

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 のゲノム分子疫学調査 (2020/4/16 現在)

■ 新型コロナウイルス感染症におけるクラスター対策の概念

(新型コロナウイルス感染症患者に対する積極的疫学調査実施要領 より抜粋と改変)¹

2019年末の中国・武漢を発端とする新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は2020年1月から2月にかけて国内に侵入し、地域的な感染クラスター (集団) を発生させた。発生現地にて積極的疫学調査が実施され、発生源と濃厚接触者の特定をもって、さらなる感染拡大を封じ込める対策が展開されてきた。一時は自治体ごとに感染者減少を確認し、感染クラスターの終息宣言等 (北海道・北見クラスター 2020/04/14²)、地域的にはある一定の成果を得たが、後に各地で感染拡大が進行し、全国規模の非常事態宣言に至った。

そこで、地方衛生研究所のご協力の下、国立感染症研究所において国内の新型コロナウイルス SARS-CoV-2 (一本鎖プラス鎖 RNA ウイルス、全長 29.9 kb) のゲノム配列を確定し、感染クラスターの遺伝的な特徴を把握することでクラスターの発生原因の推定、そして迅速な終息のために積極的疫学調査の支援を開始した。

■ 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 ゲノム解読法の改良

Wellcome Trust 財団が支援する ARTIC Network が提唱する手法 (version 1)^{3,4}を最適化し、ハイスループット化に改良した。詳細は bioRxiv の Preprint で公開中^{5,6}。

■ 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 ゲノム情報によるネットワーク解析

世界各地の研究所において SARS-CoV-2 のゲノム配列が解読されており、2020年4月16日現在で 4,511 患者の SARS-CoV-2 ゲノム配列 (ゲノム分子疫学に十分なほぼ完全長) が登録されている⁷。国内においても各地の協力施設から陽性検体を収集し、562 患者においてゲノム解読を実施した。それら世界と日本のゲノム情報を統合して塩基変異を抽出し、ウイルス株の親子関係を示すハプロタイプ・ネットワーク (図1) を作成した。SARS-CoV-2 の変異速度は現在のところ 25.9 塩基変異/ゲノム/年 (つまり、1年間で 25.9 箇所の変異が見込まれる) と推定されている⁸。2019年末の発生から4ヶ月ほどの期間を経てゲノム全域に少なくとも 9 塩基ほどの変異がランダムに発生していると示唆されている。

1月初旬に中国・武漢から発したウイルス株を基点にして、日本各地で初期のクラスター (図1 赤●) が複数発生し消失へと転じていることが確認された。さらに、2月5日から本格的な検疫を開始したクルーズ船・ダイヤモンド・プリンセス(DP)号の乗客・乗員 896 名 (全対象 3,711 名の 1/4 に相当) から検出された陽性患者 148 名のうち 70 名分のゲノム情報を確定した⁹。武漢株 (Wuhan-Hu-1: GenBank_ID MN908947) のゲノム情報と比較した結果、船内の大規模感染を引き起こした株のゲノムは 1 塩基のみ変異 (G₁₁₀₈₃T) していた (図1 マゼンタ●)。現在のところ、この DP 号を基点とするウイルス株は検出され

ておらず、日本においては終息したものと思われる。

この中国からの第1波による感染クラスターを抑え込みながらも、世界では3月初旬からヨーロッパおよび北米で感染拡大と感染爆発の傾向がみられ、日本においてもヨーロッパ株を基点にした SARS-CoV-2 株が検出された（図1 左上・赤●）。その後、日本での3月における行動制限が不十分な中、大都市圏での感染拡大を発端に全国各地へ“感染リンク不明”とされた孤発例が多数検出されるようになった。2020年3月末から4月中旬における日本の状況は、初期の中国経由（第1波）の封じ込めに成功した一方、欧米経由（第2波）の輸入症例が国内に拡散したものと強く示唆された。

■ 積極的疫学調査を支援するゲノム分子疫学

SARS-CoV-2 のゲノム上にランダムに発生する変異箇所の足跡をトレースすることにより、感染リンクの過去を遡り積極的疫学調査を支援している。中国発の第1波においては地域固有の感染クラスターが乱立して発生し、“中国、湖北省、武漢”をキーワードに蓋然性の高い感染者を特定し、濃厚接触者をいち早く探知して抑え込むことができたと推測される。しかしながら、緻密な疫学調査により収束へと導くことができていた矢先、3月中旬から全国各地で“感染リンク不明”の孤発例が同時多発で検出されはじめた。この SARS-CoV-2 ハプロタイプ・ネットワーク図が示すように、渡航自粛が始まる3月中旬までに海外からの帰国者経由（海外旅行者、海外在留邦人）で“第2波”の流入を許し、数週間のうちに全国各地へ伝播して“渡航歴なし・リンク不明”の患者・無症状病原体保有者が増加したと推測される。この海外旅行者を契機とした同時多発と3月中旬以降の行動制限への理解が不十分だったことを鑑みても、由来元が不明な新型コロナウイルスが密かに国内を侵食し、現在の感染拡大へ繋がったと考えられる。

本取り組みのように、ゲノム情報は配列指紋として利活用され、積極的疫学調査を科学的に支援することで総合的な公衆衛生対策の底上げを担っている。先進各国でも患者検体から新型コロナウイルスの全ゲノム解読を推進し、感染伝播の追跡と収束に役立てようとしている^{10,11}。現状、収束の見込みはあっても終息までにはさらなる研究開発が必須であり、時間を要すると思われる。第3、第4の波が来ることは必然であり、今後、クラスター発生を最小限に留めるためにも迅速な情報公開と効果的な感染症対策の構築を図っていく。

謝辞：検体採取等調査にご協力いただきました医療機関、保健所および行政機関の関係者に深謝致します。本研究は日本医療研究開発機構 AMED の研究支援を受け実施した（研究課題番号：JP19fk0108104, JP20fk0108103）。

問い合わせ先：

国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター

センター長 黒田誠

〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

TEL: 03-5285-1111

E-mail: makokuro@niid.go.jp

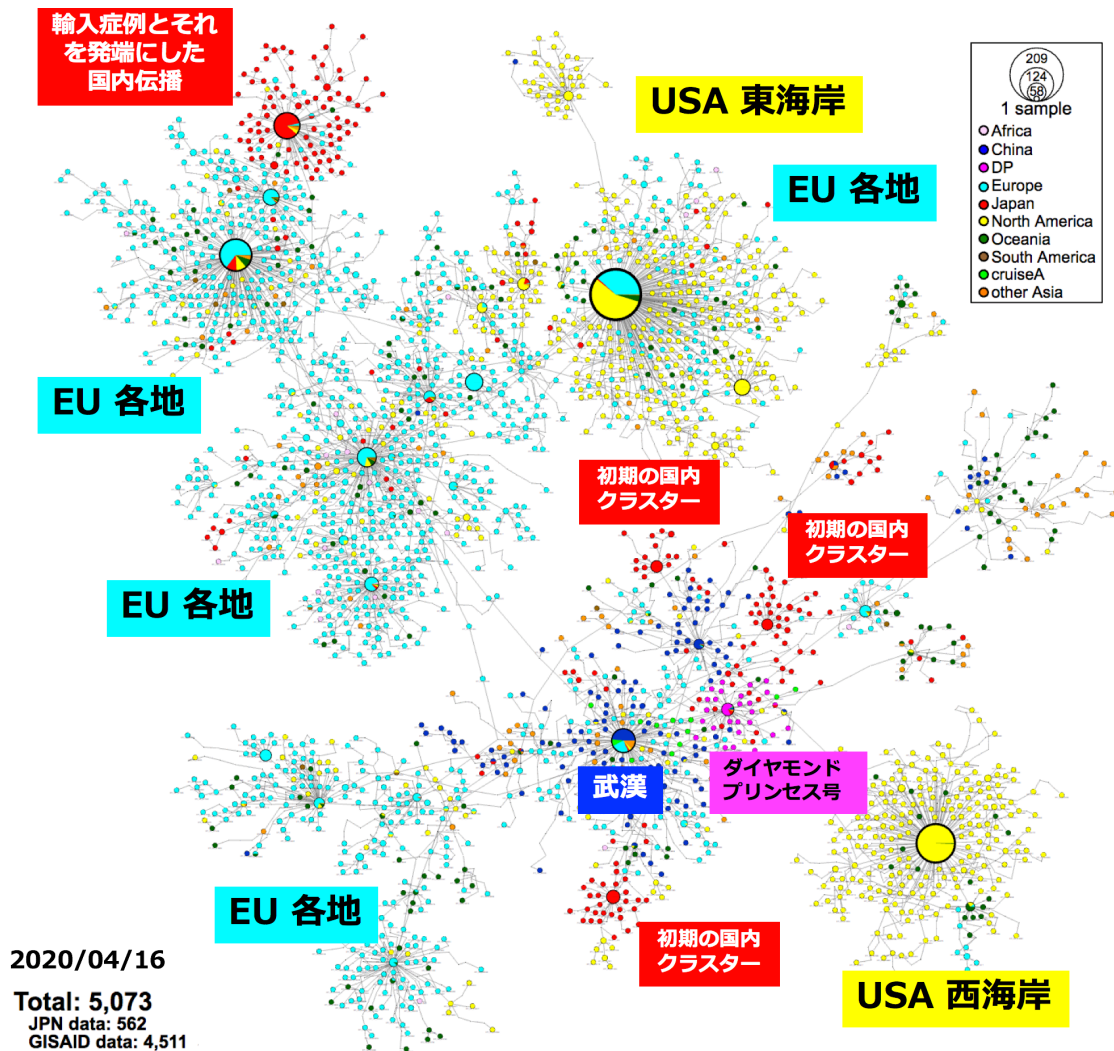


図1 世界と日本の SARS-CoV-2 ゲノム情報の塩基変異を用いたハプロタイプ・ネットワーク。
 中国武漢を発端に、塩基変異を蓄積して生まれるウイルス株の親子関係を図示化した（2020年4月16日現在）。変異速度は25.9 塩基変異/ゲノム/年（つまり、1年間で25.9箇所の変異が見込まれる）であると推定されている。

参考： Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) ⁷

GISAID は、鳥インフルエンザが猛威をふるった2006年8月に医療分野の研究者たちによって設立されたインフルエンザウイルスの情報データベースである。新型コロナウイルス SARS-CoV-2 ゲノム情報も GISAID が主体的に運用し登録・収集されている。

協力施設

東京都健康安全研究センター
神戸市環境保健研究所
堺市衛生研究所
群馬県衛生環境研究所
和歌山県環境衛生研究センター
名古屋市衛生研究所
埼玉県衛生研究所
千葉県衛生研究所
大分県衛生環境研究センター
岐阜県保健環境研究所
静岡市環境局環境保健研究所
石川県保健環境センター
姫路市環境衛生研究所
相模原市衛生研究所
熊本市環境総合センター
大田区保健所
富山県衛生研究所
福井県衛生環境研究センター
大阪健康安全基盤研究所
長崎県環境保健研究センター
他、18 研究所のご協力を受けた。

引用

- 1 <https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/2019nCoV-02-200420.pdf>.
- 2 <https://www.hokkaido-np.co.jp/article/412097>.
- 3 ARTIC Network protocol. <https://artic.network/ncov-2019>.
- 4 <https://nanoporetech.com/about-us/news/artic-network-provides-protocol-rapid-accurate-sequencing-novel-coronavirus-ncov-2019>.
- 5 <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.10.985150v3>
- 6 <https://www.protocols.io/view/ncov-2019-sequencing-protocol-for-illumina-betejeje>.
- 7 <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app/>.
- 8 <https://nextstrain.org/ncov?!=unrooted>.
- 9 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041970v1>.
- 10 <https://www.cogconsortium.uk/>.
- 11 <https://covidgenomics.org/>.