

# 「新型コロナウイルス：3CL<sup>pro</sup>メインプロテアーゼ変異からの教訓」

慶應義塾大学医学部 医化学教室 教授

末松 誠

開示すべきCOIはありません。



## Global scientific community commits to sharing data on **Zika**

10 February 2016

Statement on Data Sharing in Public Health Emergencies:  
*In the context of a public health emergency of international concern, there is an imperative on all parties to make any information available that might have value in combatting the crisis. We are committed to working in partnership to ensure that the global response to public health emergencies is informed by the best available research evidence and data, as such:*

- **Journal signatories** will make all content concerning the Zika virus free to access. Any data or preprint deposited for unrestricted dissemination ahead of submission of any paper will not pre-empt its publication in these journals.
- **Funder signatories** will require researchers undertaking work relevant to public health emergencies to set in place mechanisms to share quality-assured interim and final data as rapidly and widely as possible, including with public health and research communities and the World Health

Academy of Medical Sciences, UK  
Bill and Melinda Gates Foundation  
Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)  
The British Medical Journal (BMJ)  
Bulletin of the World Health Organization  
Canadian Institutes of Health Research  
The Centers for Disease Control and Prevention  
Chinese Academy of Sciences  
Chinese Centre for Disease Control and Prevention  
The Department of Biotechnology, Government of India  
The Department for International Development (DFID)  
Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)  
eLife  
The Economic and Social Research Council (ESRC)  
F1000  
Fondation Mérieux  
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)  
The Institut Pasteur  
**Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)**  
The JAMA Network  
The Lancet

# Commitment of journal and funder signatories to share data globally raised by HIROs

1. Zika fever (2016) 2. Ebola fever (2018) 3. **COVID-19 (January 29, 2020)**

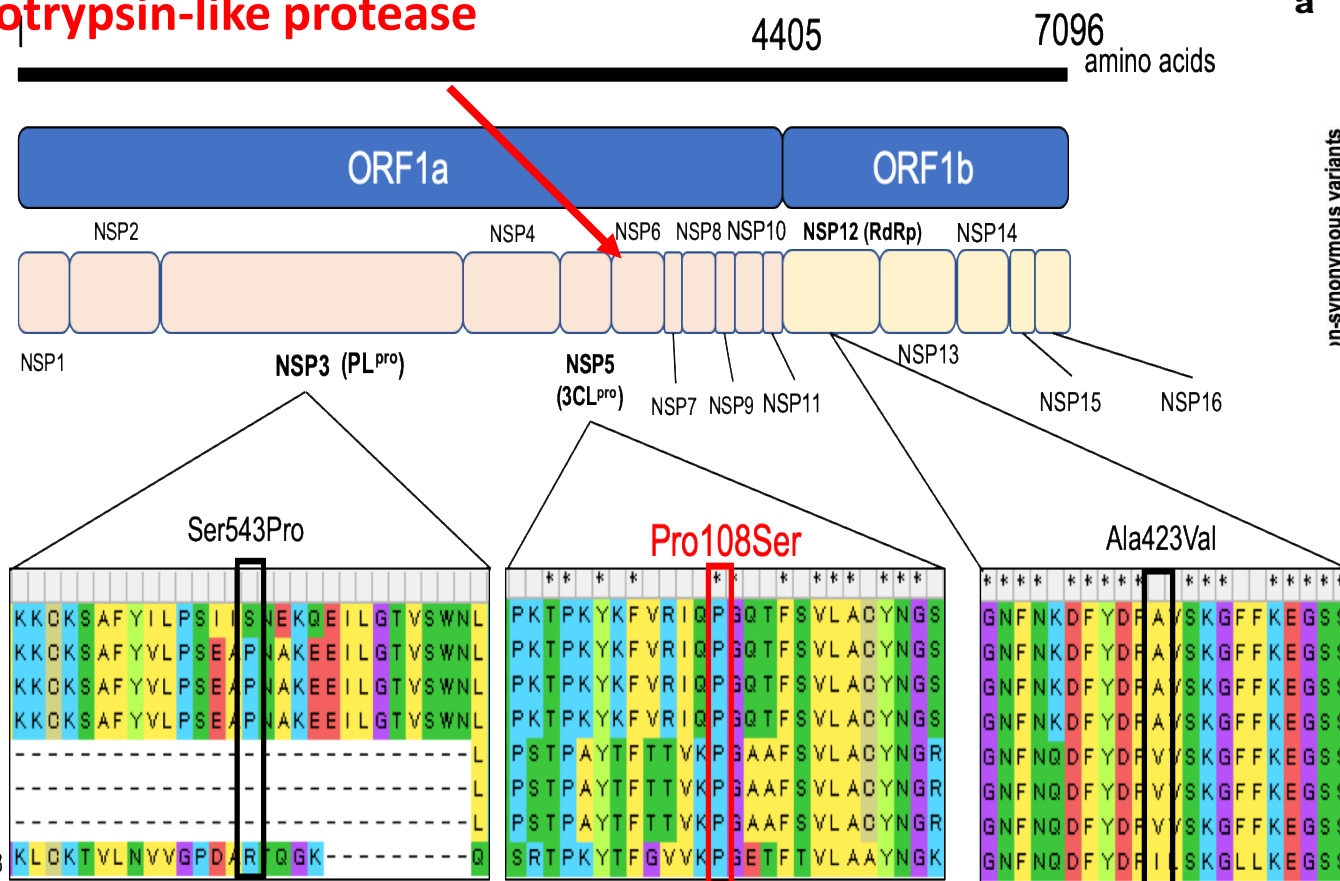
2020年12月5日現在、GISAIDに24万1千株の登録。しかし昨年11月時点で日本は1113株のみ。国立感染研は328株  
我々が11月下旬に以下の発表をしたあと、感染研は12月中旬に9000株をGISAIDに公開

GISAID: Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data

3CL<sup>pro</sup>

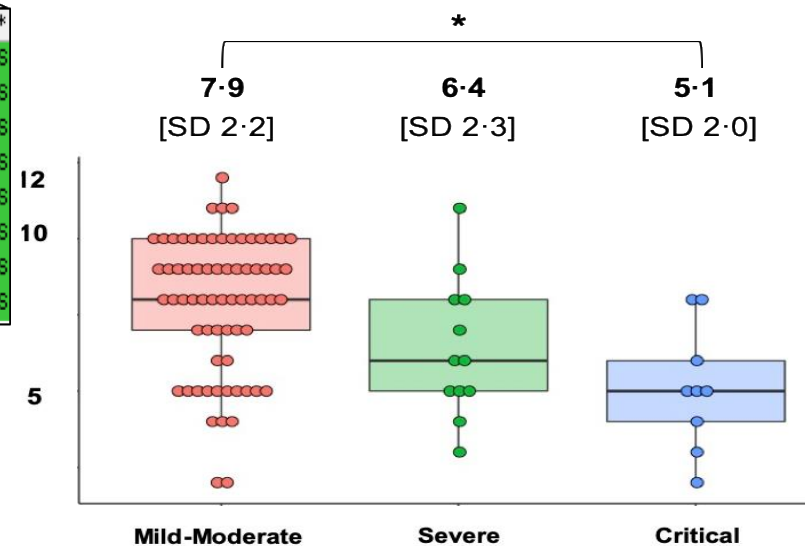
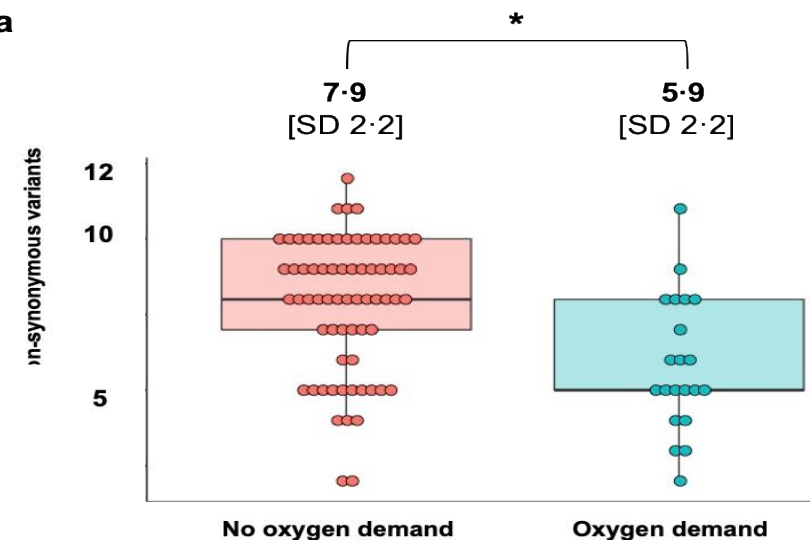
Chymotrypsin-like protease

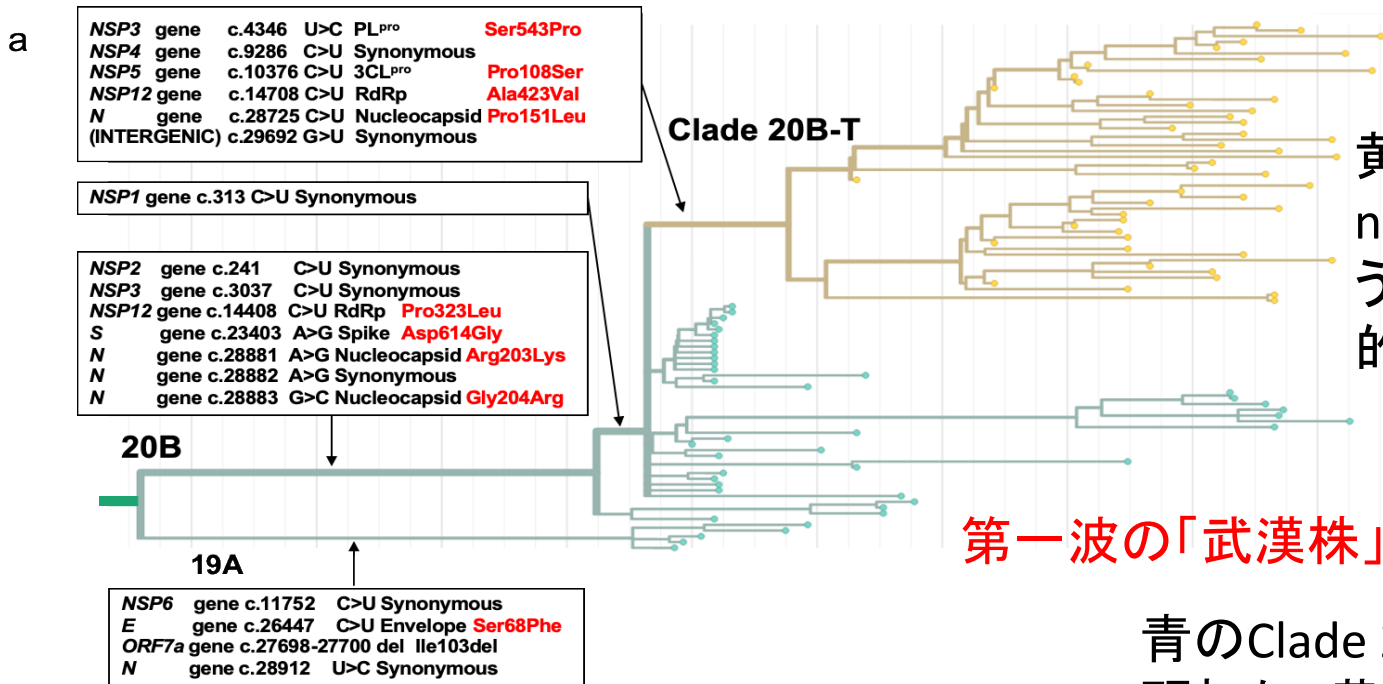
a



SARS-CoV-2 Wuhan  
SARS-Coronavirus BJ01  
SARS-related Coronavirus  
SARS-Coronavirus Tor2  
MERS-Coronavirus  
Human  $\beta$ -coronavirus EMC  
Human  $\beta$ -coronavirus Jordan  
Human enteric coronavirus 4408

a

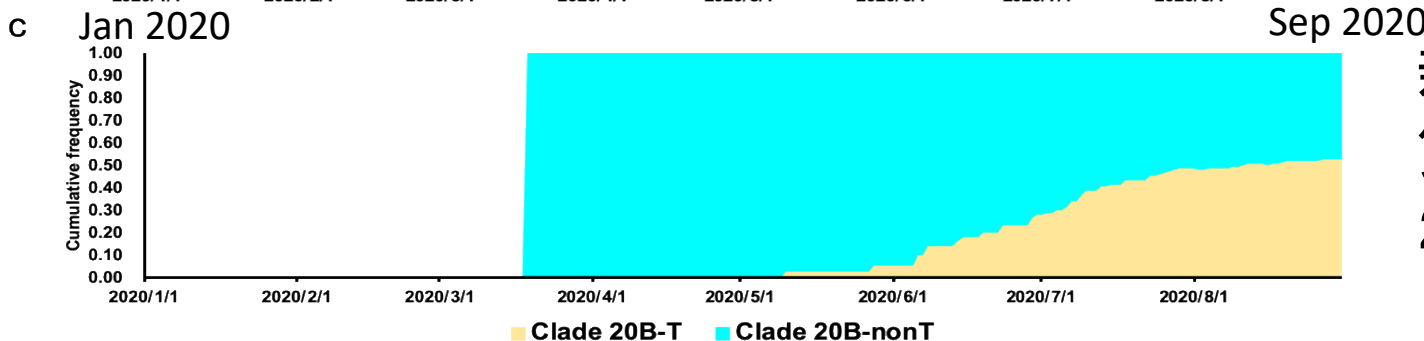
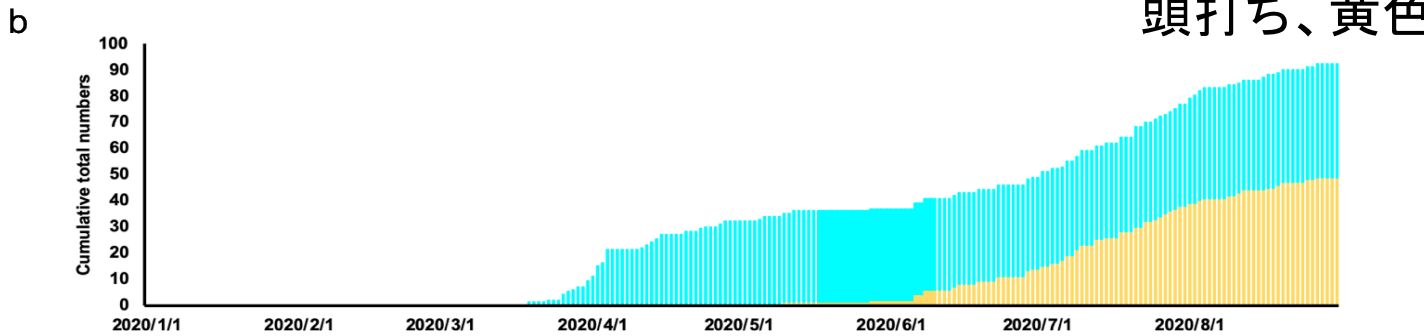




黄色のClade (Clade 20B-T)は他のアジア株と異なる non-synonymous mutationが複数入っており、そのうちの2つ (N-protein P151L, **3CLpro P108S**)が機能的に重要で、軽症化に関係していると考えられる

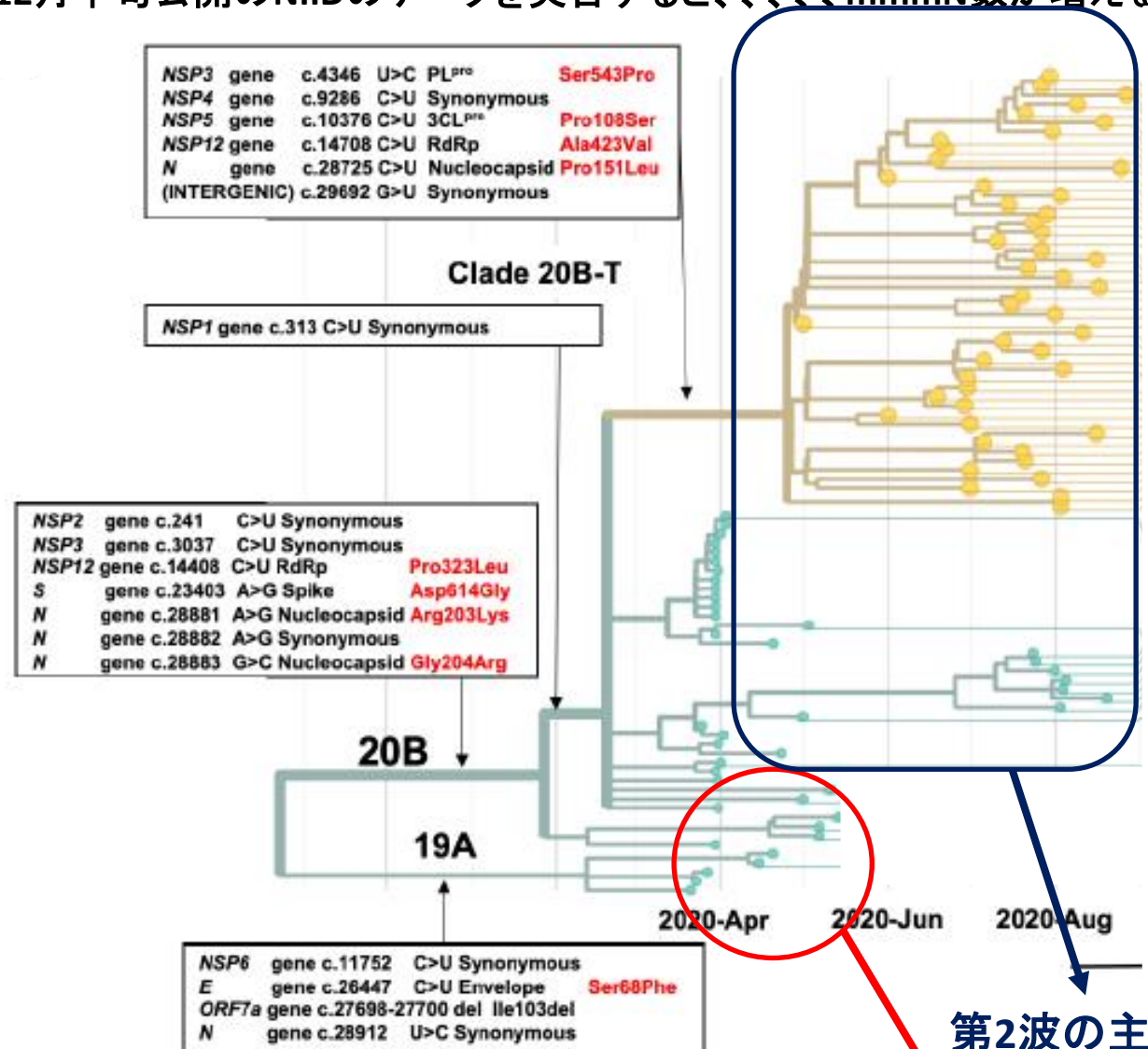
第一波の「武漢株」はロックダウンでしっかり殲滅ができていた！

青のClade 20B-nonTはNon-synonymous mutationの数が頭打ち、黄色のClade 20B-Tは変異の数が増えている



新宿、渋谷、豊島などの東京中心部の第2波のデータを反映  
20B-Tの変異株は5月末にOnsetがある

武漢株殲滅で一見波風が立たなかった第2波の「平らな湖面」に黄色い株が出現、あっという間に全国を席卷。  
 しかしその後従来型の3CLproP108のない緑の株が勢力を増し、今年の1月には黄色い株はほぼ消失  
 12月中旬公開のNIIDのデータを突合すると、、、mmmN数が増えることによって「どの変異がいつ頃入ったか」がより正確にわかる



残念ながらサンプル採取の日付と場所が公開されていなかった(場所情報が入るようになったのは数か月前のこと)

第2波の主体は20B-T 弱毒株と20B-nonTの残党、しかし殲滅に至らず  
 第1波の主な株であった19Aはほぼ殲滅



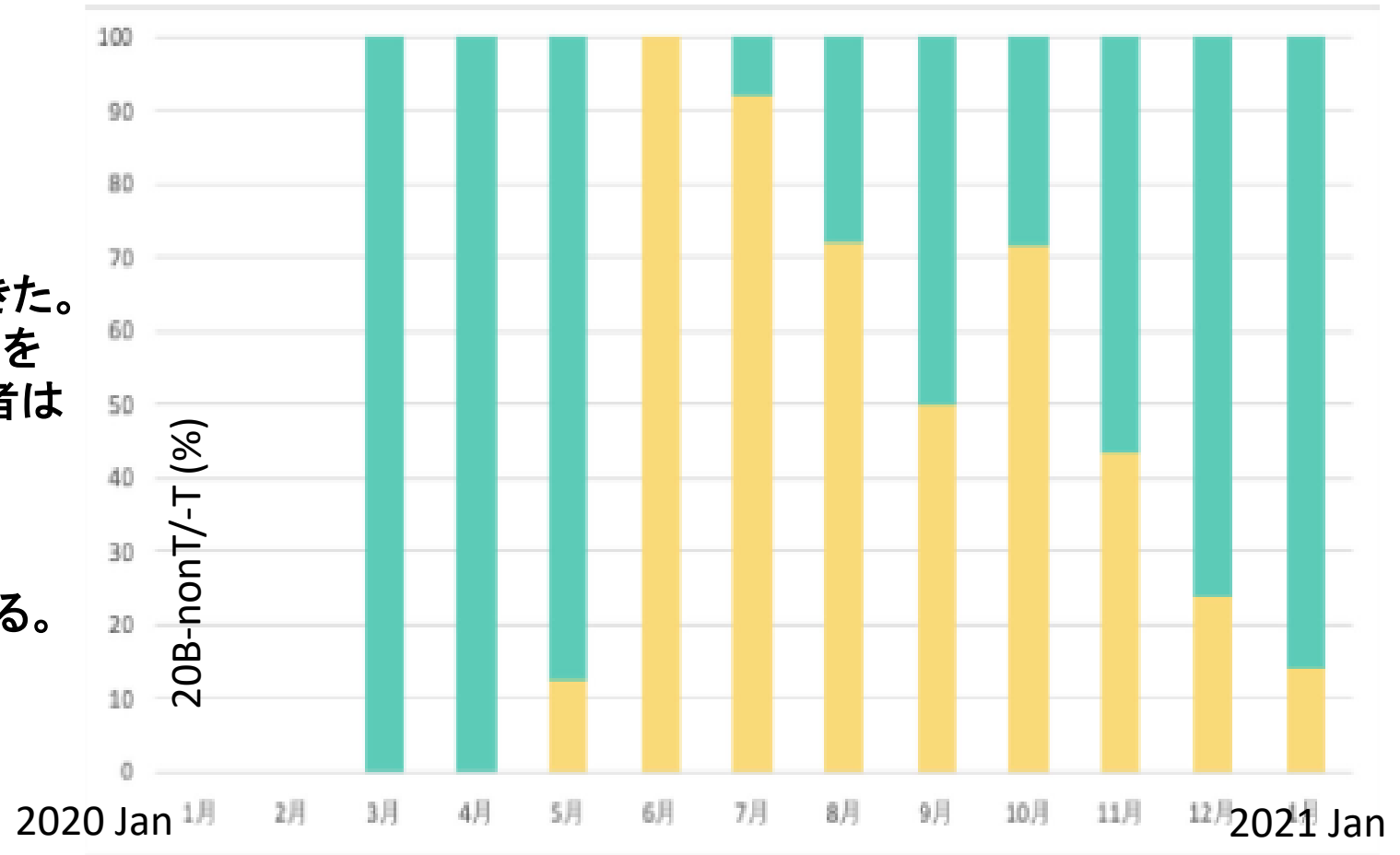
## Take home messages

- (1) すべてのゲノム変異がアミノ酸配列の異常につながるわけではない
- (2) アミノ酸変異を起こすゲノム変異 (Non-synonymous mutation) の蓄積とともに弱毒化
- (3) ウイルス増殖に必須のProtease (3CLpro) のP108変異によって酵素活性が低下することが**軽症化(入院中)**に関与
- (4) ウイルスの変異による「生き残り」には究極の生存原理が内在？

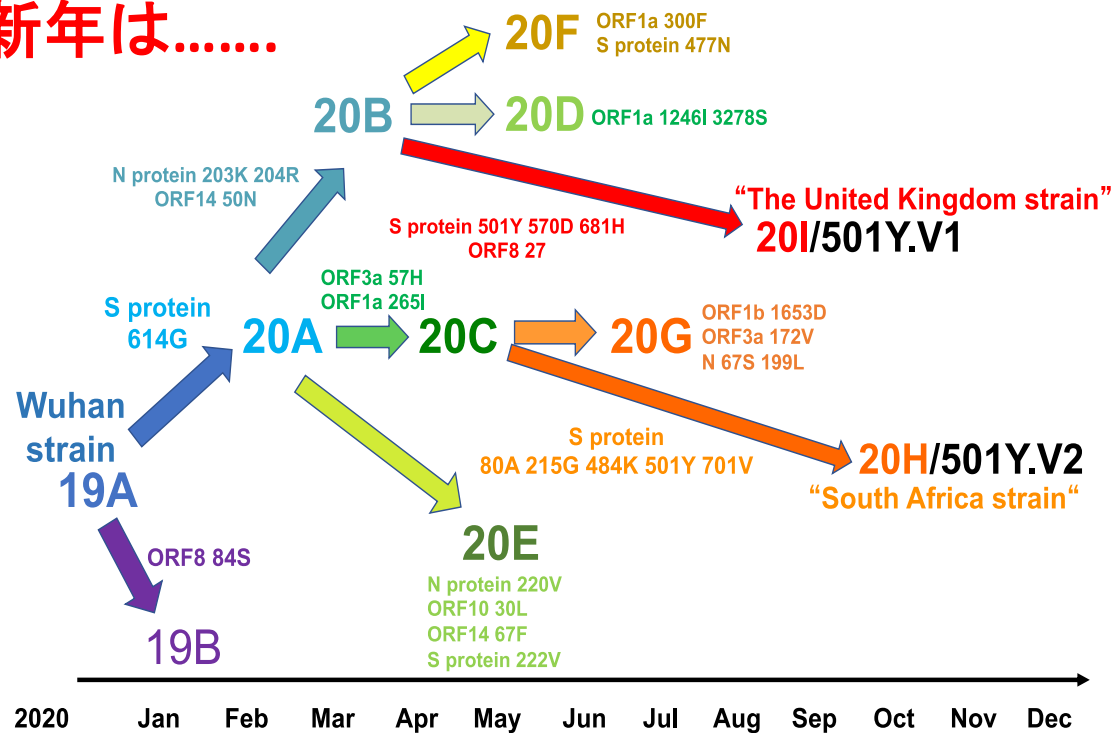
「3CLproの軽症株は、酵素活性が低いというだけで、不顕性感染を起こしやすい変異株(広がりやすい)の可能性もある。**第3波は樹形図の「緑の変異株」が優勢となってきた。**

昨年、第1波の19Aは完全に殲滅できた。しかし第2波で国内・国外の「旅行者」を完全に遮断しなかったために、重症者は少なかったものの広く蔓延した。11月末以降、海外由来と思われる変異株が国内に入っている。重症化との関連分析はこれからの課題である。

次の流行に備えてウイルスゲノム情報をupdateしておく必要がある。さらに近い将来、近縁のウイルス感染症の流行に備えてDBを構築しておく必要がある



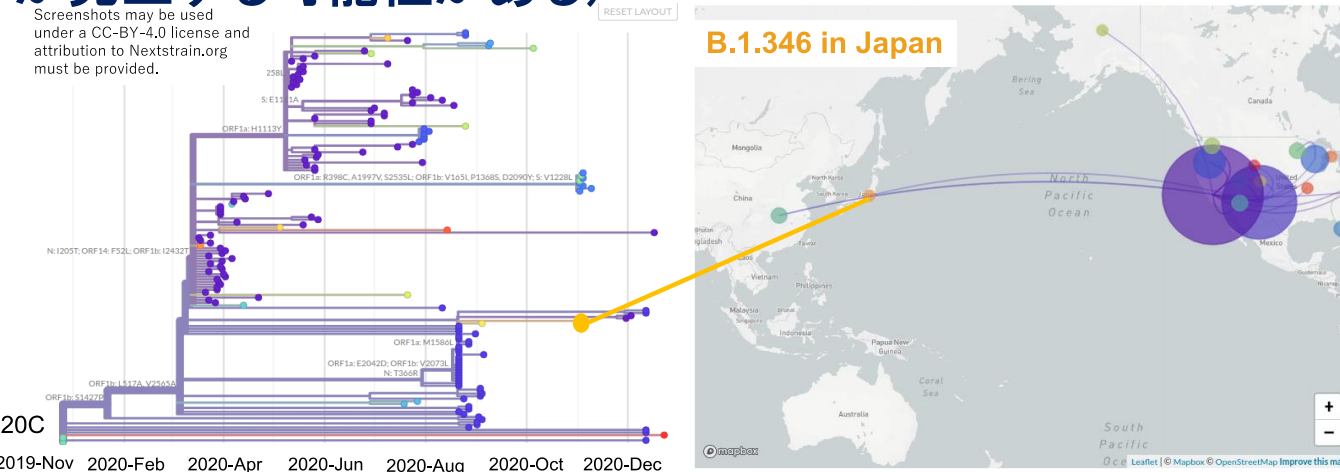
新年は.....



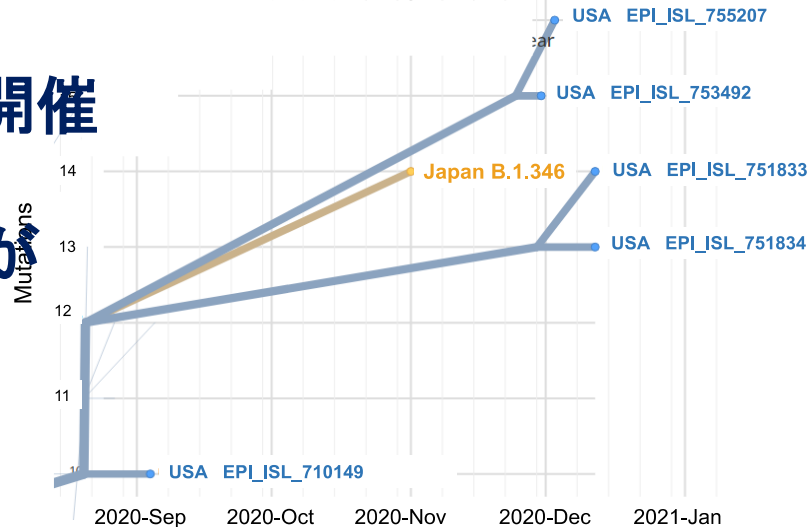
Abe K and Kosaki K, et al. Keio J Med 2021

検疫を強化するべきタイミングでの五輪の開催  
サーベイランスは国立機関NWだけでなく  
大学の草の根の活動とデータシェアリングが  
必須である

慶應義塾大学病院では、関東圏の関連病院会との協力でサーベイランスを開始。昨年11月末の検体から20Cに属する西海岸変異株を検出  
ワクチン接種が進むとともにデルタ株が世界で蔓延  
(ワクチンの接種期間が延びるほど新しい抵抗性変異株が発生する可能性がある)

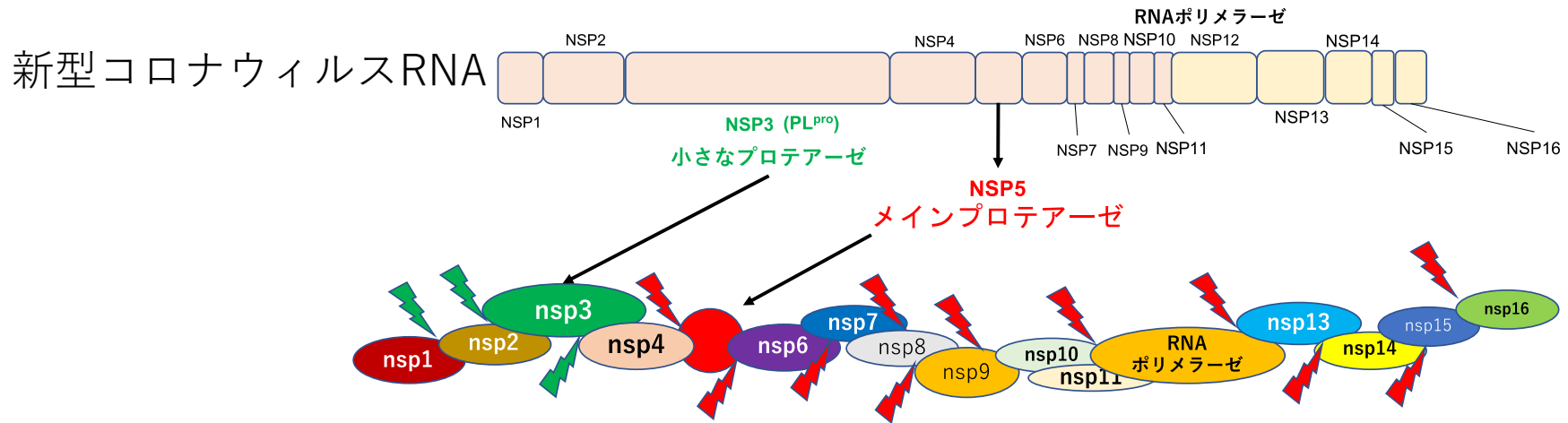


[https://cov-lineages.org/lineages/lineage\\_B.1.346.html](https://cov-lineages.org/lineages/lineage_B.1.346.html)



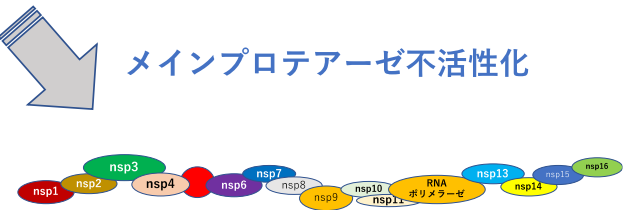
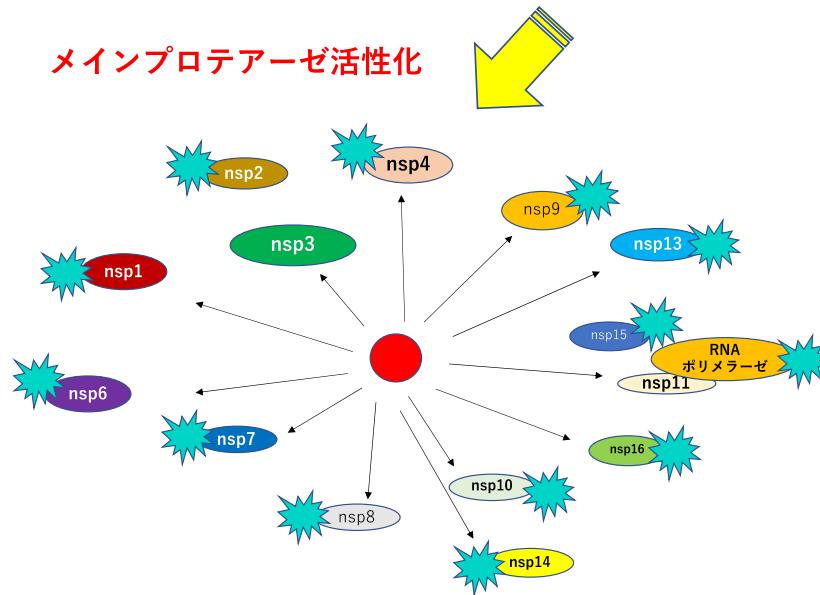
# 分子疫学調査からわかった新型コロナウイルスの生物学的特徴

国内変異株に見られたPro108→Ser108は新型コロナウイルスの「メインプロテアーゼ (3CLPro)」で起こっていた



メインプロテアーゼ活性化

メインプロテアーゼ不活性化

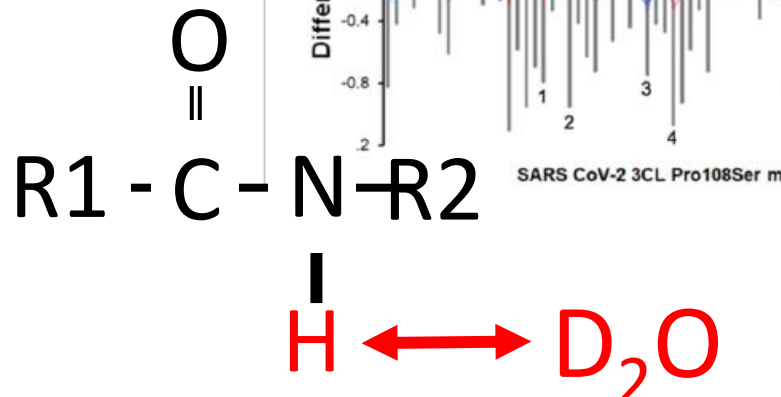
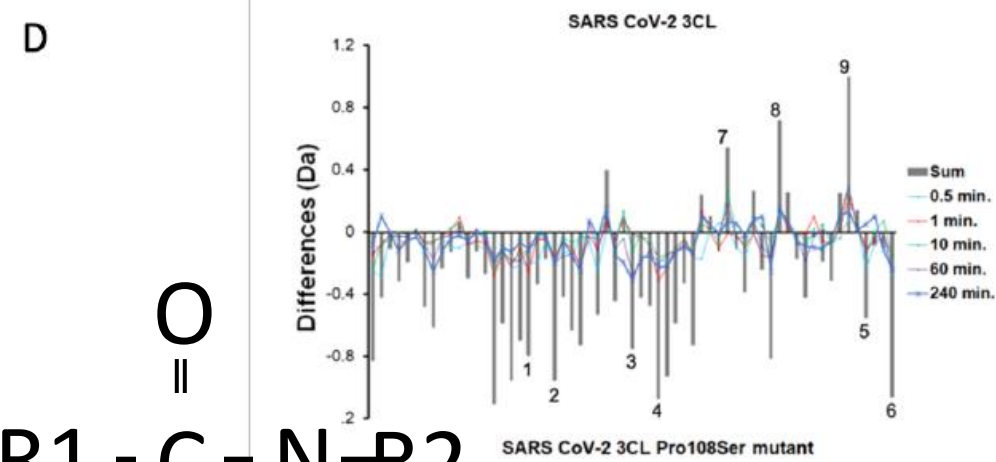
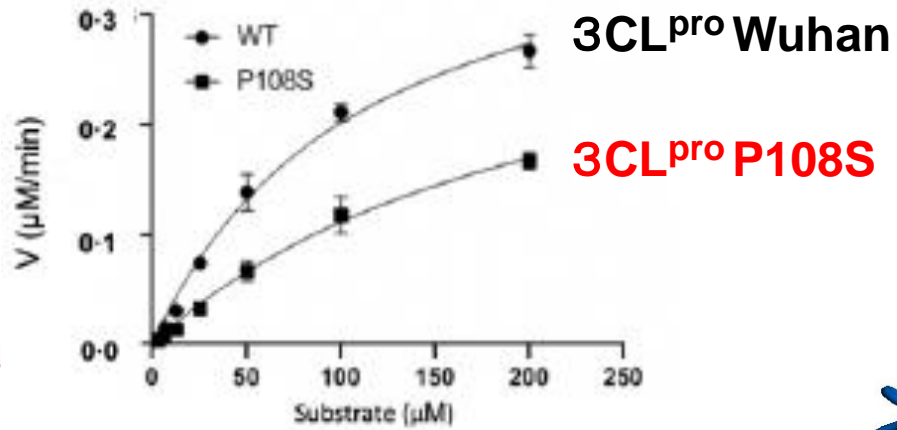
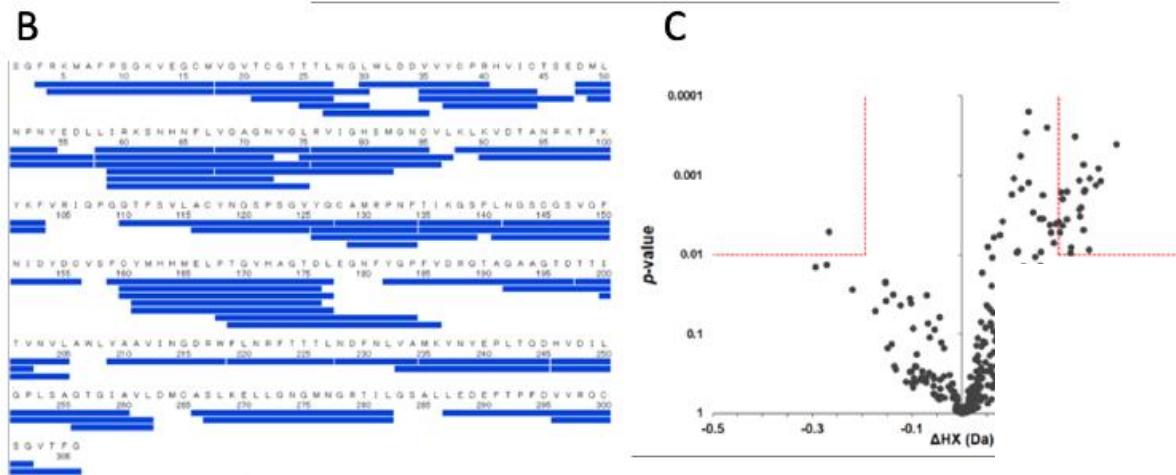


「メインプロテアーゼ」は、ウイルスタンパク質どうしを切り離し、作用させる役割

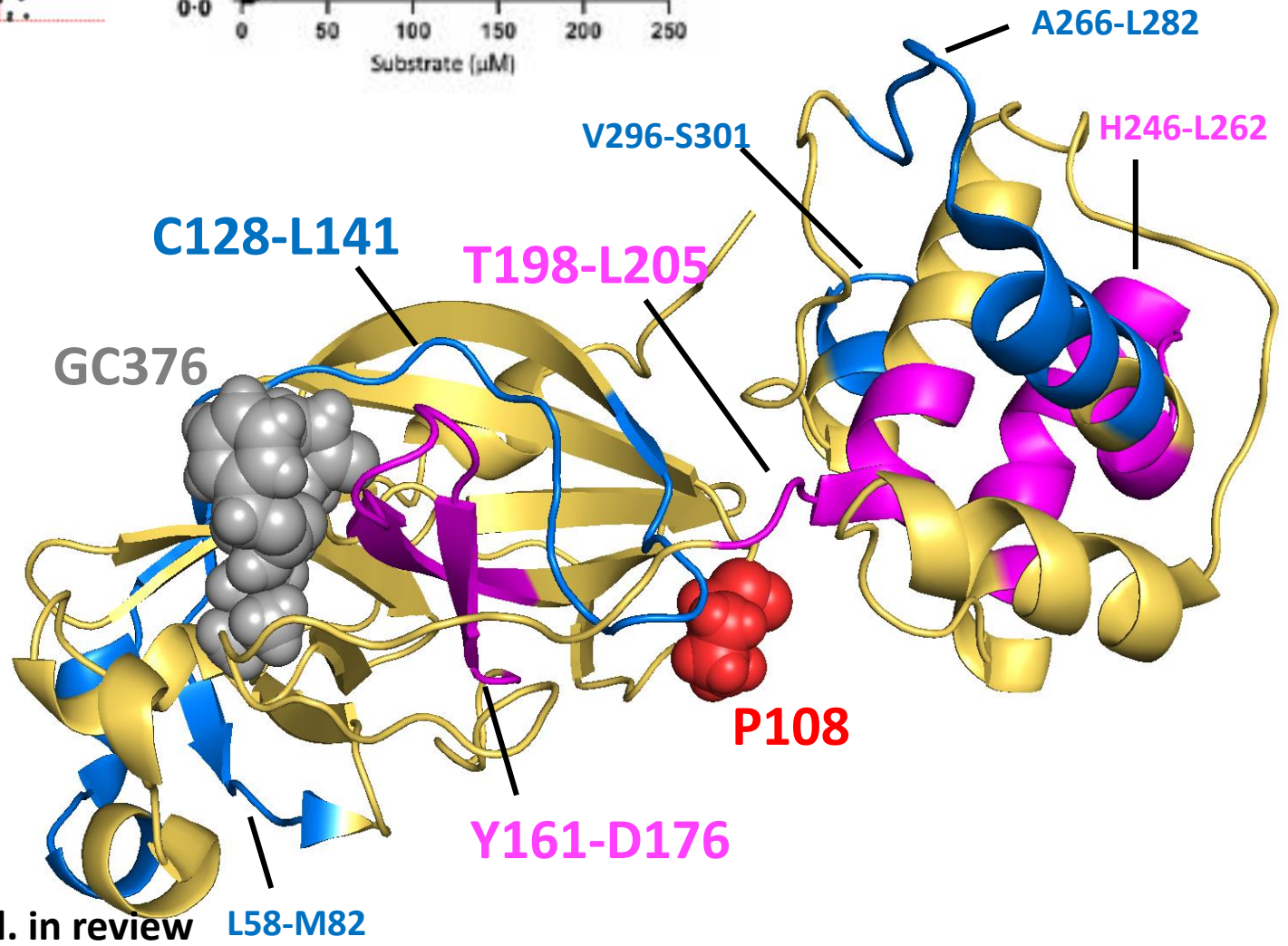


第2波の主演は3CL<sup>pro</sup>P108S変異株であった。

3CL



HD Exchange Mass Spectrometry



# NHS (UK) National Opt-out Program



## 国民の臨床研究への「参加」

AMEDは今年4月からPPIの記載を研究申請に導入  
「最初から強いICを取得するゲノム研究」が必要  
ミンチ肉からT-bone steakは作れない

# Your Data Matters to the NHS

Information about your health and care helps us to improve your individual care, speed up diagnosis, plan your local services and research new treatments.

In May 2018, the strict rules about how this data can and cannot be used were strengthened. The NHS is committed to keeping patient information safe and always being clear about how it is used.

You can choose whether your confidential patient information is used for research and planning.

To find out more visit: [nhs.uk/your-nhs-data-matters](https://nhs.uk/your-nhs-data-matters)

個人の医療情報は、本人の医療に役立つと共に、サービスのプランニングや治療法研究に役立つ

2018年5月からのルールの厳格化に対応し、患者個人情報の安全と利用の透明化

プランニングと研究目的の利用（二次利用）については、意思表示が可能（医療目的については拒否不可能）

You can choose whether your confidential patient information is used for research and planning.

以下は二次利用についての記載

二次利用の目的は、プランニングと研究目的。なるべく匿名化するが、患者個人情報を用いる場合がある

to help us research new treatments, decide where to put GP clinics and plan for the number of doctors and nurses in your local hospital. Wherever possible we try to use data that does not identify you, but sometimes it is necessary to use your confidential patient information.

患者個人情報とは、個人が特定でき、かつその人の健康や治療について示す情報

Confidential patient information identifies you and says something about your health, care or treatment. You would expect this information to be kept private. Information that only identifies you, like your name and address, is not considered confidential patient information and may still be used:

二次利用が可能なのは、NHS、自治体、大学や病院の研究者、新たな治療法の研究を行う医学部や企業

It is used by the NHS, local authorities, university and hospital researchers, medical colleges and pharmaceutical companies researching new treatments.

### Making your data opt-out choice

You can choose whether your confidential patient information is used for research and planning.

患者個人情報の二次利用についてオプトアウトすることができる。しかし、オプトアウトした場合でも、疾病大流行時等には情報を利用することがある。またオプトアウトしても、個別の臨床研究の参加に同意することが可能

### Will choosing this opt-out affect your care and treatment?

No, your confidential patient information will still be used for your care and treatment. Choosing to opt out of research and planning for screening for bowel cancer.

オプトアウトしても、本人の医療のための情報利用は行われる。診療には影響しない。

### What should you do next?

You do not need to be happy about your confidential patient information being used for research and planning. If you do not want your confidential patient information used for research and planning, you can choose to opt out securely online or through a telephone service.

患者個人情報の二次利用に問題がなければ、なにもしなくてよい。二次利用してほしくない場合は、オンラインまたは電話で意思表示をする。

決定はいつでも変更可能

You can change your choice at any time.

ご清聴ありがとうございました

ご質問→ [gasbiology@keio.jp](mailto:gasbiology@keio.jp) まで