

論文の内容の要旨

論文題目 新型コロナウイルス変異株の感染性および免疫逃避能の変化
(Infectivity and immune evasion of the SARS-CoV-2 variants)

氏名 瓜生 慧也

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 19; COVID-19) の原因ウイルスである重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome; SARS) coronavirus 2 (SARS-CoV-2) は、2019 年の末に中国武漢市で初めてヒトへの感染が確認されて以降、およそ 4 年間で全世界 7 億人以上に感染し、700 万人近くを死に至らしめた厄災である。COVID-19 パンデミックに対し人類は極めて迅速に、mRNA ワクチンに代表される種々の COVID-19 ワクチンを開発・普及させ、SARS-CoV-2 感染に対する免疫を備えることで対抗してきた。一方で、SARS-CoV-2 はその流行の過程において、デルタ株やオミクロン株など、数多くの変異株が相次いで出現し、流行の置き換わりを繰り返しながら、幾度も人類社会にとっての大きな脅威となってきた。オミクロン株は出現以降、さらに多様化し、これまでにオミクロン BA.2 株、オミクロン BA.5 株、オミクロン XBB.1 株などさまざまなオミクロン系統株が出現している。そしてこのような変異株の出現に対して、より効果的な免疫の獲得を狙った COVID-19 ワクチンの追加接種や、変異株に対応したワクチンの開発・接種が国際的に進められている。我々は基礎医学研究の立場からこの脅威に対抗するため、国内外の研究者と協力し、これまでに出現してきたさまざまな変異株について、その流行動態や実効再生産数 (R_e)、培養細胞における感染性や増殖性、動物モデルにおける病原性、中和抗体や治療用抗体医薬に対する感受性などのウイルス学的特徴をさまざまな観点からリアルタイムに解明し続けてきた。これまでの SARS-CoV-2 変異株に関する研究から、新しく流行した変異株ほどより高い実効再生産数 (R_e) を示すことが明らかとなっている。このことは、既存の変異株と比較して、より高い実効再生産数 (R_e) を示す変異株が出現すると、その変異株が選択的に流行を拡大し、次の感染拡大の引き起こす次期流行株となる傾向にあることを意味している。しかし SARS-CoV-2 において、ウイルスの流行拡大に寄与するメカニズムはこれまで不明であった。本論文では、これまでの変異株リアルタイム解析の中で、特に多様化の著しいオミクロン系統株を対象として、スパイク (S) タンパク質を搭載したシュードウイルスを用いて、S タンパク質を介したウイルスの感染性を評価した。その結果、オミクロン系統株において、ウイルスの進化に伴い、S タンパク質を介した感染性が段階的に上昇していることを明らかにした。また本論文では、種々のヒト由来血清検体を用いて、それぞれの変異株に対する血清 (多様な中和抗体を含む) の効果を検証した。COVID-19 ワクチン接種者や SARS-CoV-2 変異株感染回復者 (ブレイクスルー感染者を含む) の血清を用いて検証した結果、より新しく流行した

変異株ほど、血清による中和効果が減弱、すなわち中和抗体からの逃避能が上昇していることを明らかにした。特に、オミクロン **XBB.1** 株はそれまで出現したオミクロン系統株の中で、最も中和抗体逃避能が高い変異株であることを示した。これらの結果は、オミクロン系統株において、**S** タンパク質を介した細胞への感染性の上昇と中和抗体からの逃避能の上昇がウイルスの流行拡大に寄与する重要な要因であることを示している。さらに、より最近になって流行が拡大しているオミクロン **XBB.1** 系統株（オミクロン **XBB.1** 株から派生した変異株）のいくつかの変異株についても解析したところ、オミクロン **XBB.1.5** 株の場合には、オミクロン **XBB.1** 株と同等の中和抗体逃避能を保持しつつ、**S** タンパク質を介した感染性がより上昇していることを明らかにした。一方、オミクロン **XBB.1.5** 株に続いて流行拡大したオミクロン **XBB.1** 系統株であるオミクロン **EG.5.1** 株では、**S** タンパク質を介した感染性がオミクロン **XBB.1.5** 株に比べ低下しているが、中和抗体からの逃避能はさらに上昇していることを明らかにした。これらの知見は、オミクロン **XBB.1** 系統株では、それまでのオミクロン系統株とはウイルスの進化パターンが異なることを示唆している。これらの知見は、オミクロン系統株でも、オミクロン **XBB.1** 株以前と以後では、ウイルスの進化パターンが変化している可能性を示唆している。また本論文では、変異株 **S** タンパク質のアミノ酸変異を 1 つずつ挿入した点変異体を用いて詳細に解析を行い、各変異株それぞれにおいて、どのアミノ酸変異が感染性の上昇や中和抗体からの逃避能の上昇に寄与するのかを明らかにした。その結果、中和抗体からの逃避に寄与するアミノ酸変異のいくつかは、感染性の低下にも影響することがわかった。しかし、興味深いことに、いくつかのオミクロン系統株では、そうした中和抗体逃避能の上昇と感染性の低下の両方に影響するアミノ酸変異と同時に、感染性を上昇させる変異が生じていることがわかった。このことは、オミクロン系統株では、中和抗体からの逃避能の上昇に寄与するアミノ酸変異と、感染性の上昇に寄与するアミノ酸変異を同時に獲得することで、これらのバランスを取りながら進化してきた可能性を示唆している。