

新型コロナウイルスの正しい理解

水谷 哲也

日本における新型コロナウイルス感染症は、緊急事態宣言が解除されたのちも依然として感染者数の多い日が続いている(2020年10月下旬現在)。日本のみならず世界においても致死率の減少は見られるが、まだまだ予断を許さない状況である。新型コロナウイルスは徐々に弱毒化しているとも考えられないことはないが、逆に、今後強毒化する可能性を現時点では否定できない。本稿では、そもそも新型コロナウイルスとは何なのかをウイルス学の立場から解説するとともに、最近の新型コロナウイルスをめぐるトピックスについても紹介する。

コロナウイルスの誕生

ウイルスは無生物 そもそもウイルスは、生物学的には微生物のグループに属していても生物ではない、ということになっている。自己増殖できず細胞のファクターを利用しないと増殖できないというのが最大の理由である。しかし、新型コロナウイルスの世界的な拡大をみると、ウイルスを生物ではない、と言い切ってしまうと良いものか、はなはだ疑問である。たとえ、細胞のファクターを利用しているとはいえ、2019年に中国の武漢市で最初に感染した1個のウイルス(複数かもしれないが)は、2020年10月下旬時点で、全世界で4300万人以上への感染が確認されている。ひとりの感染者の体内にはおそらく数千万から数億レベルのウイルスが感染していると考えられる。このおびただしい増殖率はすでに生物を超えているともいえる。

ウイルスの本体はどこにある ここで「コロナウイルスの形を描きなさい」という問題が出題されたという。コロナウイルスの電子顕微鏡写真はニュースでおな

じみである。紙の真ん中に円を描いて、そのまわりに小さい円を配置していけば、コロナウイルスの出来上がりである。大きな円の中にミミズのようにグニャグニャした線を描いて、これがウイルスゲノムである、といえウイルス学的にはほぼ満点をもらえることだろう(図1)。このウイルスは細胞にとりつかないと増えることができない。ところが、フランスのFortreは、ウイルスの本体はその円形にあらず、感染細胞内のウイルスこそ本体であるという「Virocell concept」を発表した¹⁾。細胞内で生き生きと増殖する姿こそがウイルスというわけである。この説を支持すると、感染細胞全体がウイルスとなるので、ウイルスは生物であるということになる。

隕石に乗るウイルス この話は、タマゴが先かニワトリが先か、に似ている。そもそもウイルスはどこで生まれたのか?どこからやってきたのか?という議論である。ウイルスは宇宙からやってきた、と書くと科学の範疇を越えてしまう気がするが、昔から生命は宇宙からやってきたとする「パンスペルミア説」は有名である。ウイルスだけがフラフラと地上に降ってくることはできないので、隕石に乗って来たと考えるのが妥当かもしれない。しかし、ウイルス粒子の大部分はタンパク質で構成されているので、隕石が大気圏に突入して高温になったときに壊れてしまうことは簡単に想像できる。巨大な隕石の内部にウイルスが存在していて温度の影響を受けないという設定もあるかもしれない。それはそれでいいのだが、それでは隕石に乗っているウイルスはどのように誕生したのか、という問題におち当たってしまうのである。

ウイルス化石 この地球上でウイルスの起源を探るのは非常に難しい。仮にタイムマシンを発明したとしても、タイムマシンに電子顕微鏡を積んで過去にさかのぼらなければならない。歴史上、ウイルスが誕生した瞬間があったとしても、その瞬間に採材(咽頭拭い液?血液?)することは不可能である。では、生物の化石の中にウイルス感染の痕跡を見つけるという作戦はどうか。光学顕微鏡でしか観察できないくらいに小さい化石を微化石という。微化石の代表は珪藻や放散虫である。放散虫の体長は約100 μmなので、ウイルス(100 nm)の1000倍くらい大きい。さらに、電子顕微鏡でしか観

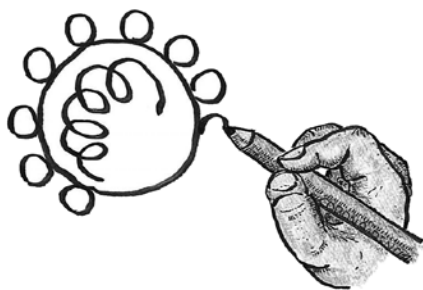


図1. コロナウイルスを描いてみる(©水谷哲也)

察できないくらい微小な超微化石というのものもある。定義では10 μmから100 nmくらいの大きさの化石である。ウイルスは超微化石の範疇なのだが、ウイルスはいまだ化石から発見されていない。おそらく、ウイルスが単に小さいタンパク質の塊(しかも内部は空洞のようなもの)なので化石になりにくいのであろう。

始祖ウイルス ウイルスの誕生を探る方法は2つ、理論的な予測とウイルスの進化速度からの計算がある。理論的な予測では、ウイルスの誕生は約38億年前とされている。このころ、共通祖先から3つのドメイン(細菌, 古細菌, 真核生物)に分かれていったとされているが、その共通祖先にウイルスが感染していたという説である(図2)。したがって、38億年よりもっと前に誕生していたというのが正解である。この説の根拠は、アデノウイルスのような正20面体のウイルスが進化しても正20面体という姿を変えることはない、といういわば思い込みによるものである。正20面体は正三角形がきわめてコンパクトに作る球形だからである。3つのドメインにはそれぞれ正20面体のウイルスが感染していることから、すでに共通祖先にウイルスが感染していたという説である。筆者はこの説を支持していないが(3つのドメインの正20面体ウイルスのゲノムはまったく異なるものである)、ロマンがある話なのであえて否定はしていない。

三葉虫のウイルス 38億年前にウイルスが誕生したと仮定しても、どのようにウイルスが誕生したのかについての疑問はまだ残っている。そもそもウイルスは細胞からちぎれるようにして独立した、と考えても良いかもしれない。もし三葉虫の細胞から独立したウイルスが現在まで生き残っているなら、そのウイルスゲノムは三葉虫の遺伝子で構成されているはずである。これも夢の

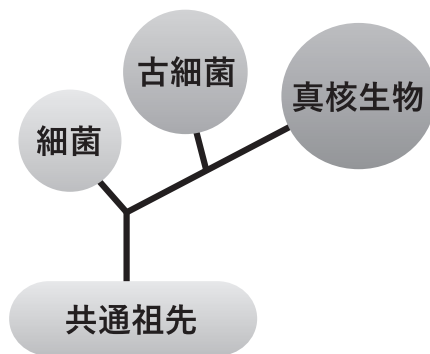


図2. 3つのドメイン。38億年前に存在していた共通祖先から細菌ドメイン、古細菌ドメイン、真核生物ドメインに分かれていった。共通祖先に正20面体のウイルスが存在しており、細菌、古細菌、真核生物にもそのウイルスが受け継がれていたという説がある。

ある話である。さらに、どのようにウイルスが誕生したのかはわからないが、ウイルスが核になり細胞を進化させたという説もある。この説も非常に興味深い。現実には、世界で毎日数十万人が新たに新型コロナウイルスに感染している。ウイルスの研究はいわば殺人鬼の手口を探るようなものなので、夢のあるウイルス研究を語るのもたまには良いのではないかと思う。

コロナウイルスは1万歳 ウイルスの誕生を知るためにはウイルスの進化速度から計算する方法があると書いた。詳細な計算方法は割愛するが、いくつかの論文でウイルスの誕生日が発表されている。ヘルペスウイルスは約4億年前に誕生したらしいので、三葉虫にも感染していたかもしれない。インフルエンザウイルスは約1億年前に祖先が誕生したようである。新型コロナウイルスが属するコロナウイルスは約1万年前に誕生したという論文もあれば、5千万年前という論文もあって、まだ誕生日は定まっていない。拙著も参考にされたい²⁾。このような研究は、上で述べたように、たとえタイムマシンがあっても実証できないので、信じるしかないという一面も持っている。

新型コロナウイルスの運命

コロナウイルスの発見 ここまで、ウイルスにも長い歴史があることがご理解いただけたと思う。ここで一つ疑問がわいてくる。コロナウイルスに1万年の歴史があると仮定して、なぜ、特に2000年以降になって凶暴なコロナウイルスが誕生したのだろうか。そこで、今度はコロナウイルス発見の歴史を探ってみる。ウイルスは1892年にロシアのIvanovskiが植物ウイルスのタバコモザイクウイルスを濾過性病原体として発見された。1989年にはドイツのLoefflerとFroschが濾過液中に動物ウイルスとして口蹄疫ウイルスを発見した。最初の電子顕微鏡(TEM)は1931年にベルリン工科大学のMax KnollとErnst Ruskaによって開発された。Ruskaはこの功績により1986年にノーベル物理学賞を受賞している。そして、1964年にイギリスの聖トーマス病院医学部のJune Dalziel Almeidaによって、ヒトコロナウイルスが初めて電子顕微鏡でとらえられたのである。この年に東京オリンピックが開催されたことは何か因縁めいている(都市伝説に使われそうな話である)。また、私がこの年に生まれたことも、コロナウイルスを研究するという運命にあったのかもしれない。

ヒトコロナウイルスの歴史 現在、ヒトに感染するコロナウイルスは6種類といわれている。ヒトコロナウイルス229E, OC43, NL63, HKU1がいわゆる風邪の

コロナウイルスで、MERS コロナウイルス、新型コロナウイルスが高病原性のコロナウイルスである。ヒトコロナウイルス発見の歴史をみてみよう(図3)。1964年にヒトコロナウイルス B814 が Almeida により発見されてから、2002年に SARS コロナウイルスがアウトブレイクするまでにヒトコロナウイルス OC43, OC38, EVS, 229E, 4408 などが発見されている。現在では OC43 と 229E のみが残っている。あるいは、これらのウイルスの中には同一のものもあったのかもしれない。そして、SARS コロナウイルスがアウトブレイクした数年後に次世代シーケンサーが普及し始めた(2005年ころ)。ヒトコロナウイルス NL63 や HKU1 が発見されたのもこのころである。そして、2012年に MERS コロナウイルスがアウトブレイクし、2019年に新型コロナウイルスが発生したのである。このようにヒトに感染するコロナウイルスは少なからず存在していた可能性がある。

早まるコロナサイクル これらのコロナウイルスの起源はコウモリかマウスと考えられている。たとえば、MERS コロナウイルスはコウモリを起源として、ヒトコブラクダが中間宿主(ウイルス学的には正しい表現ではない)になり、ヒトに感染している。中国において、コウモリを起源として豚に感染したコロナウイルスが存在していることは見落とされがちである。2017年、中国広東省の4か所の養豚場でウイルス感染症が流行し、2万4千頭以上の子豚が下痢や嘔吐で死亡した³⁾。この疾患を豚急性下痢症候群(SADS)といい、その原因は新種のコロナウイルスであった(SADS コロナウイルス)。

このウイルスのゲノムは養豚場の近くの洞窟に棲息するキクガシラコウモリから2016年に発見されたコロナウイルスのゲノムと98%一致していた。幸い、豚からヒトへの感染はなかったが、SADS コロナウイルスはかなりの高病原性であった。さて、2002年の SARS から2012年の MERS まで10年、それから5年後の2017年に SADS、2年後に新型コロナウイルスが流行し、コロナウイルスの出現サイクル(コロナサイクル)は早まってきている。次のコロナウイルスはすでにヒトに感染している可能性がある。

新型コロナウイルスの弱毒化 2000年になって、なぜコロナウイルスはヒトに牙をむくようになったのだろうか。それまで、ヒトコロナウイルスといえばマイルドな風邪のコロナウイルスであった。語弊があるかもしれないが、風邪のコロナウイルスで命を落とすことは考えられないことであった。もしかしたら歴史のどこかでコロナウイルスが猛威をふるっていた可能性があったかもしれない。その考察は拙著をご覧ください⁴⁾。いわゆる風邪のコロナウイルスは、発生当初は強毒であり徐々に弱毒化していったとも考えられる。もしこの考え方が正しいとしても、何年すると弱毒化されるかはわからない。もしかしたら数年かもしれないし、何百年必要なのかもしれない。新型コロナウイルスも長いスパンで見れば弱毒化していく運命と考えられる。しかし、現在の状況から数年以内に弱毒化することは考えにくいことである。

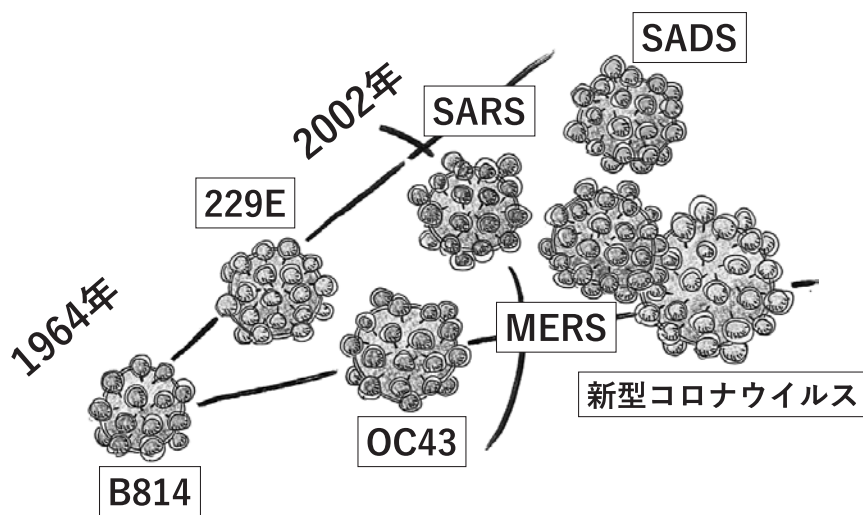


図3. ヒトのコロナウイルス(©水谷哲也)。1964年にヒトコロナウイルス B814 が発見されたのが始まりである。2002年 SARS コロナウイルスのアウトブレイク以前は風邪のコロナウイルスとして 229E と OC43 が知られていた。他には OC38, EVS, 4408 が発見されていたが(図では省略)、コロナウイルス史から消えている。2002年以降は風邪のコロナウイルスとして NL63, HKU1 が発見された(図では省略)。2012年 MERS コロナウイルス、2017年 SADS コロナウイルス、2019年新型コロナウイルスへと続くのである。

新型コロナウイルスの最近の話題

さて、本誌の特集では、新型コロナウイルスの検出、診断、感染経路、ワクチンについて第1線で活躍されている方々が執筆されているので、ここでは新型コロナウイルスに関するそれ以外の最近の話題を提供し、科学的に解説を加えたい。

マスクは自由の侵害 イギリスやドイツではマスクを着用することに対して抗議デモが行われているという報道があった。その根拠は、マスクにはウイルスを防ぐ効果はない、マスクを着用することは自由の侵害だ、ということらしい。不織布のマスクにはウイルスを99%カットするフィルターが入っているのは常識である。P3実験室でBSL3のウイルスを扱うときには必ずマスクを装着する。マスクを着けずにBSL3のウイルスを扱うことは許されないのだが、もし装着が義務付けられていなくても、マスクなしで実験する勇気はない。つまり、目の前に強毒なウイルスが存在しているという認識があれば、このようなデモは起こらないと考えられる。ウイルスは目に見えないから恐怖であり、逆に無視できる存在でもある。いまは、マスクをすべきである。

イソジンの誤解 予防といえば、2020年8月初旬にポピドンヨード（イソジン）の買い占めが話題になった。大阪府知事が新型コロナウイルスへの効果を発表したことが発端である（のちに今後調査すると修正）。ここにはさまざまな誤解があった。そもそも知事の発表では、新型コロナウイルスに感染している宿泊療養者を対象にしていたはずである。高齢者は唾や食事を誤嚥して肺炎を起こすことがあり、口腔内のウイルスを排除して肺に到達させないための予防策だったのかもしれない。おそらくこれが会見で発言された「重症化を防ぐ」という理由ではないかと思われる。これに対して専門家は、長期の使用は甲状腺に悪影響を及ぼし、妊婦に対してリスクがある、と警告を鳴らした。また、ポピドンヨードよりも水でうがいした方が風邪にならないという論文も紹介された。確かにその通りなのかもしれないが、イソジン

は薬局で売っており用法を守って使用することは当たり前のことである（第3類医薬品）。また、コロナウイルス科のマウス肝炎ウイルスでは殺ウイルス効果が証明されている⁵⁾。ポピドンヨードは遊離ヨウ素のラジカル生成によるウイルスへの酸化作用があると考えられている。このため、ウイルスだけではなく宿主の細胞への影響も考える必要はある。

武漢型と欧州型 新型コロナウイルスの変異も話題になっている。上述したようにコロナウイルスに限らず、多くのウイルスは感染の拡大に伴い弱毒化する運命にある。しかし、これは一般論であり、新型コロナウイルスにあてはまるのかは長いスパンで見なければならぬ。とはいえ、希望的観測ではあるが新型コロナウイルスも徐々に弱毒化しているような気がする。そもそもウイルスの変異は病原性とセットで語られるべきである。ご存じのように、mRNAがリボソーム上でタンパク質に翻訳される際の遺伝暗号（コドン）は、1番目と2番目の塩基でほぼ決まる。3番目の塩基はほぼ自由である（まったく自由というわけではないが）。すなわち、3番目の塩基が変異してもアミノ酸の指定に影響が出ない場合が多いのである。これを同義置換という。ウイルスでは同義置換の変異は病原性に影響を及ぼさないと考えるのが妥当である。初夏あたりから話題になっている新型コロナウイルスの変異は「D614G」である（図4）。これはスパイクタンパク質の614番目のアミノ酸の位置について、武漢で流行していた株ではアスパラギン酸だったが、欧州ではグリシンになったというものであり、それぞれ武漢型と欧州型と呼ばれている。このため欧州型はG（グリシン）系統と呼ばれている。GISAIDに登録されている新型コロナウイルスのゲノムの時間的推移を眺めてみると、確かに武漢型から欧州型に移行していることがわかる。欧州型に変異したことで細胞への感染力が増したという *in vitro* で検証した論文がある⁶⁾。新型コロナウイルスについてはもう少し長いスパンでみてから結論を出すべきである。

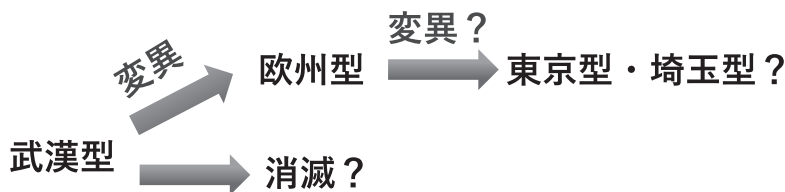


図4. 新型コロナウイルスの変異。武漢型のスパイクタンパク質の614番目のアミノ酸がアスパラギン酸からグリシンに変異したのが欧州型である。武漢型の新型コロナウイルスは消滅する運命にあるかもしれない。欧州型から東京型や埼玉型に変異したといわれるが科学的な証拠はない。

新型コロナウイルスという名前 新型コロナウイルスは中国で発生してから11か月が経とうとしている(2020年10月時点)。「新型コロナウイルス」は一つのまとまった用語になっているので、新型の持つ、新しく発見されたという意味はもはやない。筆者はSARS-CoV-2を使うべきではないかと考えていた時期もあった。拙著『新型コロナウイルス 脅威を制する正しい知識』²⁾や『新型コロナウイルス超入門 次波を乗り越える正しい知識』⁴⁾(いずれも東京化学同人)でも「新型コロナウイルス」を使っている。もう新型コロナウイルスという呼称に慣れてしまっているからである。ここでは、ウイルス学や感染症学ではどのように呼んでいるのかだけはお伝えしておきたい。まず、ウイルス名は最初に仮称として2019-nCoV(コロナウイルス)と呼ばれていたが、ICTV(国際ウイルス分類委員会)によってSARS-CoV-2という正式名称が与えられた。つまり、SARS-CoVの仲間という認識である。一方、疾患名はWHO(世界保健機構)によってCOVID-19(Coronavirus disease 2019)と名付けられた。一般には、疾患名のあとにウイルスを付けるとウイルス名になる。たとえば、SARSという疾患の原因ウイルスはSARS-CoVであり、MERSという疾患の原因ウイルスはMERS-CoVである。しかし、COVID-19という疾患の原因ウイルスはSARS-CoV-2という、やや違和感のある組合せになってしまっている。

次のウイルスに備えて

私たちは新型コロナウイルスの世界的蔓延という未曾有の事態に直面している。世界的には毎日数十万人もの

新規感染者を出しているにも関わらず、自然感染では6割以上の抗体保有者が必要とされる集団免疫を獲得するにはかなりの年数を要すると考えられる。ウイルスの変異は必ずしも強毒化の道を歩んでいないと考えられるが、現時点では弱毒化しているとキッパリ言い切ることができない。もっとも、何をもちて強毒化・弱毒化というかは難しい。重症化なのか致死率なのか死亡率なのか。ここでは致死率について考えてみる。世界的にみると、当初は5%以上あった致死率は10月下旬には3%を切っている。致死率は死亡者数を感染者数で割った値なので、検査数が増えて軽症者や無症状者の割合が増えると致死率は低下する。また、新型コロナウイルスに対する治療法も改善されている。致死率が低下してきたことには大いに希望が持てる。私たちは新型コロナウイルスから多くのことを学んでいる。この教訓を次の新型コロナウイルスや新興ウイルスに生かすために、いまから備えておくことが重要である。

最後に、新型コロナウイルスで亡くなられた方のご冥福をお祈り申し上げます。

文 献

- 1) Forterre, P.: *ISME J.*, **7**, 233 (2013).
- 2) 水谷哲也: 新型コロナウイルス 脅威を制する正しい知識, 東京化学同人 (2020).
- 3) Zhou, P. *et al.*: *Nature*, **446**, 255 (2018).
- 4) 水谷哲也: 新型コロナウイルス超入門 次波を乗り越える正しい知識, 東京化学同人 (2020).
- 5) 田口文広ら: 日本化学療法学会雑誌, **51**, 583 (2003).
- 6) Korber, B. *et al.*: *Cell*, Epub ahead of print. (2020).