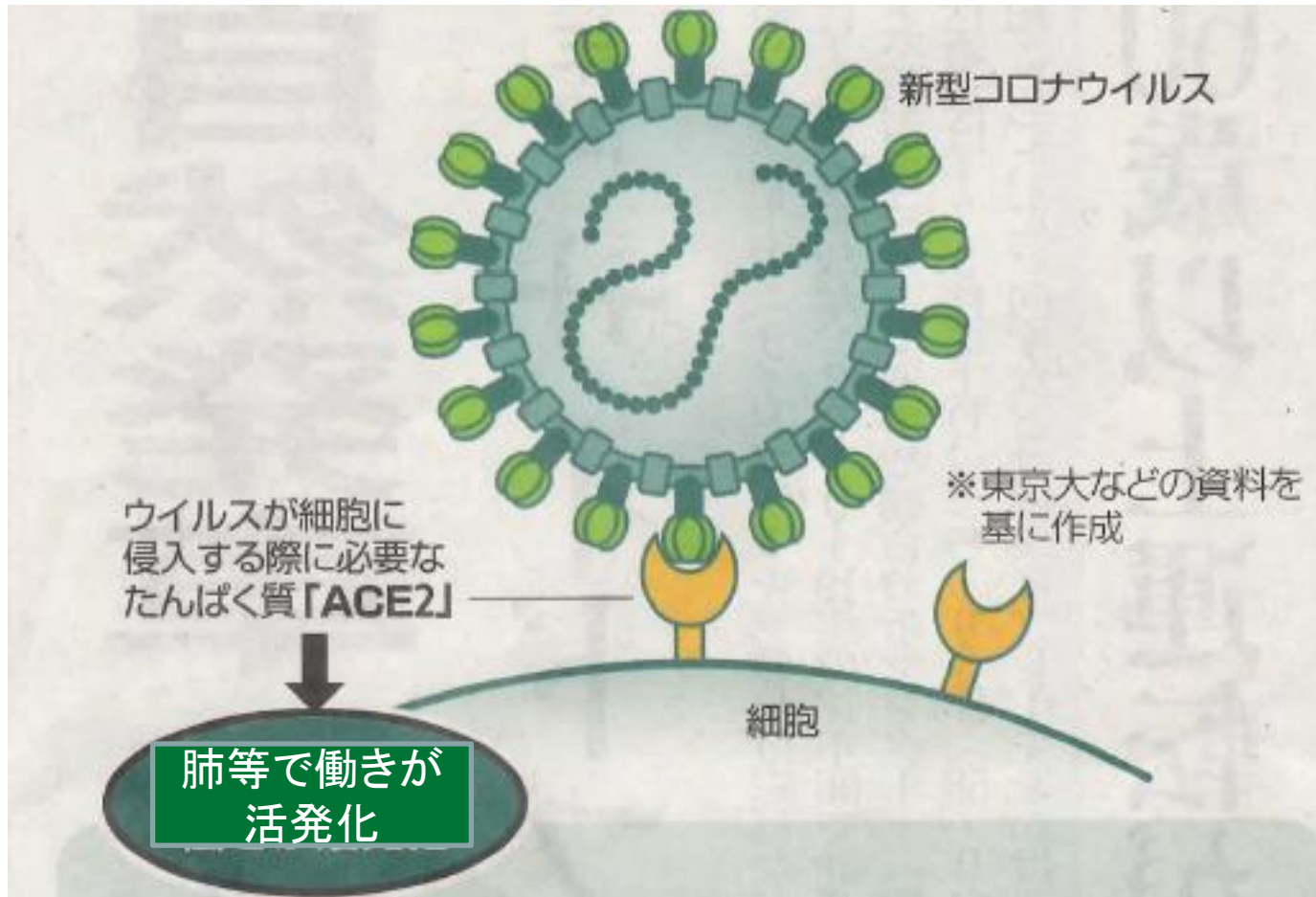


新型コロナウイルススパイクの最新の解析結果 (英オックスフォード大学等、2020年7月)



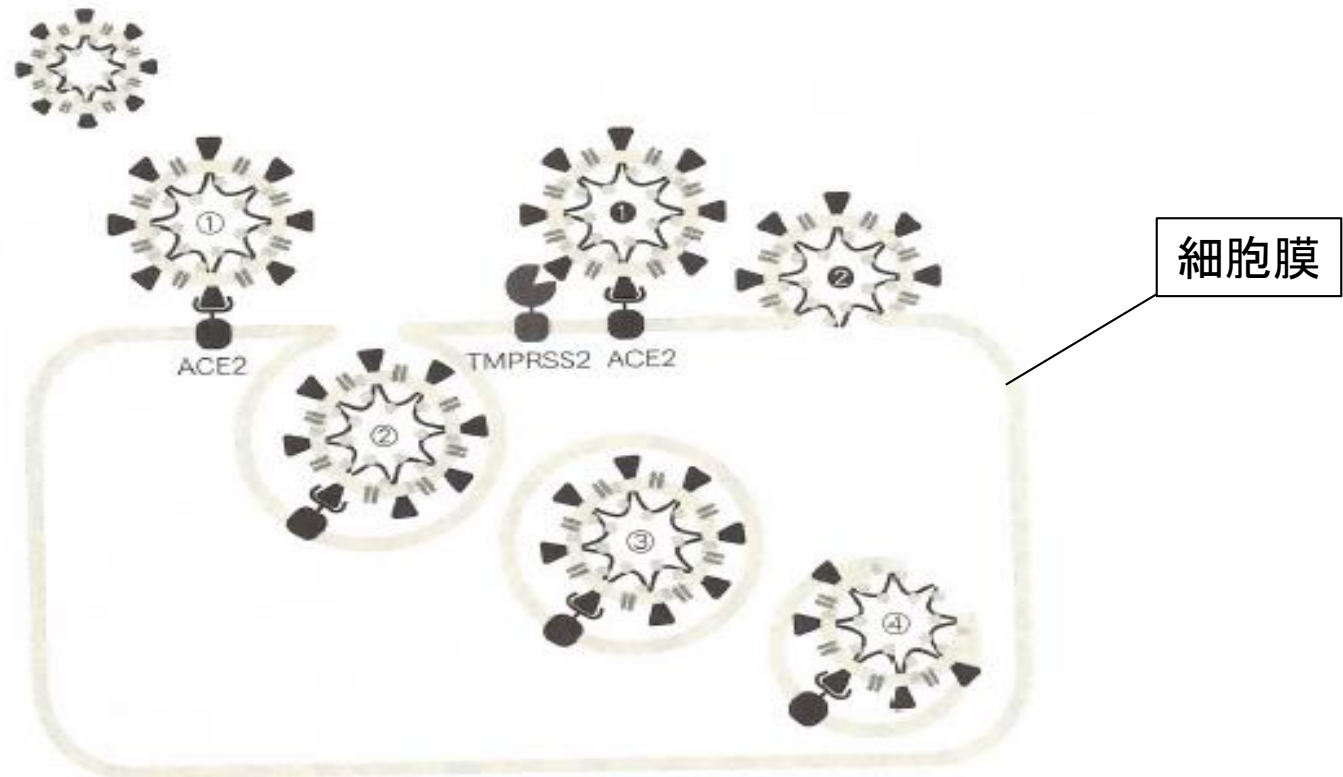
・22の糖鎖結合部とACE2結合部

ACE2の役割



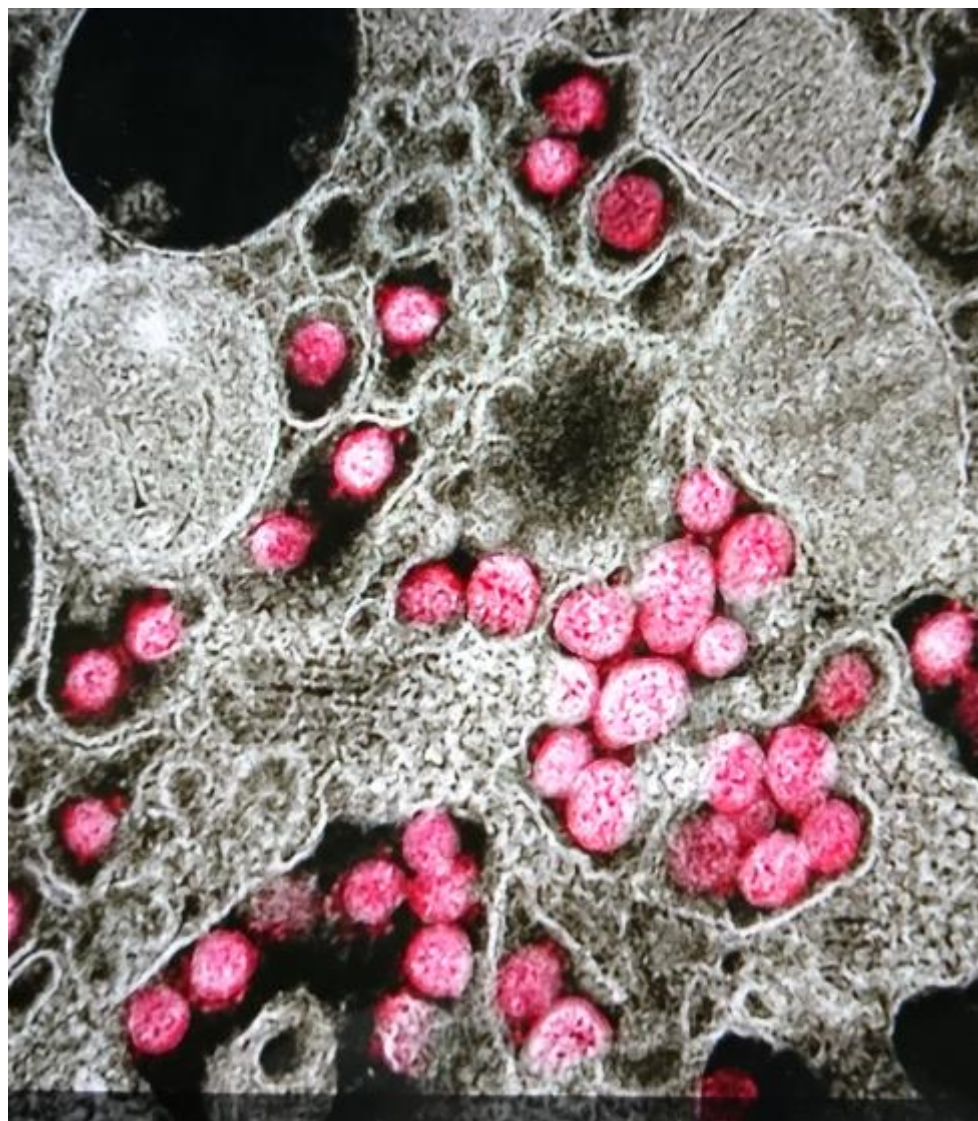
ACE2: 肺胞や血管の内面に多い。子供に少ない。喫煙者に多い。

細胞内に侵入する2つの仕組み

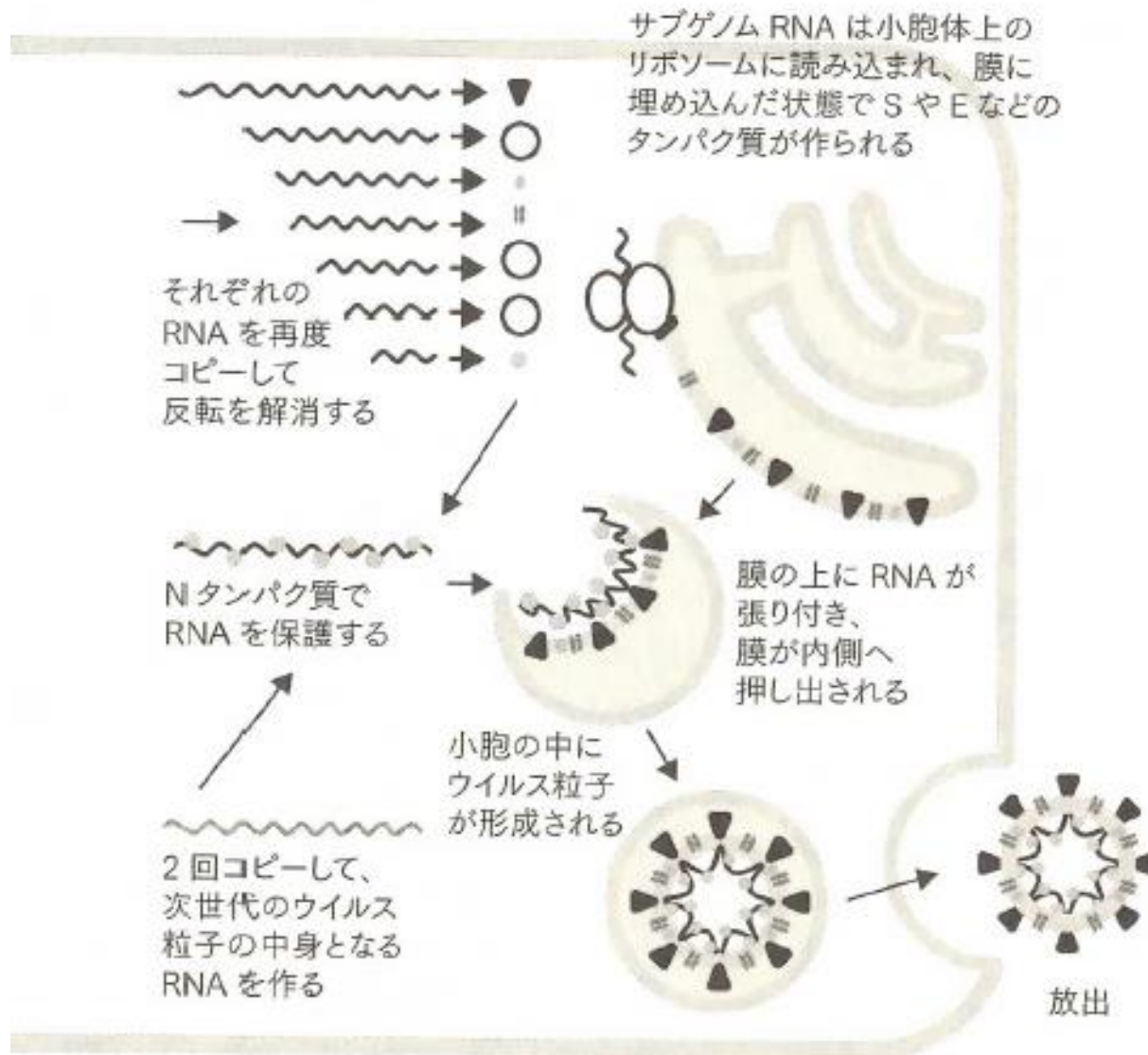


1. ヒトの細胞表面のACE2にくっつくと、細胞内に飲み込まれてからさらに膜融合を行い、細胞の内部へと侵入する。(①~④)
2. 細胞の表面にたんぱく質分解酵素TMPRSS2があった場合には、細胞膜の表面でいきなり膜融合が起こる。(①~②)

新型コロナウイルスに侵された細胞



細胞内で増殖する仕組み



新型コロナウイルスが 細胞から飛び出す瞬間



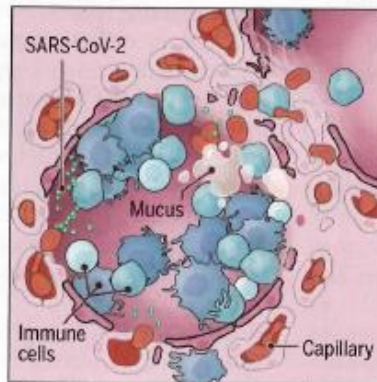
コロナウィルスの各臓器への侵入

An invader's impact

In serious cases, SARS-CoV-2 lands in the lungs and can do deep damage there. But the virus, or the body's response to it, can injure many other organs. Scientists are just beginning to probe the scope and nature of that harm.

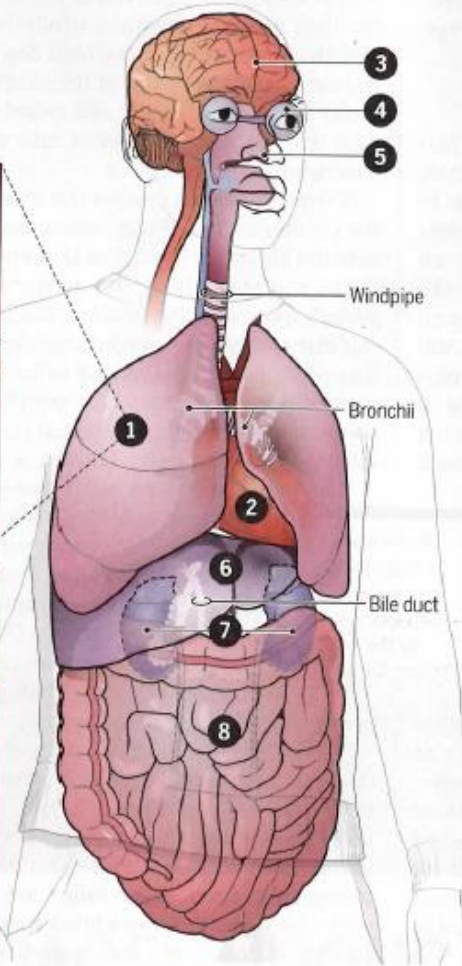
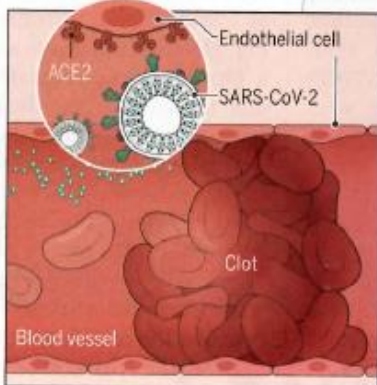
1 Lungs

A cross section shows immune cells crowding an inflamed alveolus, or air sac, whose walls break down during attack by the virus, diminishing oxygen uptake. Patients cough, fevers rise, and breathing becomes labored.



2 Heart and blood vessels

The virus (teal) enters cells, likely including those lining blood vessels, by binding to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors on the cell surface. Infection can also promote blood clots, heart attacks, and cardiac inflammation.



3 Brain

Some COVID-19 patients have strokes, seizures, confusion, and brain inflammation. Doctors are trying to understand which are directly caused by the virus.

4 Eyes

Conjunctivitis, inflammation of the membrane that lines the front of the eye and inner eyelid, is more common in the sickest patients.

5 Nose

Some patients lose their sense of smell. Scientists speculate that the virus may move up the nose's nerve endings and damage cells.

6 Liver

Up to half of hospitalized patients have enzyme levels that signal a struggling liver. An immune system in overdrive and drugs given to fight the virus may be causing the damage.

7 Kidneys

Kidney damage is common in severe cases and makes death more likely. The virus may attack the kidneys directly, or kidney failure may be part of whole-body events like plummeting blood pressure.

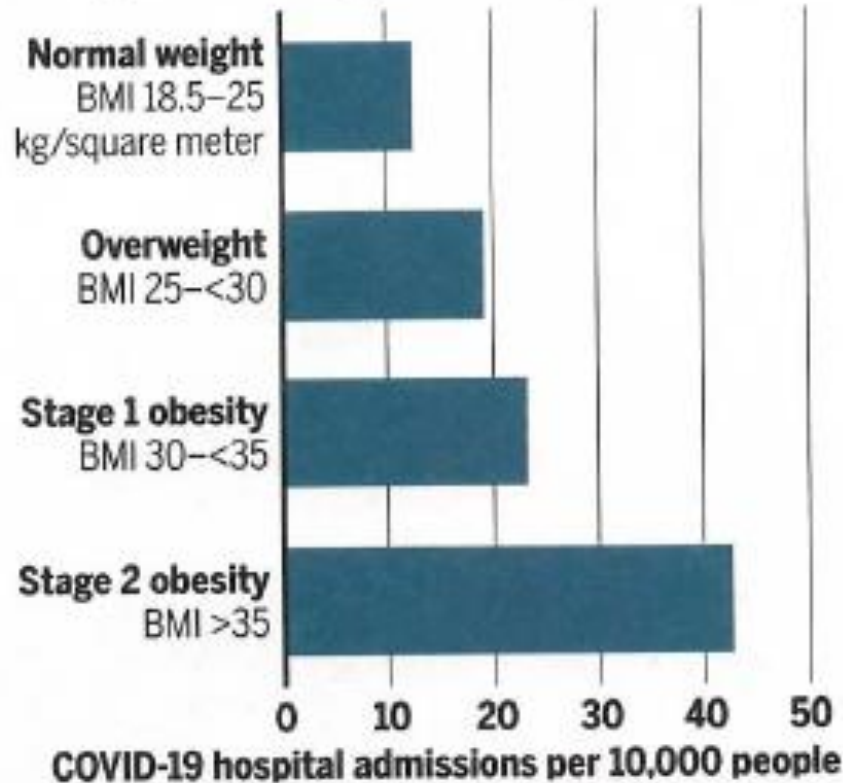
8 Intestines

Patient reports and biopsy data suggest the virus can infect the lower gastrointestinal tract, which is rich in ACE2 receptors. Some 20% or more of patients have diarrhea.

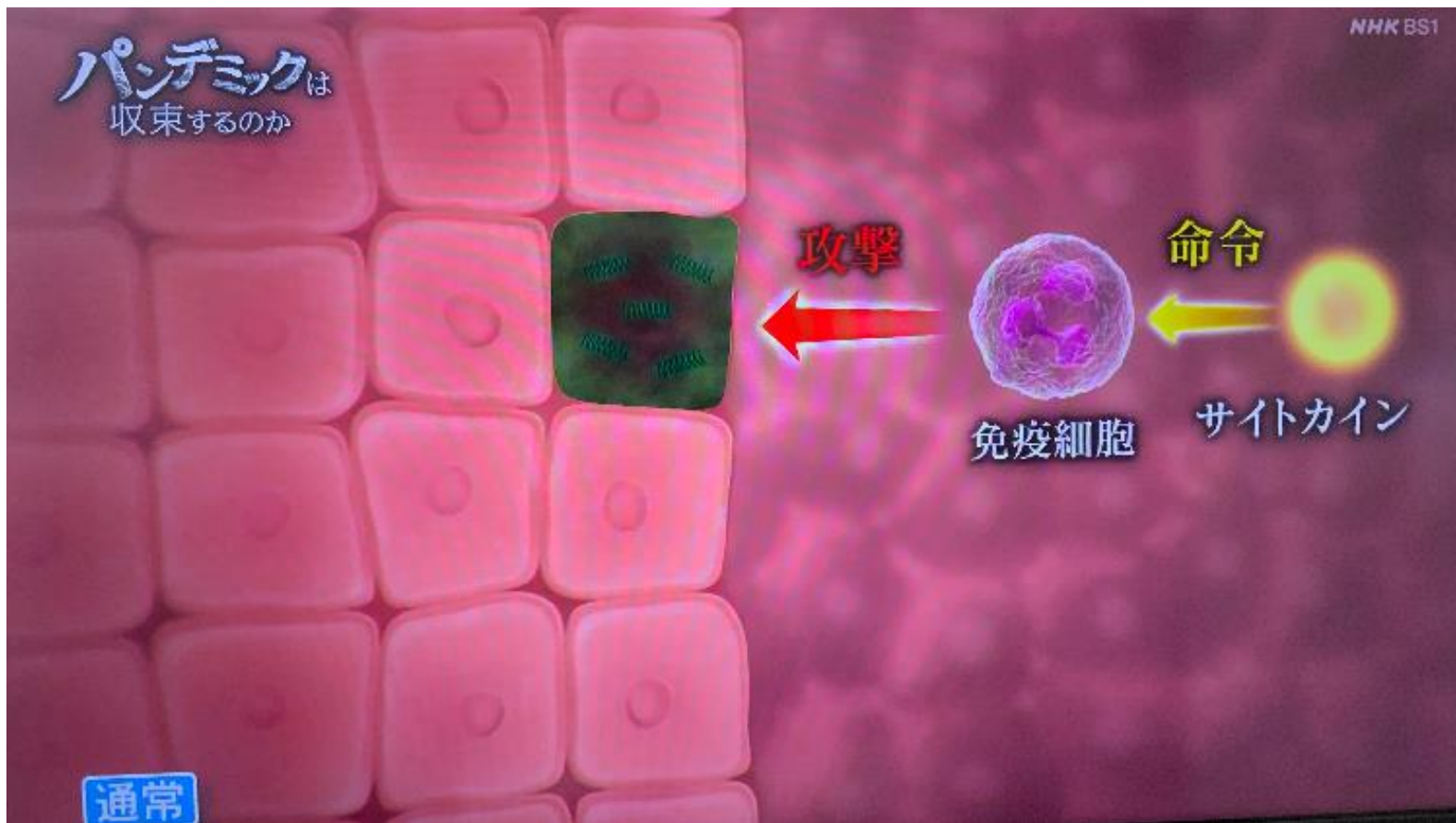
肥満者は重症化しやすい

The danger of extra kilos

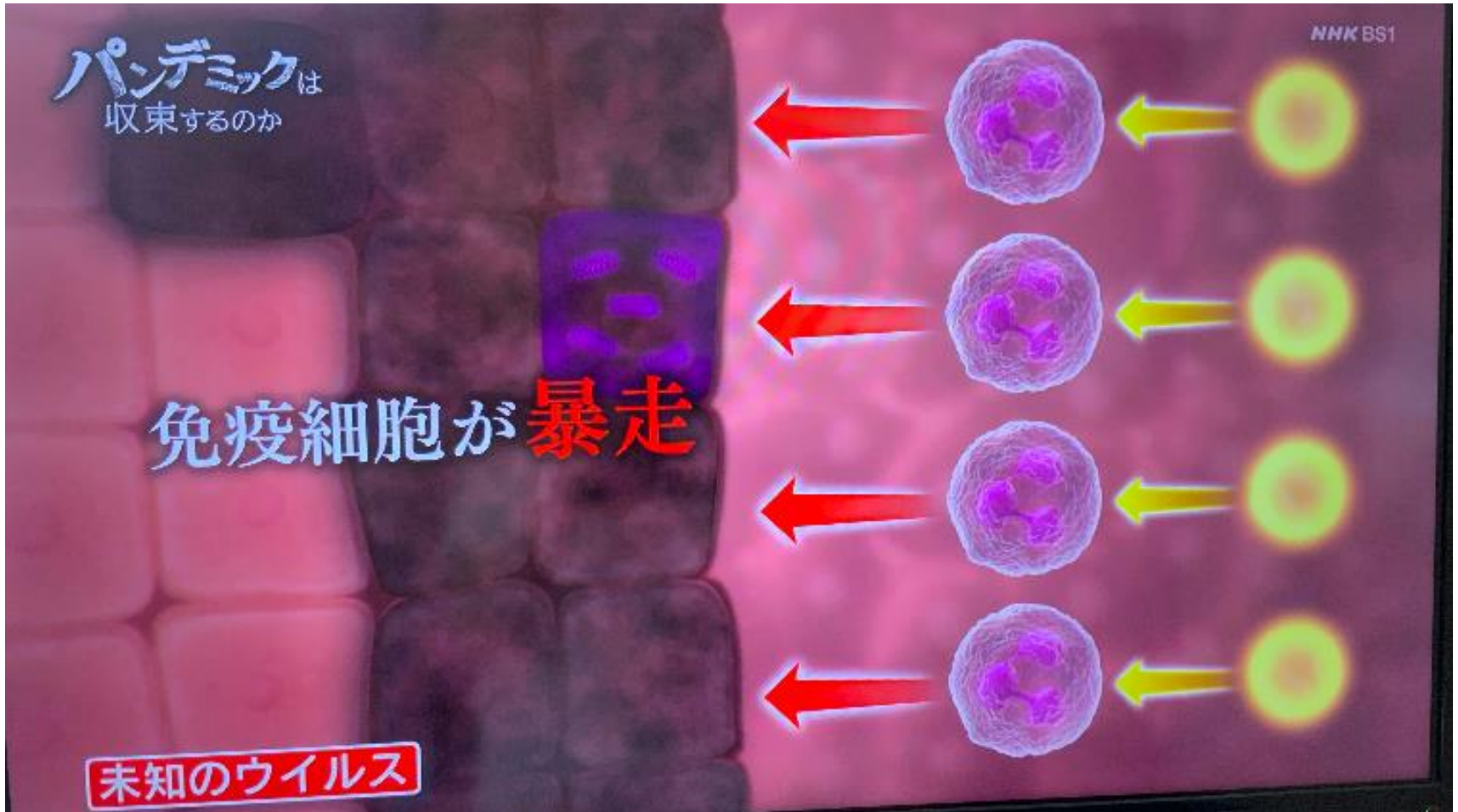
Among 334,000 people in England this spring, the chances of being hospitalized with COVID-19 increased steadily with their body mass index (BMI).



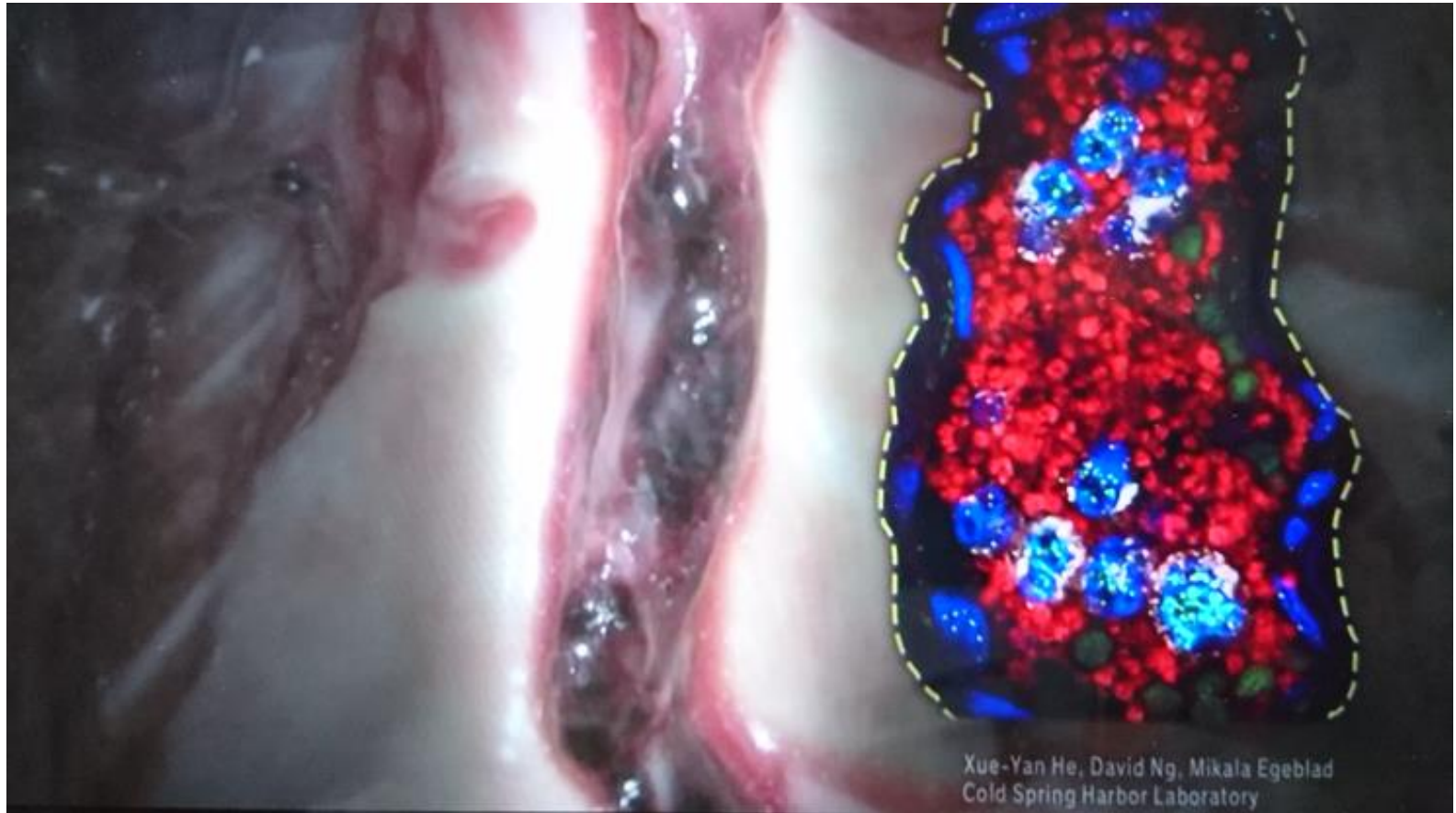
サイトカイン (免疫系細胞から分泌されるたんぱく質)



サイトカインストーム



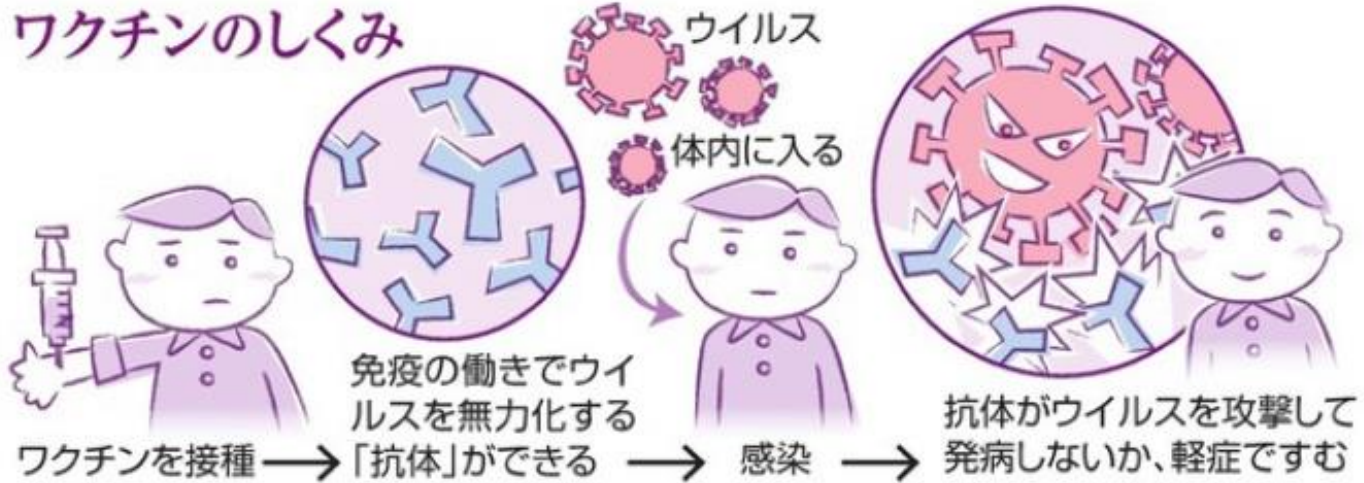
命を奪う血栓（肺血栓塞栓症）



日本の病院で使用されている治療薬 (2020年12月)

レムデシビル (R)	デキサメタゾン (D) (ステロイド)	トシリズマブ (T)
		
ウイルスの増殖を 抑える	炎症を抑える	サイトカインストーム (免疫の暴走)と 血栓が出来るのを防ぐ
→中等症～重症の患者に3つ併用して投与		

ワクチンの働き



ワクチンを接種していない場合



ワクチンのしくみ

開発中の主なワクチン

海外で開発中の主な新型コロナワクチン



開発企業	ワクチンタイプ	臨床試験進捗状況
ノババックス(米)	①	1,2相が豪州で進む。今秋から米で3相開始予定
サノフィ(仏)など	①	米で1相開始をめざす
	③	来年初頭に1相開始をめざす
ファイザー(米)など	③	2,3相
モデルナ(米)など	③	3相
ジョンソン&ジョンソン(米)	④	1相
アストラゼネカ/オックスフォード大(英)	④	2,3相(英) 3相(米)

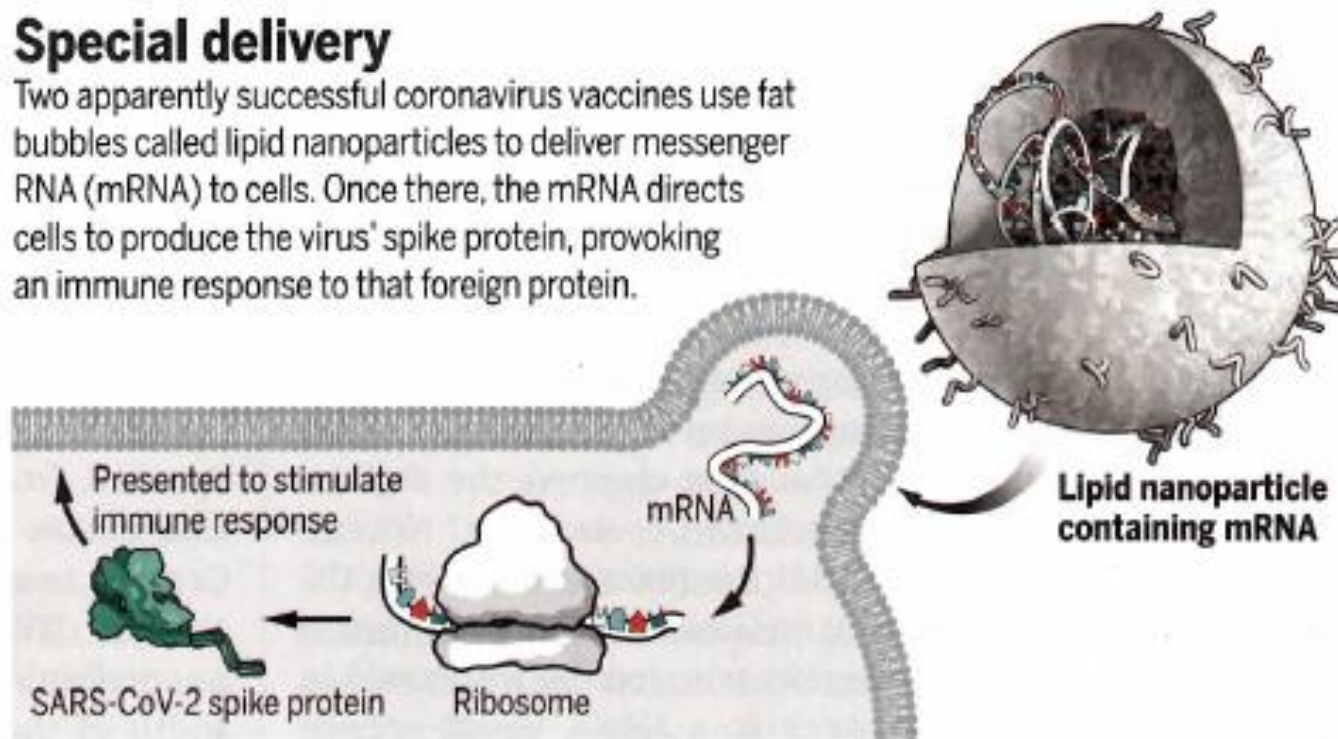
厚生労働省HPの資料(9月4日更新)などから

● RNAワクチンの作用

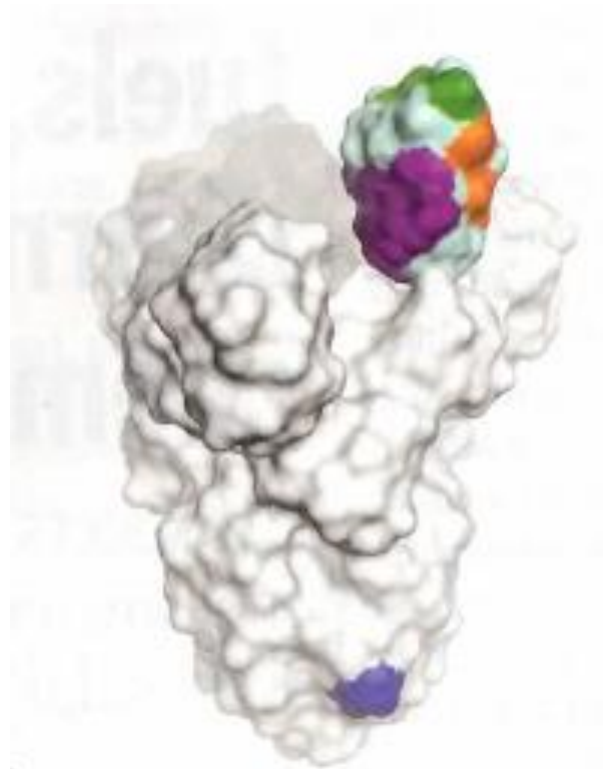
- mRNAが人体の細胞でスパイクたんぱく質をつくる。
- ➡ 免疫反応が発動される。

Special delivery

Two apparently successful coronavirus vaccines use fat bubbles called lipid nanoparticles to deliver messenger RNA (mRNA) to cells. Once there, the mRNA directs cells to produce the virus' spike protein, provoking an immune response to that foreign protein.



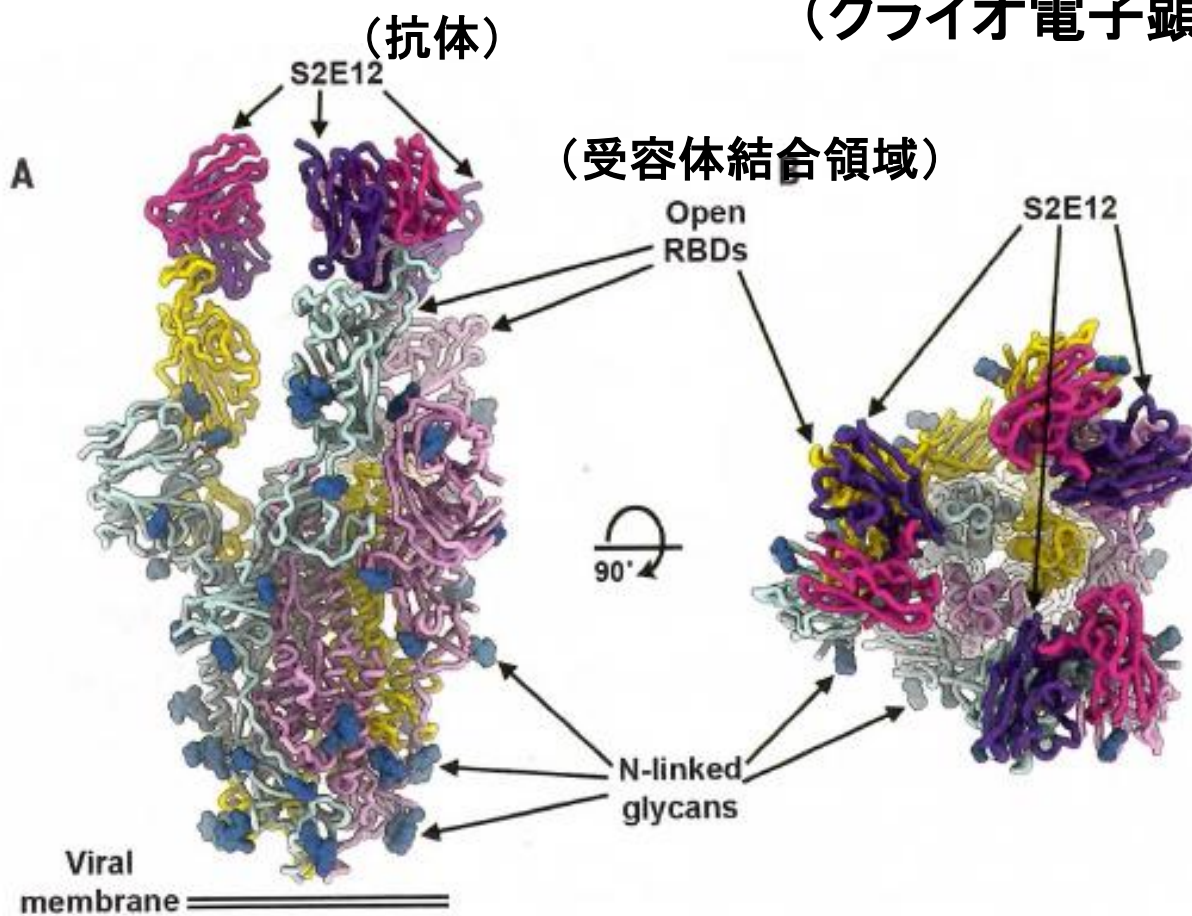
抗体がコロナウイルスの 突起部分(スパイク)をブロックする



The receptor-binding domain (top) at the tip of SARS-CoV-2's spike protein can be blocked by antibodies targeting several different areas (colors).

S2E12(抗体)がコロナウィルスのスパイクの受容体結合領域に結合している。

(クライオ電子顕微鏡解析像)



(コロナウィルス表面膜)

米のワクチン開発

- **Warp Speed (ワープスピード)計画**
 - 米政府主導
- **ファイザー社が独製薬ベンチャーとRNAワクチン開発**
 - キラーT細胞(免疫システム)反応を引き起こすことを確認
 - 3万人を対象に後期段階の治験を実施
 - 今年中に約1億4400万回分(7200万人分)を日本に供給する契約を締結(2021年1月)
- **モデルナ社のワクチン開発**
 - 2020年7月から、「mRNA-1273」で成人3万人を対象に後期臨床試験を開始
 - 年5億回分のワクチン供給を目指す。
 - 今年1-9月に日本に5000万回分(2500万人分)の供給を受ける契約を締結(2020年10月)。

ファイザーのワクチンの副作用

(参考) ファイザーのmRNAワクチンの有害事象発現状況②

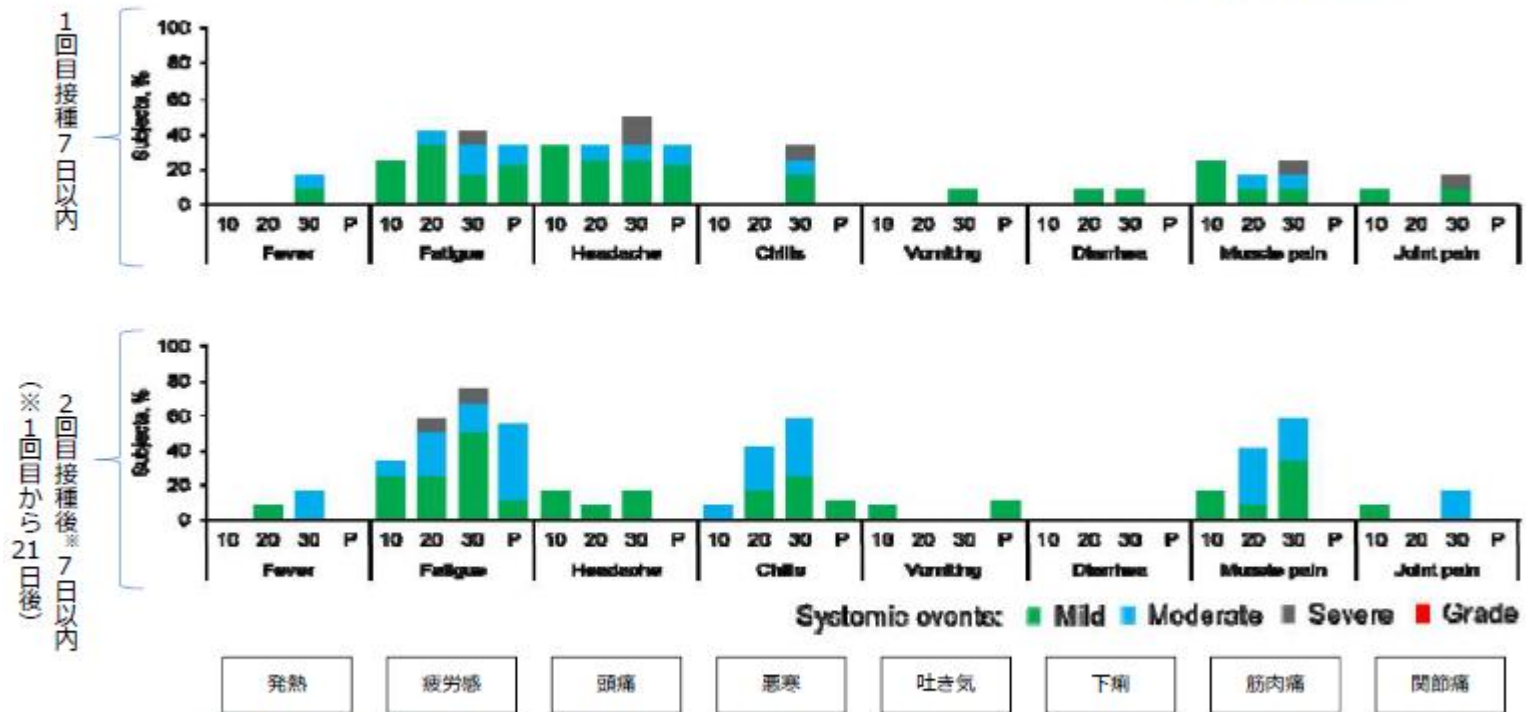
<全身性の反応 (接種量、1回目接種と2回目接種毎の比較) >

【18~55歳】

医学論文より作成

(Edward E. Walsh, et al.

medRxiv preprint. 2020)



左の棒グラフから



①10マイクログラム、②20マイクログラム、③30マイクログラム、④プラセボ

※接種後7日以内

英国のワクチン開発

- アストラゼネカとオックスフォード大学
- ウィルスベクターワクチン(チンパンジー由来のアデノウィルスの一部の遺伝子を組み替えて、新型コロナウイルスと同じ特徴(スパイクたんぱく)を持たせて体内に入れる。)⇒ スパイクたんぱくへの免疫を身体につける。
- 18-55歳の1077人に投与⇒ほとんどの人が体内で抗体をつくることが確認されている。
- 年20億回分製造を計画。⇒ 遅れが生じている。
- 成功した場合、今年から1億2000回分を日本に供給することを合意(今年1-3月に3000万回分)。

ワクチンの有効性、保存方法

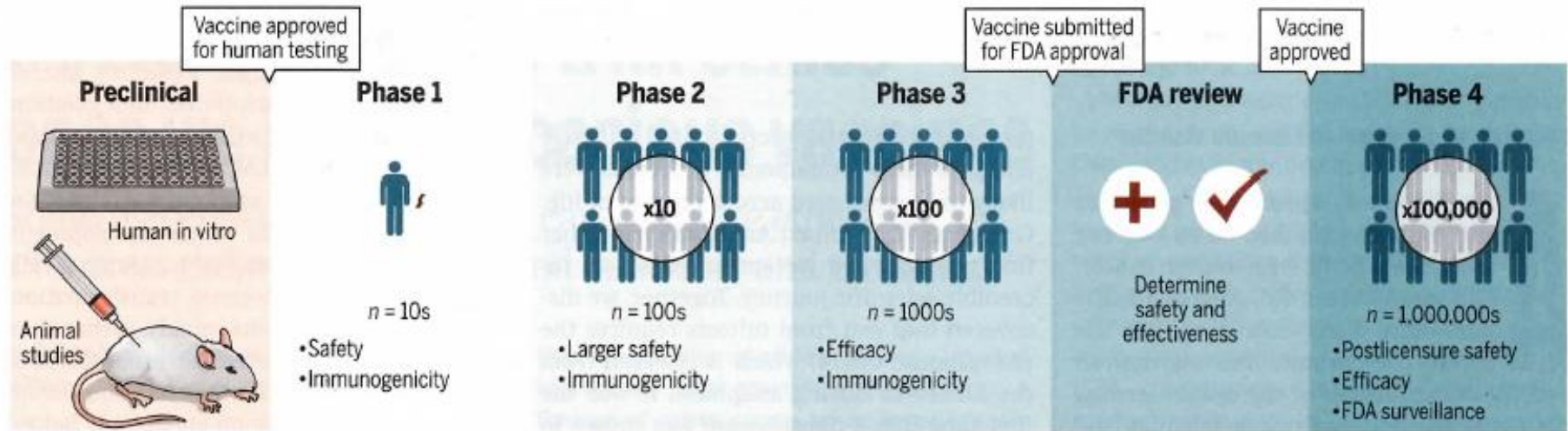
	ワクチンのタイプ	暫定的な結果、保存方法など
主な新型コロナウイルスのワクチン	<p>ファイザー/ ビオンテック など</p>	<p>RNAワクチン</p>  <p>「95%の有効性」 -70℃で保存 超低温設備が必要 来年6月末までに6000万人分※ 基本合意</p>
	<p>モデルナ など</p>	<p>新型コロナウイルスの 遺伝物質を合成、 人工の膜で包む</p> <p>「94.1%の有効性」 -20℃で保存 冷凍設備が必要 来年上半期以降に 計5千万回分※ 契約済み。 武田薬品工業が国内流通を担う</p>
	<p>アストラゼネカ/ オックスフォード大</p>	<p>ウイルスベクター ワクチン</p>  <p>増えないようにした別の ウイルスに新型コロナウイルスの 遺伝子を組み込む</p> <p>「平均70%の有効性」 2~8℃で保存 冷蔵設備が必要 来年初頭から1億2千万回分※ 基本合意</p>

※日本国内での供給量

米FDA(食品医薬品局)による ワクチンの安全性確保

Vaccine safety evaluation

Safety is considered at every phase of vaccine discovery and development. Upon licensure, vaccines enter phase 4, whereby surveillance approaches by regulators, such as the U.S. Food and Drug Administration (FDA), monitor potential vaccine side effects.



フェーズ1
・安全性
・免疫原性

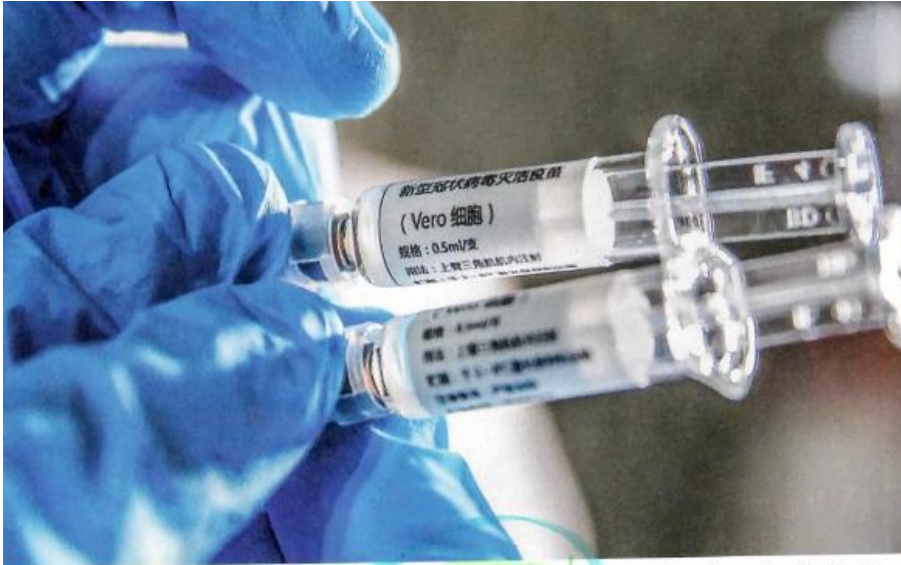
フェーズ2
・安全性
・免疫原性

フェーズ3
・効能
・免疫原性

FDA審査
・安全性と
有効性

フェーズ4
・承認後の
安全性
・効能
・FDA監視

中国のワクチン開発



Sinovac Biotech has created a vaccine by growing the novel coronavirus in Vero monkey cells and inactivating it.

- Cansino
アデノウィルスを使った
ウィルスベクターワクチン
- Sinovac
不活化ワクチン(従来法)
- CNBG(国家バイオテック
グループ)
不活化ワクチン(従来法)

Cansino Biologics

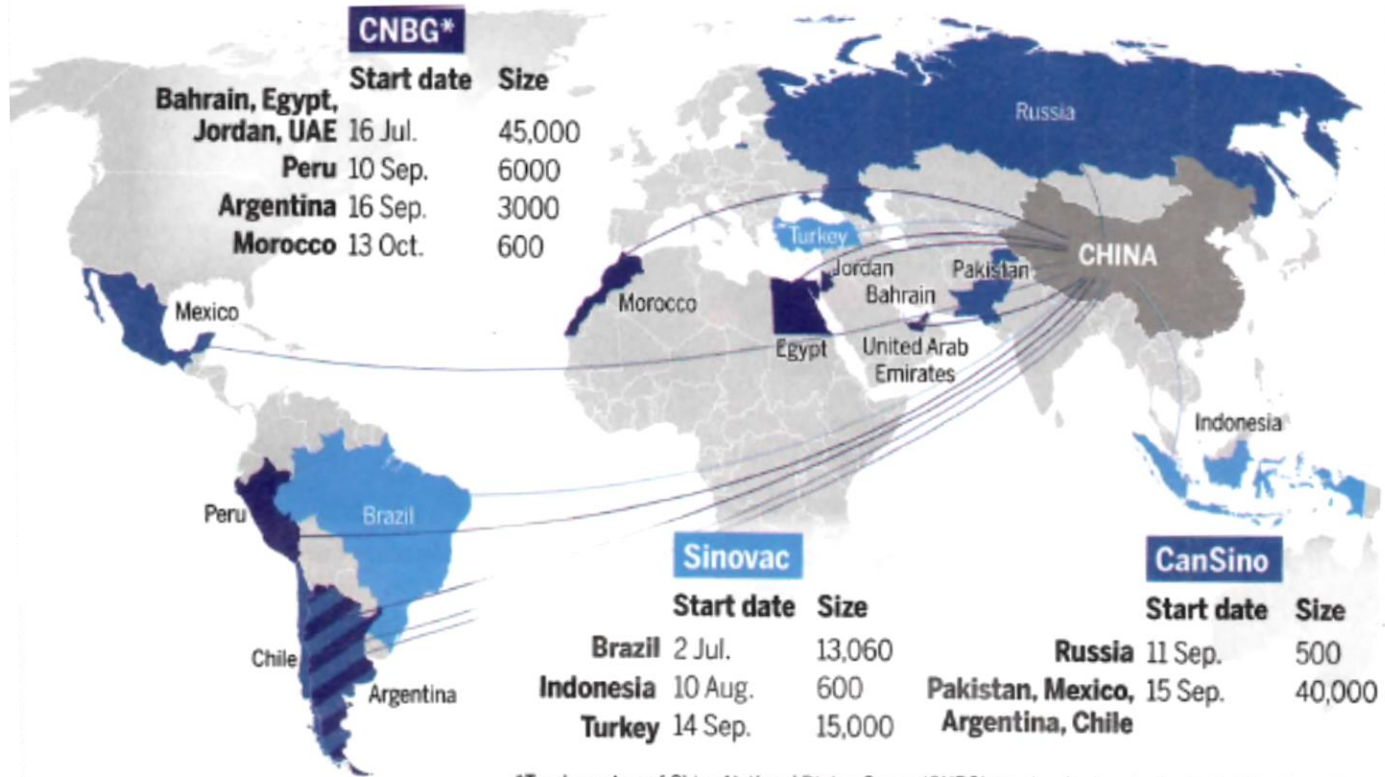
Phase I 144人 (2000年前半)

Phase II 1000人以上

中国ワクチンの海外への供給

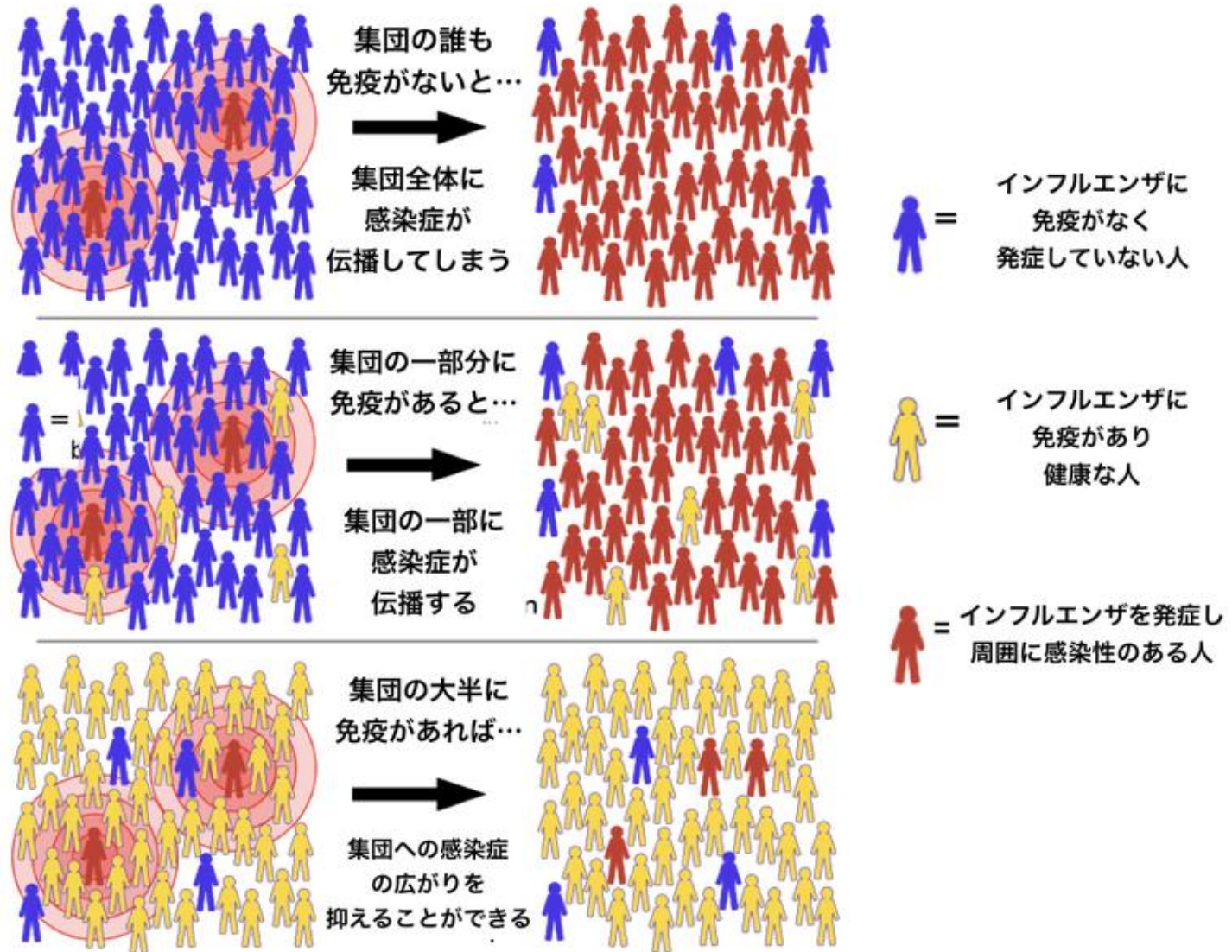
Vaccine road trip

With few COVID-19 cases at home, Chinese vaccinemakers have had to test the worth of their candidates abroad. Four are in efficacy trials in 14 countries.



*Two branches of China National Biotec Group (CNBG) are developing similar, but distinct, vaccines.

集団免疫

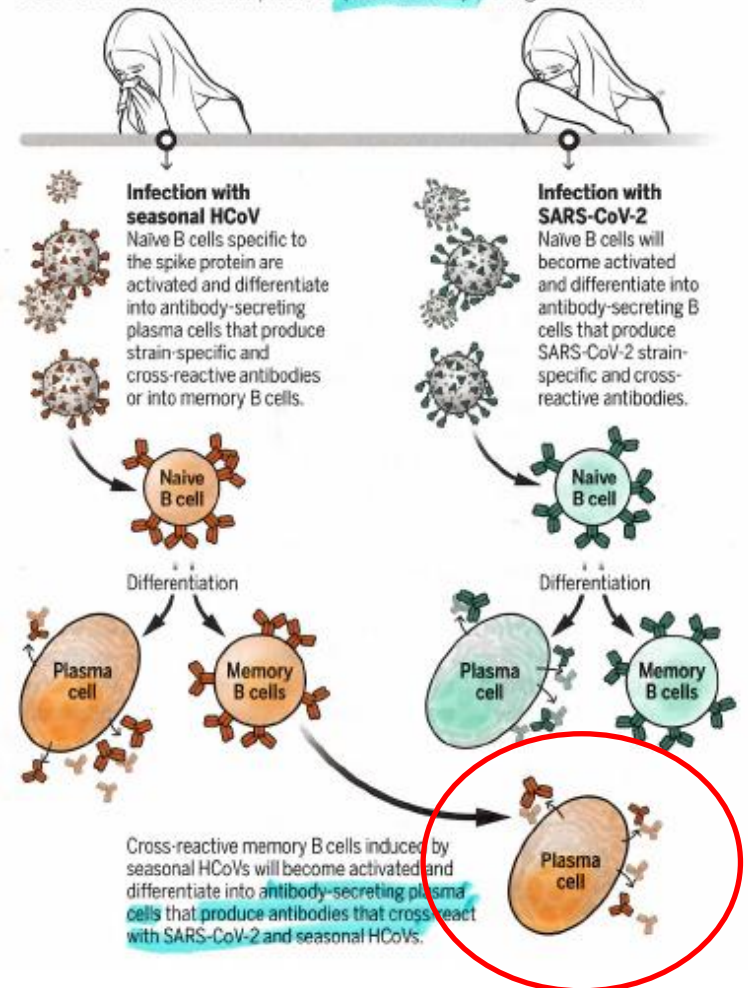


交差免疫

- 人類は一生の間に何回も繰り返し風邪をひいて、大抵の場合は軽い症状で回復する。
- 風邪の原因ウイルスとしては、4種の季節性コロナウイルスがあることが分かっており、これら4種のコロナウイルスに繰り返し感染することによって、ほとんど全ての人がコロナウイルス属に対する免疫を獲得している可能性が高い。(特に子供や若い人)。
- 季節性コロナウイルスをB細胞が記憶することにより、新型コロナウイルス感染の際に、抗体の追加生成 (back-boosting) を行う。

Humoral immunity against coronaviruses

Upon repeated exposure to seasonal human coronaviruses (HCoVs), strain-specific and cross-reactive antibodies are generated. Upon subsequent exposure to SARS-CoV-2, cross-reactive antibodies are produced (back-boosted) to mitigate infection.



日本人の抗体保有率

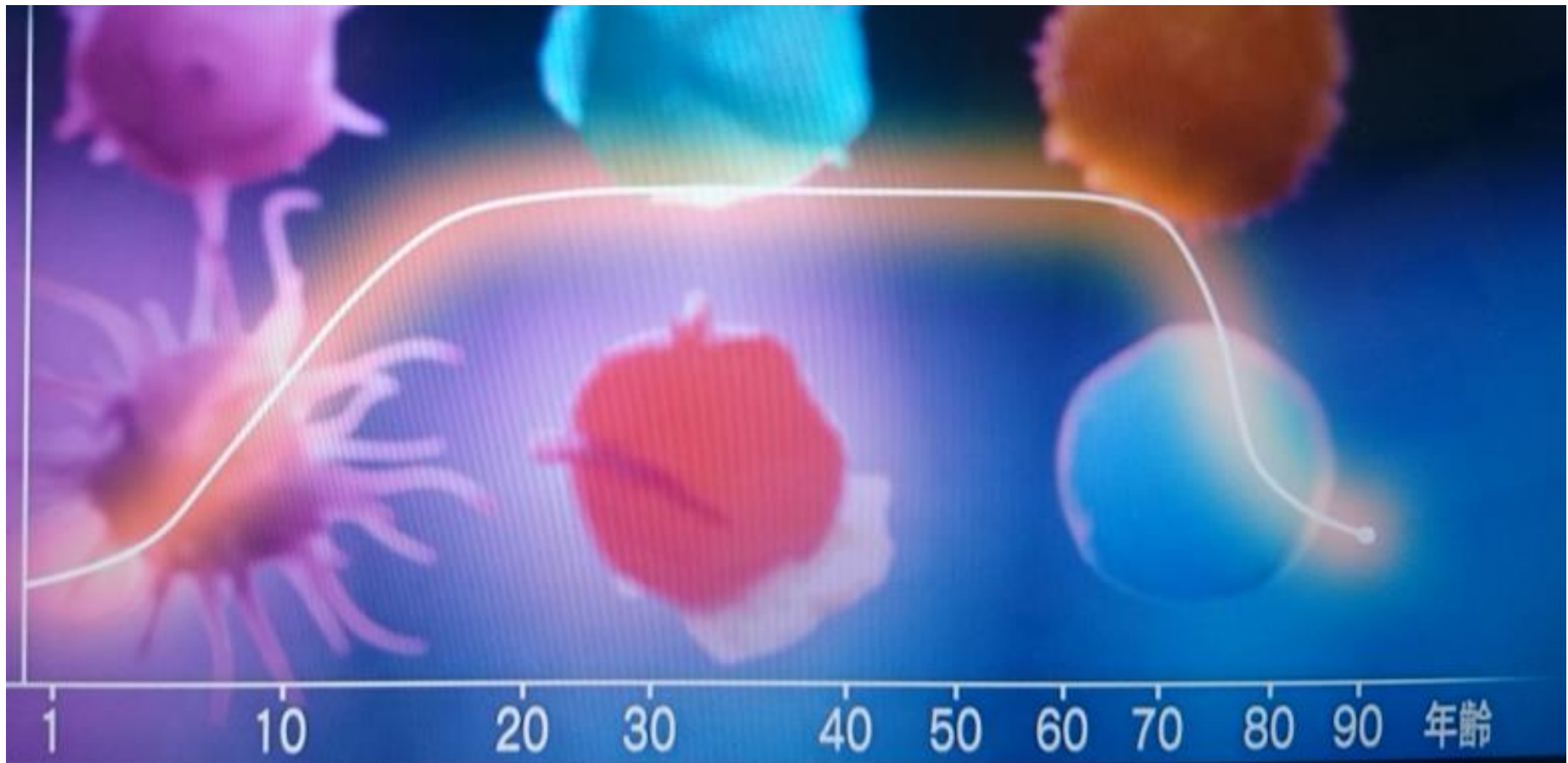
厚生労働省・15,043人調査(2020年12月)

都府県	抗体保有率
東京都	0.91%
大阪府	0.58%
宮城県	0.14%
愛知県	0.54%
福岡県	0.19%

(参考)各国の抗体保有率

- ・スペイン 5%程度 (70,000人調査、5月)
マドリッド11%、バルセロナ7%、南部地域2%以下
- ・米ニューヨーク州 13.4% (12,000人調査、6月)
ニューヨーク市 21.6%
- ・モスクワ市 12.5% (5万人調査、5月)
- ・兵庫県 0.15% (1000人調査、2020年10月)

免疫力の年齢変化



新型コロナウイルスの動物への感染

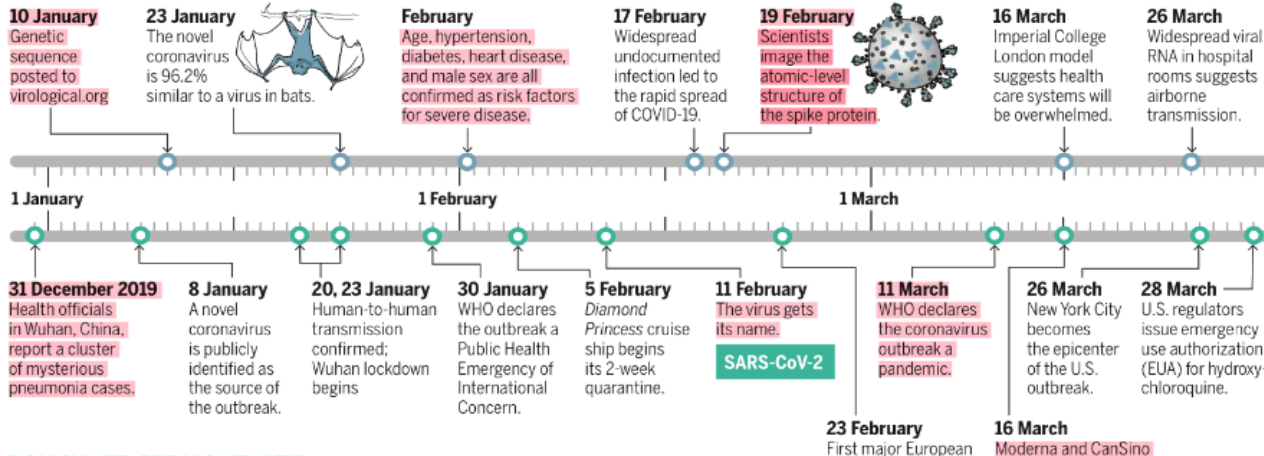
○ 感染することがはっきりわかっている動物

- ミンク ➡ 人への感染が起こっている。
ミンクの体内で変異したウイルスが人に感染するとワクチンが対応できない。
デンマークで1200万頭(全頭)殺処分。オランダ、スペイン、スウェーデン、イタリア、米でも感染ミンクを殺処分。
- フェレット
- ハムスター
- 猫

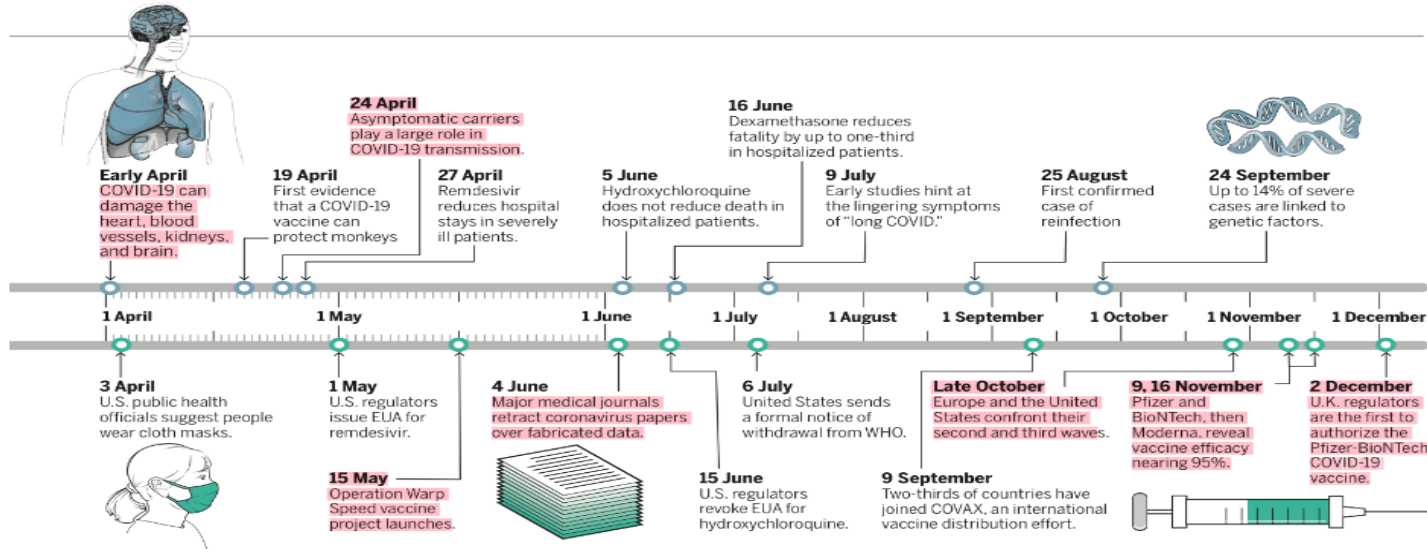
2020年 Breakthrough of the year サイエンス誌)

新型コロナウイルス研究(2020年1月-12月)

FINDINGS



POLICY AND PUBLIC HEALTH



新型コロナウイルスによる疾病対策に関する 科学の進歩(2020年1月ー12月)

- ウィルスの全遺伝子配列の解明
- ウィルスの重要たんぱく質の構造解明
- ウィルスに対抗する人間の免疫反応の主要プロセスの解明
- 治療・予防に役立つ抗体の同定
- 実用化が有望なワクチン(2ー3種)の開発
- その他PCR検査の迅速化、簡素化

PCR

(DNAポリメラーゼ連鎖反応増幅法)

- 1985年、ケリー・マリス(米)によって鋳型となるDNAと必要な試薬を混ぜて装置にかけるだけで、文書などをコピー機で何枚も複写するように、ある特定のDNA領域を短時間に増やす(増幅する)ことができる手法が発表された。
- PCR法の開発による功績でマリスは1993年にノーベル賞を受賞。
- PCR法は、今では感染症の検査や農水産物などの品種識別をはじめとして、親子鑑定や犯罪捜査における犯人の特定(DNA鑑定)にも使われている。

低温(クライオ)電子顕微鏡法 (2017年ノーベル化学賞)

- 生物試料を染色せず、凍結することで固定し水分を蒸発させずに、試料を透過型電子顕微鏡で観察する。
- 観察で得られる数千～数万枚の画像データを画像処理アルゴリズムにかけ、画像の相関を解析し、生体内の分子構造の情報が得られる。

■ 第 1-3-5 図 / サンプルの冷却方法



Illustration: © Johan Jarnestad / The Royal Swedish Academy of Sciences

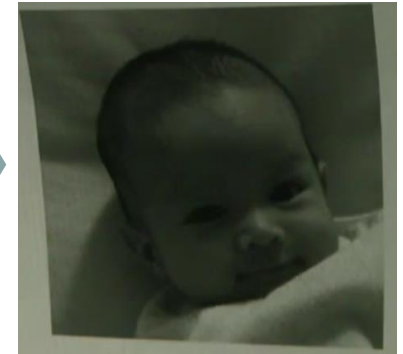
提供: ノーベル財団

■ 第 1-3-6 図 / サンプルの3次元構造を得る方法

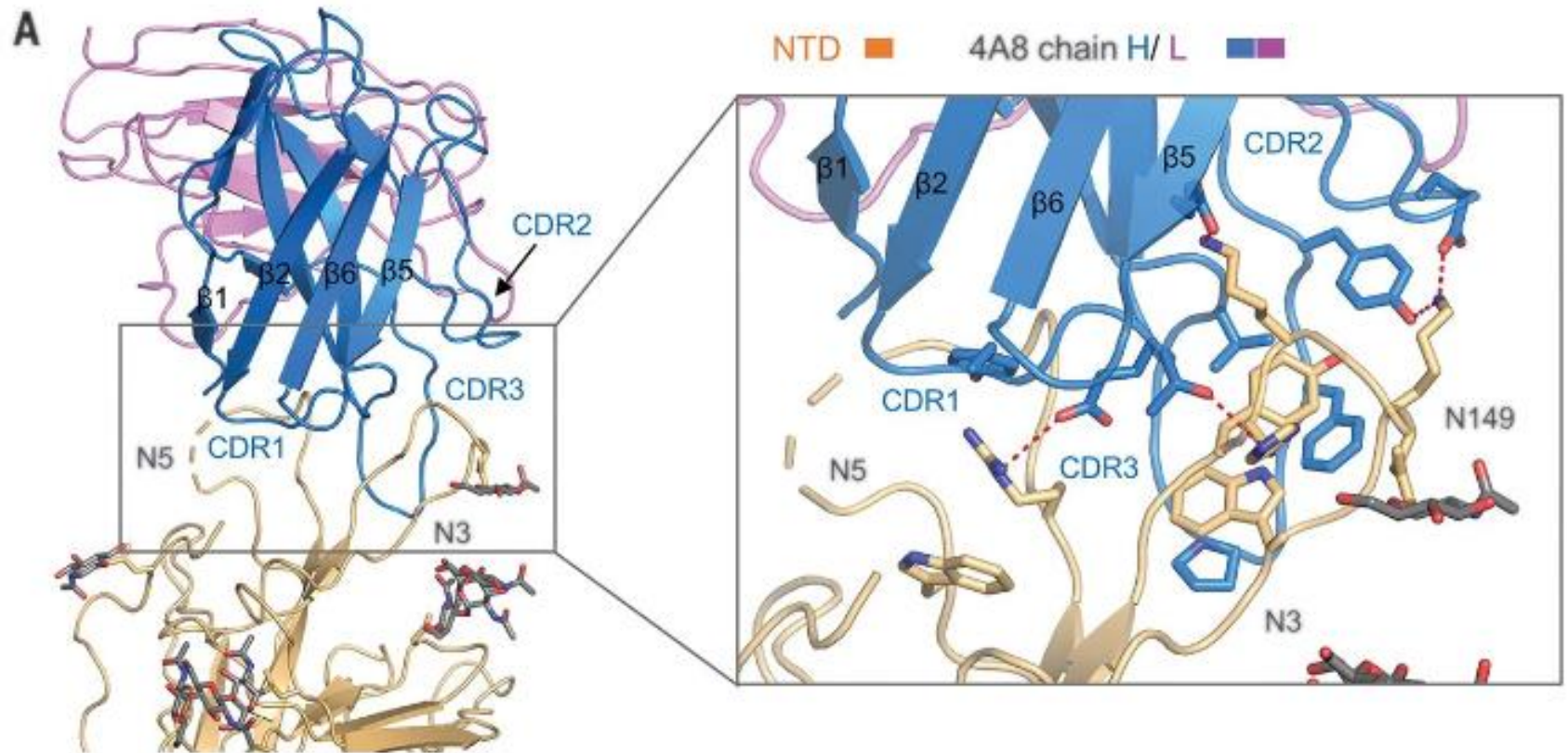


Illustration: © Johan Jarnestad / The Royal Swedish Academy of Sciences

提供: ノーベル財団

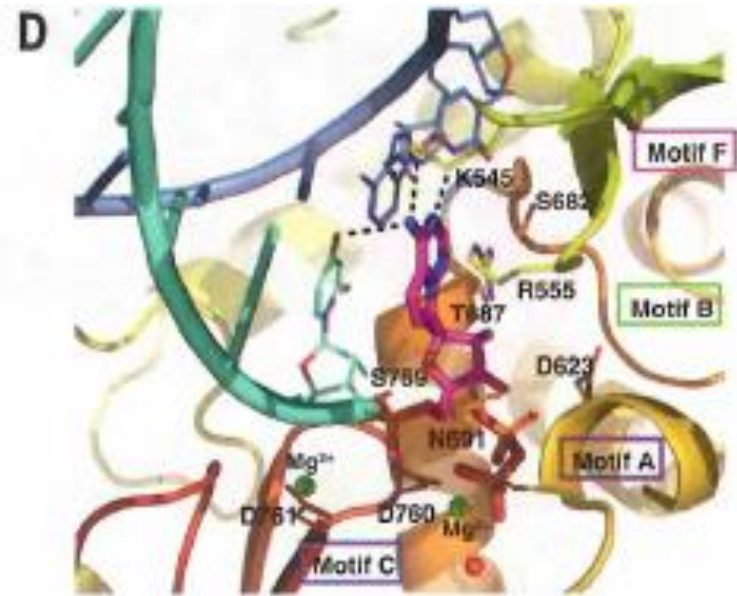
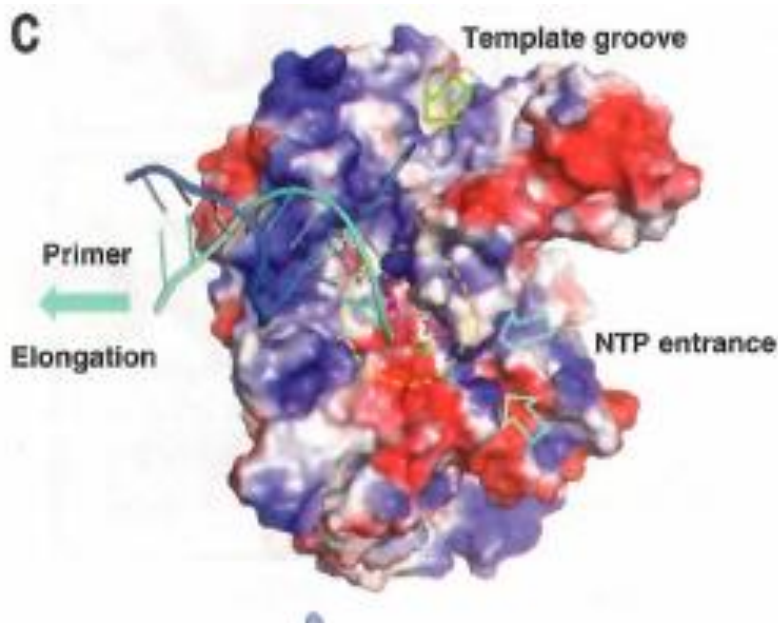


コロナウィルスのスパイクたんぱく質に抗体が結合する仕組み(低温電子顕微鏡法)



NTD(ウィルスのスパイクプロテインの一領域)が4A8(抗体)と結合している。

レムデシベルがウィルスRNAポリメラーゼの成長を阻害している構造



黄色点線部が作用してる部分

拡大図ーウィルスのRNAポリメラーゼがレムデシベルのリン酸塩を共有している。

新型コロナウイルス克服のために 科学が果たす役割

- 世界の研究者によるゲノム解析、研究成果の共有
 - 新型コロナウイルスの発症機構の解明。
 - ワクチン、治療薬等の開発。



- これまでのノーベル賞や分子生物学研究の成果により、人類史上にない速さで解決に向かっている。
- ワクチンの開発については研究開発のリスクヘッジが大きな役割を果たしている。
- 最終的にも科学の力で解決するしかない。

コロナウィルスと貧困(世界銀行の予測)



ご静聴ありがとうございました。

ご意見、ご質問は以下にお願いします。
tomwada@sta.nir.jp