

「異分野間ギャップの克服による医療課題の解決：新型コロナからの教訓」

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。

Dialogue and trust make bridges over trouble waters

Patients

Physicians

Researchers

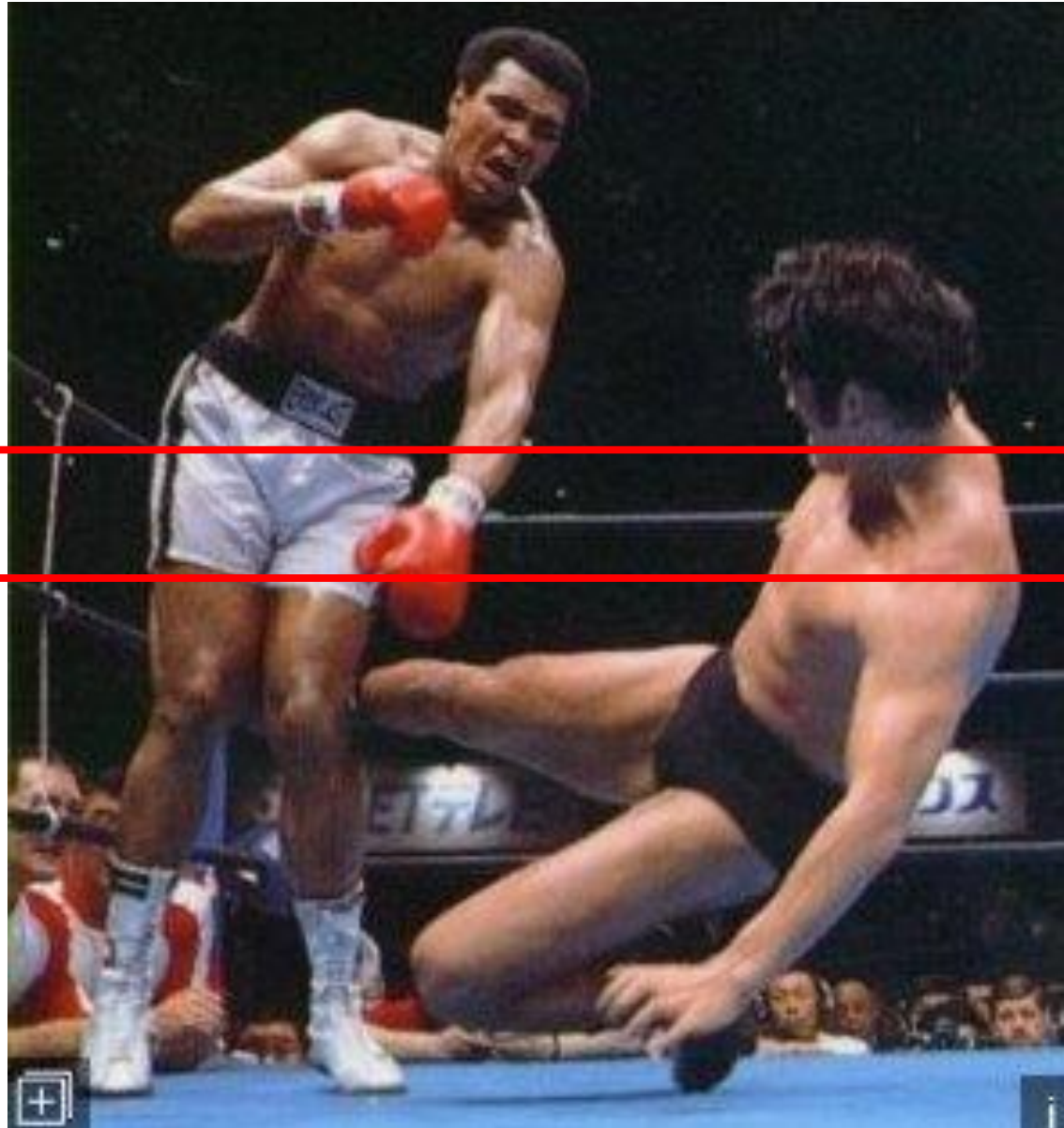
Genomics

Public sectors

Ministry

Government

Database



Physicians

Researchers

Publishers

Biochemitsry

Private sectors

Ministry

Government

Database

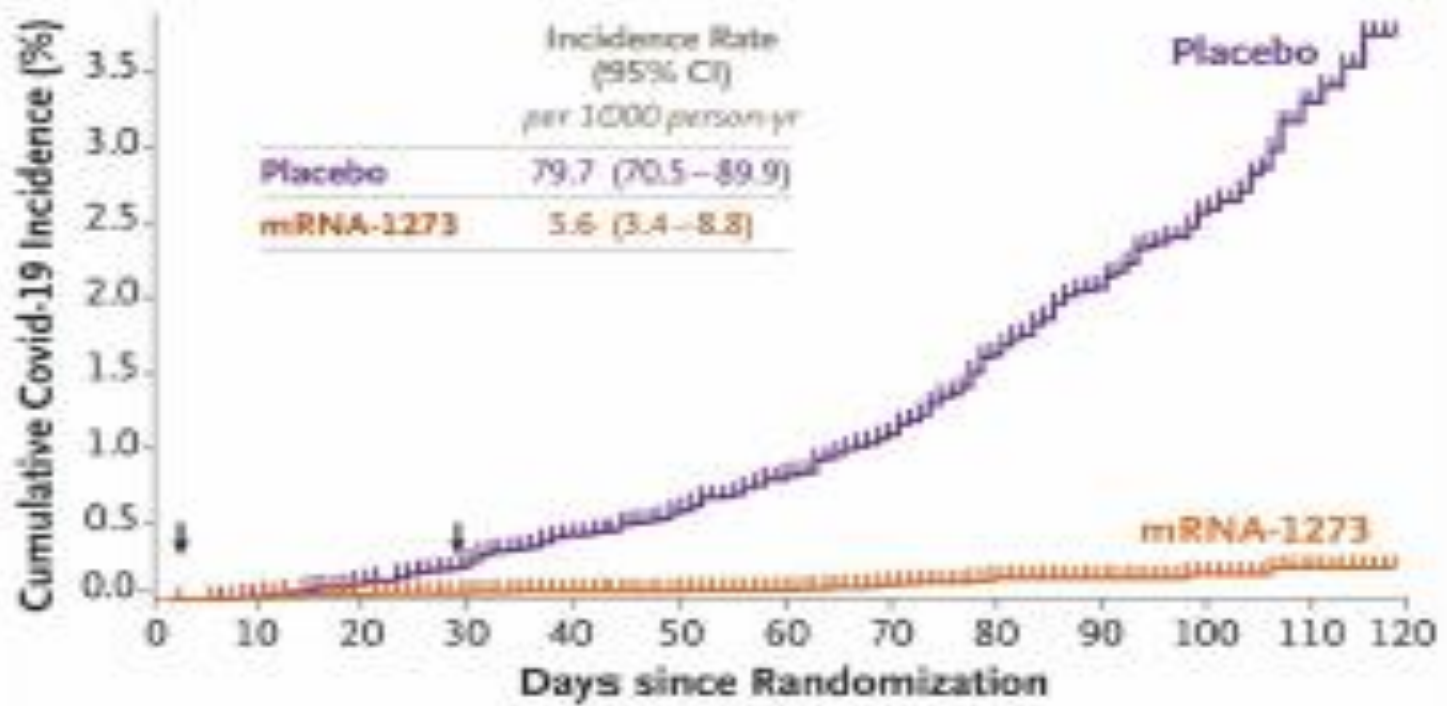
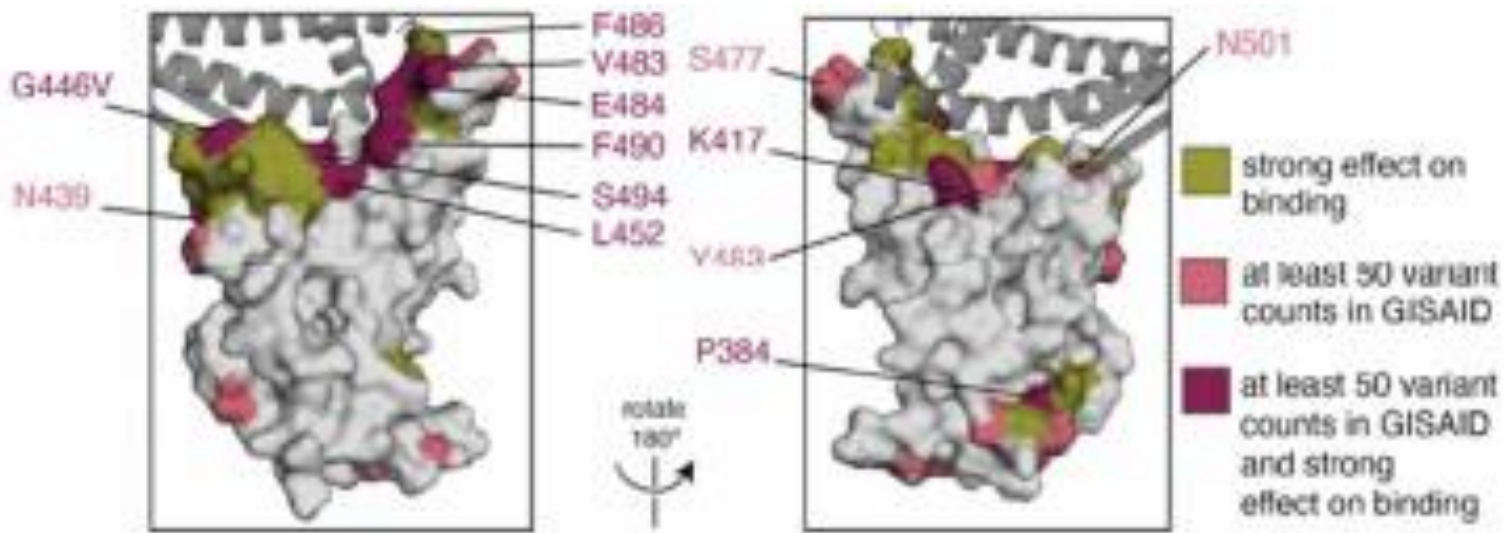
'An explosive book' *The Times*

Jeremy Farrar
with Anjana Ahuja

ProMED:
Program for Monitoring Emerging Diseases
SHOESTRING BUDGET
A global headline begins as a local rumour

spike

The Virus vs the People
The Inside Story



N Engl J Med 2021; 384:403-416



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:

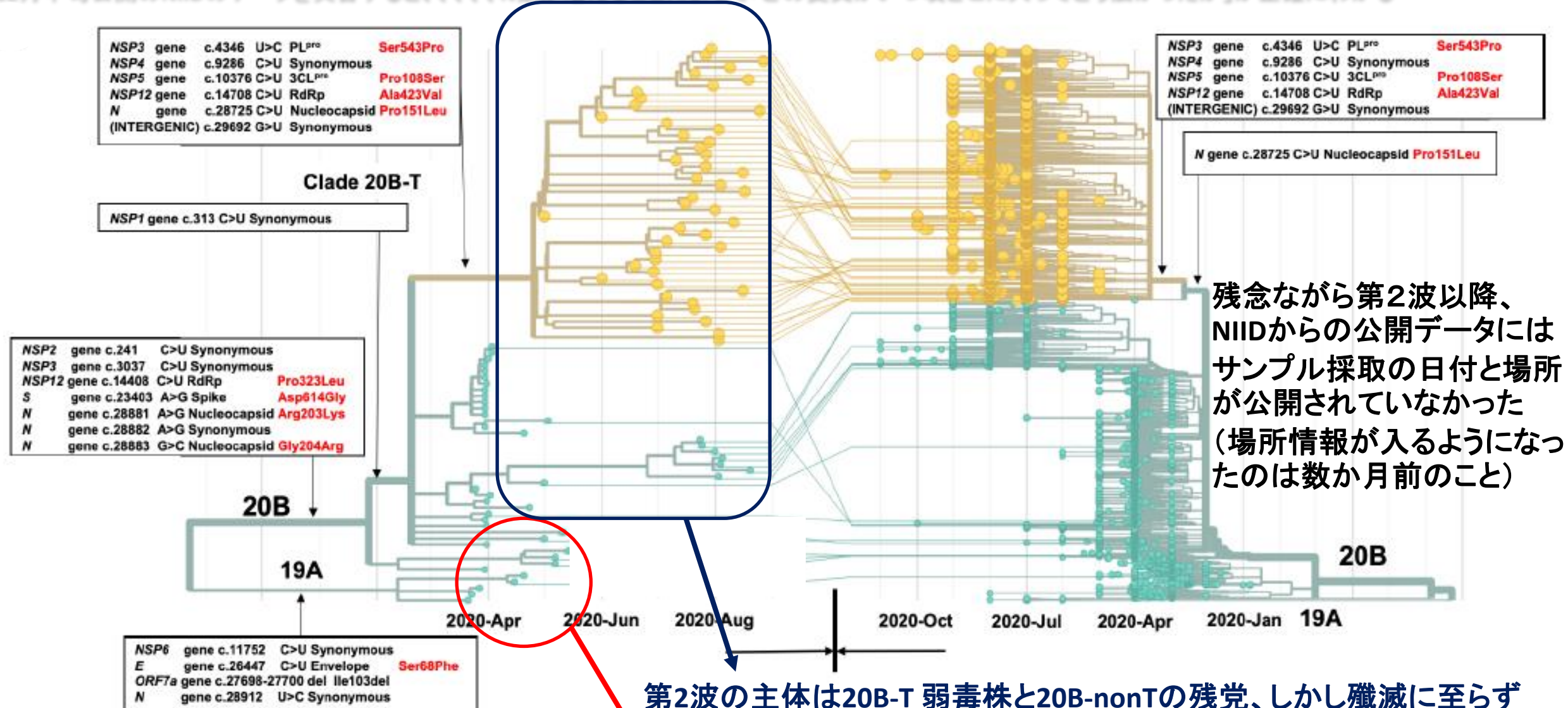
- **Journal signatories** will make all content concerning the Zika virus free to access. Any data or preprint deposited for unrestricted dissemination ahead of submission of any paper will not pre-empt its publication in these journals.
- **Funder signatories** will require researchers undertaking work 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

「論文を投稿する際、先にPreprint serverに公開してから投稿する」ことがCOVID-19で初めて国際ルールになった

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

日本のデータ共有のギャップ: 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、、、N数が増えることによって「どの変異がいつ頃どこに入ってどう広がったか」が正確にわかる



残念ながら第2波以降、NIIDからの公開データには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

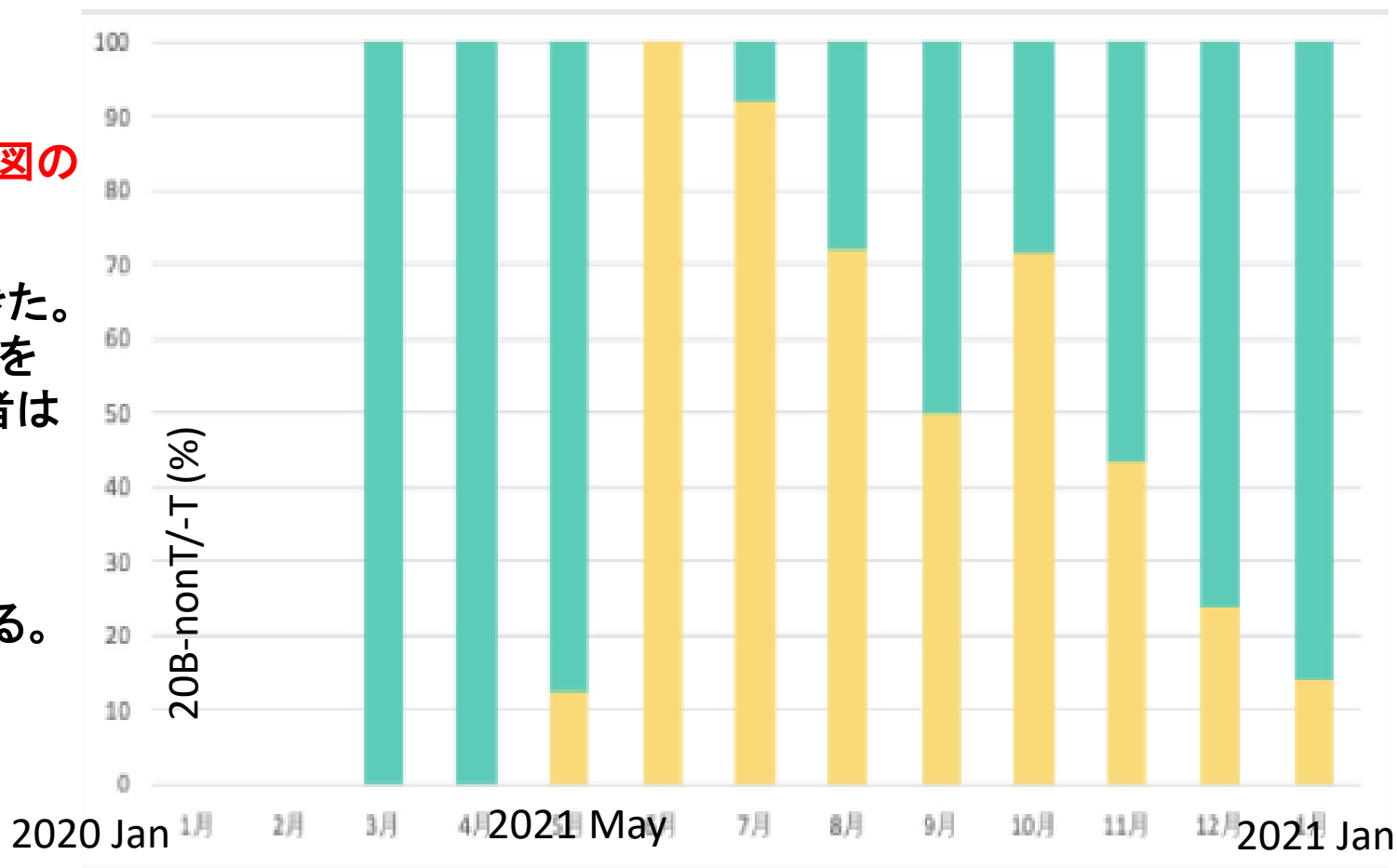
Take home messages

- (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。しかし第3波は樹形図の「緑の変異株」が優勢となってきた。

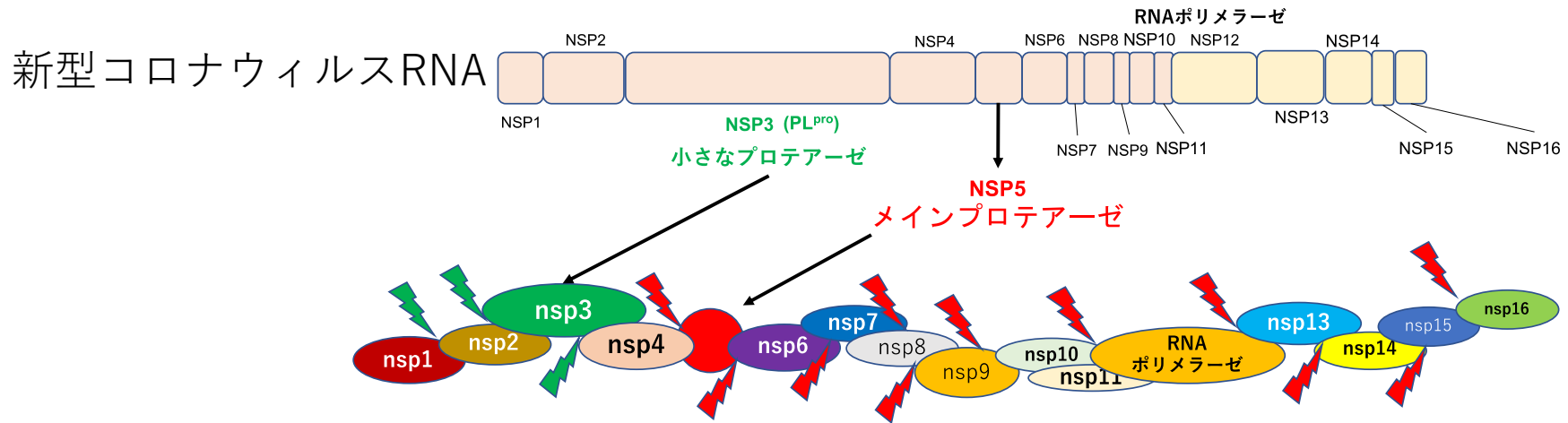
昨年、第1波の19Aは完全に殲滅できた。しかし第2波で国内・国外の「旅行者」を完全に遮断しなかったために、重症者は少なかったものの広く蔓延した。11月末以降、海外由来と思われる変異株が国内に入っている。重症化との関連分析はこれからの課題である。

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



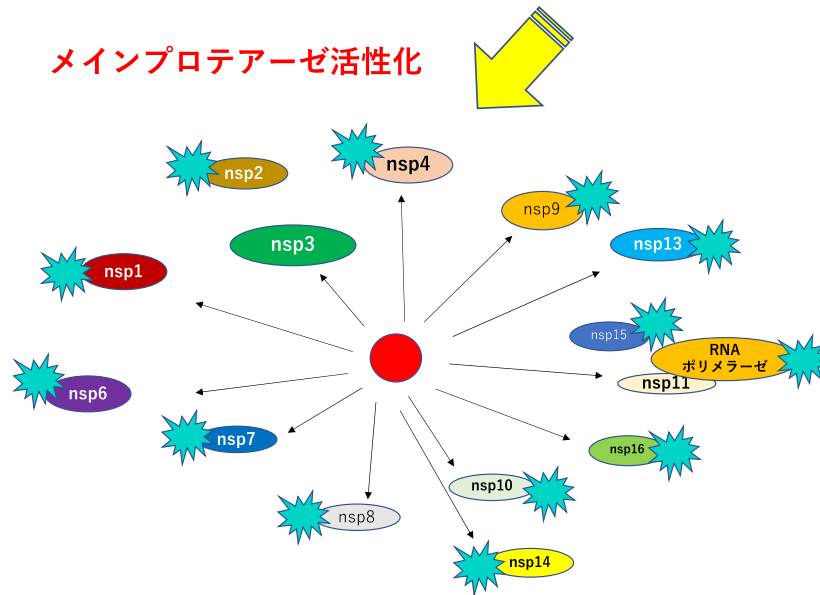
RNAゲノムに26個のタンパク質がコードされている。これらが大きな一続きのタンパク質として合成され自身のProteaseで分解されて成熟

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



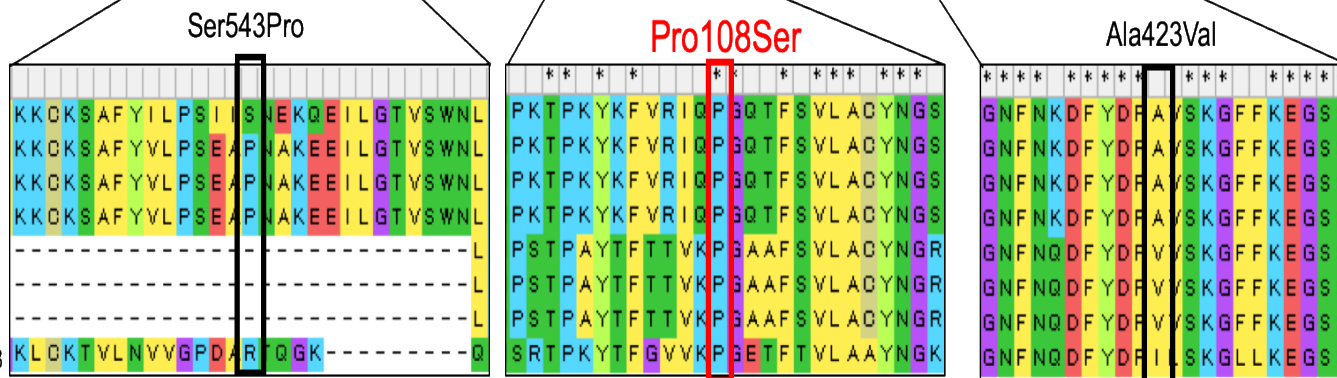
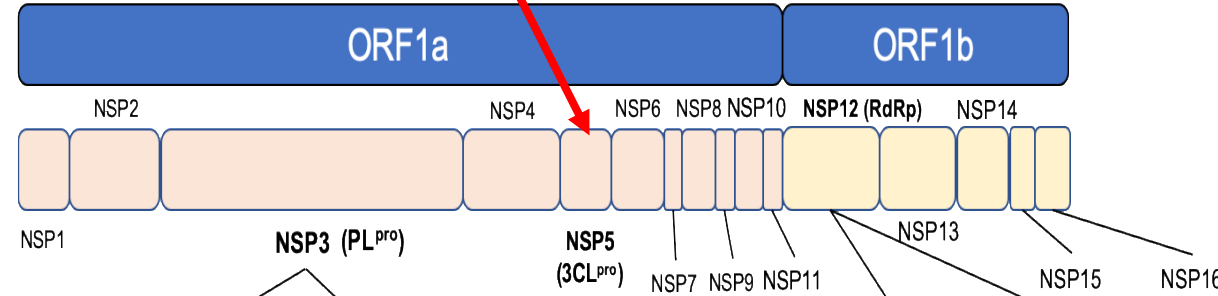
「メインプロテアーゼ」は、ウイルスタンパク質どうしを切り離し、作用させる役割

病院のデータには「臨床タグ情報」があるので、どの変異株が重症化かそうでないかがわかるが、保健所のデータには臨床タグ情報が揃ってはいない。 **GISAID: Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data**

3CL^{pro}

Chymotrypsin-like protease

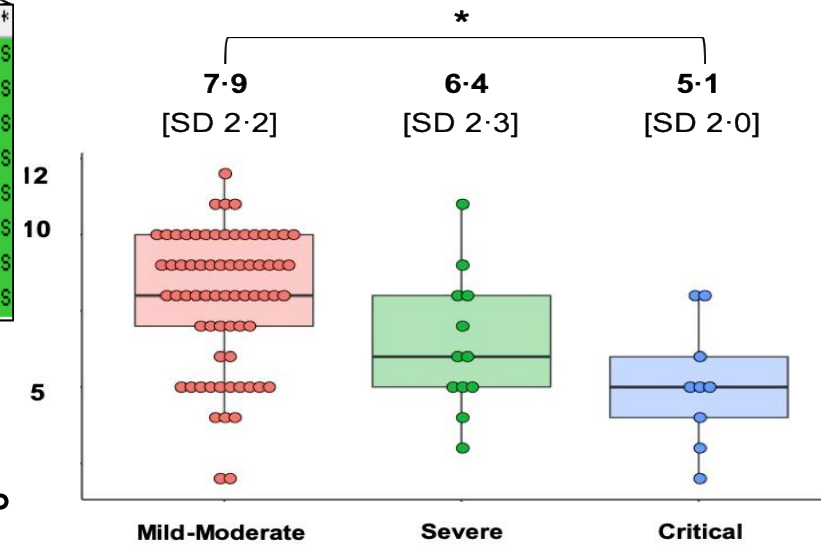
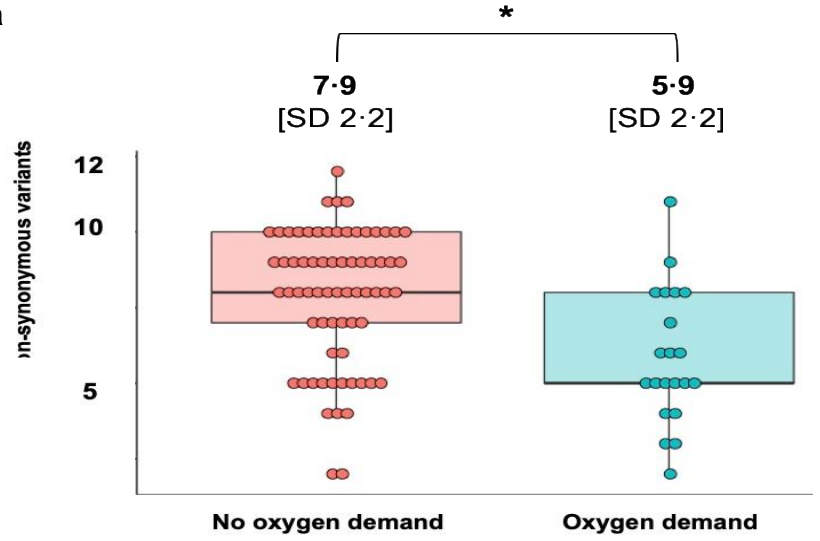
a



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

β-colona virusの歴史上はじめて
8種類の仲間に共通したアミノ酸(P108 3CL^{pro})に始めて変異が入った。

a



第2波の主演は3CL^{pro}P108S変異株: Decline of functionによって死滅

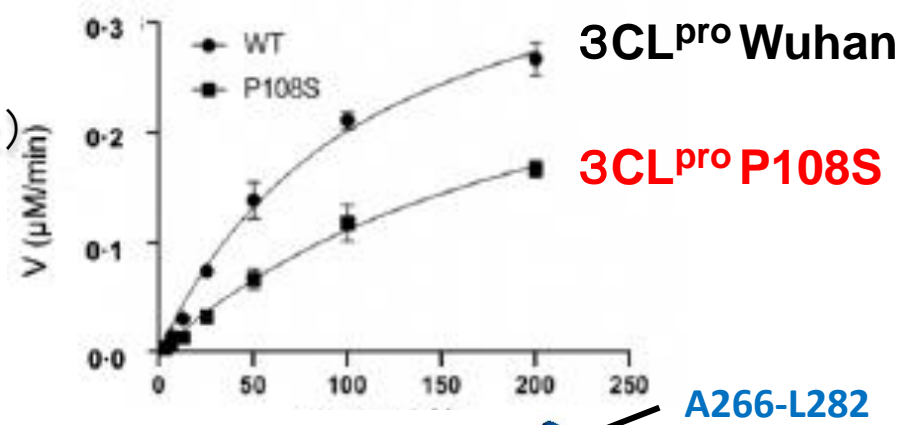
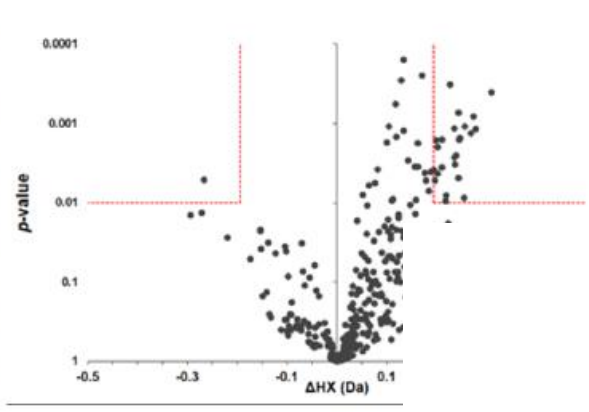
3CL^{pro}を標的にした低分子医薬の開発が待たれる

(新型インフルの際、タミフルがあったおかげで日本では妊産婦死亡0だった)

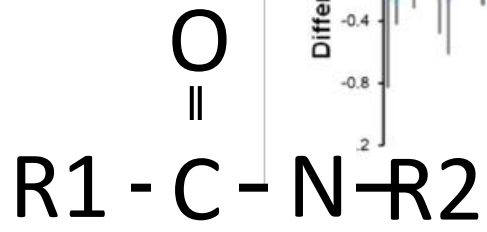
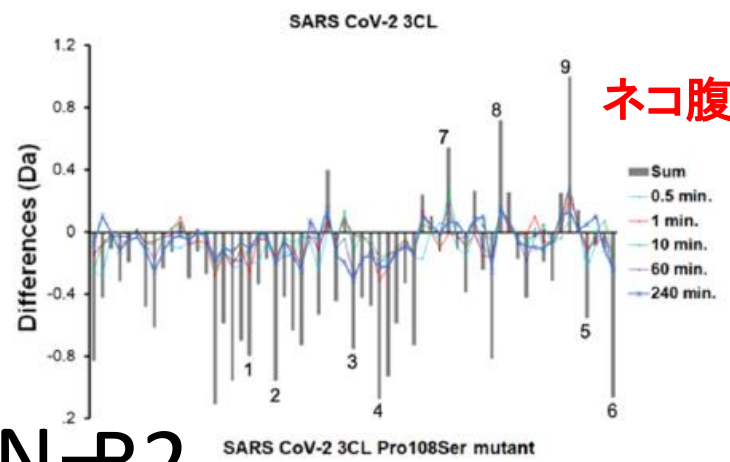
B



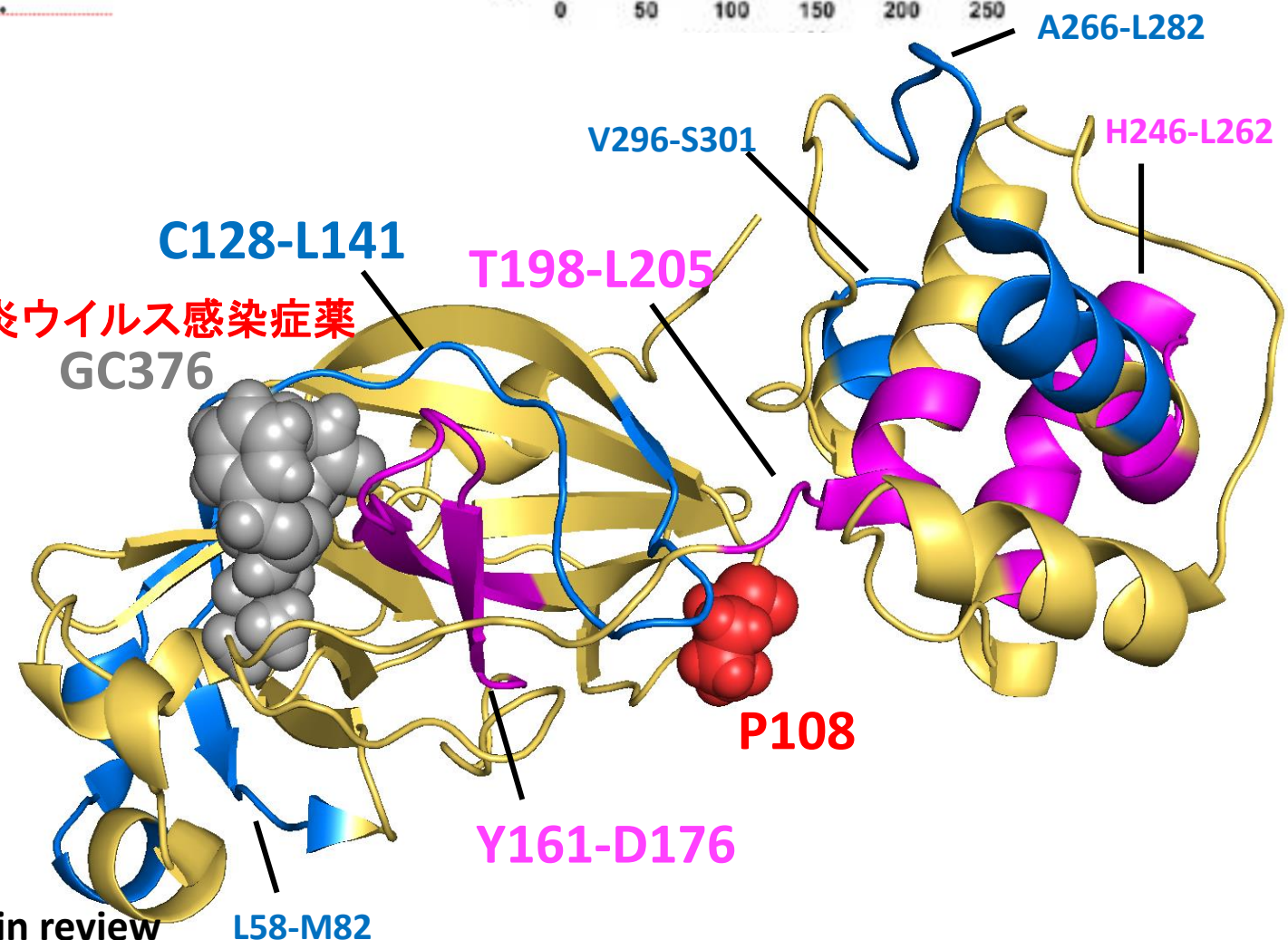
C



D



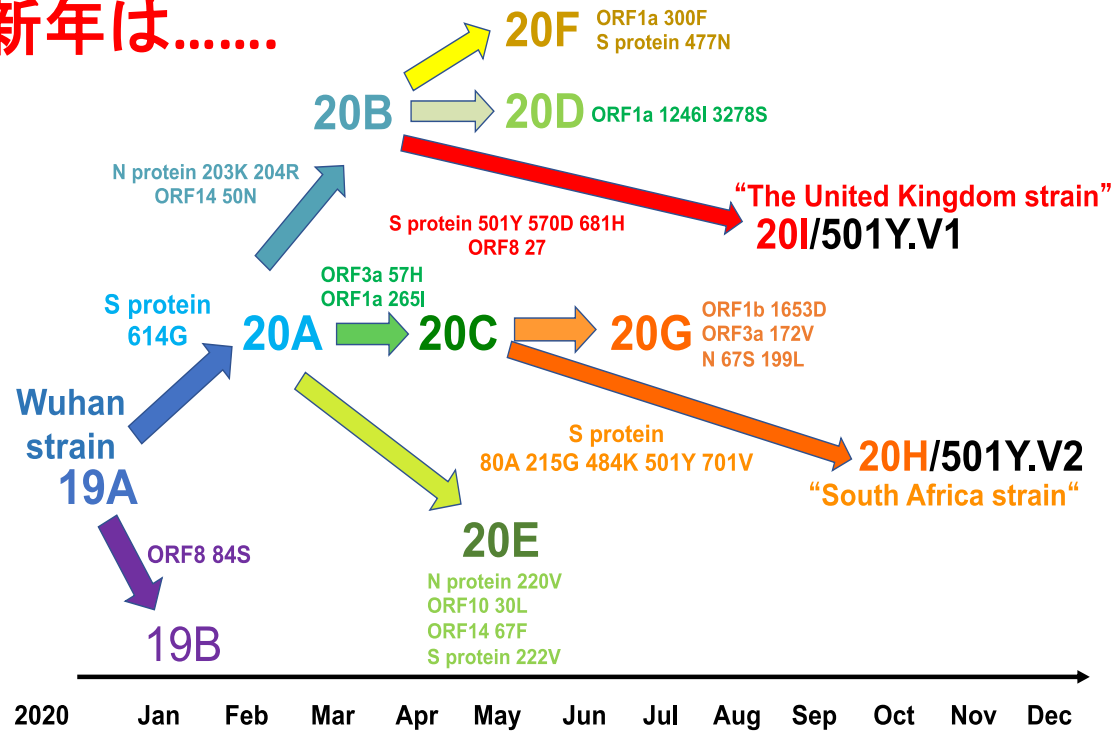
HD Exchange Mass Spectrometry



ネコ腹膜炎ウイルス感染症薬

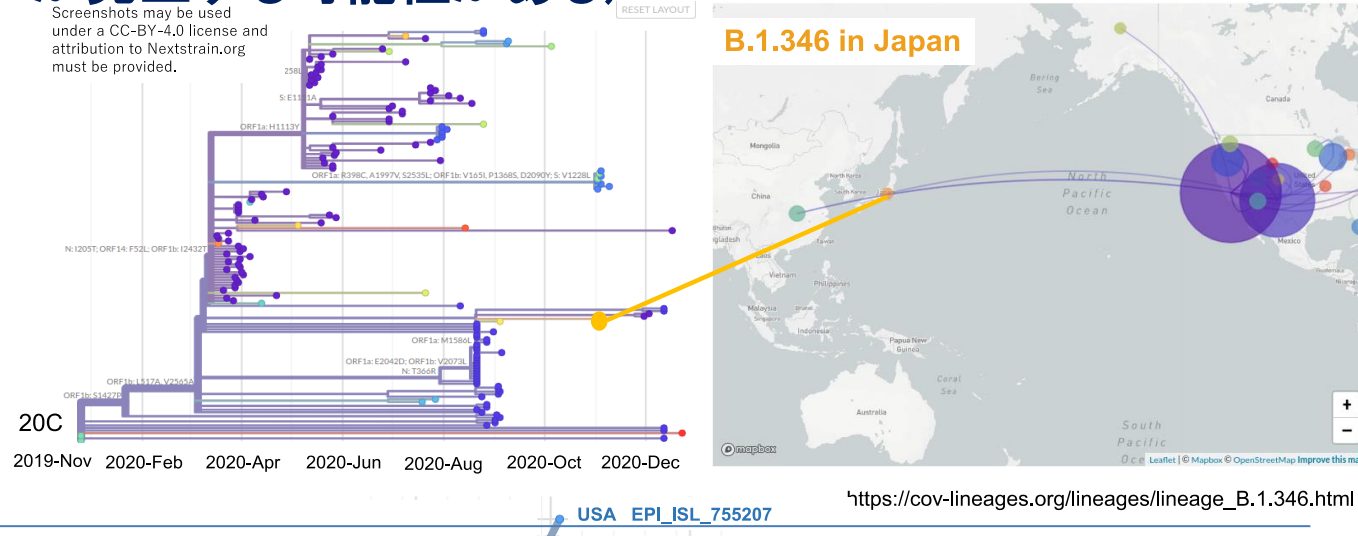
GC376

新年は.....



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

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)



VOCs	α	ε	β	γ	κ	δ	μ
Pango	B.1.1.7	B.1.429	B.1.351	P.1	B.1.617	B.1.617.2	(VOI)
Detected	UK Feb 2020	US Jun 2020	SA Oct 2020	Brazil/Japan Dec 2020	India Feb 2021	India Feb 2021	

CORRESPONDENCE

Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce

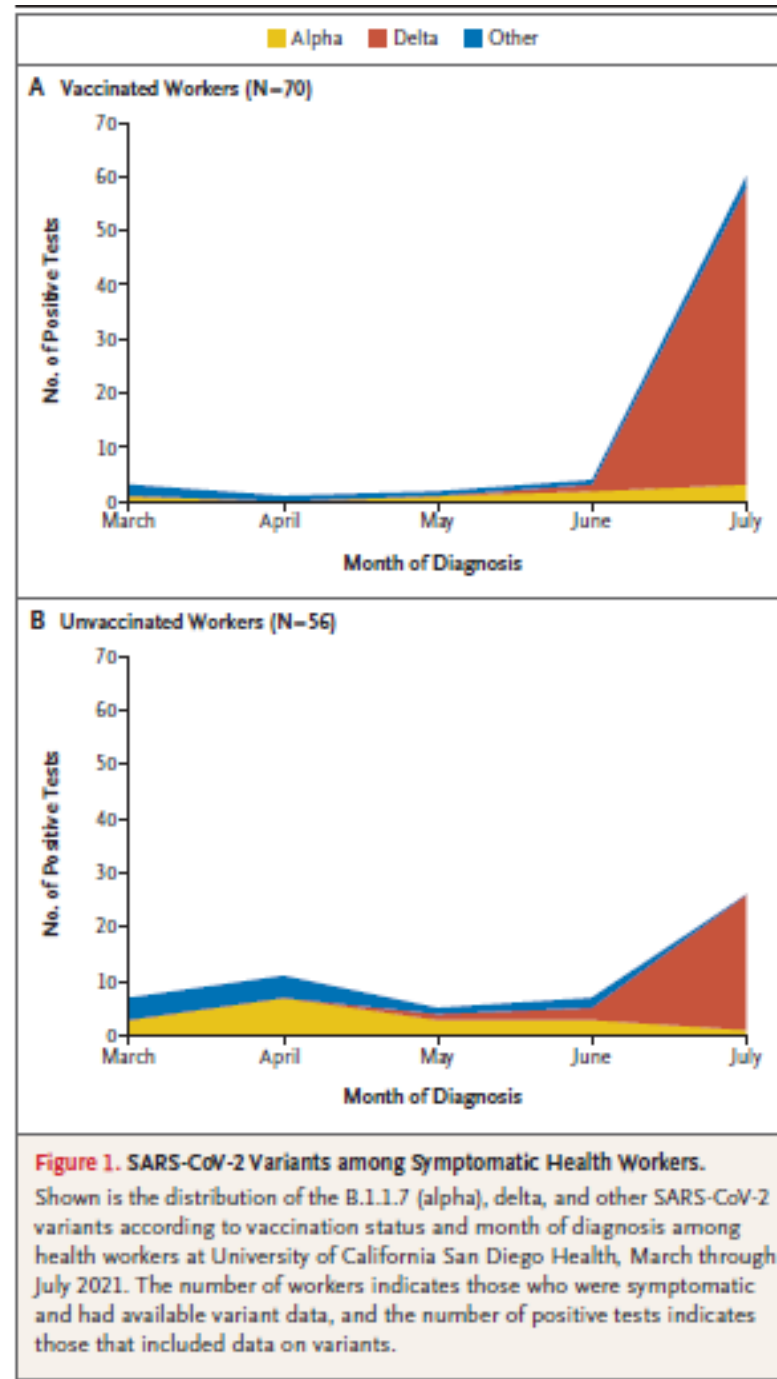
N Eng J Med September 2, 2021

California (UCSD Healthcare)は6月から「マスクなし」が容認され、その直後からデルタ株が猛威を振るった。
(mRNAワクチン接種ありなしに関係なく、デルタ株に罹患、しかし死者は0)

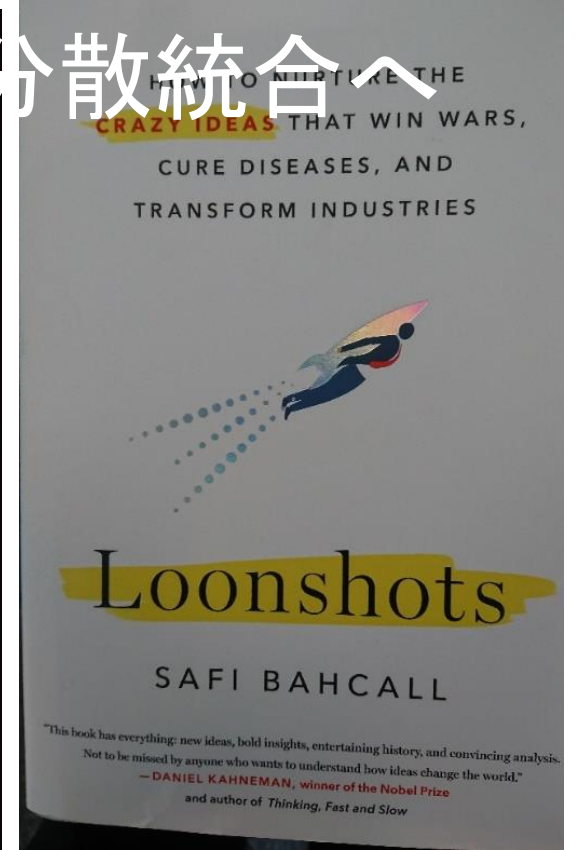
マスク着用は必須

3CLproを標的とした低分子医薬の治験

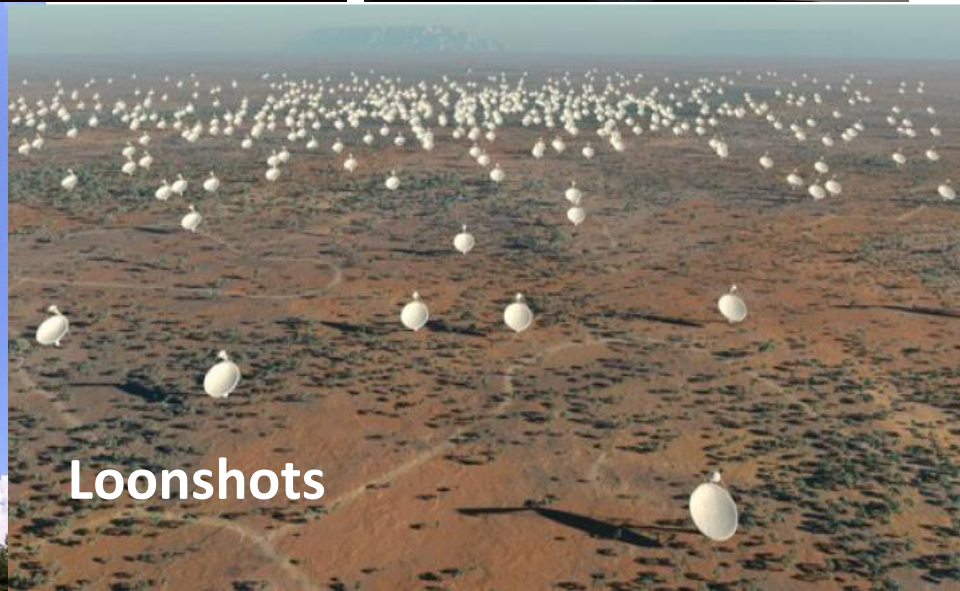
自宅待機者が、「自宅放置」にならないよう
経口薬を使った重症化防止策を



データサイエンス：中央集権から広域連携・分散統合へ



Moonshot



Loonshots

ご清聴ありがとうございました

ご質問→ gasbiology@keio.jp まで