

解 説

新型コロナウイルスがヒトと共存する戦略

生 田 和 良

[要旨]

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)が人間社会に現れてから、5 年以上が経過した。最初に分離されたウイルスは武漢株と名付けられた。その後は、免疫や薬剤などに抵抗するウイルス、いわゆる変異株と呼ばれる形に次々と身を変えている。このようにして産まれた変異株の特性は大量のウイルスを産生し、そのウイルスは感染しやすいことで、一気に世界中に行き亘らせることが可能となり、今も人間社会において生き長らえている。人間社会に出現した当時はヒトの命を脅かす存在であったが、変異株として身を変えるようになり、すっかり病原性を落として、ただひたすら人から人に次々とうつっていく存在になっている。もちろんこれは、免疫応答能がしっかりしている人たちにとっての話であり、高齢者や基礎疾患患者、そして免疫不全患者、さらに妊婦も免疫が抑制された状態と言えるので、たとえ弱毒性ウイルスといえども、依然として油断できない対象として認識する必要がある。今回は、新型コロナウイルスが次々と弱毒性の変異株を産み出す必要性について考察したい。

キーワード： 新型コロナウイルス、変異株、コピーミス、がん細胞、病原性、感染力、弱毒性

はじめに

ヒトに感染するコロナウイルスは、風邪の病原体として人類に広く蔓延している4種類と、動物から感染した重症肺炎ウイルス3種類が存在する(表1)^{1), 2), 3)}。

ヒトに日常的に感染する4種類のコロナウイルス(Human Coronavirus: HCoV)は、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1である。風邪の10～15%(流行期35%)は、これら4種類のコロナウイルスが原因となっている²⁾。

近年、高い病原性(重症肺炎)を示す新興のコロナウイルスが3種類出現した: 2002年に中国広東省で発生した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス(SARS-CoV)、2012年にサウジアラビアで発見された中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)、そして2019年に中国武漢市で発見された新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)である。

このように、現在のところ、ヒトに感受性を示すコロナウイルスは7種類存在する。

風邪の原因となっているコロナウイルス

風邪の原因となっている4つのコロナウイルスは、冬季に流行のピークが見られ、ほとんどの子供が6歳までに感染を経験する。その後も生涯に渡って何度も感染するが、軽い症状しか引き起こさないため、問題になることはほぼない。HCoV-229E、HCoV-OC43が最初に発見されたのは1960年代であり、HCoV-NL63とHCoV-HKU1は2000年代に入って新たに発見された³⁾。

いずれもおそらく野生動物に由来し、ヒトとの何らかの接点があり、ヒトへの感受性を獲得したことにより、人間社会に入ってきたものと考えられている³⁾。その後、人から人に伝播している間にゲノムに遺伝子変異が起こり、徐々にヒトへの感染力は高く、病原性は低いウイルス株が出現した。人間社会から排除されずに現在まで風邪の原因ウイルスとして人間社会で生き長らえている。

近年の新興コロナウイルスの変異株

2002年出現のSARS-CoVは、オオコウモリに由来す

表1 ヒトに感染するコロナウイルス

ウイルス名	発見年	感染症
HCoV-229E	1966	風邪*
HCoV-OC43	1967	風邪*
HCoV-NL63	2004	風邪*
HCoV-HKU1	2005	風邪*
SARS-CoV	2002(2003年に収束)	重症急性呼吸器症候群
MERS-CoV	2012(現在も継続)	新型コロナウイルス感染症
SARS-CoV-2	2019(現在も継続)	中東呼吸器症候群

*風邪の原因となっているコロナウイルスの起源についてはほとんど分かっていないが、恐らく近年の重症肺炎を引き起こす3つのコロナウイルスと同様、動物が持っていたコロナウイルスがヒトに飛び火したものと考えられる。最初は、ヒトに高い病原性を発揮していたが、その後は変異を繰り返し SARS-CoV-2 のように弱毒性のコロナウイルスになり、風邪の原因となってヒト社会で生き残っていると考えられる。実際、HCoV-OC43 の起源はウシコロナウイルスではないかという論文が2005年に発表されている^{1), 4)}。

るウイルスと考えられている。ヒトへの感受性を獲得し、ヒトに強い病原性を発揮した。2003年時点の疑い例を含む患者は8,069人で、このうち775人が死亡、致死率は9.6%であった²⁾。2003年の収束以降、ヒトへの感染は見られていない。このように、病原性が強かったことから、感染者の多くが入院したり隔離されたりで、感染伝播が限定的になり、このことが原因となって最終的に人間社会から消えていったと考えられる。

2012年出現のMERS-CoVについては、2019年11月時点で2,494人の感染者が報告され、そのうち858人が死亡、致死率は34.4%であった²⁾。ヒトに高い致死性をいつまでも維持し、消えることはないが感染伝播は限定的と考えられる。すなわち、SARS-CoVと次に述べるSARS-CoV-2との中間的な存在と考えられる。

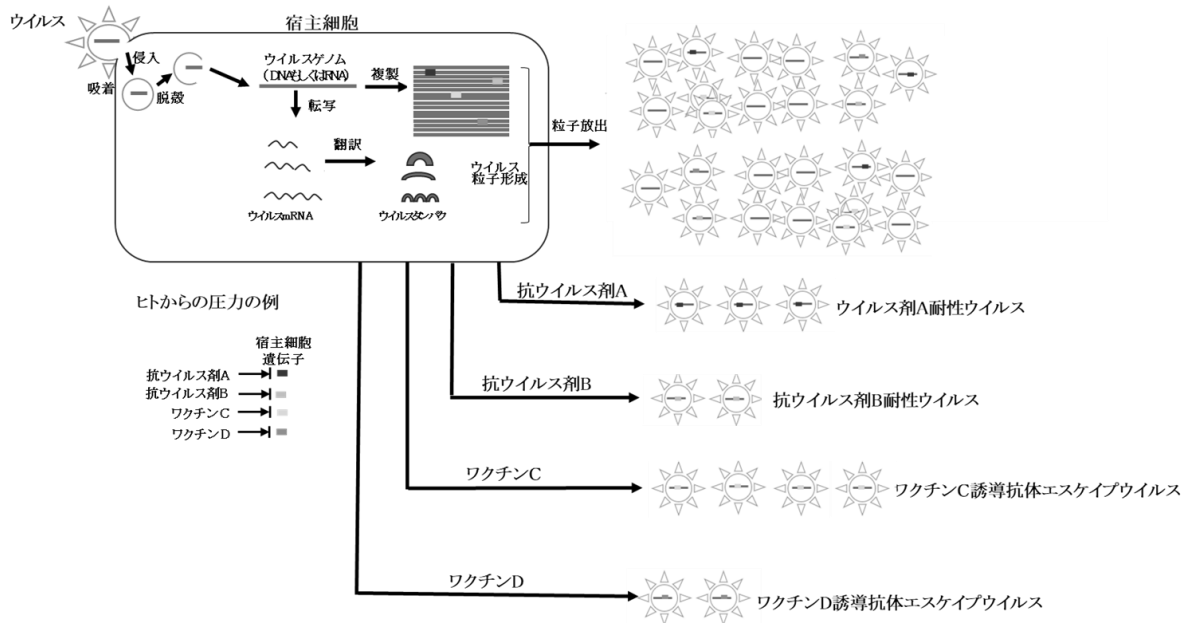
2019年出現のSARS-CoV-2は、世界各国へ一気に広がっていった。しかし幸いなことに、これまでになかったまったく新しい発想に基づく効果的なmRNAワクチンが1年を待たずに開発された。加えて、ウイルスの変異株が次々と報告され、病原性が低下する一方で、感染力が高くなり、このウイルスと共存する社会となっていった。2025年2月のWHO報告では、7億7千万人以上が感染し、708万人以上が死亡したと報告されている⁵⁾。

このように、これまでのいくつかのコロナウイルスの出現から、その後の人間社会における位置付けにより、それぞれのコロナウイルスの戦略とも思われる振る舞いにおいて明らかな違いが認められる。この違いには、遺伝子変異が大きく関わっていると考えられる。そこで、過去のコロナウイルスの足跡から、2019年に初めて人間社会に出現した新型コロナウイルスの、その後のウイルスの性状について考えていきたい。

新型コロナウイルスは、インフルエンザウイルスよりも怖いと言われるが、果たしてそうだろうか？人間も子ども、青年、成人、高齢者と分けて考えると、それぞれの年代の免疫力は大きく異なっている。したがって、それぞれの世代間で、感染したウイルスが発揮する病原性は大きく異なってくる。新型コロナウイルス感染症の発生初期の頃に感染した場合の致死率は、特に高齢者や基礎疾患患者では高かったが、現在ではこの病原性は大きく低下してきたとの認識が一般的であり、実際、感染症法の分類でも2類相当から5類に移されている。高齢者は、概していろいろな感染症に対して弱いとは言えるだろうが、それは免疫が加齢とともに下がっているからに他ならない。

新型コロナウイルスの出現以前と以降で、高齢者の肺炎での死亡率は変わったのかどうかである。勿論、最近

A. ウイルスの変異株の出現機序



B. がん細胞が発生する機序

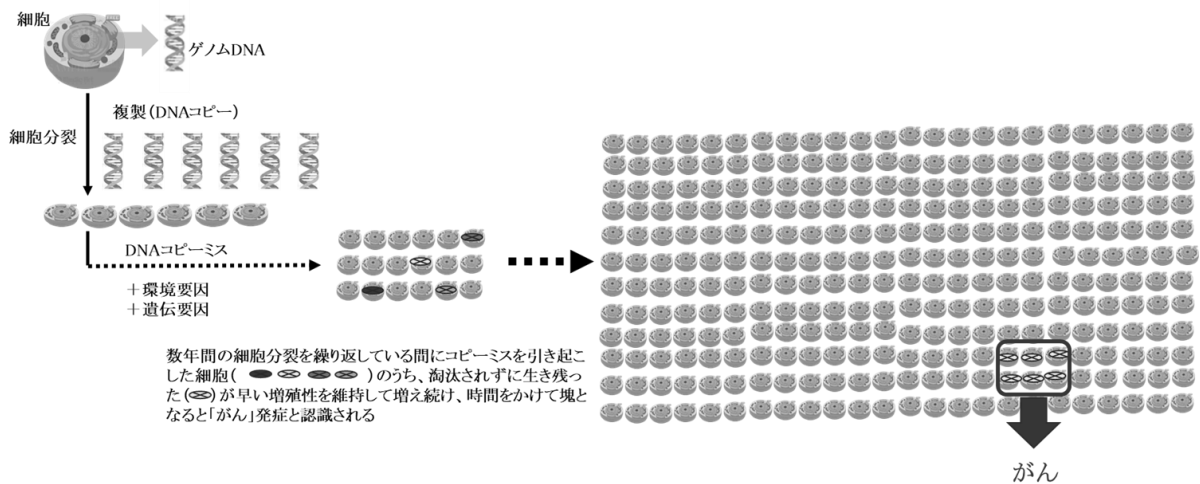


図1 複製時のコピーミスによって生み出されるウイルス変異株とがん細胞

(カラーページ参照)

は人生100年時代と言われるように、免疫が低下している人の割合が高くなっていると思われる。そういう点から考えると、高齢者は病原性が低下したウイルスによる感染であっても、致死率は高いとも考えられる。実際、今もSARS-CoV-2の感染で亡くなる高齢者が多いという。2025年1月15日、厚生労働省は、新型コロナウイルス感染者が国内で初めて確認されてから5年になるが、

2024年8月までに13万2000人余りが死亡し、そのうちの95.7%が65歳以上の高齢者であり、依然として高齢者の健康に大きな影響を与えている感染症であることから、基本的な感染対策の徹底を呼びかけている⁶⁾。

ウイルスの複製過程におけるコピーミス

ウイルスが複製する過程では、ウイルスゲノムを大量に生産する過程が必要であり、その過程で、ある割合(ウイルスによって割合は異なるが、一般的に RNA ウィルスでは高く、DNA ウィルスでは低い)で読み間違い(コピーミス)を起こす。このコピーミスはランダムであり、ゲノムの至るところに起こる。そのほとんどのコピーミス産物は増殖できない、または増殖に不利な変異を持つなどにより、次の世代を担えずに、淘汰されていく運命となる。しかし、何らかの環境要因(例えば抗ウイルス薬剤とかワクチン接種で上昇している中和抗体など)で圧力をかけられている状況下で、そのような圧力をかわせるコピーミスを起こした場合は、複製能力を維持できるウイルスはエスケイプ変異株として次世代を担うことが可能となる(図1A)。

このように、エスケイプ変異株として生き残れるウイルスが産生される原因は、ウイルスが考えて採った戦略ではない。ウイルスは一定の確率でランダムな箇所でもコピーミスを起こしたウイルスを、ただ大量に生産しているだけである。その中で変異株が生まれるのは、人間側で抗ウイルス剤を投与したり、ワクチンを接種してウイルスの一定領域と結合してウイルスの感染を防御する免疫反応を誘導したりすることで、大量のウイルス集団の中から複製可能な、抗ウイルスに耐性の変異株や、免疫反応を回避できるエスケイプ変異株を選択させている。すなわち、ヒトは自分たちの手でこのような変異株を作り出す原因を作っていることになる。

がん細胞の発生も DNA コピーミス(複製エラー)が関与

がん細胞の発生も、細胞分裂過程で引き起こされる、細胞ゲノムの複製時のコピーミスにより産み出される。ウイルスのコピーミス産物のほとんどと同様、細胞増殖過程でコピーミスを引き起こした細胞の多くは複製不能で、これらの細胞のほとんどは日々淘汰される運命にある。しかし、ごくまれに排除されずにたまたま見逃されたコピーミス細胞が存在し、やがて「がん」発症と認識されるまでに成長していくと考えられている⁷⁾。健康な人でも1日に約 5,000 個のコピーミスが起こっていると考えられている。通常、こ

のようなコピーミス細胞は、基本的には免疫細胞に異物と認識され、攻撃の標的になって死滅する運命にある。しかし、ごくまれに免疫細胞の攻撃を逃れて生き残ってしまうと、その生き残り細胞(基本的には 1 個の細胞)からスタートし、異常な速度で分裂・増殖を繰り返した結果、最終的にがん細胞集団となって、「がん発症」と認識される。

がん発生リスクとして、環境要因や内的要因が長年の議論の的になってきていたが、2017 年の Tomasetti and Vogelstein の発表⁸⁾は、「がんを引き起こす変異の多くは受け継いだもの(遺伝)ではないこと、さらに生活様式の選択(環境)を変えるなどによって防止できないと考えられる」ことを示した。すなわち、遺伝と環境以外にも、「ランダムな DNA 複製エラー」が「がん」の発生要因として存在していることを示した⁹⁾。しかも、臓器の幹細胞の分裂回数の違いが、その部位にがんが生じる頻度と関連することを示した:たとえば肺腺がんでは 65%が環境要因もしくは遺伝要因でがんを引き起こしていた(複製エラーは 35%のみ)。

一方、前立腺、脳、骨のがんではがんのドライバー変異の 95%以上が DNA をコピーする際に生じるランダムなエラーであった⁸⁾。

以上、ゲノム上の様々な場所にランダムにコピーミスを引き起こした産物の内、たまたまゲノム上の重要な特定の位置にミスが入っていたため、人間社会で共存して生き長らえることに繋がったものが変異ウイルス株であり、「がん」細胞であると考えられる。

弱毒性生ウイルスワクチンの開発

生ウイルスワクチンの開発に必要な弱毒性のウイルス株を分離する方法として、野生型ウイルス分離株を異なる宿主細胞や条件で繰り返し培養し、自然に弱毒化した変異株を選択する継代培養法が採用されてきている。ほかにも、低温適応法、化学変異原処理、ブラック純化法などが存在する。

得られた弱毒性のウイルス株をワクチン株として使用するためには、①十分な免疫原性を保持していること;②病原性が著しく低下していること;③遺伝的に安定している

こと;④野生株への復帰変異が起きにくいこと、などについて確認されていることが必須となる。

新型コロナウイルスが複製を繰り返して、人から人にうつっていくにしたがって、次々と変異株が生み出され、次第にそのウイルスの弱毒性が高められていったように、実験的にも培養細胞で継代を重ねることによって、弱毒化が進んだウイルス株が得られている。継代培養によって得られたウイルス株が、生ウイルスワクチン株として実用化されている例をいくつか紹介する。分離された野生ウイルス株の継代培養法は、ワクチン開発において非常に重要な手法である。弱毒性のウイルス株は、接種された体内で免疫反応を引き起こしながらも、病気を引き起こすリスクが低いいため、効果的なワクチンとして利用されることになる。

1. 麻しんワクチン¹⁰⁾

麻しんワクチンは、1954年に麻しんウイルスの分離(Edmonston株)がなされた後、1960年に開発が開始された。最初は、Edmonston株をニワトリ胎児胚細胞など、本来の感染感受性宿主細胞以外の細胞で継代することで、1969年に高度に弱毒性の生ウイルスワクチン株の分離に成功し、世界的に使用された。わが国においても独自の弱毒性の生ウイルスワクチン株の分離が継代培養法によって行われた。1978年に麻しんワクチンが定期接種となり、2006年に麻しん・風しんの混合ワクチン(MRワクチン)の2回接種が開始された。

2. 風しんワクチン¹¹⁾

風しんワクチンも、麻しんワクチン開発に用いられた継代培養という手法を通じて、弱毒化されたウイルス株が分離された。

1962年に風しんウイルスが分離されたことを契機にワクチン開発が開始された。1975年、一般財団法人 阪大微生物病研究会(BIKEN 財団)が乾燥弱毒生風しんワクチンを開発し、国内で初めて承認された。1977年風しんワクチンが定期接種となり、2006年にMRワクチンの2回接種が開始された。

3. ポリオワクチン¹²⁾

ポリオは古くから人類に取り付いて、ワクチンの開発が成功するまでは、世界の各地で流行を繰り返していた感染症であった。

病原体であるポリオウイルスを継代培養することで、安全かつ効果的な生ウイルスワクチンが製造された。まず、自然感染によってウイルス株を分離し、感染に感受性のある培養細胞への感染を繰り返すことで、弱毒性のポリオウイルス株が分離された。

日本では、1940年代頃から全国各地で流行がみられ、1960年には北海道を中心に5,000人以上の患者が発生する大流行となっていたため、1961年に生ポリオワクチンを緊急輸入し、一斉に投与することによって流行は急速に収束した。その後、国産生ポリオワクチンが承認され、1963年から定期接種が行われていたが、生ポリオワクチンはごくまれにワクチン由来の麻痺が生じるため、2012年から不活化ポリオワクチンを使用する定期接種にかわった。

4. 水痘ワクチン¹³⁾

水痘(みずぼうそう)ワクチン(または带状疱疹ワクチン)も継代培養を繰り返すことによって、病原性を低減させた、すなわち弱毒化されたウイルスの分離に成功し、ワクチン株として使用されている。このワクチンは、大阪大学微生物病研究所の故 高橋理明博士(1928～2013年)が率いるBIKEN財団によって世界で最初に開発されたものである。

水痘の生ウイルスワクチン開発には、それまでの麻しん、風しんやポリオの弱毒化の経験を生かしながら、水痘ウイルスの弱毒化には、本来の宿主以外の細胞で継代する方法が重視された。モルモットの胎児細胞でやや感受性が認められ、ある程度のウイルスの増殖が確認された。そこで、典型的な水痘患児の水疱液より、ヒト胎児肺細胞を用いて水痘ウイルスを分離し(その患児の姓に因んで岡株と名付けた)、34℃でヒト胎児肺細胞に11代継代し、さらにモルモット胎児細胞に12代継代、その後ウイルスの収量を高めるためにヒト2倍体細胞に数代継代したもの

をワクチン候補株とした¹³⁾。

さらに、現在の成人、高齢者には何らかの形で水痘ウイルスが潜在しており、細胞性免疫が低下した場合などに帯状疱疹を発症する危険性がある。そこで、2016 年には、この水痘ワクチンが、50 歳以上の帯状疱疹の予防に効能・効果があるとして承認された。

水痘ウイルスはヘルペスウイルス科に属する大きなゲノムを持つウイルスなので、何代も細胞株での継代培養を繰り返す過程で色々な遺伝子に変異が引き起こされて、最終的に弱毒性で、複製可能なウイルス株がワクチン株候補となるが、どの遺伝子が弱毒性に関与しているか、特定するのは難しい課題である。

遺伝子レベルでの岡ワクチン株と岡原株の相違:岡ワクチン株と岡原株を遺伝子レベルで調べると、全体で 42 の塩基配列の置換と、そのうち 20 のアミノ酸の置換があり、20 のうち 8 つは Immediately Early gene 62 (細胞内増殖で最初に始動)に集中して存在している¹⁴⁾。これらの事実からワクチン株中の gene 62 のアミノ酸の置換がウイルスの増殖と細胞から細胞への拡がりに強く関連し、それがウイルスの弱毒性に関連している可能性が大きいと考えられている¹⁵⁾。

あとがき

新型コロナウイルスで変異株が次々と出現し、その度に、「感染力が強く、これまでの免疫の恩恵が得られにくいタイプであり、極めて怖い存在である」と煽る形のメッセージが提供されてきている。しかし、病原性は低下しており、ウイルス感染そのもので死に至る率は確実に低下していると考えられる。これは、インフルエンザウイルスも同じく、変異亜株を次々と生み出す存在である。インフルエンザのワクチン戦略は、次のタイプはどのようなものが出現するかで、ウイルス株を決めてそれをワクチン株にしている。今後は、新型コロナに対するワクチンも、ワクチンに用いるワクチン株のゲノムの選択が重要な課題になると考えられる。新型コロナウイルスでは、多くのグループが治療薬として、中和活性を有したモノクローナル抗体の開発を目指している。しかし、高い中和活性のあるモノクローナル

抗体は、多くの場合、この中和活性をエスケープするウイルス株に変異しやすい傾向がある。したがって、HIV やインフルエンザウイルスなどのように、変異しやすいウイルスでは変異が引き起こされない保存領域を認識した中和抗体の作製が求められる。

ウイルスや人間などの細胞分裂など、ゲノムの複製を大量に行う必要がある場合、このコピーを繰り返す複製過程で、ある割合で起こってしまうコピーミスの産物は、通常は使い物にならない失敗作になり、淘汰される運命であるが、ごく低い割合であるが、コピーミスを起こしたが故に、ある環境下でアドバンテージを持つものが生まれる。それは、ウイルスにとっては、自分で意図した結果ではないが、薬剤投与やワクチン接種などの圧力により免疫機構の攻撃をかわすことが可能な変異株の出現となっている。同様の機序であるが、人間にとっては大きな問題となる「がん細胞」の発生についても、同じコピーミスの結果、産み出されるものであることが明らかにされつつある。

ウイルスの弱毒性の生ウイルスワクチンの開発は、多くのウイルスがコピーミスのお陰で人間に取り付いていつまでも共存している状況があることを逆手に取った戦略で成功したものといえる。がん細胞の場合も、DNA の複製ミスによるがん細胞発生は避けられないが、その他のがん発生のリスクとなっている「遺伝」や「環境」の割合を低下させる戦略を採ることで、どの臓器に由来するがんであるかにもよるが、最終的にはがん細胞発生抑制への道は拓かれると考えられる。

参考資料

- 1) 増田道明. 新型コロナウイルス:どこからきて、どこに向かうのか. 武見基金 COVID-19 有識者会議.
<https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/7111#:~:text>
- 2) COVID-19 epidemiological update-13 February 2025. WHO Team. 13 February 2025.
<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-176>

- 3) 石弘之. コロナウイルスはどこから来てどこへ行くのか. 日本重症心身障害学会誌. 2021; 46:197.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsmid/46/2/46_197/_pdf/-char/ja
- 4) Vijgen L, Keyaerts E, Moes E, Thoelen I, Wollants E, Lemey P, et al.: Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. J Virol. 2005; 79: 1595-1604.
- 5) COVID-19 epidemiological update - 13 February 2025. WHO TEAM (Emerging Diseases and Zoonoses, Epidemic and Pandemic Preparedness and Prevention).
<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-176>
- 6) 新型コロナウイルス感染者 国内初確認から5年 死者13万人 高齢者多く(厚生労働省). 2025年1月15日. NHK News.
<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20250115/k10014694001000.html>
- 7) 細胞が分裂するときの「コピーミス」で「がん」がはじまる.
<https://www.kyoukaikenpo.or.jp/g5/cat450/sb4502/p024/>
- 8) Tomasetti C, Li L, Vogelstein B.: Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. Science 2017; 355: 1330-1334.
- 9) がん発症原因の大半は DNA の複製エラー. Nature ダイジェスト. 2017年6月.
https://www.huffingtonpost.jp/nature-publishing-group/dna-error-cancer_b_16918116.html
- 10) 中山哲夫. 麻しんワクチン. ウイルス 2009; 59: 257-266.
- 11) Shishido A, Ohtawara M, Development of attenuated rubella virus vaccines in Japan (Review). Japan J Med Sci Biol. 1976; 29: 227-253.
- 12) 染谷雄一, 清水博之. ポリオワクチンとポリオウイルスのバイオリスク管理. ウイルス 2018; 68: 31-40.
- 13) 高橋理明. 水痘ワクチンの開発と将来の展望: 帯状疱疹の予防を含めて(総説). 日本ペインクリニック学会誌 2007; 14: 393-400.
- 14) Gomi Y, Imagawa T, Takahashi M, Yamanishi K.: Comparison of DNA sequence and transactivation activity of open reading frame 62 of Oka varicella vaccine and its parental viruses. Arch Virol. 2001; 17 (Suppl. 1): 49-56.
- 15) Gomi Y, Sunamachi H, Mori Y, Nagaike K, Takahashi M, Yamanishi K.: Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella and its parental virus. J Virol. 2002; 76: 11447-11459.

(大阪大学 名誉教授)

Strategy for SARS-CoV-2 to coexist with humans

Kazuyoshi Ikuta

Professor Emeritus, Osaka University

Keywords: SARS-CoV-2, mutant, copy error, cancer cells, virulence, infectivity, attenuation