

東京大学、現在流行中の SARS-CoV-2 D614G 変異株は、高い増殖効率と感染伝播力を示す

東京大学医科学研究所感染・免疫部門ウイルス感染分野の河岡義裕教授らのグループは米国ノースカロライナ大学、米国ウィスコンシン大学、国立感染症研究所の共同研究グループらとともに、現在世界中に蔓延している新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の Spike タンパクに D614G の変異を持つ、variant ウイルスの性状解析を行い、D614G 変異が、ウイルスの増殖適応と動物間の感染伝播の高さに寄与することを明らかにしました。

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 は 2019 年 12 月にヒトでの感染が報告されて以来、現在も世界的な感染拡大を続けています。その間に、Spike タンパクのアミノ酸残基 614 番のアスパラギン酸がグリシンに置換わる変異(D614G)を持つ variant ウイルスが出現し、圧倒的に優勢になり、現在世界で蔓延しているのはこの variant ウイルスです。

Spike タンパクは SARS-CoV-2 のウイルス粒子表面に発現し、宿主の受容体と結合することで感染が成立します。これまでの先行研究では、タンパク質の構造解析から、Spike タンパクに D614G の変異が入ることで、Spike タンパクが宿主の受容体に結合しやすい構造になる傾向があることが明らかにされました。しかしながらこれまで、D614G 変異が SARSCoV-2 ウイルスの性状、増殖特性や病原性にどのような影響を与えるか、という点は細胞レベルでも感染動物個体においても明らかにされていませんでした。

本研究ではまず、リバーシジェネティクス法により、野生型ウイルスと、Spike タンパク D614G 変異のみの違いを持つウイルス(D614G ウイルス)を人工合成しました。これにより、この変異が与える影響を厳密に調べることを可能にしました。

野生型/D614G それぞれについて、感染成立のマーカーとしてルシフェラーゼを発現するウイルスを人工合成し、細胞への取り込みを比較したところ、D614G ウイルスを感染させた細胞では、感染後 8 時間の時点で 3-8 倍高いルシフェラーゼの発現が

見られました。このことは、D614G 変異が細胞への侵入の効率を高めていることを示します。

また、ヒト呼吸器での増殖を比較するため、ヒトの鼻上皮、肺から分離されたプライマリー細胞での増殖を比較したところ、特に鼻上皮細胞において、D614G ウイルスが有意に高い増殖を示しました。これは、Vero-E6 細胞や A549-ACE2 細胞(ヒト肺由来細胞株 A549 に SARS-CoV-2 の受容体である ACE-2 を発現させた細胞)といった実験細胞株では見られない傾向でした。

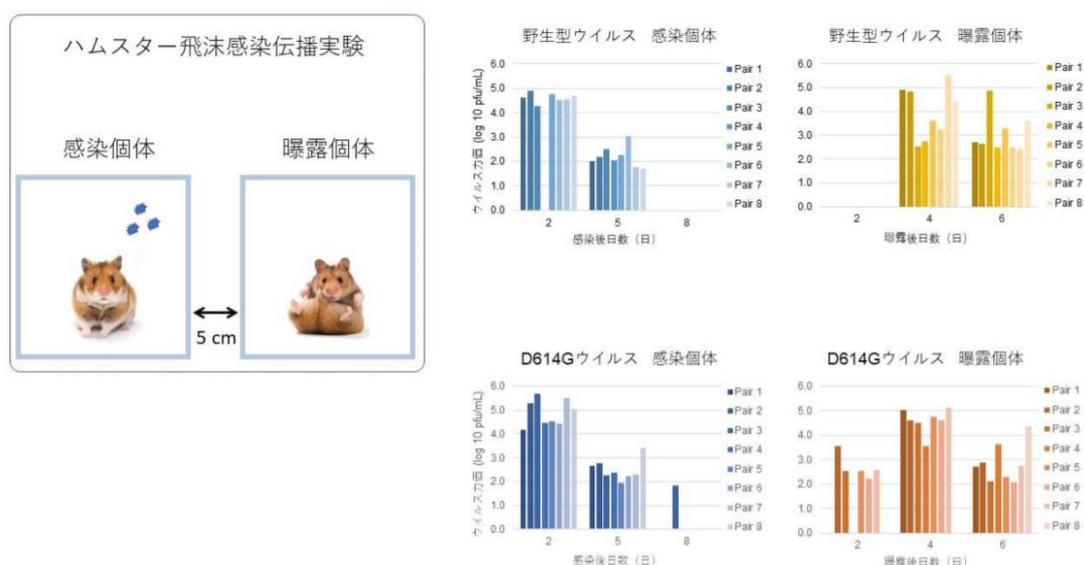


図 1 ハムスターにおける SARS-CoV-2 野生型・D614G ウイルスの飛沫感染伝播実験ハムスターに、SARS-CoV-2 野生型あるいは D614G ウイルスを播種した(感染個体)。一日後に、非感染個体(曝露個体)を入れたケージを5 cm 距離を離して隣接させ、飛沫による感染伝播が起こるか調べた(左図)。野生型ウイルスでは、曝露2日後には伝播が見られなかったが、D614G ウイルスでは、曝露2日後に 8 ペア中5ペアで伝播していた(右図)。

さらに、動物個体における D614G 変異の影響を調べるために、ヒト ACE2 トランスジェニックマウスとハムスターを用いて感染実験を行いました。まず、呼吸器でのウイルスの増殖を比較するために、同じ感染力価の野生型或いは D614G ウイルスで感染させ、肺、鼻甲介でのウイルスの増殖を比較したところ、ヒト ACE2 トランスジェニックマウスとハムスターいずれにおいても、野生型と D614G ウイルス間で、有意な

差は見られませんでした。また、感染後の肺の炎症の程度にも、野生型と D614G ウイルス感染個体間で有意な差は見られませんでした。すなわち、D614G 変異は動物個体における病原性には大きく影響しないことがわかりました。

さらに、D614G 変異がウイルスの感染伝播に与える影響を調べるため、ハムスターを用いた飛沫感染伝播実験を行いました。

ハムスターを、野生型ウイルス或いは D614G ウイルスで感染させ(感染個体)、感染個体のケージから、直接接触を避けるために 5 cm 離れたケージで、非感染個体(曝露個体)を飼育しました。このような、感染個体・曝露個体のペアを、野生型、D614G ウイルスそれぞれについて 8 ペア用意しました。野生型ウイルスについては、2 日後では曝露個体の鼻洗浄液からウイルスは検出されませんでした。4 日後には 8 ペアの曝露個体全てからウイルスが検出されました。一方、D614G ウイルスでは、曝露から 2 日後の時点で 8 ペア中 5 ペアの曝露個体でウイルスが検出されました。この結果は、D614G 変異がより高い飛沫感染効率に寄与していることを示唆します。

最後に、ウイルスの増殖適応を動物個体において比較するために、ハムスターにおいて競合継代実験を行いました。ハムスターを野生型 : D614G =1:1 の混合ウイルスで感染させ、3 日後に肺から分離されたウイルスで、次代のハムスターを感染させました。3 代の継代で、肺から分離されるウイルスの population は D614G ウイルスが優位になりました。この結果は、細胞株のみならず、動物個体においても D614G 変異が増殖適応性を強めていることを示唆します。

論文情報

タイトル: SARS-CoV-2 D614G Variant Exhibits Efficient Replication ex vivo and Transmission in vivo

雑誌名:「Science」

URL: <https://science.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abe8499>

日本語発表資料

https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page_00047.html

編 訳 JST 客観日本編集部