

# 新型コロナウイルス感染症に関する 世界の注目すべき研究開発動向



国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター  
Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

# はじめに

本資料はJST研究開発戦略センター（JST/CRDS）が、SARS-CoV-2やCOVID-19に関して基礎的な知見をもたらした研究や新しい技術の活用が見られた研究について、論文等を中心に情報を収集し、CRDSの観点で抽出しとりまとめたものです。

今後、CRDSでは、これらの動向の情報をさらに収集し、幅広いステークホルダーと議論を行い、調査報告書や研究開発戦略の策定に取り組む予定です。現時点での研究開発動向資料を公表することで、この感染症に関する皆様の理解が深まれば幸いです。

本資料は2020年5月22日時点の調査結果に基づくものです。

## 【本件資料に関する問い合わせ先】

国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）

メール：crds@jst.go.jp

電話：03-5214-7481

※本資料の著作権はJSTに帰属しております。教育、報道、研究など著作権法で認められる範囲においては利用許諾を得ずに利用できますが、クレジットを入れていただくようお願いいたします。（JSTのサイトポリシー [https://www.jst.go.jp/site\\_policy.html](https://www.jst.go.jp/site_policy.html)）

# 目次

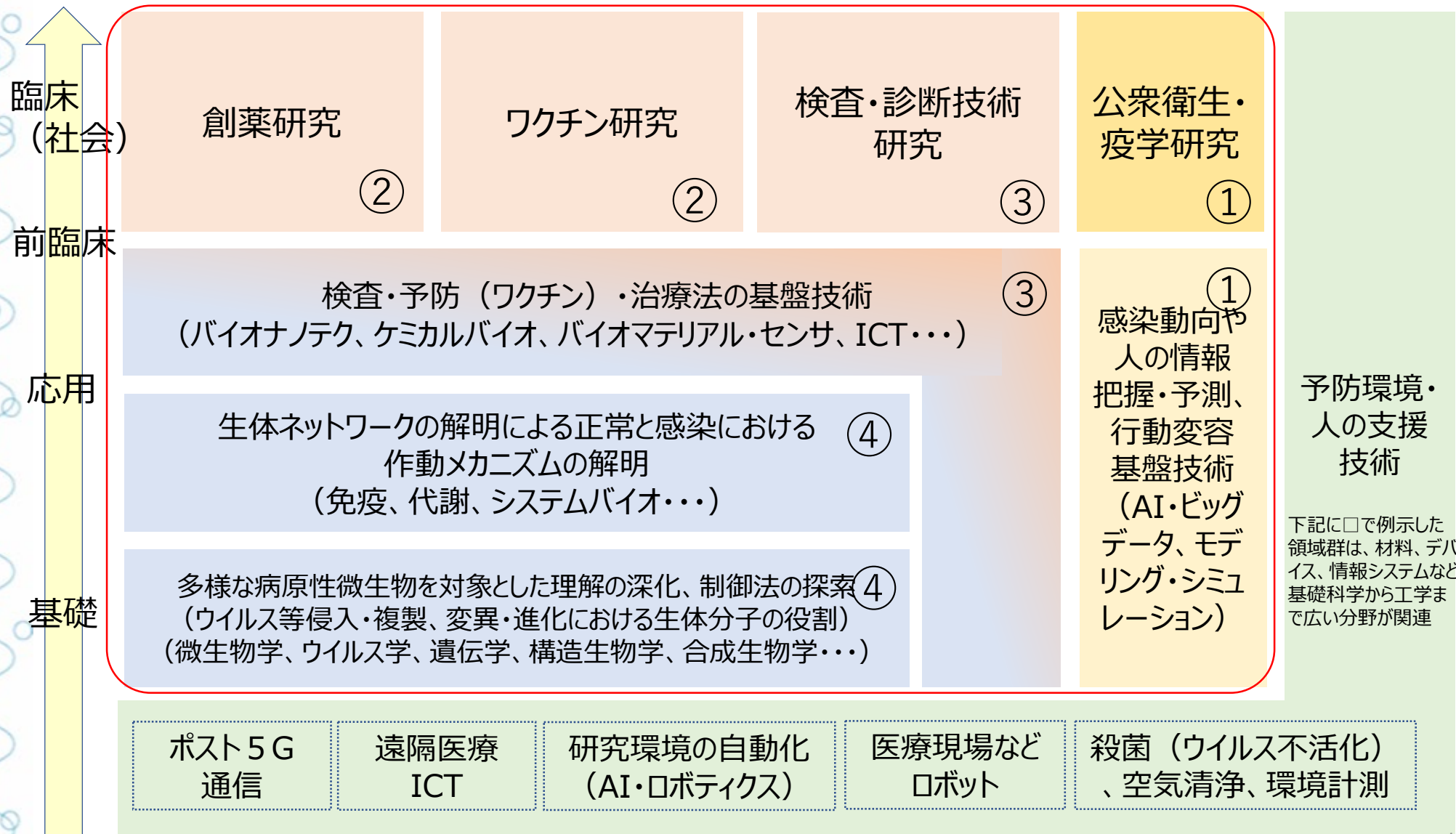
将来を見据え研究が必要となる時期

対象分野

ポストコロナ・新興感染症関連研究俯瞰	…	1			
① 感染状況把握と予測（疫学、公衆衛生学、臨床医学）	…	2			
新型コロナウイルスの種と伝播	初中期	生命科学	… 2		
新型コロナウイルス感染症の特徴	初中期	臨床医学	疫学	… 4	
新型コロナウイルス感染症の分子細胞病理	初中期	臨床医学	… 5		
抗体検査による感染実態	中期以降	臨床医学	疫学	… 6	
感染動向予測や予防策（シミュレーション）	初期	公衆衛生	疫学	… 9	
感染動向（経路・規模）予測	初中期	公衆衛生	疫学	情報学	… 11
人の位置情報・移動の把握	初中期	公衆衛生	疫学	情報学	… 11
② 創薬（ワクチン・抗ウイルス薬）	…	12			
ワクチン研究	初中期	医科学	臨床医学	… 12	
創薬（候補化合物発見）研究	初中期	生命科学	医科学	… 13	
治療薬の現状（臨床段階）	初中期	医科学	臨床医学	… 15	
③ 検査・診断技術	…	17			
検査・診断技術研究	初中期	生命科学	医科学	情報学	… 17
検査・診断技術の現状（実用段階）	初中期	生命科学	医科学	… 18	
④ 基礎生命科学（免疫学、ウイルス学など）	…	19			
免疫学	初中期	生命科学	… 19		
ウイルス学	初中期	生命科学	… 20		
構造生物学、システムバイオロジー、合成生物学など	初中長期	生命科学	… 22		

# ポストコロナ・新興感染症関連研究俯瞰

本レポートでは、赤枠部分を調査



# ① 感染状況把握と予測（疫学、公衆衛生学、臨床医学）

## 新型コロナウイルスの種と伝播

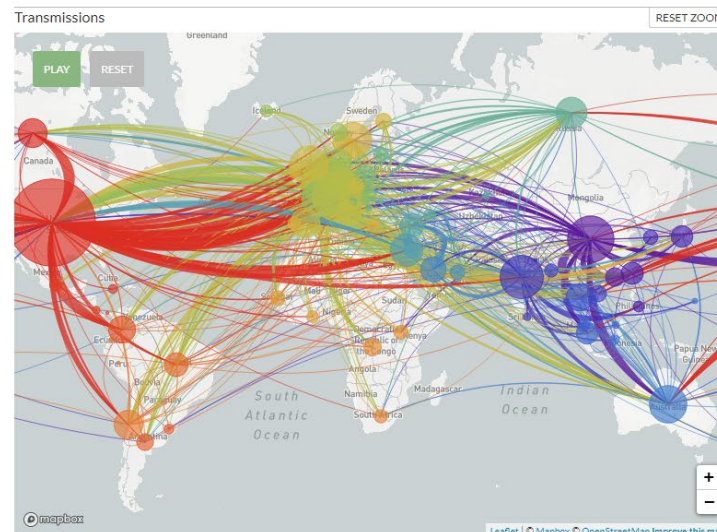
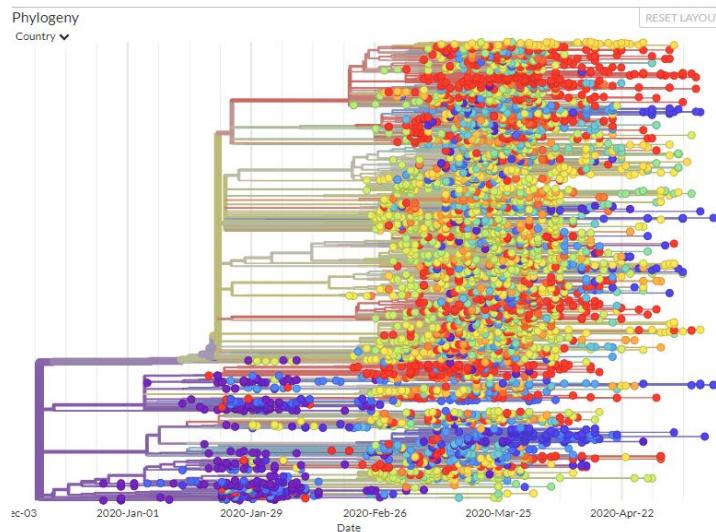
初中期 生命科学

- Nextstrainによって、世界各地の研究機関から提供された「患者から採取したウイルスの遺伝子配列データ」をベースに、ウイルスの感染拡大の様子を系統樹や世界地図を用いて可視化。
  - シーケンサーのコスト低下・スループット上昇とオープンサイエンスの賜物。

Genomic epidemiology of novel coronavirus - Global subsampling

Maintained by the Nextstrain team. Enabled by data from GISAID

Showing 4256 of 4256 genomes sampled between Dec 2019 and May 2020.



<https://nextstrain.org/ncov/global> (2020/5/27アクセス)

【参考】 GISAID（インフルエンザウイルス遺伝子データベース）

- SARS-CoV-2ウイルスの情報も収集し、Nextstrainはこの遺伝子情報などを活用。
- 2006年鳥インフルエンザを契機に、スイスに設立され、現在はドイツに本部を置く。インフルエンザのウイルス情報を登録・収集するデータベースを設置し、世界中の科学者が主体的に運用する。
- 国立感染症研究所もこのデータベースを利用。

# ① 感染状況把握と予測（疫学、公衆衛生学、臨床医学）

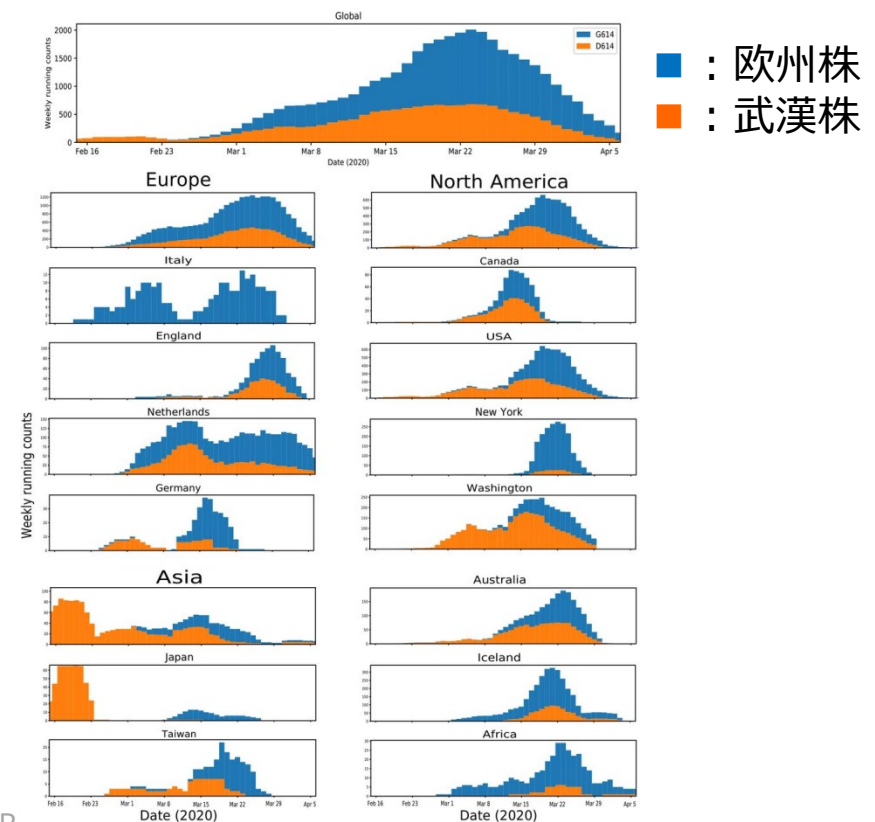
## 新型コロナウイルスの種と伝播 初中期 生命科学

- 独英の研究チームが昨年12月から検出されたウイルスの遺伝子を分析。世界で検出された新型コロナウイルスを遺伝子型で分類すると、中国など東アジアに多い型や、欧米で多く見つかっている型など3タイプに分けられることがわかった。ウイルスはヒトなどの細胞内で増殖しながら絶えず変異しており、タイプを追跡することで、感染経路や流行の分析、ワクチンの開発につながる可能性があるとしている。

Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *PNAS*. first published April 8 2020, **117**, 17, 9241.  
doi: 10.1073/pnas.2004999117

- スパイク (S) タンパク質の変異に焦点を当てて、変異追跡を分析すると、ある特定の変異が2月初旬にヨーロッパで広がり始め、新しい地域に導入されると、それが急速に支配的な形になることが見て取れた（右図）。

Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *bioRxiv*.  
doi: 10.1101/2020.04.29.069054



# ① 感染状況把握と予測（疫学、公衆衛生学、臨床医学）

## 新型コロナウイルス感染症の特徴

初中期 臨床医学 疫学

- 香港大学公衆衛生学部の研究チームは、SARS-CoV-2に感染した人が排出するウイルスの数を検証するため、2020年1月21日～2月14日の間に広州市第八人民病院に入院したCOVID-19患者94人を対象とした検査を実施。その結果、患者から検出されたSARS-CoV-2の数は、発症後すぐにピークに達した後、約21日間かけて減少に向かうことがわかった。
- COVID-19症例の約44%が症状が現れる前の人から感染したと推定。 COVID-19患者の接触を追跡する努力は、人の症状が始まる数日前に遭遇した人を含むべきであることを示す。  
Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* **26**, 672–675.  
doi: 10.1038/s41591-020-0869-5
- 研究チームはダイヤモンド・プリンセス号で起きた集団感染のデータを分析した。3711名の乗員乗客を乗せた同船は、最終的に検疫官、看護師、厚労省職員を含む634名がウイルス検査で陽性が確認された。ウイルス検査が行われた回数は3063回で、乗員乗客全員が検査を受けたわけではない。そうした点を踏まえた統計学的モデルの分析によって、無症状の感染者のいる確率は、17.9%という数字が導き出された。  
Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* Mar 12 2020, **25**, 10, 2000180.  
doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180
- 北海道大学の研究者で構成された研究チームによって、中国の武漢から避難した565人の日本人に関するデータを分析した結果、おもに新型コロナウイルスの検査で陽性と確認された人の約3分の1（30.8%）が無症状であることが明らかになった。  
Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19).  
*Int J Infect Dis.* 2020 May, **94**, 154-155. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180

Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19).  
*Int J Infect Dis.* 2020 May, **94**, 154-155. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180

# ① 感染状況把握と予測（疫学、公衆衛生学、臨床医学）

## 新型コロナウイルス感染症の分子細胞病理 **初中期** 臨床医学

SARSコロナウイルスを病原体とする新しい呼吸器感染症で通常「重症急性呼吸器症候群」あるいは「新型肺炎」と呼ばれることも多い。80～90%は自然寛解するが、10～15%程度は「急性呼吸窮迫症候群（ARDS）」にまで進展。

- 452人のCOVID-2患者を解析した研究では、重症例は、非重症例と比較し、リンパ球数が低い、白血球数が多い、単球・好酸球・好塩基球の割合が低い等の所見であった。リンパ球分画を解析した44例では、T細胞（CD3+CD19-）とNK細胞（CD3-/CD16+CD56+）数が低下。

Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect Dis*, March 12, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa248

- 生存者と死亡者の臨床検査結果を比較したところ、死亡者には好中球やDダイマー、血中尿酸の増加が顕著に見られた。好中球増加症（neutrophilia）、血栓の形成、腎臓の炎症といった症状が、新型コロナ感染による死亡に関わっていると考えられる。

Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020, **323**, 11, 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

- 新型コロナウイルス感染症であるCOVID-19に伴う致死的な急性呼吸器不全症候群は、免疫系の過剰な生体防御反応であるサイトカインストームが原因であると考えられる。

COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity* 2020 May 19, **52**, 5, 731-733. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003

### 【参考】サイトカインストーム

感染症や薬剤投与などの原因により、血中サイトカイン（IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ など）の異常上昇が起こり、その作用が全身に及ぶ結果、好中球の活性化、血液凝固機構活性化、血管拡張などを介して、ショック・播種性血管内凝固症候群（DIC）・多臓器不全に進行する状態。



# ① 感染状況把握と予測（疫学、公衆衛生学、臨床医学）

## 抗体検査による感染実態 中期以降 臨床医学 疫学

- 上海公衆衛生クリニックセンターから退院した軽症患者175人の血液サンプルを分析した結果、10名の患者の中和抗体が検出限界以下の低いレベルであったのに対し、2名からは非常に高い値で検出されるなど、大きなばらつきが見られた。有効なワクチンの開発には、SARS-CoV-2ウイルスに対する免疫反応のさらなる理解が不可欠だと示唆された。

Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.03.30.20047365

- WHOは4月13日、新型コロナウイルスの感染者で回復後に再び陽性になる患者が出ていることについて、回復者に免疫がついているかは不明だとの見解を示した。

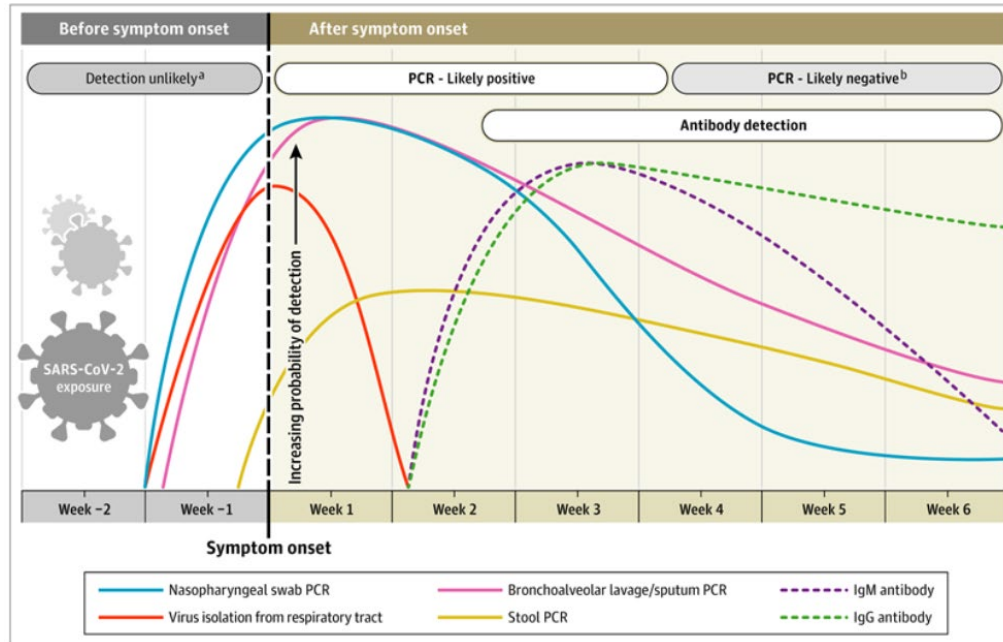
<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19> (2020/5/27アクセス)

- スタンフォード大学の研究チームがシリコンバレーの住人3300人を対象に血液検査を実施したところ、推定1.3%から4.7%(最良推定値2.8%)が新型コロナウイルスにすでに感染しているとの結果を得た。確認されている感染者の50倍以上となり、致死率は従来の予測よりも大幅に低い可能性が示された。 COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.04.14.20062463

### 【参考】

- NIHは、症状がなく、知らないうちに新型コロナウイルスに感染した人が米国内にどれほどいるのか、実態を解明するための研究を始めると発表。
- 感染すると免疫反応により体内でつくられる抗体の有無を1万人規模で検査する。対象は、感染者との接触が明確でなかったり、過去に新型コロナウイルス感染を疑わせる症状を訴えていなかったりする18歳以上の人で、一般から参加希望者を募る。専用キットを使い、指先から採取した微量の血液をNIHへ送り、抗体の有無を調べる。

# 【参考】PCR検査、抗体検査の留意点



- RT-PCRとELISA診断テストにおける経時的な推定変動の観察を行った。
- グラフは「鼻咽頭スワブによるPCR検査」(水色)、「上部気管生検からのウイルス分離」(赤)、「唾液・気管支肺胞洗浄液によるPCR検査」(ピンク)、「便によるPCR検査」(黄色)、「免疫グロブリンM抗体検査」(紫波線)、「免疫グロブリンG抗体検査」(緑波線)の6つを示すもの。

Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2  
*JAMA*. Published online May 6, 2020.  
 doi: 10.1001/jama.2020.8259

- 日本感染症学会は4月23日、新型コロナウイルスの抗体検査に用いられる4種類のキットについて検討した結果を公表し、「感染症の診断に活用することには推奨できない」との考えを示した。
- 10人の患者血漿・全血を用いて、海外で市販されている抗体検出キット4種類の性能を検討する予備調査を行った。いずれもIgM および IgG の陽性結果は区別せず、少なくとも一方が陽性となったものを陽性と判定。検体が採取された患者は、RT-PCR検査も施行しており、双方の結果から、感度や特異度、陽性と陰性の的中率を比較・検討した。
- その結果、感度は、A社2/5、B社0/5、C社3/5、D社4/5—となった。一方、特異度についてはいずれも5/5 だった。
- 血中の新型コロナウイルス抗体を検出するキットには、定められた評価法がない。「疫学調査等への活用方法が示唆されるものの、今後さらに詳細な検討が必要である」。

[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/news/gakkai/covid19\\_kensakit\\_0423.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/news/gakkai/covid19_kensakit_0423.pdf) (2020/5/27アクセス)

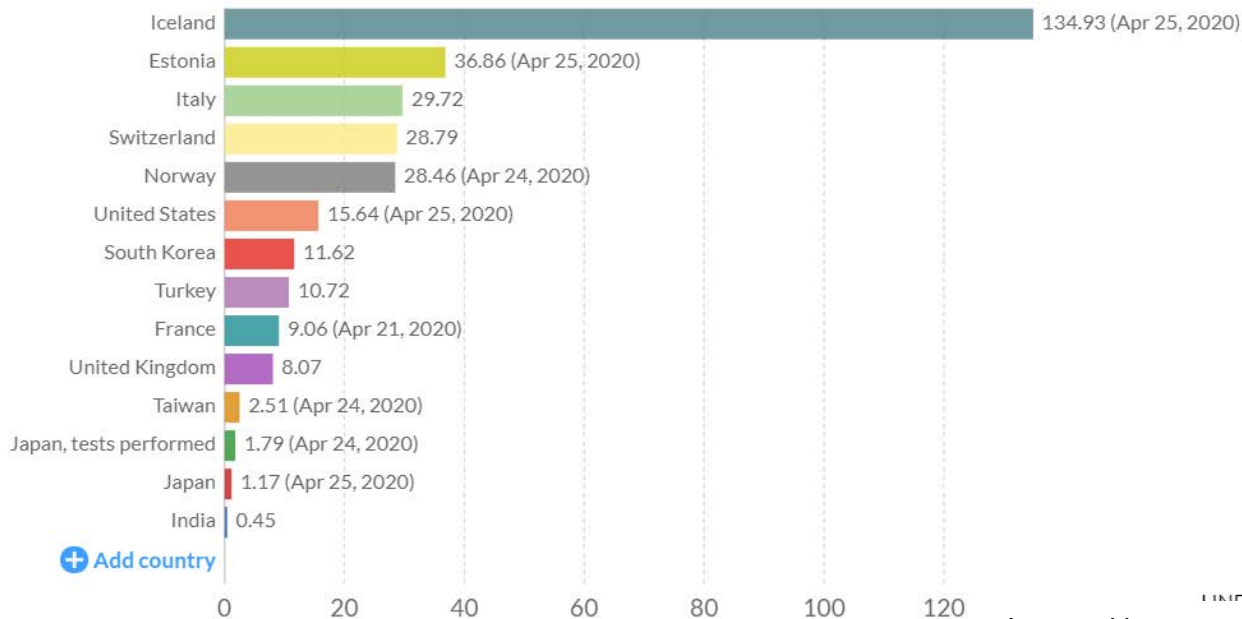
# 【参考】日本の状況（疫学的視点）

世界と比して、日本の感染者数は少なく、死亡者数も少ない。

下記のような要因が考え得るが、まさにこれから臨床医学・疫学的な調査・研究が必要。

- ✓ PCR検査数に由来するもの（下図）
- ✓ ウイルスの型の違いによるもの
- ✓ ジェネティクス（人種や性差等）、エピジェネティクス（獲得免疫等）によるもの
- ✓ 公衆衛生政策によるもの（例：BCGワクチン接種の有無）
- ✓ 日本人の衛生意識の高さやマスク文化の有無によるもの
- ✓ 今回の政府など政策によるもの 等

Total COVID-19 tests per 1,000 people, Apr 26, 2020



Source: Official sources collated by Our World in Data

Note: For testing figures, there are substantial differences across countries in terms of the units, whether or not all labs which negative and pending tests are included and other aspects. Details for each country can be found at the linked page.

<https://ourworldindata.org/coronavirus-testing>  
(2020/5/27アクセス)

# ① 感染状況把握と予測（疫学、公衆衛生学、臨床医学）

## 感染動向予測や予防策（シミュレーション）

初期 公衆衛生 疫学

- インペリアル・カレッジ・ロンドン、新型コロナウイルスによる感染症への介入策がとられなければ、英国で51万人、米国で220万人が死亡することも考えられるとの予測を発表。
- 致死率や感染力など、COVID-19の詳細については、いまだ予備的仮説の段階にとどまっているが、現在の新型コロナウイルスの感染率に基づき仮説を立て、米英両国で80%以上の国民が感染すると予測。
- しかし同時に、学校や事業所閉鎖など徹底的に対人距離を確保するなどの対策を実施すれば、医療サービスへの負担が管理でき、死者数を大幅に減らすことができるとも強調した。
- シンガポール国立大学（NUS）によると、物理的な距離を確保するために、感染者とその家族の隔離、職場での対人距離確保とテレワーク推進、学校の閉鎖、これら三つすべてを同時に実施することで、推定される感染者数が劇的に減少。
- ただ、感染者の多くが無症状である場合や、感染率が非常に高い場合には効果が大幅に減少するとも指摘。
- 調査チームは、新型コロナウイルスの感染拡大について4パターンのシナリオを作成。当局が感染者とその家族を隔離するパターン、隔離に加えて直ちに学校を閉鎖するパターン、隔離に加えて職場の半分を2週間の在宅勤務に切り替えるパターン、以上3パターンすべてを実施するパターンを検討。

Report 9 - Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand.

MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Imperial College London. March 16 2020.

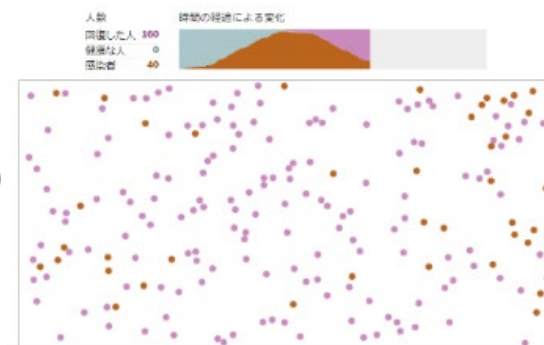
doi: 10.25561/77482

- 人の行動と感染予測シミュレーション（右図）  
感染と社会集団という文脈から社会科学的なアプローチにより適度な社会的距離の重要性を指摘。

Why outbreaks like coronavirus spread exponentially, and how to "flatten the curve". *The Washington Post*. March 14 2020

Interventions to mitigate early spread of SARS-CoV-2 in Singapore: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. Mar 23 2020, S1473-3099, 20, 30162-6.

doi: 10.1016/S1473-3099(20)30162-6



# ① 感染状況把握と予測（疫学、公衆衛生学、臨床医学）

## 感染動向予測や予防策（シミュレーション）

初期 公衆衛生 疫学

- 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に密接に関連する別の2つのコロナウイルスであるOC43とHKU1のデータを使用して、新型コロナウイルス感染症の拡大を予測した結果、2022年まで、長期または断続的な社会的距離（Social distancing）政策が必要になるかもしれない。
- 今回の流行が終わった後も、外出規制を1度だけで解除すれば冬に第2波が来ることや、感染者数のピークが救急医療態勢の能力を超えないように、断続的に外出規制を行うと、集団免疫を獲得するには22年までかかることを予測。
- 免疫が約1年間続くと仮定すると、社会的距離政策やその他の介入がない場合、新型コロナウイルス感染症のアウトブレイクは毎年発生する。免疫が持続する期間が長くなると、発生頻度はより低くなる。他のコロナウイルスに対して免疫を持っている人間はSARS-CoV-2に対してもある程度の免疫を獲得していると仮定した場合には、こうしたアウトブレイクは深刻度合いが薄まる。

Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the post pandemic period.  
*Science*. May 22 2020, **368**, 6493, 860-868. doi: 10.1126/science.abb5793

# ① 感染状況把握と予測（疫学、公衆衛生学、臨床医学）

## 感染動向（経路・規模）予測

初中期 公衆衛生 疫学 情報学

- カナダのトロントに拠点を置くBlueDot社は自然言語処理と機械学習を活用して特定の場所でのメディアの言及などデータを解析、感染症が流行している地域を特定する。さらに、こうした地域からの航空機の出発便に関する情報を追跡し、感染拡大を予測する。2016年、この手法によりジカウイルスの感染がブラジルから米フロリダ州に拡大することを、米国初の感染例が報告される前に予測。2019年12月にも、新型コロナが中国の武漢から東京やバンコク、ソウルなどの都市に拡大することを予想。
- ハーバード大学医学大学院の研究グループもAIを活用して新型コロナの発生状況マップを作製している。自然言語処理を使って新聞やソーシャルメディアの投稿、政府の声明から関連情報を見つけ出し、発生状況を示した「HealthMap」で感染拡大をモニタリング。

<https://www.healthmap.org/covid-19/>

(2020/5/28アクセス)

## 人の位置情報・移動の把握

初中期 公衆衛生 疫学 情報学

- Googleでは、131カ国での人の移動傾向を把握できる匿名化された位置情報を公開。
- 小売店と娯楽施設、食料品店と薬局、住宅街などに大別された場所への訪問者数がこの2カ月でどのように変化したかがわかる。
- フェイスブックは同様のデータを研究者グループ「COVID-19 Mobility Data Network」に公開している。
- AppleとGoogleは協力して個人が新型コロナウイルスの感染リスクにさらされたかどうかをチェックできる分散型モニターツールを開発中。このアプリはBluetoothテクノロジーを利用し、感染者との接触を発見し、適切なフォローアップを送信する。

## ②創薬（ワクチン・抗ウイルス薬）

### ワクチン研究 初中期 医科学 臨床医学

- WHOが5月に公表したワクチン開発に関する報告書によると、125の開発が進行中で、このうち米国や中国、英国などの10つのワクチン候補については、安全性や有効性を確かめる臨床試験が進行している。
- DNAワクチンやRNAワクチン、遺伝子を組み換えたタンパク質を使う組み換えタンパク質ワクチンの研究開発が盛ん。
- 国立感染症研究所や東京大学医科研、大阪大学などによるワクチン候補6剤も掲載されている。

WHO Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines

<https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (2020/5/28アクセス)

- 抗原タンパク質 + アジュバント、RNAワクチン、DNAワクチン、ベクターによる遺伝子導入、不活化ウイルス、生ワクチンなど、様々なモダリティのワクチン開発が進んでいる。
- ほとんどはウイルス外皮の突起タンパク質であるスパイクタンパク質（Sタンパク質）を抗原として利用している。

SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity* 2020 Apr 14, **52**, 4, 583-589.

doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.007

#### 【参考】ADE（抗体依存性増強）

ワクチンの副作用として、ADEが懸念されている。

抗体（ワクチン）と結合したウイルスが、抗体の一部分と結合する受容体を介して、本来感染できない白血球（マクロファージ）に侵入し、当該白血球を通して予想外の場所に感染が広がる現象。今回の新型コロナでもADEを示唆する研究が報告されている。

## ②創薬（ワクチン・抗ウイルス薬）

### 創薬（候補化合物発見）研究 初中期 生命科学 医科学

既存の抗ウイルス薬などを転用する試み（ドラッグリポジショニング）や、新規の抗体医薬や核酸医薬の創製へ取り組みがある。中でもAIを用いたアプローチが早い段階から報告されていた。

- AI創薬ベンチャーのInsilico Medicine社（米国）では、新規の低分子設計のために、生成テンソル強化学習（GENTRL）を開発（右図）。新型コロナウイルスを治療ターゲットとして動作する可能性のある分子化合物を同定、無料公開している（2020年2月）。

Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors.  
*Nat Biotechnol.* Sep 2019, **37**, 1038–1040. doi: 10.1038/s41587-019-0224-x

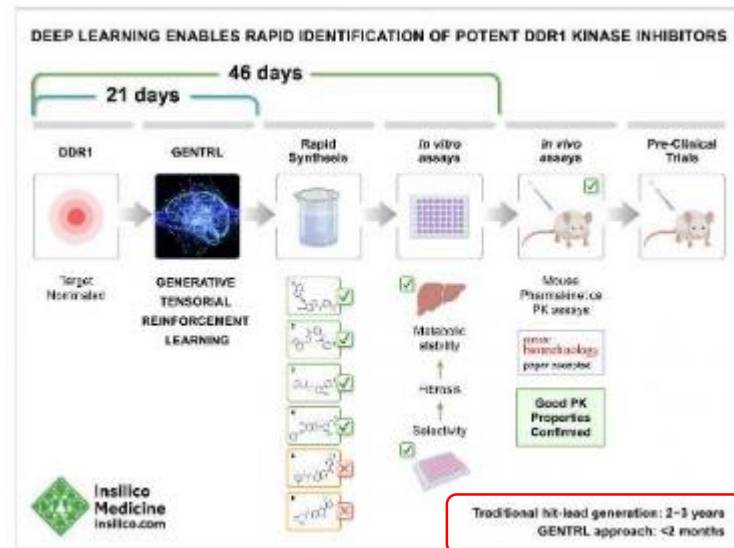
Potential COVID-2019 3C-like Protease Inhibitors Designed Using Generative Deep Learning Approaches. *ChemRxiv*. Posted date: 19/02/2020  
doi: 10.26434/chemrxiv.11829102.v2

- SARS-CoV-2のウイルスタンパク質に作用する市販の薬物を深層学習ベースの薬物-標的相互作用モデルで特定。抗レトロウイルス薬であるアタザナビルが最も有望な化合物であることが示された。

Predicting Commercially Available Antiviral Drugs That May Act on the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Through a Drug-Target Interaction Deep Learning Model  
*Comput Struct Biotechnol J.* 2020 Mar 30, **18**, 784-790. doi:10.1016/j.csbj.2020.03.025

- AI創薬ベンチャーBenevolentAI（英国）は、創薬関連医学論文を学習させたAIを使い、関節節リウマチ治療薬のバリシチニブがCOVID-19の治療薬となる可能性を予測した。

Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease.  
*Lancet.* February 15 2020, **395**, 10223, e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4





# ②創薬（ワクチン・抗ウイルス薬）

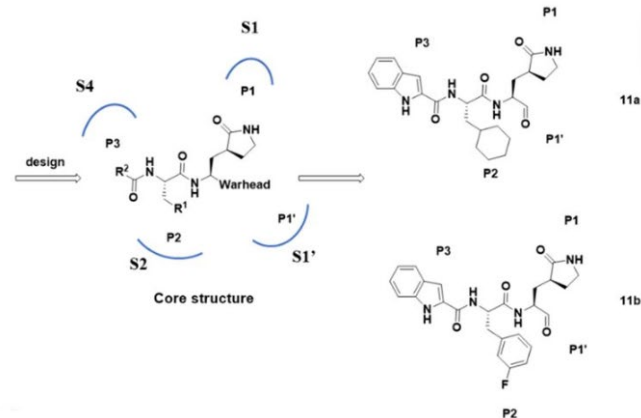
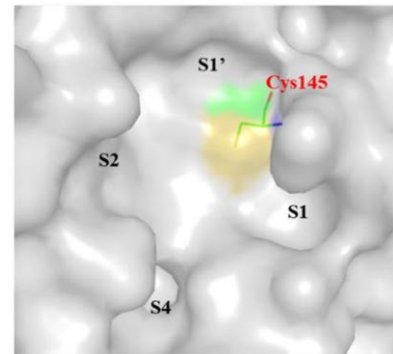
創薬（候補化合物発見）研究 初中期 生命科学 医科学

- 国立感染症研究所や東京理科大学など国内外25の機関の共同研究グループは、すでに承認されている約300の薬のウイルス増殖への効果を、実験室で感染増殖できる培養系技術を利用して検証した。その結果、エイズの発症を抑える薬である「ネルフィナビル」と白血球が減少する病気などの薬として使われている「セファランチン」の2つが新型コロナウイルスの増殖を妨げることを発見した。

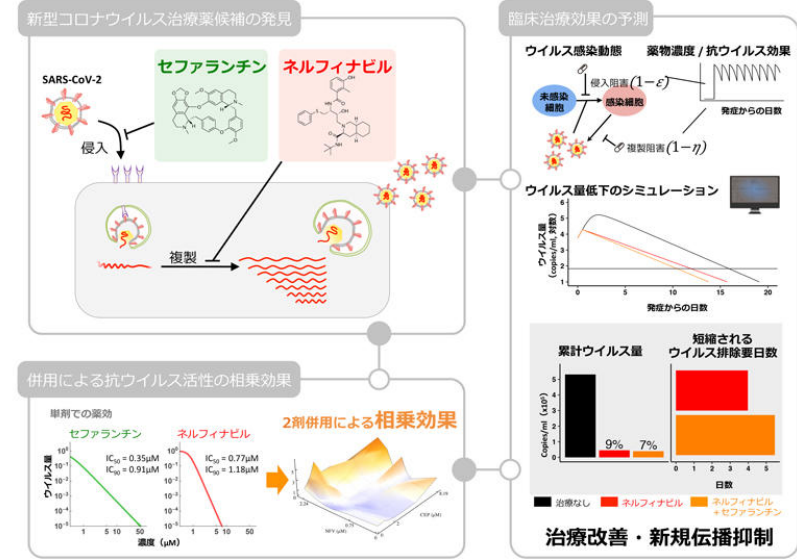
Multidrug treatment with nelfinavir and cepharanthine against COVID-19. *bioRxiv*. doi: 10.1101/2020.04.14.039925

[https://www.tus.ac.jp/mediarelations/archive/20200422\\_9837.html](https://www.tus.ac.jp/mediarelations/archive/20200422_9837.html)  
(2020/5/27アクセス)

- 中国科学院の研究チームは、治療薬候補としてウイルスの複製と転写の媒介において極めて重要な役割を果たす主要な酵素であるプロテアーゼ（M<sup>pro</sup>）阻害薬の新規なリード化合物をデザインした。さらに合成した化合物が、ウイルスの増殖を抑制することを確認した。



細胞侵入と複製を二重に阻害する新型コロナウイルス治療



Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*. Apr 22 2020, eabb4489. doi: 10.1126/science.abb4489

## ②創薬（ワクチン・抗ウイルス薬）

### 治療薬の現状（臨床段階）**初中期** **医科学** **臨床医学**

- レムデシビル（エボラ出血熱治療薬、RNAポリメラーゼ阻害薬）のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験ACTT-1試験において、登録された1063例のうち回復した606例を対象にした予備的解析の結果、レムデシビル群で回復期間（中央値）の有意な短縮や死亡率の改善傾向が示され、米国での緊急使用許可に続き日本でも5月7日に特例承認を得た。  
Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report.  
*N Engl J Med.* 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
- レムデシビル投与群158例とプラセボ群79例を比較した無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験が中国の研究グループによって行われ、主要評価項目である臨床的改善までの期間に有意な差はなかったと報告されている。  
Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.  
*Lancet.* May 16 2020, **395**, 10236, 1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
- 本邦発のRNAポリメラーゼ阻害薬であるファビピラビル（アビガン）に関しては、中国のグループがpositiveな結果を発表した。現在世界中で治験が行われている。  
Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An open-label control study.  
*Engineering (Beijing).* Available online March 18 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
- 日本では、藤田医科大学が中心となってファビピラビル観察研究（ファビピラビルを投与された中等症・重症患者における臨床経過の検討を目的とした多施設観察研究）、特定臨床研究（SARS-CoV2感染無症状・軽症患者におけるウイルス量低減効果の検討を目的としたファビピラビルの多施設非盲検ランダム化臨床試験）（終了日：2020-08-31）などが進行中である。

## ②創薬（ワクチン・抗ウイルス薬）

### 治療薬の現状（臨床段階）**初中期** **医科学** **臨床医学**

- プロテアーゼ阻害剤であるロピナビル・リトナビル（抗HIV薬、カレトラ）の、酸素投与を必要とする症例に対する効果を調べた研究では、ランダム化比較試験を行っているが、対照群と比較して病態の改善を認めなかった（中国医学科学院等）。

A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19.  
*N Engl J Med*, March 18, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282

- ヒドロキシクロロキン（抗マラリア薬）はFDAが緊急使用許可を出すなどCOVID-19の治療に用いられているが、国際的な患者登録データを分析した結果、ヒドロキシクロロキンを含む薬物治療された患者の死亡率は減少せず、不正脈のリスクが増大したことが報告された。WHOは5月25日にヒドロキシクロロキンの有用性を検証する臨床試験の一時中断を発表した。

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet* Available online 22 May 2020.  
doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6

#### 【参考】

- 吸入ステロイドであるシクレソニド(抗喘息薬、オルベスコ)が新型コロナウイルスに効くと話題となり、現在も日本感染症学会主導で臨床試験が行われている。
- 重症例ではIL-6が高値となることが知られており、トシリズマブ(アクテムラ)も各国の臨床現場で使用され、第3相試験が進行中である。

### ③ 検査・診断技術

検査・診断技術研究 初中期 生命科学 医科学 情報学

#### ■ X線・CT画像からCOVID-19を診断支援

モントリオール大学の研究員が主導し、COVID-19のレントゲン画像のデータセットがGitHub上に公開。これらのデータセットを学習させた深層ニューラルネットワーク Covid-Netも公開されている。

COVID-Net: A Tailored Deep Convolutional Neural Network Design for Detection of COVID-19 Cases from Chest X-Ray Images. *arXiv*. 2003.09871

中国のAIスタートアップ企業、Infervisionは、胸部CT画像から2分程度で、新型コロナウイルスへの感染が疑われる部分を見つけだす画像診断支援機能を開発。

<https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/news/p1/20/02/20/06590/>

#### ■ CRISPRを応用した検査方法

UCSFなどの研究チームは、ゲノム編集技術を用いて、鼻や喉のぬぐい液からウイルスを40分ほどで検出する技術を開発（右図）。

ウイルスがもつ配列の一部を認識するガイドRNAとはさみ役の酵素、検出用のDNA断片を使う。目的の領域を見つけるとはさみ役がDNAを切断し、この変化を手掛かりに判定。

CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2

*Nat Biotechnol*. Published April 16 2020.

doi: 10.1038/s41587-020-0513-4

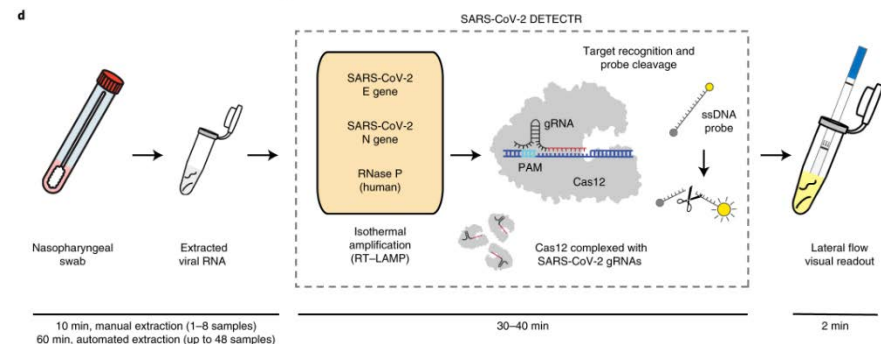
#### ■ 重度肺疾患の発症予測できるAIツールを開発（バイオマーカーの発見）

患者53人から収集したデータに機械学習を適用した。その結果、肝臓酵素の血中アラニンアミノ基転移酵素（ALT）の濃度、体の痛みの訴え、血中ヘモグロビン濃度という3点の特徴の変化が、その後の重症疾患の最も正確な予測因子となることを発見した。

この情報とその他の因子を組み合わせることで、AIツールはARDSの発症リスクを最大80%の精度で予測することができた。

ニューヨーク大学（NYU）が主導し、中国 Wenzhou Central HospitalとCangnan People's Hospitalと共同開発。

Towards an Artificial Intelligence Framework for Data-Driven Prediction of Coronavirus Clinical Severity. *Computers, Materials & Continua*. 2020, **63**, 1, 537–551. doi: 10.32604/cmc.2020.010691



### ③検査・診断技術

#### 検査・診断技術の現状（実用段階） 初中期 生命科学 医科学

- 米Abbott社は、ポータブルなポイント・オブ・ケア（POC）検査機器「ID NOW」を用いた検査がFDAからの緊急使用許可（EUA）を獲得したと3月27日に発表。同検査は、大型検査機器「m2000 RealTime System」向けの検査キット。検体が陽性であれば約5分で、陰性であれば13分で判定が得られる。
- ニューヨーク大の研究者グループが当該アボット社と米セフィード社の検査システムで同じ検体を調べたところ、セフィードの検査で陽性となった鼻咽頭スワブ検体の3分の1、乾燥検体では48%が「ID NOW」で陰性となったという報告もある。  
Performance of the rapid Nucleic Acid Amplification by Abbott ID NOW COVID-19 in nasopharyngeal swabs transported in viral media and dry nasal swabs, in a New York City academic institution. *bioRxiv*.  
doi: 10.1101/2020.05.11.089896
- 韓国の産業通商資源部国家技術標準院と食品医薬品安全処は3月29日、「微生物病原体検出のための遺伝子増幅検査技法」が最近、国際標準化機構(ISO)医療機器技術委員会で国際規格案として承認されたと明らかにした。この検査技法は、COVID-19を含め多様な感染症診断に使用できる核酸増幅方式の体外診断検査の手順と方法を定義したもの。
- キヤノンメディカルと長崎大学が共同開発した新型コロナウイルス迅速遺伝子検出システムが行政検査として実施可能に（3月26日）。遺伝子増幅法である蛍光LAMP法を用いた「新型コロナウイルスRNA検出試薬 Genelyzer KIT」を開発
- 栄研化学は4月10日、新型コロナウイルスの診断補助に使える検査試薬キットを発売する。3月18日に研究用として先行販売していたものが、体外診断用医薬品として厚生労働省から同31日に承認された。遺伝子増幅技術「LAMP法」による検査に使う試薬。
- 島津製作所は4月10日、PCR法（遺伝子増幅法）による新型コロナウイルスの検査時間を半減できる「新型コロナウイルス検出試薬キット」を同年4月20日に発売すると発表。DNAやRNAを抽出・精製することなく、生体試料をPCRの反応液に直接添加できる「Ampdirect」技術。同キットは研究用試薬であり、現時点では医薬品医療機器法に基づく体外診断用医薬品としての承認・認証などを受けていない。

## ④ 基礎生命科学（免疫学、ウイルス学など）

### 免疫学 初中期 生命科学

- メルボルン大学では、新型コロナウイルス「SARS-CoV-2」に対し、4種類の免疫細胞（ASC、 $T_{FH}$ 細胞、活性化CD4+およびCD8+）が素早く反応することを突き止めた。

Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* Published March 16 2020, **26**, 453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2

- 復旦大学等では、新型コロナウイルスを実験室で増殖させたT細胞に付着させたところ、スパイクタンパク質を介した膜融合により、ウイルスはT細胞に感染した。「リンパ球減少」は新型コロナウイルスにおける重篤例に関連していると考えられている。

SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cellular & Molecular Immunology.* Published April 7 2020. doi: 10.1038/s41423-020-0424-9

- ラホヤ免疫研究所の研究チームは、軽症のCOVID-19から回復した患者10人から採取したT細胞などの免疫細胞を、さまざまなウイルスの断片に暴露する実験を行い、全ての患者のヘルパーT細胞がSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に反応することが確かめた。さらに、SARS-CoV-2を標的にするキラーT細胞も患者の70%から発見された。

Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* Available online 20 May 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015

- シャリテ・ベルリン医科大学の研究チームがSARS-CoV-2に感染した経験がない68人の血液サンプルを分析した結果、34%の人がSARS-CoV-2に反応するヘルパーT細胞を持っていることが分かった。「SARS-CoV-2に対する免疫反応は、過去に普通の風邪を引き起こす4種のヒトコロナウイルスに感染したことで獲得されたものである可能性が高い」と結論。

Presence of SARS-CoV-2 reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors *medRxiv.* doi: 10.1101/2020.04.17.20061440

## ④ 基礎生命科学（免疫学、ウイルス学など）

### ウイルス学 初中期 生命科学

新型コロナウイルス（COVID-19）は1本鎖のプラス鎖RNAウイルスで、遺伝子情報は全部で約29からなる。

- 武漢の海鮮市場の労働者の患者から得られた新型コロナウイルスのゲノム塩基配列（29,891塩基対）は、SARS-CoVと79.6%一致し、あるコウモリのコロナウイルス（RaTG13）と96.2%が一致していた。
- SARS-CoV-2がSARS-CoVと同様に、アンギオテンシン変換酵素 II（ACE2）を細胞内侵入の際の受容体として利用することが確認された。

A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.

*Nature*. Published Feb 3 2020, **579**, 270-273.

doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

- SARS-CoV-2の受容体は、細胞膜タンパクであるACE2であり、SARS-CoV-2のSpikeタンパクがACE2に結合した後、宿主側細胞膜のセリンタンパク分解酵素であるTMPRSS2（II型膜貫通型セリンプロテアーゼ）で切断され、Spikeタンパクが活性化されることにより、SARS-CoV-2の外膜と宿主細胞が融合してSARS-CoV-2が細胞内に侵入する。

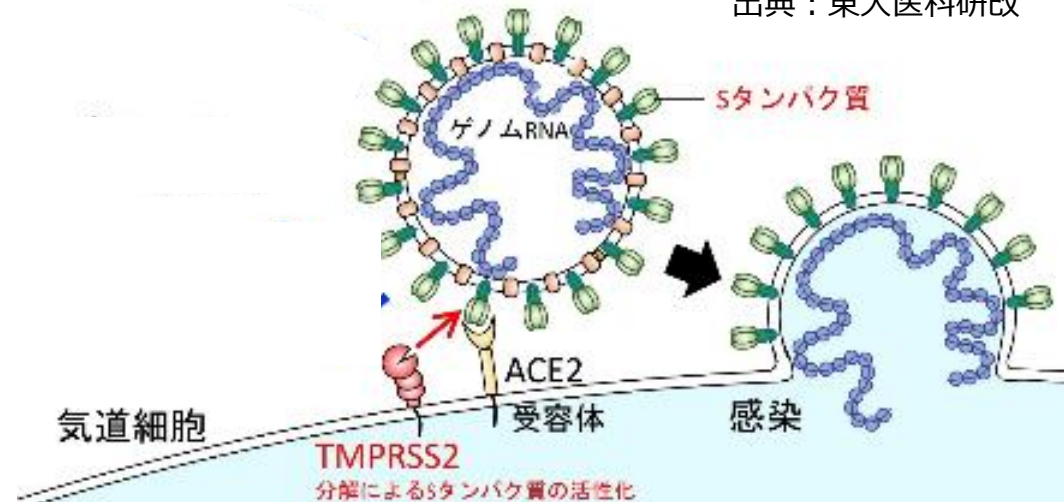
SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor.

*Cell*. April 16 2020, **181**, 2, 271-280.

doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

新型コロナウイルス  
SARS-CoV-2

出典：東大医科研改



Spikeタンパク質（Sタンパク質）がヒト細胞の細胞膜のACE2受容体に結合し、タンパク質分解酵素であるTMPRSS2で切断され、Sタンパク質が活性化され膜融合が起こる。

## ④ 基礎生命科学（免疫学、ウイルス学など）

### ウイルス学 初中期 生命科学

- 米スクリプス研究所らの共同研究チームは、新型コロナウイルスの遺伝子配列データを解析し、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の受容体結合ドメインは、ヒトの宿主細胞の外にある「ACE2受容体」を効果的に標的とするよう進化し、ヒトの宿主細胞と結合しやすくなっていることがわかった。

The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* Published Mar 17 2020, **26**, 450–452.  
doi: 10.1038/s41591-020-0820-9

- 中国の第二軍医大学、中国科学院などの研究グループは、回復期COVID-19患者からスパイクタンパク質とACE2の結合を阻害する4種類のモノクローナル抗体を単離した。そのうち2種は異なるスパイクタンパク質受容体結合ドメインをエピトープとしており、併用で相乗的な中和能を示すことを確認した。

A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2.  
*Science* 13 May 2020. doi: 10.1126/science.abc2241



## ④基礎生命科学（免疫学、ウイルス学など）

### 構造生物学、システムバイオロジー、合成生物学など 初中長期 生命科学

- ウイルスが細胞の中で増えるときに最も重要なRNAポリメラーゼの立体構造を中国の上海科技大学などがクライオ電子顕微鏡を用いて解明した。  
Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*. May 15 2020, **368**, 6492, 779-782.  
doi: 10.1126/science.abb7498
- 上海の研究者らは、COVID19ウイルスの複製・伝搬に必須のプロテアーゼであるM<sup>pro</sup>の結晶構造を同定・解析した。M<sup>pro</sup>プロテアーゼを標的とする薬剤スクリーニング・システムを開発し、10000種以上の化合物からM<sup>pro</sup>プロテアーゼを阻害する6種類の化合物を同定した。  
Structure of M<sup>pro</sup> from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature*. Published April 9 2020.  
doi: 10.1038/s41586-020-2223-y
- 韓国の基礎科学研究院（IBS）、宿主細胞内で生産される新型コロナウイルスのRNAトランスクリプトームをすべて分析して数十種のRNAを発見した。  
The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*. 14 May 2020, **181**, 4, 914-921.e10.  
doi: 10.1016/j.cell.2020.04.011
- マサチューセッツ工科大学やハーバード大学を含む世界中の研究機関の合同研究チームが「人間に感染する時の標的細胞」を特定したと発表した。鼻腔内で粘液を分泌する鼻粘膜上皮杯細胞、肺の中で外気と血液のガス交換を担う肺胞を維持する上で重要な役割を果たすII型肺胞上皮細胞、腸内で栄養素の吸収に関わる吸収性腸上皮細胞が、ACE2およびTMPRSS2の両方を発現することを特定した。  
SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is specific cell subsets across tissues. *Cell*. Available online 27 April 2020.  
doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035
- スイスの研究チームは、人工ウイルスのゲノムを再構築するために、酵母を用いて、人工SARS-CoV-2を合成した。病原体を研究するための有用なツールとなる。  
Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. *Nature*. Published May 4 2020.  
doi: 10.1038/s41586-020-2294-9