

ホットペーパーから見る 最近の新型コロナ論文

2022.1.26
エビデンス分析室



科学技術振興機構

発表概要

1. 新型コロナ論文動向

- 基礎データ概観
- ホットペーパーとは

2. 世界におけるプランB研究

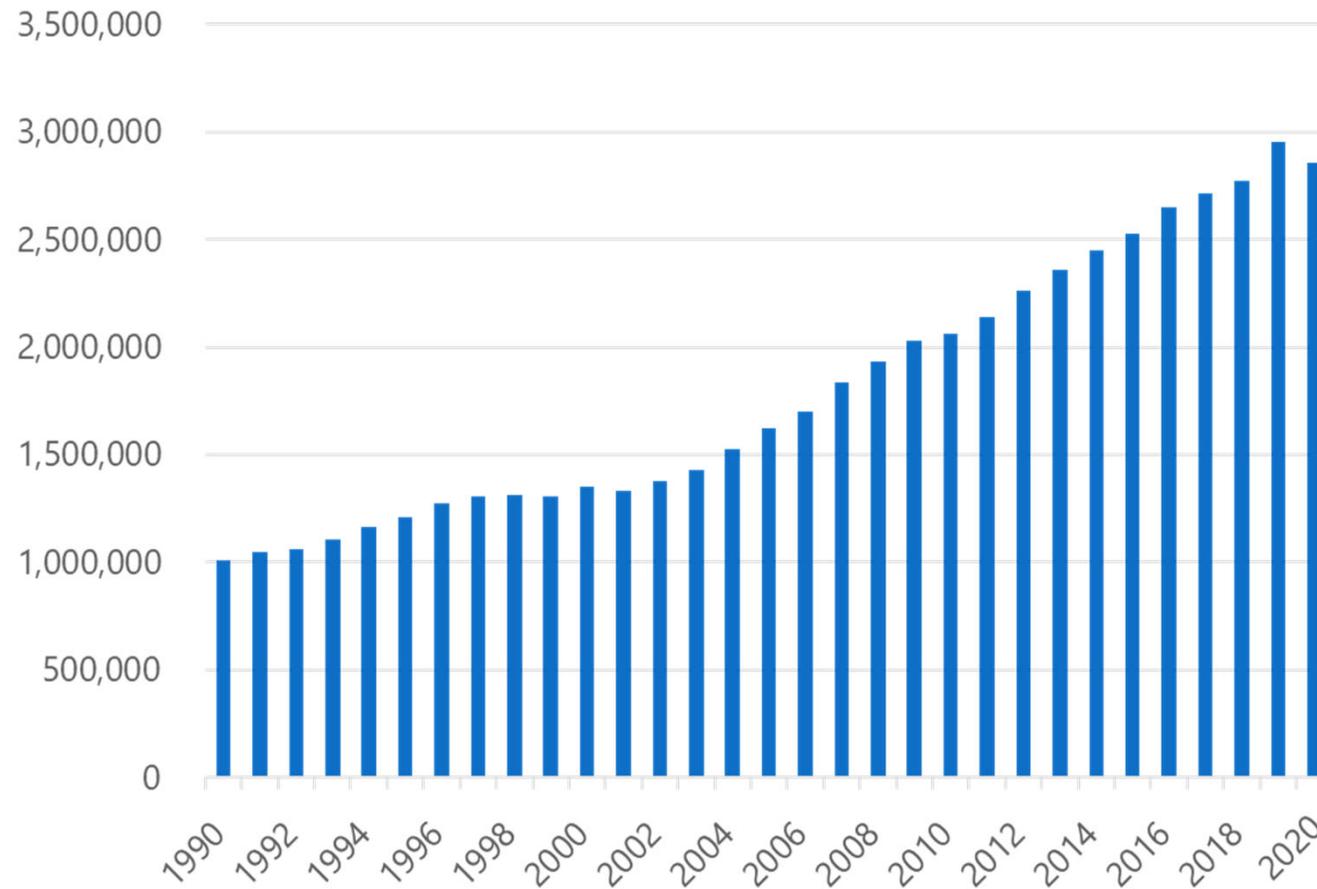
- ホットペーパーを「見つける」・「清める」・「護る」に分類
- 新型コロナに貢献している日本発技術

3. 新型コロナの学際化/21世紀科学技術

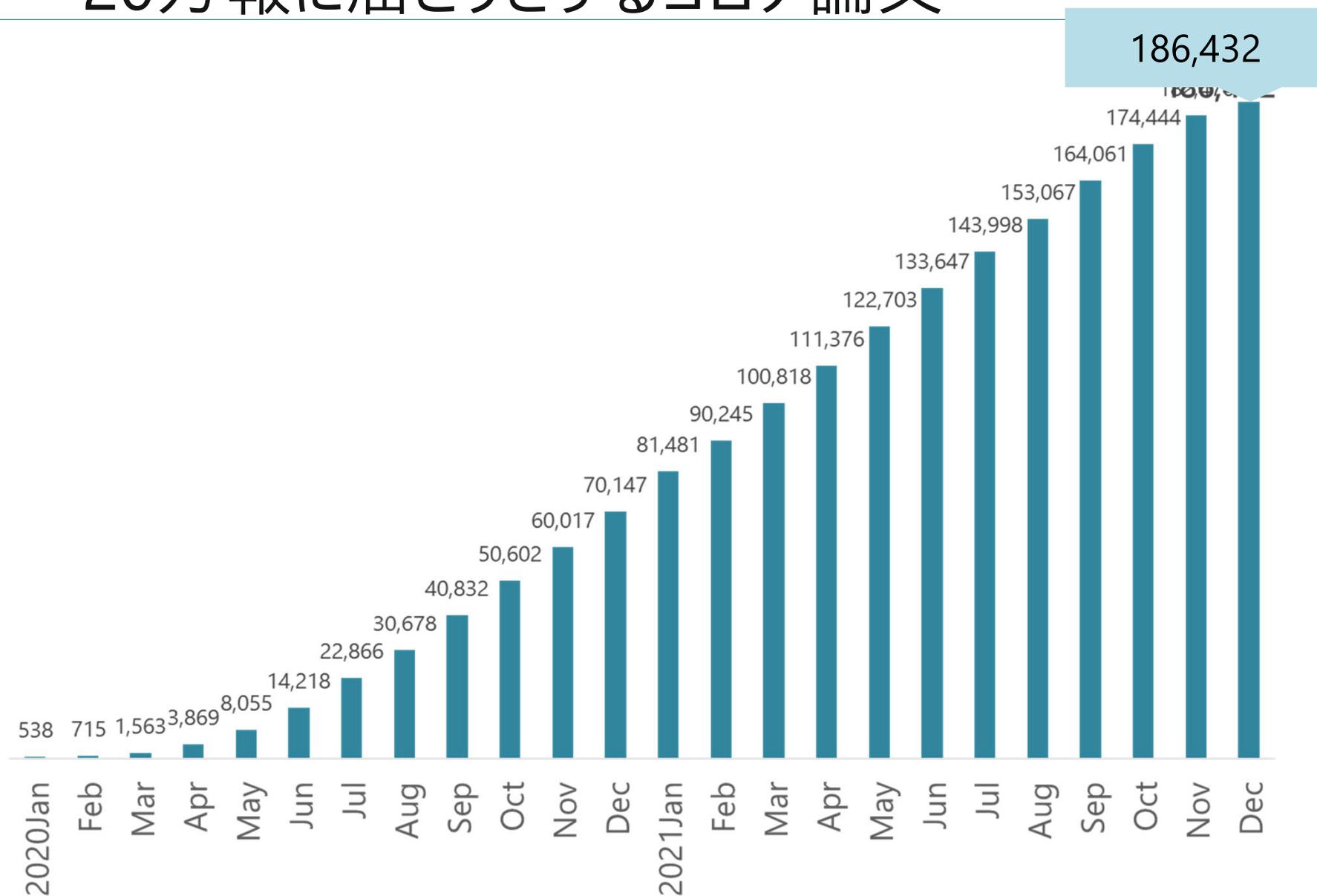
- これまでの感染症に比べて学際化
- 21世紀科学技術(mRNA, 再生医療, ゲノム編集, 高解像度クライオEM, ディープラーニング) の貢献

1. 新型コウナ論文動向

年300万報近い論文が出版されている



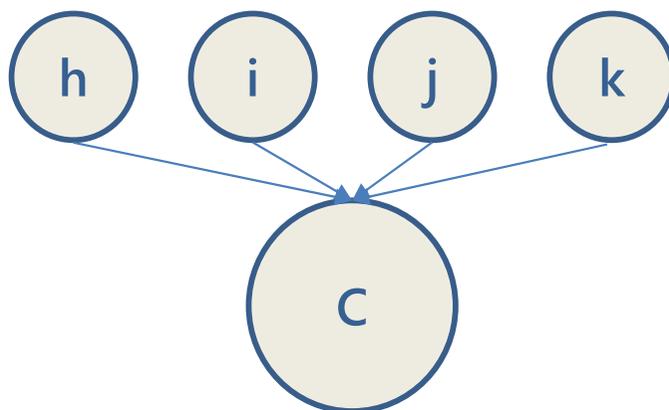
20万報に届こうとするコロナ論文



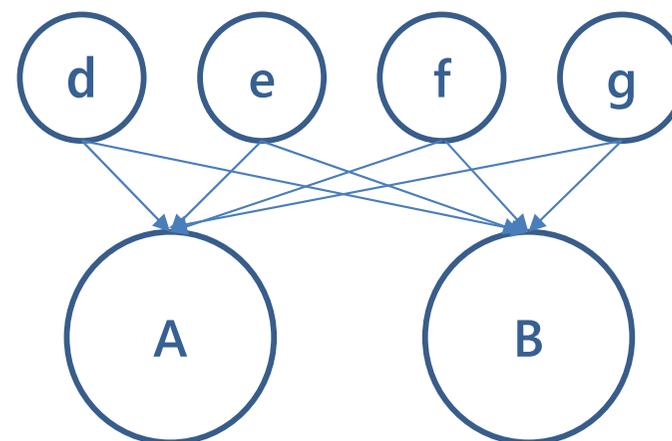
Web of Science コロナ関連記事掲載数推移（累計）（2021.12時点）

合理的にダウンサイジングしたい

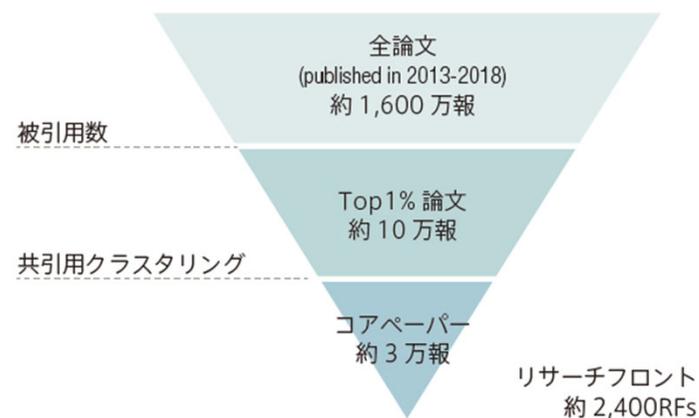
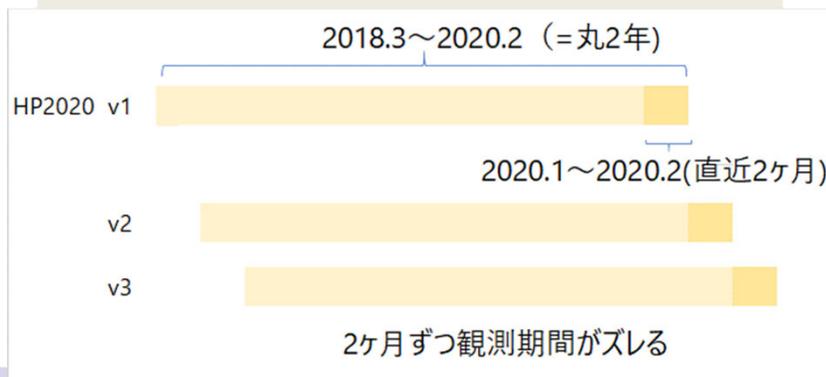
ホットペーパー



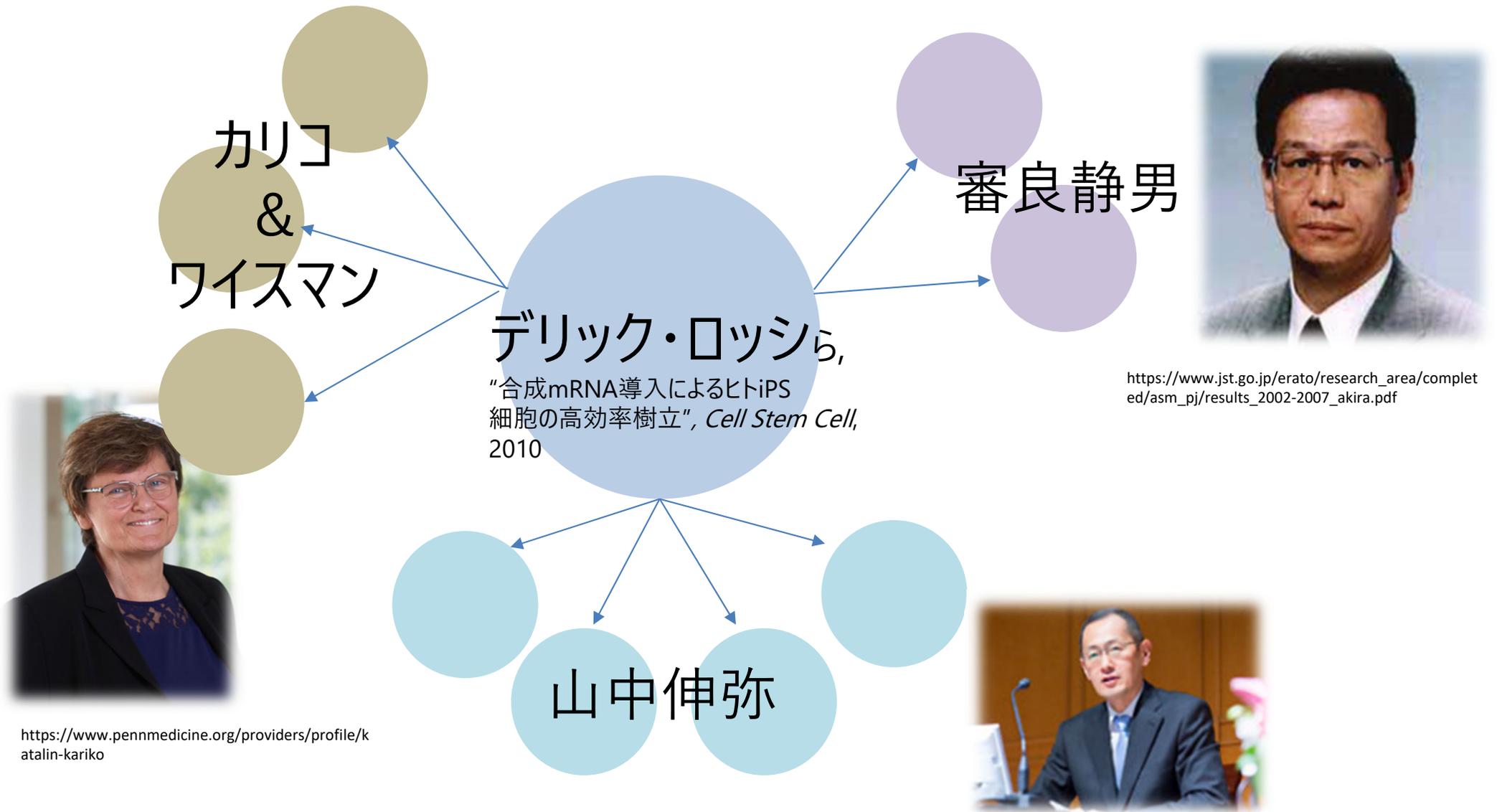
リサーチフロント



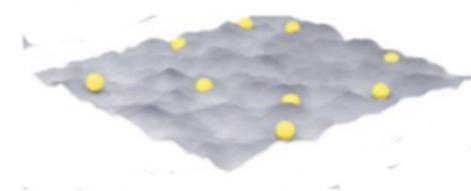
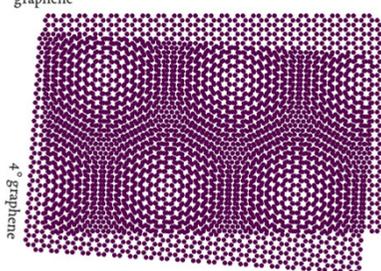
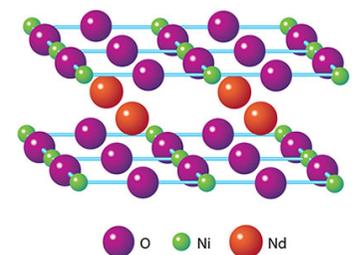
- 最近2年間に出版
- 直近2ヶ月のサイテーショントップ0.1%内(分野・出版年別)



カリコ・審良・山中が共引用された



ホットペーパーから見出されたエマーシング（例）

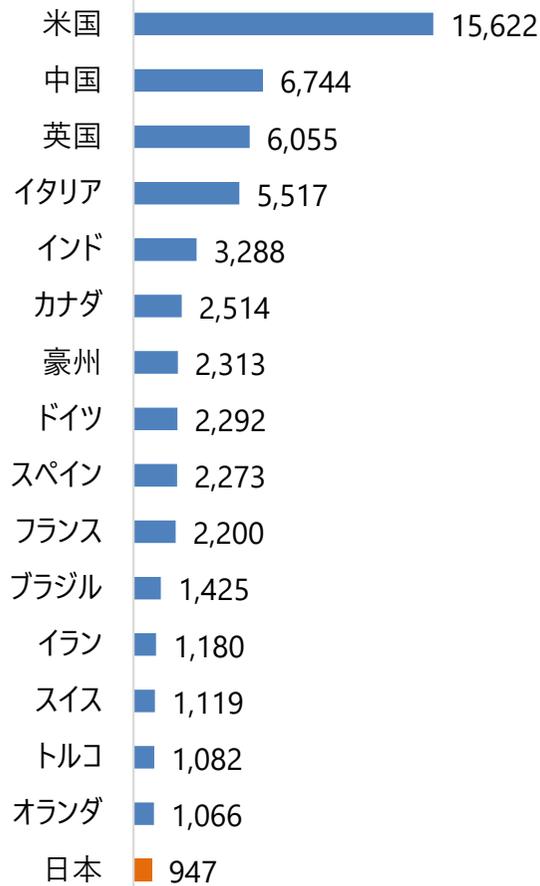
<p>単原子触媒 (Single Atom Catalysts; SACs)</p>	<p>ねじれ2層グラフェン (マジックアングルグラフェン)</p>	<p>ニケレート超伝導 ($\text{Nd}_{0.8}\text{Sr}_{0.2}\text{NiO}_2$)</p>
		

単原子触媒(SACs)に関するホットペーパー



論文数 (国別)

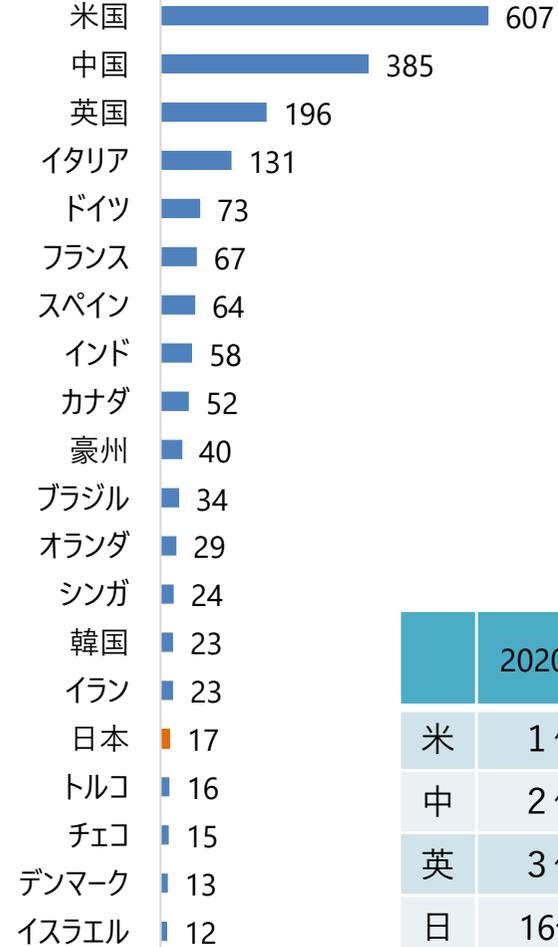
新型コロナ論文(2020.12)



同左(2021.12)



HP2020v1~HP2021v3



	2020.12	2021.12	ホット ペーパー
米	1位	1位	1位
中	2位	3位	2位
英	3位	2位	3位
日	16位	14位	16位

リサーチフロントにも異変

新型コロナリサーチフロント

ホットリサーチフロント		
臨床医学	6	10
生物科学	3	10
全体(7分野)	9	70
エマージングリサーチフロント		
臨床医学	29	29
生物科学	8	11
材料科学・化学	1	3
情報科学	1	1
全体(7分野)	39	50

臨床医学ホット/エマージングRF (2013-2020)

小分野	13	14	15	16	17	18	19	20	
ホットRF									
がん	4	2	3	2	2	3	2	3	
感染症	1	2		5	2				
循環器系	1	2	3		5	2	2		
呼吸器系	1					1	1		
代謝系	1	1	1	1		1	1	1	
免疫系		1	1	1		1	1	1	
神経/精神疾患		1				1	2	3	
その他	2	1	2	1	1	1	1	2	
計	10	10	10	10	10	10	10	10	
エマージングRF									
がん					7	6	4	6	11
感染症					5	1	2	1	
循環器系		1			5	1	1	3	
呼吸器系					2				
代謝系					1			2	1
免疫系					1		2		1
神経/精神疾患									
その他				1	1	1	2		1
計	0	1	1	21	9	11	11	14	



「リサーチフロンツ」シリーズは2013年から年刊。2014年以降は中国科学院(CAS)との合同レポートという形態に、エビデンス分析室がいうところの「RFのラベリング」を「RFのリネーム」と称し、「戦略情報分析専門部隊(The strategic information professionals)」がそれを担当している。

参考：ホットリサーチフロント/エマージングリサーチフロント

ホットリサーチフロント（臨床医学）

コロナ患者の臨床症状
コロナ患者の胸部CT画像の診断
コロナ患者治療のためのレムデシビル
コロナ患者の静脈血栓塞栓症
コロナ感染した妊婦の臨床症状と出産
コロナ患者の神経症状
進行性腎細胞がん 第一選択治療としての免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-1/PD-L1阻害薬）
胆道がんにおける分子標的治療薬と免疫療法
慢性リンパ性白血病における複合的な標的治療
がん免疫治療を臨床評価するためのPET/CT画像診断

ホットリサーチフロント（生物科学）

新型コロナ感染症の病原体同定、ウイルス全ゲノム配列解析、受容体がACE2であることの特長
新型コロナウイルススパイク糖蛋白質の構造・機能・抗原性
腫瘍免疫反応における腫瘍関連線維芽細胞の影響
BCGワクチンによる訓練免疫
成人ヒト脳における海馬ニューロンの再生
リポ蛋白(a)と心血管疾患リスクおよび高脂血症に対するRNA療法
ゲノムワイド関連研究によるうつ病関連遺伝子座の同定
レムデシビルのコロナウイルス抑制メカニズム
脳内アストロサイトの不均一性と機能的多様性
ディーブラーニングによる病気の画像診断

エマージングリサーチフロント（臨床医学）

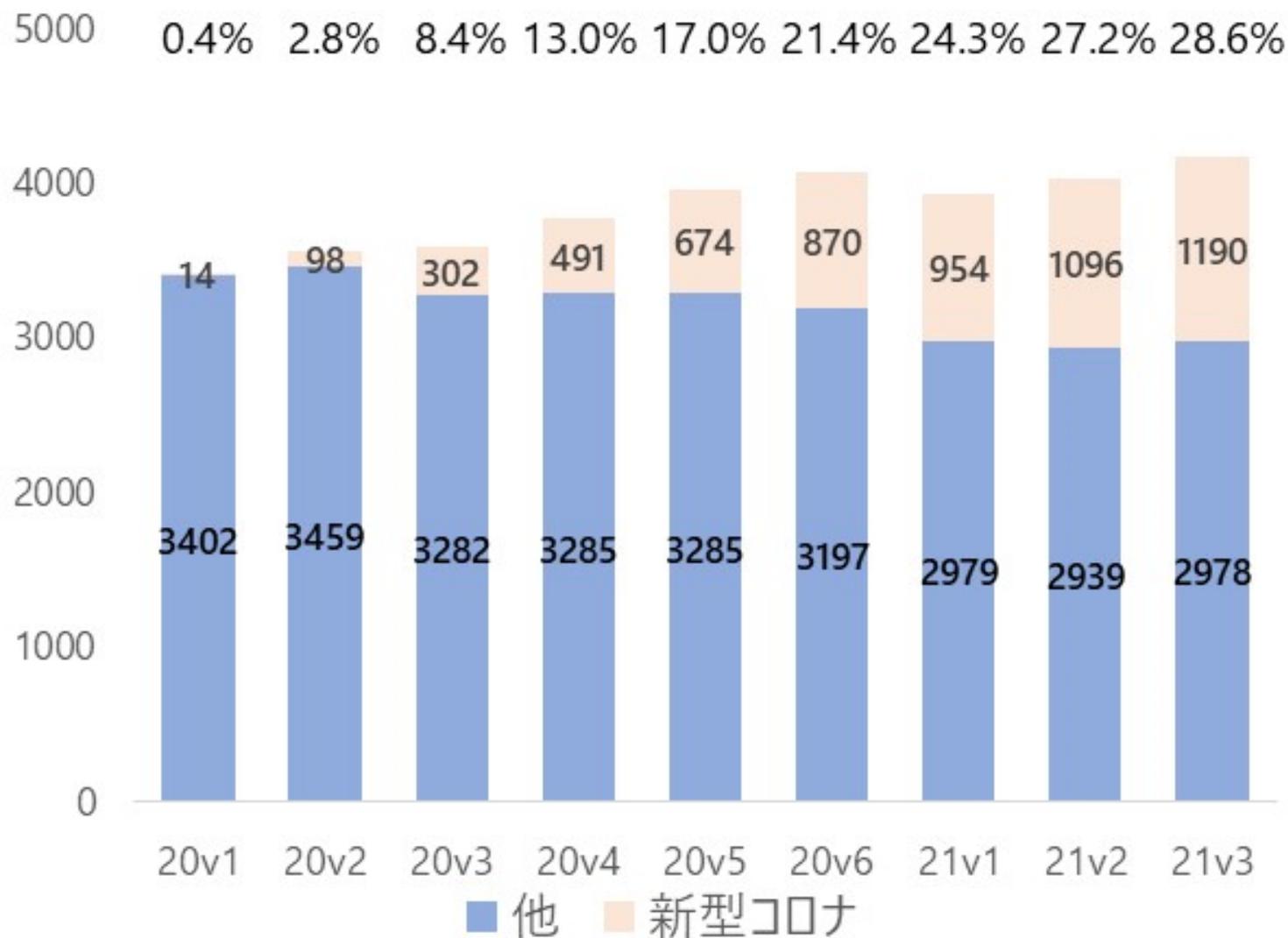
がん患者におけるコロナ感染による臨床への影響
コロナ患者の免疫学的特徴
コロナワクチンの開発
コロナ感染初期の疫学と臨床
コロナ関連小児多系統炎症性症候群
コロナ患者へのACE阻害薬とARB投与の問題
RT-PCR（逆転写PCR）によるコロナウイルスの検出
コロナ患者における嗅覚と味覚の機能障害
臓器移植患者のコロナ感染
コロナ感染における心筋梗塞と死亡率の関連性
コロナ肝炎小児の疫学
コロナ感染患者の急性腎不全
コロナ患者の消化器障害
コロナ患者の眼症状
歯科口腔医療におけるコロナ感染の課題
コロナ感染に対する人の動き（人流）とその制御
コロナ感染パンデミックにおける頭頸部外科
コロナ患者の肝障害
コロナ感染拡大と制御の数理モデル
コロナ感染における小児臨床
コロナ感染における脳血管障害
コロナ感染におけるギランバレー症候群
無症状コロナ感染
コロナ感染と耳鼻咽喉科
コロナ感染における食事サブリ
アルツハイマー病関連疾患とコロナ禍
コロナウイルスに対するT細胞/B細胞エピトープの同定とエピトープ関連ワクチンの開発
コロナ禍における炎症性腸疾患（IBD）治療
コロナ感染とビタミンDの関係

エマージングリサーチフロント（生物科学）

新型コロナウイルスの中和抗体
モデル動物を用いた新型コロナウイルスの発症機構の研究
分子シミュレーションによる新型コロナウイルスメインプロテアーゼに対する有効な抗ウイルス薬の同定
新型コロナウイルスメインプロテアーゼの構造解明と阻害剤探索
新型コロナウイルスによるT細胞免疫の誘導
がんのゲノムワイド分析
新型コロナウイルスの生殖系への影響
新型コロナウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼの構造解析
新型コロナウイルスとACE2との相互作用の進化的ダイナミクス
DNAリングに押し出されたヒトアドヘンシグがゲノムを折りたたむメカニズム
ペプチド治療薬における機械知能の利用

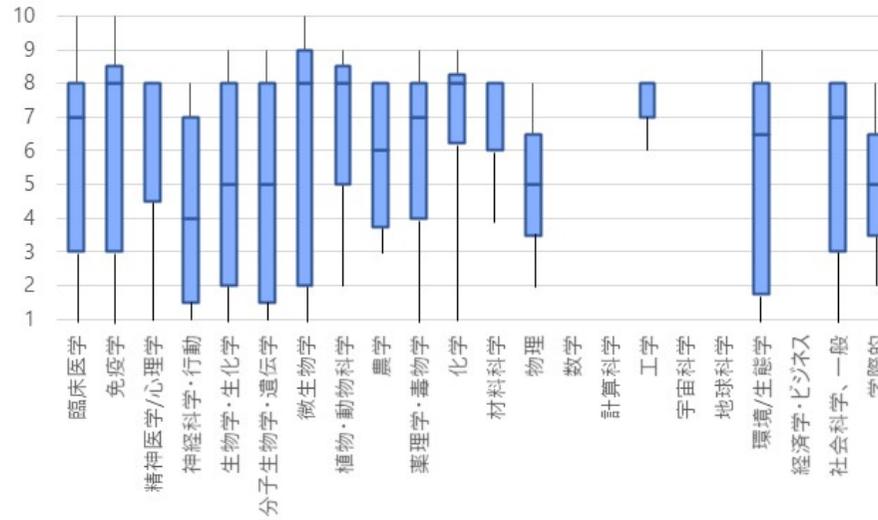
2021 Research Fronts から抜粋,
エビデンス分析室で和訳

ホットペーパーにおける新型コロナHPが高まってきた

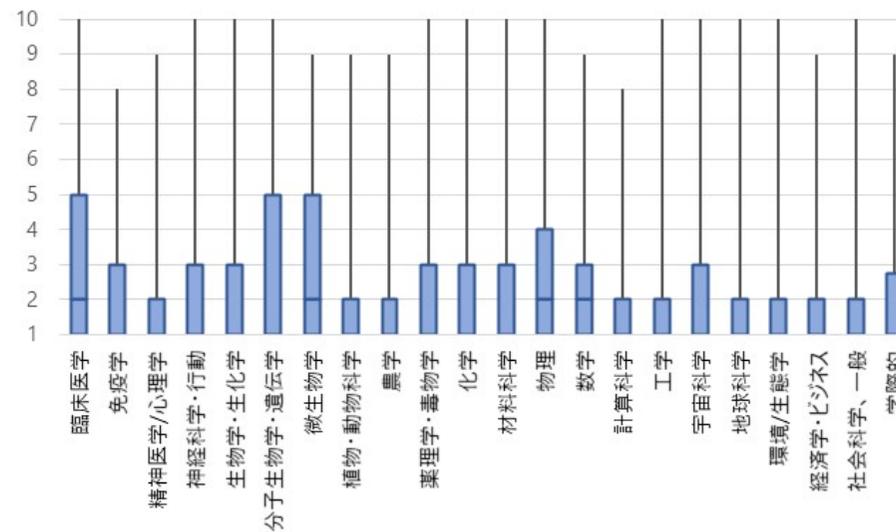


新型コロナHPは長寿

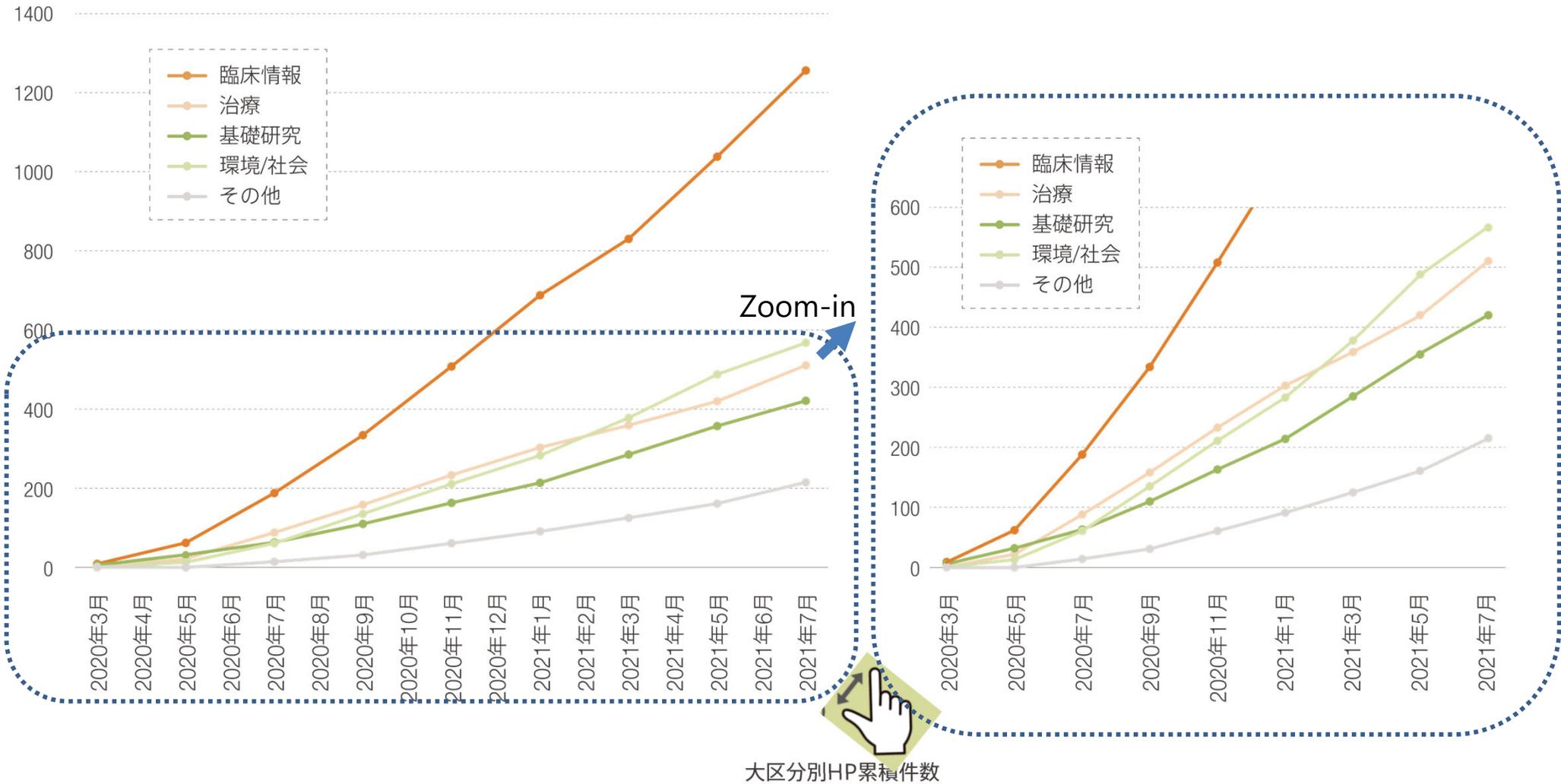
a. 新型コロナHPの選出回数



b. 非新型コロナHPの選出回数



臨床系が主流 環境/社会が急増



疫学や症例に関するHPが多い

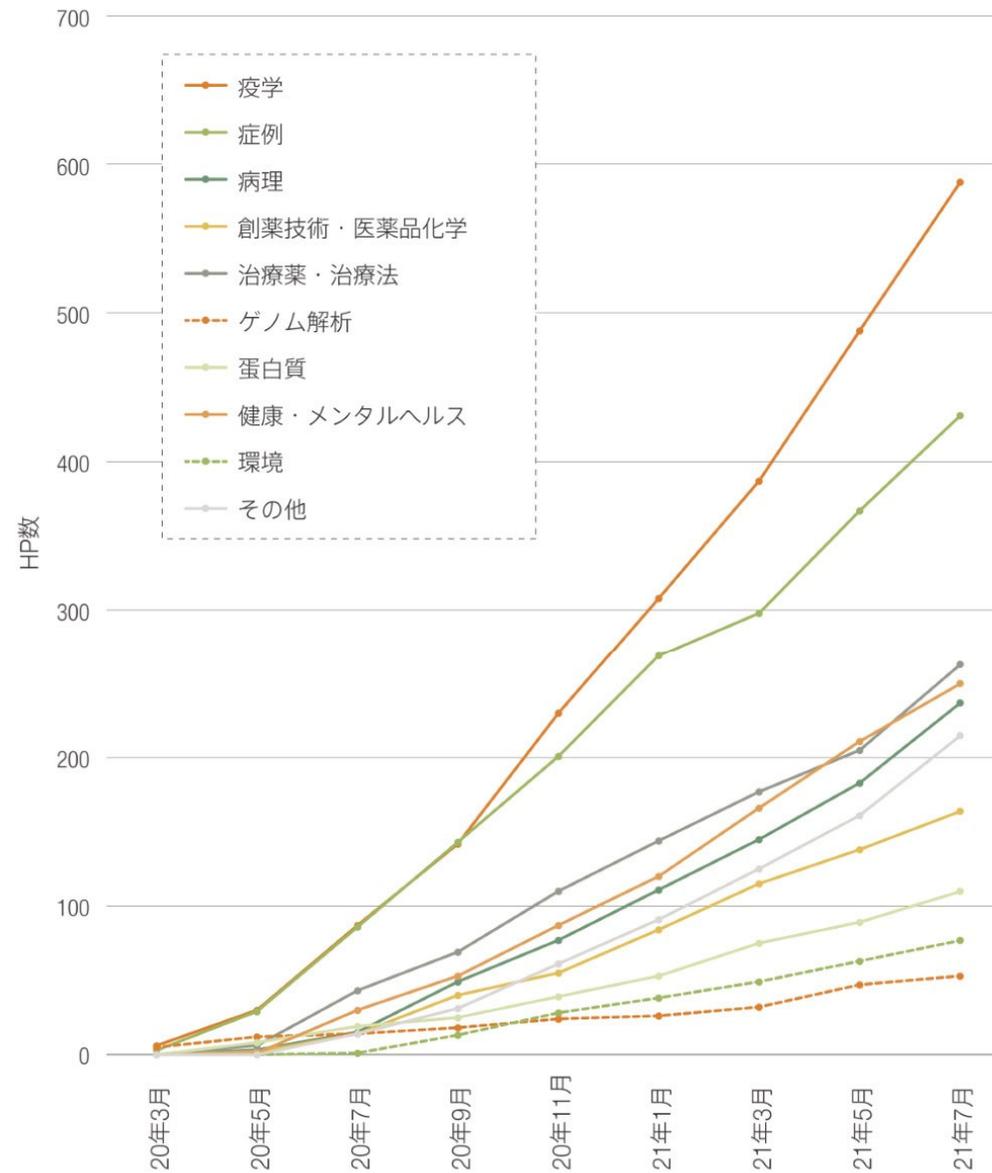


図2-3 ラベル別新型コロナHP累積グラフ

主要国の組成比

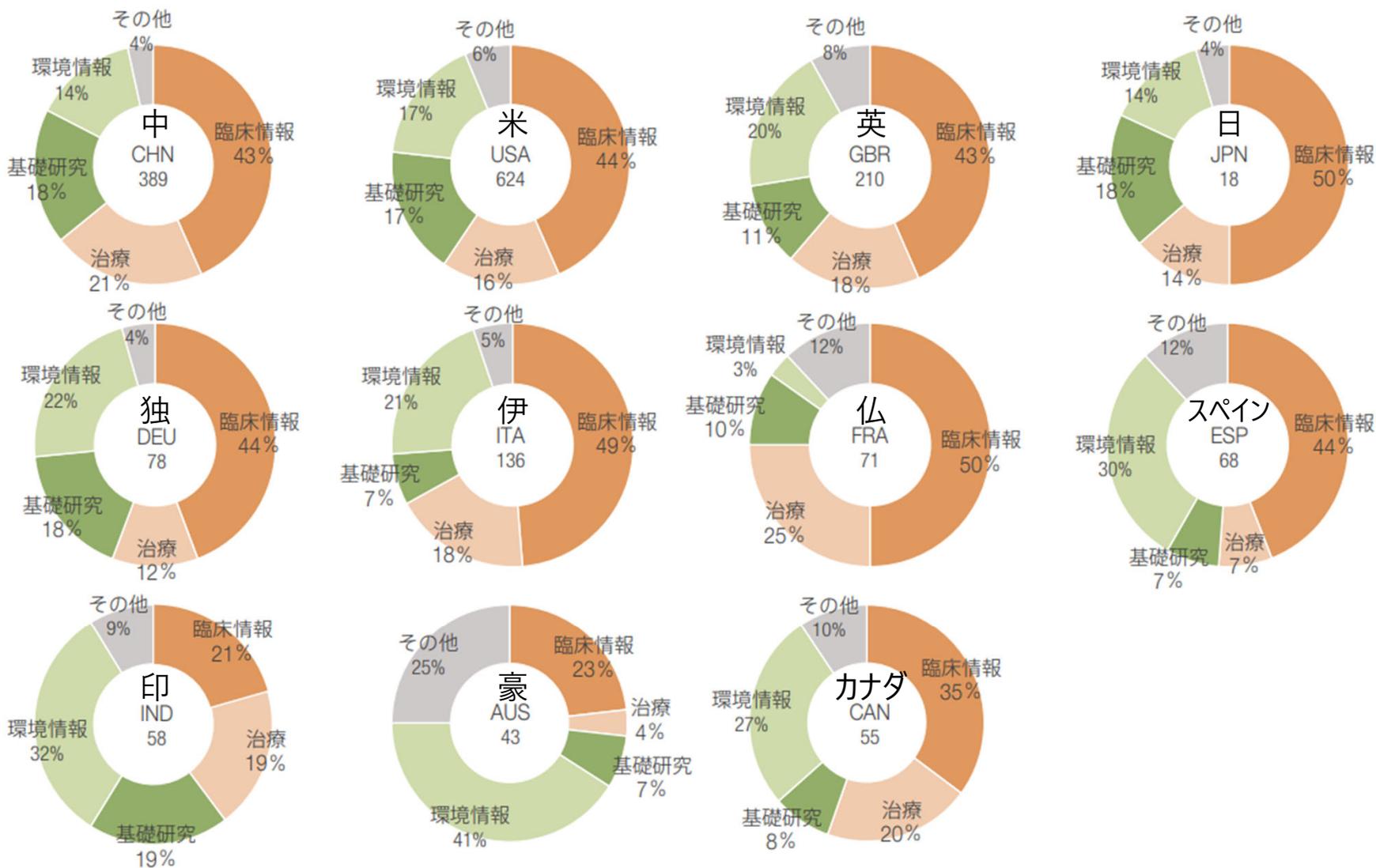


図 2-4 最終著者国別 HP (整数カウント)

パンデミック初期から連続して選出されたHP

ラベル	内容 (★レビュー)	掲載誌	年	筆頭著者	最終著者	2020						2021			
						v1	v2	v3	v4	v5	v6	v1	v2	v3	
ゲノム解析	中国における人呼吸器疾患に関係する新型コロナウイルスのゲノム配列	<i>Nature</i>	2020	Wu, Fan 復旦大 (CHN)	Zhang, Yong-Zhen 復旦大 (CHN)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ゲノム解析	中国の肺炎患者から新型コロナウイルスを検出	<i>N. Engl. J. Med.</i>	2020	Zhu, Na 中国CDC (CHN)	Tan, Wenjie 中国CDC (CHN)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ゲノム解析	新型コロナウイルスの遺伝的特徴と疫学	<i>Lancet</i>	2020	Lu, Roujian 中国CDC (CHN)	Tan, Wenjie 中国CDC (CHN)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ゲノム解析、微生物学	コウモリ起源の可能性のある新型コロナウイルスに関連する肺炎の大発生	<i>Nature</i>	2020	Zhou, Peng 中国科学院 (CHN)	Shi, Zheng-Li 中国科学院 (CHN)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
疫学、ゲノム解析	新型コロナの家庭内クラスターに関する研究	<i>Lancet</i>	2020	Chan, Jasper Fuk-Woo 香港大 (CHN)	Yuen, Kwok-Yung 香港大 (CHN)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
症例	武漢における新型コロナ感染患者の臨床的特徴	<i>Lancet</i>	2020	Huang, Chaolin 武漢金銀潭医院 (CHN)	Cao, Bin 中日友好医院 (CHN)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
疫学、症例	武漢における新型コロナ患者99例の疫学および臨床的特徴	<i>Lancet</i>	2020	Chen, Nanshan 武漢金銀潭医院 (CHN)	Zhang, Li 武漢金銀潭医院 (CHN)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
疫学	武漢で発生した新型コロナ感染症の拡大予測モデル	<i>Lancet</i>	2020	Wu, Joseph T. 香港大 (CHN)	Leung, Gabriel M. 香港大 (CHN)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
検査・診断	リアルタイムRT-PCRによる新型コロナウイルス検出	<i>Eurosurveillance</i>	2020	Corman, Victor M. シャリテー (DEU)	Drosten, Christian シャリテー (DEU)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
疫学、行政・政策	新型コロナ感染リスクの推定と公衆衛生介入へのその影響	<i>J. Clin. Med.</i>	2020	Tang, Biao 西安交通大 (CHN), ヨーク大 (CAN)	Wu, Jianhong 西安交通大 (CHN), ヨーク大 (CAN)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

パンデミック初期から連続して選出されたHP

新型コロナウイルスの全ゲノム配列を公開

HP「中国における人呼吸器疾患に関係する新型コロナウイルスのゲノム配列」は、中国で流行し始めた呼吸器疾患に関連するウイルスのゲノム塩基配列を初めて報告する論文。2019年12月26日から武漢の病院に入院した患者から採取した検体からゲノムを解析、原因は新型コロナウイルスであることを明らかにした。

解読された全ゲノム配列は、2020年1月上旬にはGenBankなどから全世界に公開された。このゲノム配列が2002～2003年頃に流行したSARSの原因となったウイルスと類似していたため、SARS-CoV-2と命名された。さらにWHOは、SARS-CoV-2感染症の正式名称をCOVID-19と定め、パンデミックを宣言することとなった

新型コロナウイルススパイクタンパク質のクライオ電顕構造解析

テキサス大オースティン校のジェイソン・マクレラン (Jason McLellan) にはHP「新型コロナウイルスのスパイクタンパク質のクライオ電子顕微鏡構造解析」で、スパイクタンパク質がヒト細胞のACE2 (アンジオテンシン変換酵素2) と結合すること、その結合の強さがきわめて高いこと (一般的なSARSウイルスのスパイクタンパク質に比べて少なくとも10倍) を示した。この構造解析は、ワクチン開発には欠かせない基礎研究である、と同校冠教授の鳥居啓子は論座の中で述べている[3]。

実際にマクレランらが解析したデータに基に、モデルナ、ファイザー、ノババックスなどはワクチン開発をおこなっている。

新型コロナ感染患者99人の症例

HP「武漢における新型コロナ患者99例の疫学的及び臨床的特徴」は2020年5月17日にNHKスペシャル“新型コロナウイルス ビッグデータで闘う”でも紹介された論文である。新型コロナウイルスに関する5万本を超える論文データをAIで解析、世界の研究者が最も注目している論文としてこの論文を選んでいる。

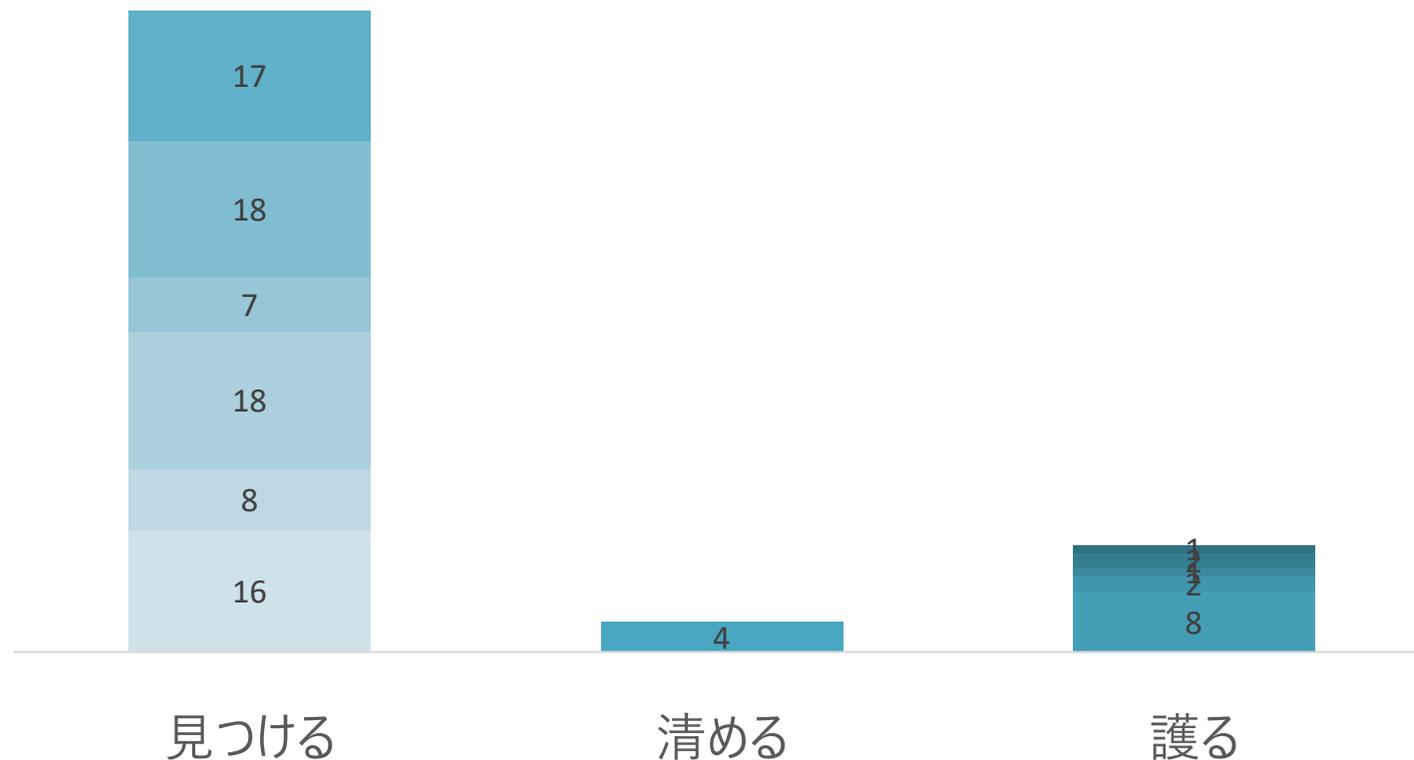
2020年5月時点で、500回以上引用され、この論文を皮切りに世界各地から症例が続々と報告されるようになった。

2. 世界におけるプランB研究

プランBに該当するHP

約2,000報中約100報(5%)

- (見)核酸増殖法
- (見)抗体検出
- (見)バイオセンサー
- (見)CRISPR
- (見)廃水から
- (見)AI診断
- (清)消毒・空調制御
- (護)マスク
- (護)モデリング
- (護)AI
- (護)腸内細菌
- (護)ロボット



見つける(1/3)

RT-PCR法

登場回数最多は独シャリテ大のリアルタイムRT-PCR（逆転写PCR）を用いた新型コロナウイルス検出法の開発。RT-PCRは新型コロナ禍の前からウイルスRNA検出に日常的に用いられてきた。このHPはRT-PCRを新型コロナウイルス検出に適用したという速報。まだ人から人への感染が明確でない新型コロナ感染拡大初期の報告であるが、最新の2021v3までの全期間でHPに登場し続けている。また、この検出法に基づいた診断ワークフローの確立・検証についても述べられている。

このほか、米ジョンズ・ホプキンス大の「曝露後の時間経過とRT-PCR偽陰性率の変動」や、中・華中科技大の「新型コロナのPCR結果と胸部CT画像の関連」が2020v4から最近まで登場し続けている。

抗体検出法(8報)

2020v4には蘭エラスムス医療センターの「抗体の検出法」、新型コロナウイルスの中和抗体、スパイク蛋白質特異的抗体、ヌクレオカプシド特異的抗体についてELISA（免疫学的測定法の一つ）を用いて検出する血清検査法を開発・検証した。

2020v6に米マウントサイナイ医科大の「血中から新型コロナスパイク蛋白質に対する抗体を安全に検出する方法」、2020v5から2021v3まで連続で登場しているのがベルギー・ルーベン・カトリック大の「新型コロナ研究データベースの評価」、Cochrane COVID-19 Study Registerなどのデータベースにおける抗体検査の診断精度を評価、発症後15日以上経過すれば、抗体検査は感染確認に有効でRT-PCRを補完し得るとしている。

LAMP法

一定温度で核酸増幅を行えるのがPCRに比べてのLAMP法の優位点。日本で独自に開発された検出法で、PCRよりも速く検査できるとされる（PCRが1～3時間に対してLAMPは1時間程度）。デンマーク工科大の「LAMP法による新型コロナウイルス検出の即時検査（POCT）」がHP2020v4から2021v3までに通算4回登場している。

見つける(2/3)

バイオセンサー 18報

ウイルスのRNAやスパイク蛋白質等を検出するバイオセンサーについてのHPも18報(Tabel3-planBバイオセンサー)。HP上ではPCR等の検出法から遅れての登場だが、PCRよりも高精度(かつ簡易)な診断技術の開発を目的にした研究が進められている。特にプラズモンベースのセンサーが主流を形成している。

最も登場回数が多いのは**スイス連邦工科大**の「二元機能プラズモニック光熱バイオセンサー」と**韓国基礎科学支援研究院**による「FETバイオセンサー」。前者はウイルスRNAと相補的なDNAを用い、表面プラズモン共鳴と光熱効果を同時に感知することでウイルスRNAを検出。後者はセンサー部にスパイク蛋白質に結合する抗体が固定されており、ここにウイルスが結合するとセンサーの発振する電気信号が変化するという仕組みである。

HP2020v4登場の**米メリーランド大**の「プラズモンナノ粒子を用いた肉眼検出」では、ウイルスのN遺伝子(ヌクレオシド蛋白質)特異的なチオール修飾アンチセンスオリゴヌクレオチドを固定した金ナノ粒子を作成。ウイルスのRNA存在下ではこの金ナノ粒子はRNAと結合し凝集するが、RNAヌクレアーゼ処理(RNA分解)するとさらなる凝集が起き沈殿物を肉眼で確認できる。また、単離されたRNAサンプルから10分以内で検出可能であった。

さらに同じ著者によるHP2021v1に登場したHPでは、上記同様の金ナノ粒子を用いた電気化学バイオセンサーチップを開発。ウイルスのRNA存在下でのみ5分以内で電気信号が得られた。被験者48名のテストでは陽性、陰性を100%の精度で識別することに成功した。また、このバイオセンサーではN遺伝子の2つの異なる領域を標的としているため、ウイルスのゲノム変異にも対応可能であるとしている。

このほか、HP2020v5から3回連続登場の**独フライブルク大**の報告は、様々なバイオセンサーの紹介やその役割、課題等をまとめている。また、HP2020v6から連続で登場している**米ウースター工科大**の報告では、PCRやCTスキャン、免疫クロマトグラフィーの比較や、各種バイオセンサーについてまとめられている。

CRISPR/Cas 7報

CRISPR/Casを用いて新型コロナウイルスを検出したり、新型コロナ感染に必要な宿主因子を探索したりしているHPが7報。ウイルスの検出法の開発が5報。

2020v4から登場し続けている**カリフォルニア大サンフランシスコ校**は「CRISPR-Cas12をベースとしたラテラルフローアッセイ開発」。新型コロナ感染者36名と他の呼吸器感染者42名についてテストした結果、陽性的中率95%、陰性的中率100%であった。

2020v6から連続で登場している**米テュレーン大**からは、既存手法より迅速、正確かつハイスループットを目的とした検出法が報告されている。新型コロナウイルスのRNAを逆転写したDNAを増幅させ、これをCRISPR/Cas12a/gRNA複合体と蛍光プローブを用いて検出、リアルタイムPCR法を用いなくとも高感度でウイルスが検出可能となるという。米国疾病予防管理センター(CDC)承認の定量的RT-PCRと同等または優れているという結果が得られており、他社のCRISPRベースアッセイより感度が高く堅牢であるとの結果も得られたとしている。

ウイルス感染に必要な宿主因子の探索について、**ニューヨーク大**他と**米イエール大**他からはそれぞれ別個に報告があった。

・ニューヨーク大、マウントサイナイ医科大

SARS-CoV-2の感染などウイルスのライフサイクルに関する宿主因子を広く探索、ACE2の発現量やコレステロール合成が影響することなどを発見

・イエール大、ブロード研

SARS-CoV-2の感染初期に関する宿主因子を主に探索、クロマチンのリモデリングに働くSWI/SNF chromatin remodeling complex やACE2の発現を制御するHMGB1などを見出す。

見つける(3/3)

廃水からの検出 18報

ここでは下水等廃水中からのSARS-COV-2検出に関する報告をまとめた。廃水中のウイルスを定量的に検出することで流域住民の感染状況の把握が可能となる。また感染拡大の早期検出・警戒への利用可能性についても述べられている。

豪クイーンズランド大のHPは2020v4から6回連続で選出されている。廃水中の新型コロナウイルスRNAを濃縮しRT-qPCR（逆転写定量）を用いてRNAコピー量を算出。モンテカルロシミュレーションから、対象となる集水域で感染者数の中央値を171～1,090と推定した。この推定結果は臨床観察とも一致した。この手法を用いれば、軽症や無症状感染者が拡がりつつある地域をいち早く警戒できる可能性がある。

HP2020v5で新出した**イタリア国立衛生研究所（Ist Super Sanita）**のHPでは、感染報告が29件のみに留まっていた地域でも下水処理場からウイルスを検出できたことから、進行中の感染拡大を検出する手法として使えるとしている。

この分野では日本からは3報のHPが登場。このうち2報は**北大・北島正章**らのグループによるもの。

AIによる診断 17報

医療画像にディープラーニング（深層学習技術）を利用して診断するというHPも多数登場している。疾患をAIで自動診断するという研究はすでに行われてきたが、新型コロナを対象にこの流れが加速した感がある。

HP上で最も多かったのは「X線画像を学習し診断に利用する」というもの。最初に登場したのはHP2020v5に新出した**ギリシャ・ピレウス大**の「畳み込みニューラルネットワークによる転移学習」。細菌性肺炎、COVID-19、正常な患者の3種計約1,400枚のX線画像データセットを基に転移学習、COVID-19の画像の抽出を試みた。ただ精度は96%程度であった。

他にトルコとインドからのHPがそれぞれHP2020v6からあった。**トルコ・サムソン大**のHPは上記同様3種の画像データセットを基に深層学習モデルで学習し、COVID-19を分類（分類精度は99.27%）。**印ジェイピー情報技術大**のHPも同様にCOVID-19を含むX線画像を学習し、97.6%の精度を達成した。

HP2021v1で新出したのは**伊モリーゼ大**の「説明可能な深層学習による検出」。COVID-19の診断までを3段階に分けている。1段階目で胸部X線写真から肺炎の有無を検出、2段階目でCOVID-19と肺炎を識別、3段階目でCOVID-19を示す領域を特定する。検出精度は97%。

HP2020v6に1回だけ登場した**インド工科大**のHPは少々異色。陽性者数を深層学習で予測した。深層学習のアルゴリズムの一種LSTM（Long Short-Term Memory：長・短期記憶）を用い、陽性者数を予測し、誤差は日単位では3%、週単位では8%に収まり、短期的な予測の精度は高かった。

日本発の核酸増殖法



リアルタイム濁度測定装置 LooPampEXIA

本装置は、LAMP (Loop-mediated Isothermal Amplification) 法を用いた遺伝子検査用の装置で、臨床検査用に開発されたものです。

この装置一台で遺伝子の増幅から検出までを行うことができます。等温 (60~65℃) でインキュベートし、遺伝子増幅時の副産物であるピロリン酸マグネシウムの濁度を測定することにより標的遺伝子の有無を判定します。

http://jsv.umin.jp/journal/v54-1pdf/virus54-1_107-112.pdf

01 栄研化学が取り組む LAMP法による遺伝子検査とは?

新型コロナウイルスの感染を判断するためには、遺伝子内の特異的な核酸を増やしてウイルスの有無を判断することができる高感度な (少ないウイルスを検出することができる) 遺伝子検査が有用とされています。栄研化学では独自に開発したLAMP (ランプ) 法という技術により新型コロナウイルスの遺伝子検査を可能にしています。

LAMP法は遺伝子 (核酸) を増やすために開発された技術で、それまでの遺伝子検査の課題であった複雑な操作や判定までの時間の長さを解消し、より簡単に短時間で結果の得られる検査を実現しました。

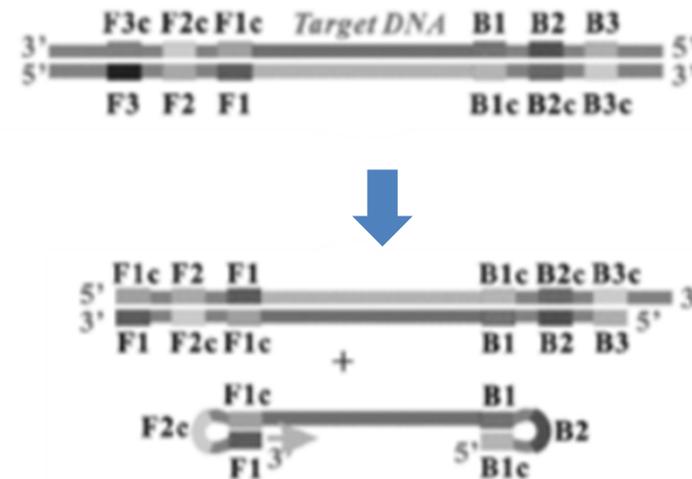
現在では、その特長を活かして、医療、食品、環境、農業・畜産、植物といった幅広い分野で実用されています。

中でも、LAMP法を用いた結核検査システム (TB-LAMP) は2016年WHO (世界保健機関) に推奨*され、世界的に高く評価されています。特に、ソーラーパネルとバッテリーでも検査が可能ことから、電力インフラが未整備な発展途上国でも活用が進んでいます。

当社は、LAMP法を用いた遺伝子検査を広く普及させ、人々の安心・安全に貢献できるよう日々取り組んでいます。

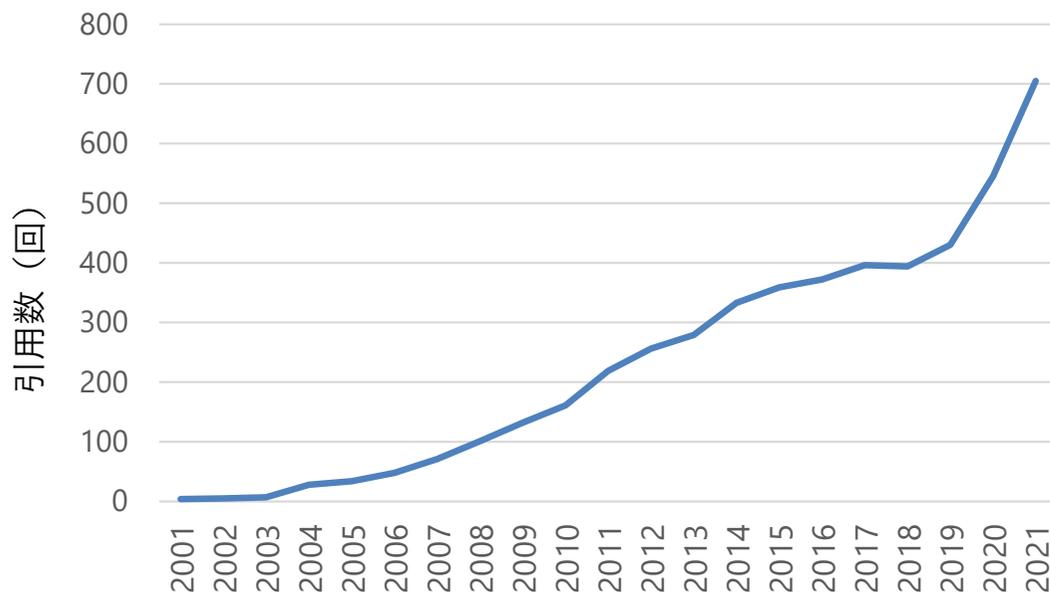
*The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: policy guidance (Authors:WHO)

<https://www.eiken.co.jp/covid19/>



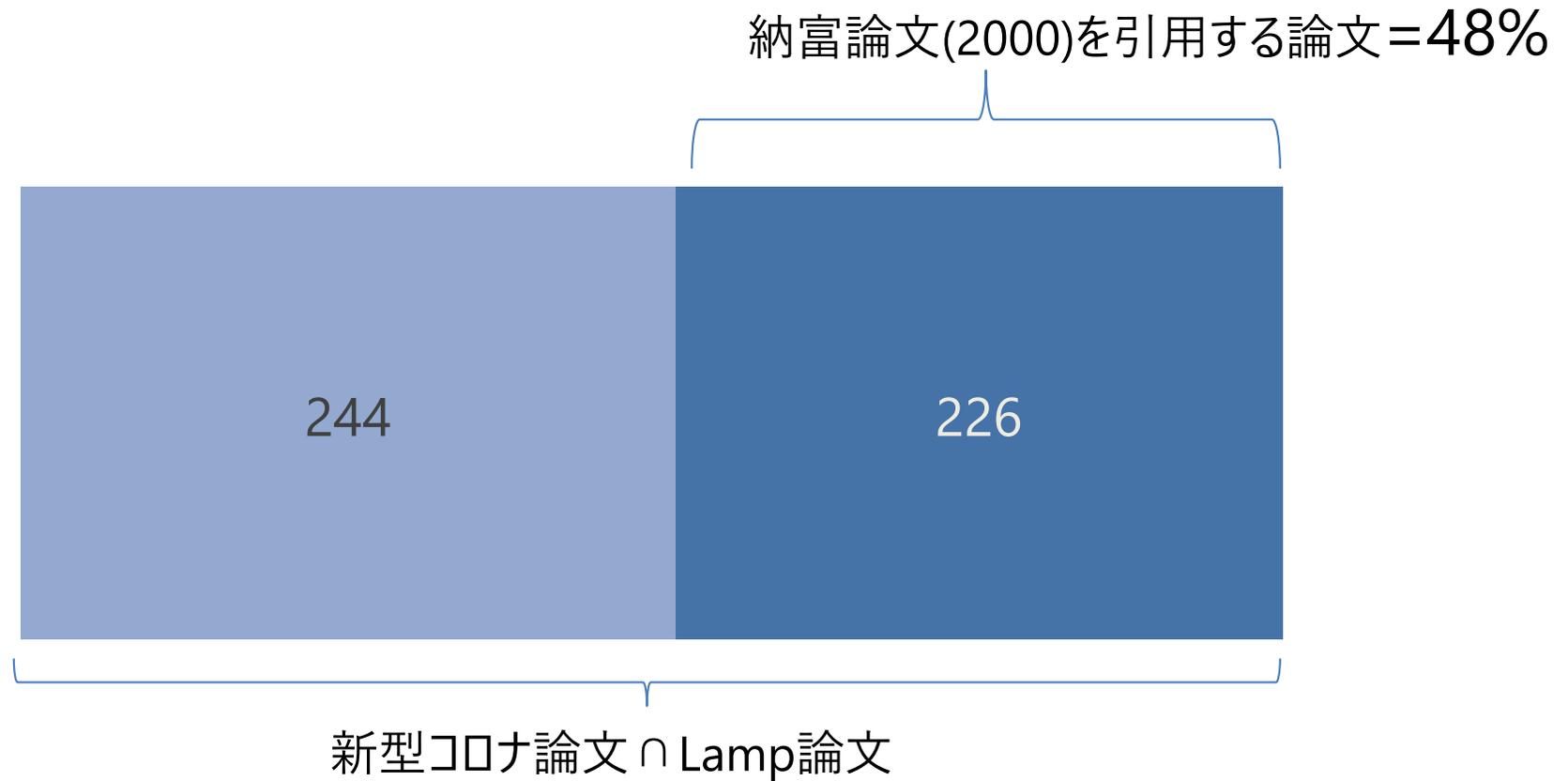
https://www.eiken.co.jp/products_technique/industry/lamp/

納富論文(2000)を引用する論文(1)



2004-2006		2009-2011		2014-2016		2019-2021	
国/地域	論文数	国/地域	論文数	国/地域	論文数	国/地域	論文数
日本	75	中国	165	中国	349	中国	550
米国	8	日本	126	米国	200	米国	262
ドイツ	7	米国	82	日本	116	インド	144
香港	5	英国	34	インド	72	日本	114
英国	5	タイ	30	英国	66	英国	99
インド	4	台湾	22	韓国	41	韓国	84
中国	3	ドイツ	19	ドイツ	37	豪州	60
タイ	3	インド	16	イラン	36	ドイツ	60
カナダ	2	韓国	16	タイ	36	カナダ	55
フランス	2	豪州	13	豪州	30	タイ	54

納富論文(2000)を引用する論文(2)



参考：新型コロナ医療に貢献する日本技術

パルスオキシメータ	シュードウリジン	プラスミドDNA製造		粉末ワクチン 量産
<ul style="list-style-type: none"> ● 患者の容態把握に不可欠な医療機器 ● 血液中の酸素飽和度測定 	<ul style="list-style-type: none"> ● ウリジン修飾核酸に置き換えたmRNAのは免疫機能を回避できる (通常のmRNAは自然免疫により減少する) 	<ul style="list-style-type: none"> ● ビオンテック製 mRNAワクチンの原材料 	<ul style="list-style-type: none"> ● 米INOVIO社のDNAワクチンを受託製造 	<ul style="list-style-type: none"> ● 新型コロナワクチンを凍結乾燥して粉末状に ● 瓶詰めワクチンを底から冷却するより急速に冷却可能
日本光電	ヤマサ醤油	AGC Biologics	Kaneka Eurogentec	モリモト医薬
<p>1970年頃、同社・故青柳卓雄氏が発明</p>  <p>日本光電製オキシパルミニSAT-2200 ...</p>	<p>「うま味」研究から発展,1970年代から核酸関連物質の研究を継続. 1980年代からはシュードウリジンを医薬品原料として海外に輸出</p>	<p>医薬品の製造や製造プロセス技術の開発を受託・代行するCDMOビジネス*</p>	<p>世界トップクラスのプラスミドDNAの技術やGMP**製造設備を保有</p>	<p>管理しやすい粉末ワクチン用の新装置を開発 (2021年10月に特許取得)</p>

日本光電HPより

*Contract Development and Manufacturing Organization

**Good Manufacturing Practice

清める

消毒

独ルール大ボーフムの「ウイルスの無生物表面での生存性」や「消毒等による不活化戦略（文献レビュー）」、SARS、MERS含むコロナウイルスに関する文献22件を分析、コロナウイルスはガラスやプラスチックなどの表面では最大9日間残存するが、消毒用エタノールや次亜塩素酸ナトリウム等を用いると1分以内に不活化できることなどを述べている。

室内換気・消毒

北京大の「室内の空中感染を抑える工学制御」、室内感染リスクを抑える工学的な制御が必要であると主張。具体例として、室内の換気、粒子のろ過、空気の消毒（紫外線）、再循環の回避、過密状態の回避が挙げられている。

ナノテク

伊パドヴァ大の「感染拡大に対するナノテクノロジー」。新型コロナや将来の感染症に対し、ナノテクノロジーがどのように利用できるかを総論的に述べている。具体的には、ナノ粒子が持つ抗病原性や光熱、光触媒による活性酸素種生成を介したウイルス不活化や、ウイルスと生体内受容体との相互作用を阻害する薬剤送達、免疫反応を刺激・抑制するような免疫調節用の材料設計“nanoimmunity by design”等への利用が挙げられている。また、ウイルスに関連するバイオマーカーのモニタリングへの利用も挙げられている。

護る

マスクで護る

最も多く登場したのはHP2020v3から登場した**米シカゴ大とアルゴンヌ国立研究所のHP**。布マスクのエアロゾル遮断性について、綿、絹、シフォン、フランネル、各種合成繊維、それらの組み合わせを含む一般的な布地について、ウイルスのろ過率を調べた。コットンシルク、コットンシフォン、コットンフランネルなどハイブリッド素材のろ過率は粒子径300nm未満で80%以上、300nm以上で90%以上であった。また、マスクが適切に装着されていない場合、ろ過率は60%以上も低下した。

HP2020v4から登場した**米フロリダ・アトランティック大のHP**は「フェイスマスクの有効性を視覚化」。マスクなどの保護具の有効性を定性的に評価するために試作した視覚化実験装置を紹介した。マネキン、保護具（マスクなど）、スモーク生成機、手動ポンプからなる装置でレーザーポインターを用いて可視化する。この装置で実験したところ、マスクなしでは最大約3.6m先までスモークが到達。これはCDCが推奨するソーシャルディスタンス6フィート（約1.8m）よりも長い距離である。一方、効果的だったのが、キルティング生地を何層も重ねた自家製マスク（約6cm）、次いで市販マスク（20cm）であった。

AIで護る

米ワシントン大からは「AIと大量監視システムベースのヘルスケアフレームワーク」。5Gを活用して胸部X線やCTスキャン画像からのCOVID-19検出、社会的距離感やマスク着用、体温等を監視するシステムを開発。ヘルスケアデータのセキュリティ確保のブロックチェーン技術も使用している。

モデリングで護る

マスク以外で登場回数が最も多かったのは**英オックスフォード大**の「接触管理アプリ」。流行拡大に関連する主要パラメータを分析し、様々な感染経路の寄与度を推定、さらに流行を制御するために必要となる患者の隔離と接触者追跡要件を決定した。接触管理アプリがしっかりと活用されれば、リスクのある人だけに警告すればよく、大規模ロックダウンは避けられるとしている。

もう1報、登場回数が最多だったHPが、**英ロンドン大**の「新型コロナウイルスに対する物理的距離による制御戦略の効果」。中国武漢での物理的距離の取り方がCOVID-19の流行の進行に与える影響について、感染症数理モデル（SEIRモデル：Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered）を用いて推定した。試算結果によれば、武漢における活動制限を2020年4月まで維持することで、感染拡大のピークを遅らせ、その強度も下げられるという。

腸内微生物で護る

豪ニュー・サウス・ウェールズ大の「腸内微生物叢と新型コロナ感染の関係」。腸内微生物叢が新型コロナに影響（下痢症状を起こす、糞口感染の可能性、サイトカインへの影響など）し得るとした。腸内微生物叢については**中国・香港中文大**のHPも、COVID-19とプロバイオティクス等の臨床研究をレビュー。COVID-19では腸内細菌叢の健全性が障害され重症度とも関連しているとした。また、プロバイオティクスなどの抗新型コロナウイルス免疫メカニズム解明は、感染予防・治療のための微生物治療薬発見につながるとしている。

日本著者によるホットペーパー(1/5)

西浦らによる新型コロナ感染症流行数理モデル

北大・西浦博（現京大）が最終著者となったHPが2報ある。1報は「死亡リスクをリアルタイム推定する」、もう1報は「感染の潜伏期間および他の疫学的特徴を公的データから分析」。

1報目の「死亡リスクを・・・」では、中国でのデータに基づき、2つのシナリオについてマルコフ連鎖モンテカルロ (Markov chain Monte Carlo; MCMC) 法を用いてそれぞれ致死率と基本再生産数 (R0) を推定した。シナリオ1が2019.12.8に1人の発症者から流行が開始したというもので、シナリオ2は、2020.1.14までに報告された20人の症例を基に他のパラメータも利用するというもの。シナリオ1で致死率5.3% (95%CI: 3.5-7.5% , 以下同じ) , シナリオ2で8.4% (5.3-12.3%) と推定。また、R0はシナリオ1で2.1 (2.0-2.2) , シナリオ2で3.2 (2.7-3.7) と推定し、新型コロナウイルスはパンデミックを起こす潜在力はあると結ぶけた [https://minato.sip21c.org/2019-nCoV-im3r.html]。

2報目の「感染の潜伏期間・・・」では、中国国外で診断された感染者の感染疑い日、発症日、入院日などのデータから、数理モデルを用いて新型コロナウイルスの潜伏期間は平均5日 (95%信用区間: 2~14日) と推定、隔離期間を少なくとも14日とするべきとした[10]

一人の感染者から何人が感染するかという感染力の強さを表す。ウイルスの感染拡大をコントロールするのに重要なデータで、1以上だと感染が拡大していくことを意味する。

北大・北島ら、廃水から新型コロナウイルスを検出

廃水から新型コロナウイルスを検出する内容のHPについては、北大・北島正章が筆頭・最終著者となったものが3報、金沢大の本多了が最終著者となったものが1報ある。

北大・北島正章と米テュレーン大のサメンドラ・シェルチャンらの国際共同研究グループは、米ルイジアナ州の下水試料から新型コロナウイルスRNAを検出することに成功した。

北大・北島正章らと山梨大・原本英司らは豪CSIRO Land and Waterなどの国際共同研究グループの一員として、ブリスベン市の下水試料（流入水）から新型コロナウイルスの遺伝子を検出、ウイルス濃縮法による下水中コロナウイルスの回収率を比較測定した結果を報告した。

また、原本、北島らは、国内でも下水および河川水中における新型コロナウイルスの存在実態調査を実施し、塩素消毒前の下水処理水から新型コロナウイルスRNAを検出することに成功した。

山梨県内の下水処理場と河川において2020年3月17日~5月7日にかけて新型コロナウイルスの存在実態調査を実施した。

廃水サンプルから新型コロナウイルスが検出されたという報告はすでに数例ある。富山県大・端昭彦、金沢大・本多了らは、石川県と富山県の5つの廃水処理施設から計45の流入廃水サンプルを収集、新型コロナウイルスRNAの存在を調べ、日本国内における新型コロナ症例と比較したところ、45サンプル中21サンプルが陽性を示した。

日本著者によるホットペーパー(2/5)

新型コロナ感染の宿主因子ニューロピリンを発見

ブリストル大と名大に在籍している山内洋平が最終著者となっているHPで、Scienceに掲載され、メディアでも話題になった。共犯者がいた第2の受容体が侵入を幫助

新型コロナウイルスの侵入口は ACE2 受容体だけではなく——新型コロナウイルスは他の細胞表面分子にも結合して細胞侵入できると示唆する研究結果が増えてきている。ニューロピリンもその一つ。多くの研究成果によって、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の切断型に結合して宿主細胞の侵入を仲介することが裏付けられつつある。

新型コロナウイルスが細胞内に侵入する際のメインプレイヤーは、SARSウイルス同様に ACE2 と TMPRSS2 と考えられてきた。しかしながら、SARS ウイルスと新型コロナウイルスは、スパイクタンパク質を切断するタンパク分解酵素が異なり、前者ではカテプシン、後者ではフーリンが用いられる。

フーリンというプロテアーゼによってスパイクタンパク質が切断されると、その切断面に S1 ポリペプチドの C 末端の配列 Arg-Arg-Ala-Arg (Arg: アルギニン, Ala: アラニン) が露出する。ここにニューロピリン 1 (NRP1) に結合することで、SARS-CoV-R の細胞への侵入が進行する——このモデルを提唱する論文が 2 報、奇しくも 2020 年のサイエンス 11 月 20 日号に同時掲載された。もう 1 報は独ミュンヘン工科大のグループ。

インターフェロン産生を抑制する新型コロナ蛋白質を発見

人間がウイルスに感染すると、これを排除しようと体内の白血球やマクロファージなどでインターフェロンというタンパク質が合成される。新型コロナでは、インフルエンザや SARS などの他の呼吸器感染症に比べ、このインターフェロン応答が抑制されてしまっていることが報告されているが、そのメカニズムは明らかにはなっていない。東大医科学研究所附属感染症国際研究センターの佐藤佳らは、新型コロナウイルスの遺伝子タンパク質 ORF3b がインターフェロン産生を抑制していることを明らかにした。

これまでの SARS 研究から、ORF3b にはインターフェロン産生を抑制する機能があることが分かっていたが、機能解析の結果、新型コロナ ORF3b は SARS のそれよりもインターフェロン阻害活性が強いことが明らかになった。

日本著者によるホットペーパー(3/5)

再利用適性あり？ ナノファイバー製マスク

信州大国際ファイバー工学研究拠点の金翼水らは、N95 マスクフィルターを再利用した際の性能（ろ過効率）・快適性・形状の変化を二種類の材質で比較した。比べたのは市販（メルトブロー不織布）とナノファイバー不織布製。消毒方法としては、①マスクフィルターに 75%エタノールを直接スプレーして自然乾燥する方法と②75%エタノールに 24 時間浸して自然乾燥する方法をそれぞれ試した。

結果はナノファイバーフィルターに軍配が上がった格好だ。ナノファイバーフィルターは洗浄後も効率と通気性を維持したが、メルトブローフィルターはエタノール消毒によりメッシュ構造が変化し性能が低下した。未使用状態では、両者ともろ過効率（filtration efficiency）は 95%以上。いずれも着用者の呼吸器を効果的に保護できている。

緊急事態宣言下、高齢者の身体活動が 3 割減

筑波大・山田実らは、インターネット調査により、2020 年 1～6 月の高齢者 1,600 名の身体活動量を調査した。2020 年 1 月時点（感染拡大前）では、1 週間当たりの身体活動時間（中央値）は 245 分。対して、同年 4 月時点（緊急事態宣言中）には 180 分にまで減少、実に 3 割減。一方、同年 5 月下旬には 1 回目の緊急事態宣言も解除され、高齢者の身体活動も 6 月下旬には元の水準にまで回復、活動量の低下が長期化するという深刻な事態からは脱出することができた。

片鱗は見た？ 藤田医大がアビガン治験

抗インフルエンザ薬であるファビピラビル。商品名のアビガンの方がピンと来るかもしれない。新型コロナ禍の初期から治療薬として期待されている薬剤である。

藤田医科大が中心となって実施した無症状・軽症患者における多施設無作為化オープンラベル試験では、有意差は認めないものの、投与群において早期の PCR 陰性化、解熱傾向が認められた。

中東の医療従事者は新型コロナでメンタルダメージ

中東の 2 か国（エジプト、サウジアラビア）の医療従事者が新型コロナ禍にあつていかなる心理的影響を受けているかを横断的に調査した。

調査期間は 2020 年 4 月 14 日～24 日。両国ともにロックダウンしていたので、エジプトのベニスーフ大学病院、ベニスーフ総合病院、サウジアラビアのアルマディナアルムナワラ・タイバ教育病院の医療従事者らに Google Survey を用いたオンラインアンケート調査を行った。

結果は、426 人の医療従事者（医師：48.4%の医師、看護師：24.2%、他の医療従事者：27.4%）のうち、69%がうつ病、58.9%が不安、55.9%がストレス、37.3%が睡眠不足（<6 時間/日）というもの。エジプトとサウジアラビアで新型コロナ医療の最前線にいる医療従事者の多くが、このパンデミック下で、うつ病、不安、ストレス、睡眠不足を経験していることが改めて浮き彫りになった。

日本著者によるホットペーパー(4/5)

SARS 肺炎にかかわるタンパクを特定

SARS-CoV はヒトの呼吸器に感染すると炎症ひいては重篤な肺炎を引き起こす。東大医科研の一戸猛志、I-Yin Chen らは SARS-CoV の 3a タンパク質が、この炎症反応 (IL-1 β の産生) に関わっていることを明らかにした。3a タンパク質を細胞に発現させると IL-1 β が産生したが、3a タンパク質のイオンチャネル活性に必要であるとされる部位のシステインをセリンに置換した変異 3a タンパク質では、IL-1 β の産生能が消失した。また、3a タンパク質は小胞体 (ER) やゴルジ体 (Golgi) に局在し、細胞内 K⁺ の流出やミトコンドリアの活性酸素種 (ROS) の産生を引き起こすことにより、IL-1 β の産生つまり炎症反応を誘導していることが分かった。これらの知見は、SARS-CoV ウイルスの病原性の理解やウイルス感染による過剰炎症を抑える治療薬の開発などに役立つことが期待される。

D614G スパイク変異によって細胞へ侵入しやすくなる

山梨大・大園誠也らは、国立感染症研、名古屋医療センター、熊大ヒトレトロウイルス学共同研究センター、自衛隊中央病院と共同で D614G スパイク変異型 (614 番目のアミノ酸残基がアスパラギン酸からグリシンに変異) が野生型スパイクタンパク質より ACE2 受容体への高い結合親和性を示し、ウイルスの感染力を増強させることを報告した。

オートファゴソームに脂質を供給する仕組み

肺炎や下気道炎を起こす呼吸器ウイルスは多様であるものの、それら呼吸器ウイルスの膜融合タンパクはいずれも宿主気道上皮のプロテアーゼで活性化すると考えられる。感染研のグループは、「プロテアーゼ依存性トロピズム」理論に立脚して、ノックアウトマウス技術を用いてウイルス活性化を検討した結果、呼吸器上皮細胞に発現しているセリンプロテアーゼ TMPRSS2 が、インフルエンザウイルスの生体内活性化酵素であることを証明した。したがって、気道の TMPRSS2 を欠如させれば SARS-CoV および MERS-CoV に感染したことによる肺病変の重症度を軽減する可能性があることがわかった。

新型コロナ禍における自殺

第 1 波で下落も第 2 波で女性・子供・青年を中心に上昇。新型コロナ禍では、感染症そのものの脅威もさることながら、経済的損失や社会関係の制限などを通じて、生活ひいては人々の精神的健康状態にも大きな悪影響を与えている。東京都健康長寿医療センター研究所・岡本翔平、香港科技大・田中孝直らは、「地域における自殺の基礎資料 (2016 年 11 月乃至 2020 年 10 月まで)」などを用いて、感染症流行下の自殺の動向を評価した。その結果、感染症拡大の初期段階である 2020 年 2 月から 6 月においては、月当たりの自殺率は 14% 低下していた。しかしながら、「第 2 波」が発生した 7 月以降では、16% 上昇し、特に女性・子供・青年で増加が顕著であることが明らかになった。

日本著者によるホットペーパー(5/5)

ロックダウンによる大気中 NO₂濃度減少

新型コロナ禍によるロックダウンによって、2020年初頭の中国国内の産業・輸送はもとより大気汚染物質の排出にも影響が及んだ。人工衛星 Sentinel-5 Precursor に搭載したセンサ TROPOMI (TROPOspheric Monitoring Instrument)は大気中のオゾン、メタン、アルデヒド、一酸化炭素、二酸化窒素、二酸化硫黄をモニタリングすることができる。

九大の Zhe Wang らは、この TROPOMI に加え、その場観測による表面濃度、さまざまな衛星検索による対流圏垂直カラム密度 (VCD) 測定、モデルシミュレーションに基づいて定量的に大気汚染物質を分析した。

ロックダウンにより、中国の表面 NO₂ 濃度は 42%±8%(2020.2)、26%±9%(2020.3)と減少した。2020年第1四半期の大気中 NO₂ 濃度の変動は、ロックダウンだけでなく春祭 (2020.1.24~1.30) や季節の移り変わりによる気象変化の影響も受けた。春祭の8日前から21日後に最大で37%の NO₂減少が認められた。春祭後は3月末までロックダウンの影響で最大51%の NO₂現象が認められた。

鼻咽頭スワブと唾液の検体比較

国立感染症研究所は新型コロナウイルス検出アッセイとして喀痰を推奨している。新型コロナでは一般的に咳は乾いているので、実際は上咽頭標本も広く採取されている。一方、鼻咽頭から検体を採取するには、採取される側にとって侵襲性が高いことに加え、医療従事者の感染リスクが伴う。また、処置を誤ると偽陰性になってしまうため技術的な難度も高い。

愛知医科大病院のグループは唾液検体に注目し、日本人の新型コロナ患者12人から計28組の臨床検体を収集、rRT-PCRで検定したところ、唾液標本で19検体、鼻咽頭スワブ標本で15検体が陽性を示した。発症直後の検体では両者の定性的結果は類似していたが、回復期では唾液が鼻咽頭スワブより検体として優れている可能性を示唆する結果が得られた。唾液であれば患者自身で採取できるので、医療従事者の感染リスクや採取に伴う患者の負担を軽減する効果も期待できる。

都市部への影響

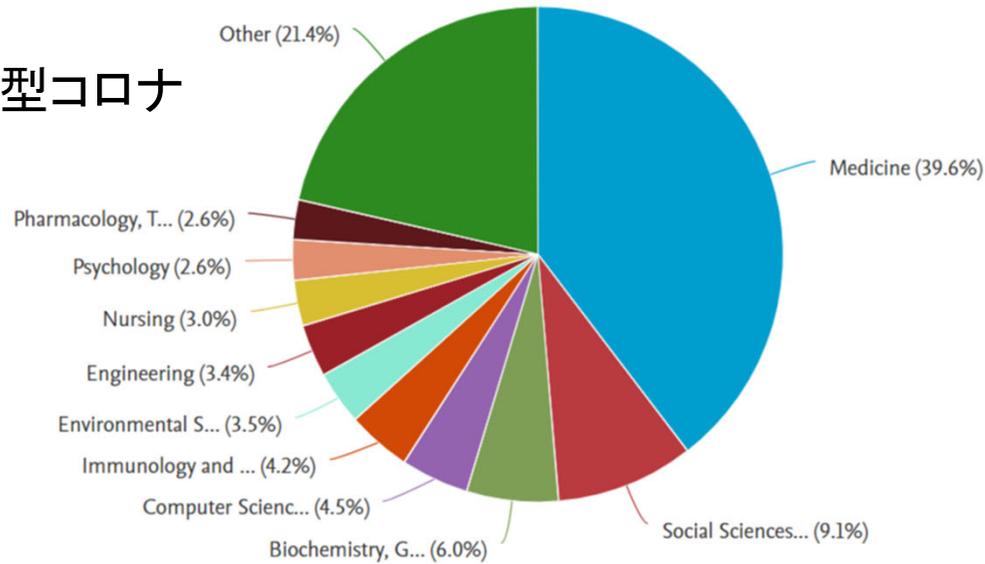
人口と経済活動が集中する都市部は新型コロナ感染のホットスポットとなる。広島大のアユブ・シャリフィらは、武漢の症例報告後8か月間に発表された文献から、特に都市部への影響に関する新型コロナ論文についてレビューを行った。

キーワード共起分析の結果、空気の質など環境要因が支配的であることに加え、スマートシティや密度など環境要因以外の用語の重要性が高いことも明らかになった。社会的影響と経済的影響が主要2テーマになっているが、交通と都市デザインに関する「管理とガバナンス」が第3の主要テーマを形成する様子が現れた。

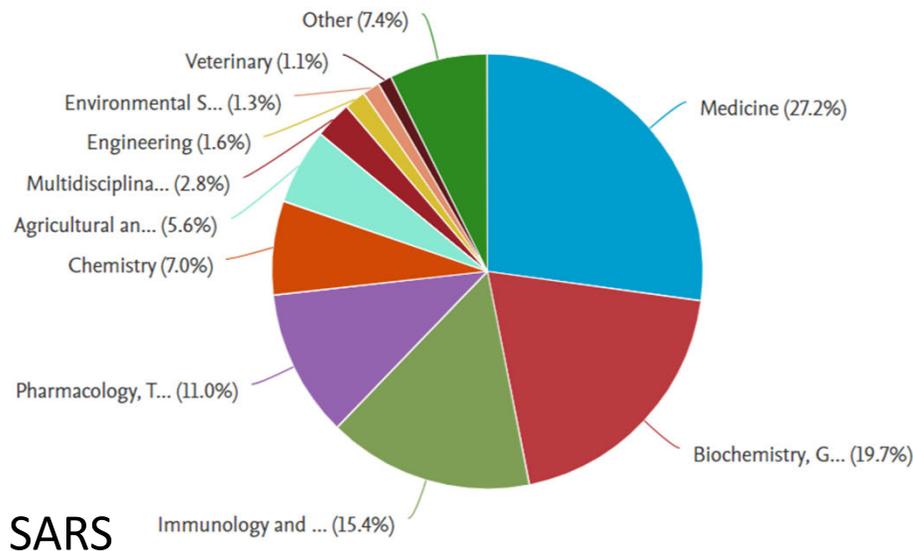
3. 新型コロナの学際化/21世紀科学技術

新型コロナ研究は学際的

新型コロナ

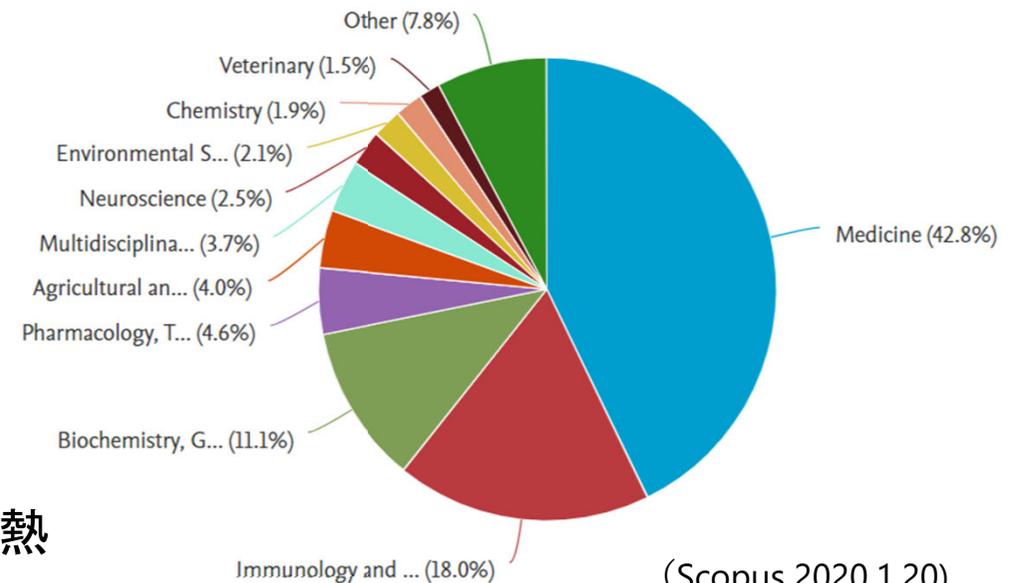


“社会科学(9.1%)”, “情報科学(4.5%)”, “心理学(2.6%)”などが特徴的



SARS

ジカ熱



(Scopus 2020.1.20)

多様性指数も高かった

感染症	期間	対象文献数	シャノン指数
新型コロナウイルス	2019-2023	251,177	2.473
SARS	2001-2018	7,180	2.199
ジカ熱	2012-2022	8,918	2.012

$$H' = - \sum_{i=1}^s p_i \ln p_i$$

	生態学上の意味	計量書誌学上の意味
s	群衆を構成する種の数	論文集合に含まれる分野数
p _i	種iの個体数が群衆に占める割合	分野iの論文が全論文に占める割合

21世紀科学技術の粋で新型コロナに挑む

2008 MERS
2009 鳥インフル(A/H5N1)
2014 エボラ出血熱, デング熱
2016 ジカ熱

2019 新型コロナ→

2006 iPS細胞樹立 (山中伸弥ら)

2012 CRISPR/Cas9 (ダウドナ, シャルパンティエ)

→ ウイルス検出への利用, 感染・増殖に関する宿主因子の探索など

2013 ヒト脳オルガノイド (オーストリア科学アカデミー・ランカスターら)

2014 心臓の血管 (イリノイ大 アーテム・シュトクマトフら)

2017 ミニ腸 (慶大・佐藤俊朗ら)

2005 mRNA改良 (カサリン・カリコら)

2008 ビオンテック創設

2010 モデルナ総説

2012 mRNAワクチン, マウスで実証

2017 狂犬病ワクチンP1試験終了

この他にも,

・ウイルスベクターワクチン, DNAワクチン

・核酸増殖法

・次世代シーケンサー, ロングリードシーケンサー

・バイオマテリアル (ヒドロゲル他)

2013 画像解析ソフトの飛躍による「分解能革命」

2013 HIV三量体 (HIVがヒト細胞と結合する際の重要部位) の4D画像化

2006 多層ニューラルネットワーク重要技術開発(トロント大・ジェフェリー・ヒントンら)

2012 ILSVRC (物体認識のコンテスト) で注目

2021 AI×タンパク質構造解析 (AlphaFold2やRoseTTAFold)



まとめ

ホットペーパーにエマージングの端緒が現れることもある

- 単原子触媒, ねじれ2層グラフェン, ニケレート系超伝導など

世界におけるプランB研究

- 「見つける」が主流 核酸増殖法, バイオセンサー, CRISPR, AI, 廃水
- 日本発の核酸増殖法LAMP法

新型コロナ研究の学際化と現代の科学技術

- これまでの感染症研究に比べ学際的 (+ 情報科学 + 社会科学)
- mRNAワクチン, CRISPR, オルガノイド, クライオEMの高解像度化, ディープラーニングといった21世紀科学技術の実戦投入

参考：エビデンス分析室ラベリングのガイドライン

大分類	ラベル	ガイドライン
I. 臨床情報	疫学	ある集団の中で出現する（感染・症状・死亡など）いろいろな事象の頻度と分布およびそれらに影響を与える要因を明らかにするもの
	症例	個々の患者についての、症状、兆候、診断、治療、追跡調査の詳細（おおまかには臨床医の守備範囲）
	病理	病態、原因、転帰を明らかにする、病理学は主に形態の変化を捉える。（おおまかには病理医の守備範囲） ウイルス感染のしくみや発症の機序なども含む
II. 治療	治療指針	COVID-19治療のガイドライン・方針、他の疾患をもつ患者の治療薬、治療法の変更・選択など
	検査・診断	検査手法（PCR、抗原検査、抗体検査、重症化を予測するバイオマーカーなど、その他検査） 診断手法（X線、X線CT等画像、症状、それらの複合）での診断に関するもの、AI支援画像診断なども含む、廃水・廃水汚泥中のRNA検出など
	治療薬・治療法	臨床試験以降の感染予防・症状軽減・重症化防止のための薬、ワクチン、治療法、既存薬の転用（ドラッグリポジショニング、但し非臨床実験なら「創薬技術・医薬品化学」）
III. 基礎研究	創薬技術・医薬品化学	臨床試験前の感染予防・症状軽減・重症化防止のための薬、ワクチン、既存薬（COVID-19に対する臨床試験前） 化合物探索、インシリコ創薬、化合物やワクチンの評価用動物モデルの作製など創薬にかかわる技術
	ゲノム解析	ウイルスのDNA塩基配列など遺伝情報の解析、変異、変異種のゲノム解析による分析など
	RNA	長鎖ノンコーディングRNA、マイクロRNAなど各種RNAの働き（転写制御など）、単一細胞RNAシーケンスなどによる発現解析。 （廃水中のRNA分析、mRNAワクチンは「RNA」は含めない）
	蛋白質	ウイルスのスパイク蛋白質や細胞側の受容体、免疫系などに関する蛋白質や結合複合体の構造解析に関するもの
	微生物学	ウイルスの分類、性状、他のウイルスとの比較などに関するもの
IV. 環境/社会	感染防止	マスク・フェイスシールドなどの保護具、消毒、ソーシャルディスタンス、動線分離、感染防止のためのガイドライン（一般、医療機関の両方）、病室病棟の隔離・動線、遠隔診療など
	健康・メンタルヘルス	健康維持とCOVID-19との関係（食品、ビタミンを含むサプリメントなど） 漢方薬は「治療薬・治療法」に含む 感染拡大による心理的影響（医療従事者も含む）・精神疾患を含むメンタルヘルスへの影響、行動の変化など
	環境	感染拡大が環境汚染や廃棄物などを与える影響。 （気温、湿度、大気汚染などの環境要因が感染や症状に与える影響は「疫学」「症例」にラベリング）
	行政・政策	検査体制・医療体制整備、ワクチン接種体制、社会的要請・命令・ロックダウンなどの対策・政策とその効果情報提供、協力要請（市民とのコミュニケーション）、報酬、罰など
V. その他	その他	上記に分類できないもの （例：パンデミックの経済・社会的影響、倫理的問題、マイノリティーなど経済的弱者・情報弱者への影響、デマ、インフォデミック、コンタクトトレーシングアプリ、など）