SARS-CoV-2の進化

佐藤佳
東京大学 医科学研究所
准教授

SARS-CoV-2/COVID-19

SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,
the causative agent of COVID-19

COVID-19 =coronavirus disease 2019

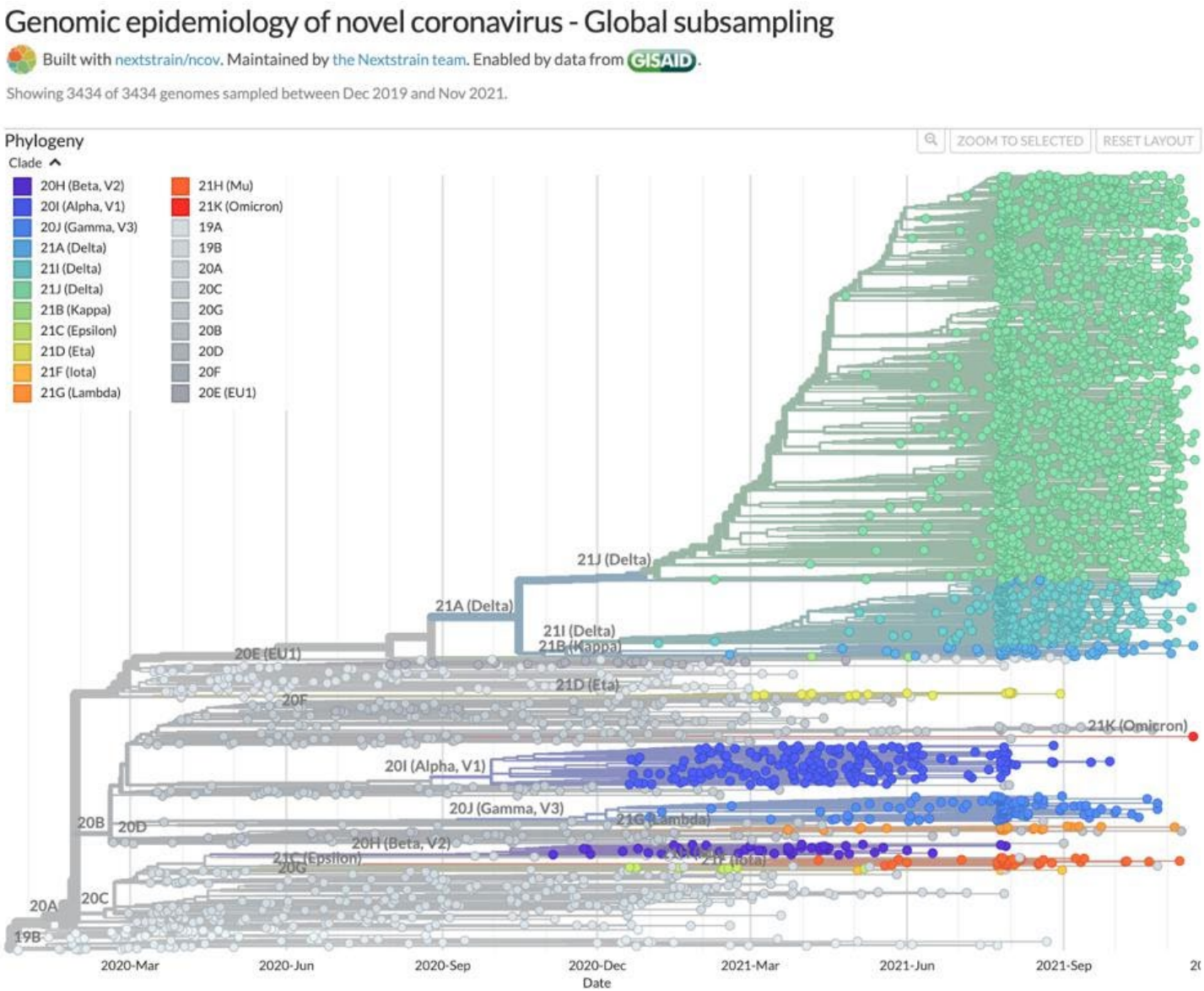
2022年2月現在,

4億人以上がSARS-CoV-2に感染、**550万人以上**がCOVID-19で死亡

SARS-CoV-2感染症/COVID-19は、現在進行形のパンデミックである

2020年秋：懸念すべき/注目すべき変異株（VOC/VOI）の出現

SARS-CoV-2 has been highly diversified over 2 years



Delta (VOC)

Beta (VOC)

Omicron (VOC)

Alpha (VOC)

Gamma (VOC)

Mu (VOI)

Lambda (VOI)

History of G2P-Japan: “G2P-UK…?”

G2P-UK

G2P-UK:
250万£の支援を受ける、イギリスの国策コンソーシアム

UK Research and Innovation

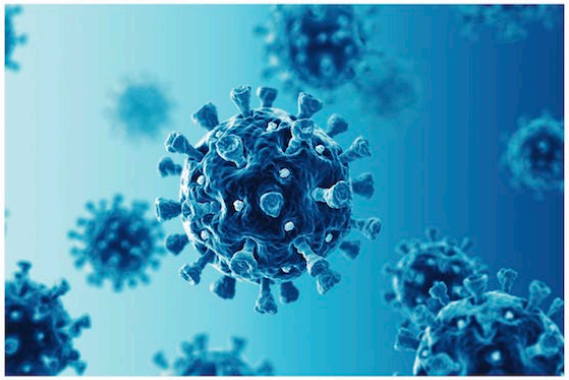
Apply for funding | Manage your award | Our work | News and views | About us | Our councils

Search

News | CEO blog

Home > News > National consortium to study threats of new SARS-CoV-2 variants

National consortium to study threats of new SARS-CoV-2 variants



Subscribe to UKRI emails

Sign up for news, views and funding alerts.

Email address

Subscribe

15 January 2021

A new national research project to study the effects of emerging mutations in SARS-CoV-2 will be launched with £2.5 million funding from UK Research and Innovation (UKRI).

The ‘G2P-UK’ National Virology Consortium* will study how mutations in the virus affect key outcomes such as:

- how transmissible it is
- the severity of COVID-19 it causes
- the effectiveness of vaccines and treatments.

2021年1月：G2P-Japan Consortiumの発足・主宰

Division of Systems Virology, IMSUT, Japan

Jumpei Ito
Daichi Yamasoba
Izumi Kimura
Keiya Uriu
Yusuke Kosugi
Mai Sugnami
Akiko Oide
Miyabishara Yokoyama
Mika Chiba

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

Kei Sato (me)
IMSUT

Takasuke Fukuhara
Hokkaido U

Terumasa Ikeda
Kumamoto U

Takashi Irie
Hiroshima U

Atsushi Kaneda
Chiba U

Chihiro Motozono
Kumamoto U

Keita Matsuno
Hokkaido U

So Nakagawa
Tokai U

Akatsuki Saito
U Miyazaki

Kotaro Shirakawa
Kyoto U

Akifumi Takaori-Kondo
Kyoto U

Yutaka Suzuki
U Tokyo

Kenzo Tokunaga
NIID

Takamasa Ueno
Kumamoto U

Grants supported by AMED, JSPS, JST.

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

2021年

Motozono et al, ***Cell Host & Microbe***, 2021*
Uriu et al, ***New England Journal of Medicine***, 2021*
Saito et al, ***Nature***, 2021*
Kimura et al, ***Cell Reports***, 2022*

Ferreura et al, ***J Infect Dis***, 2021#
Mlcochova et al, ***Nature***, 2021#

*Corresponding author.
#Collaboration with **G2P-UK**
(Dr. Ravi Gupta)

G2P-UK

Dr. Ravi Gupta
（ケンブリッジ大学、イギリス）

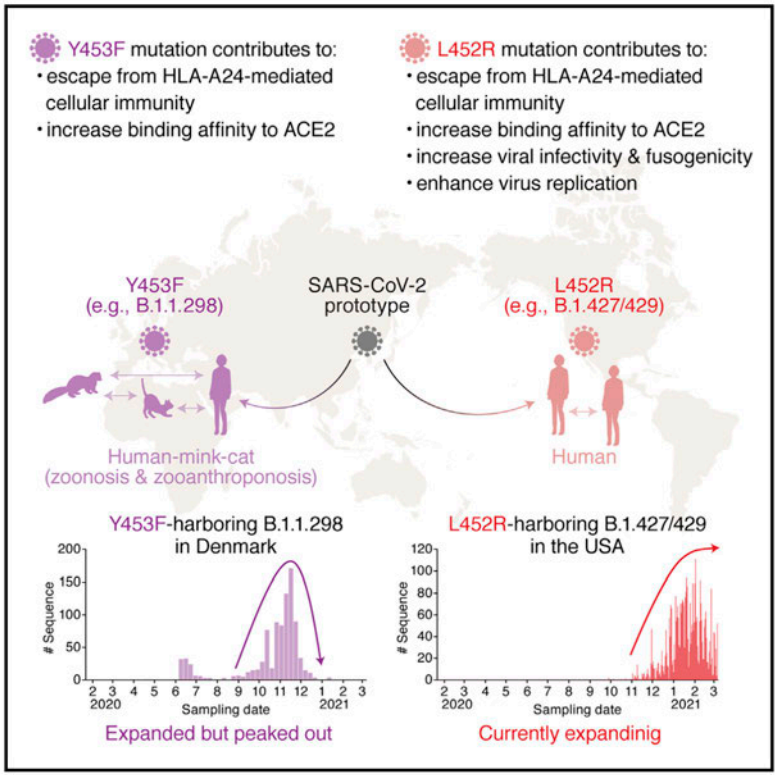
2021年

Motozono et al, ***Cell Host & Microbe***, 2021*
Uriu et al, ***New England Journal of Medicine***, 2021*
Saito et al, ***Nature***, 2021*
Kimura et al, ***Cell Reports***, 2022*

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

2021年

Motozono et al, ***Cell Host & Microbe***, 2021*



Highlights

- L452R and Y453F mutations in the SARS-CoV-2 spike RBM have emerged
- L452R and Y453F mutants escape HLA-A24-restricted cellular immunity
- L452R increases viral infectivity and fusogenicity and promotes viral replication

Chihiro Motozono
Kumamoto U

So Nakagawa
Tokai U

Terumasa Ikeda
Kumamoto U

Takamasa Ueno
Kumamoto U

Akatsuki Saito
U Miyazaki

Kei Sato (me)
IMSUT

Takasuke Fukuhara
Hokkaido U

スパイクタンパク質のL452R変異が、
・感染力の増強
・HLA-A24拘束性の細胞性免疫からの逃避
に寄与することを実証。

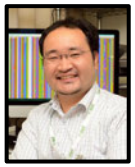
＊その後、デルタ株が出現
→L452R変異は、デルタ株も持つ変異。

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

2021年

Motozono et al, ***Cell Host***
Uriu et al, ***New England J***
Saito et al, ***Nature***, 2021*
Kimura et al, ***Cell Reports***

Izumi Kimura
IMSUT



So Nakagawa
Tokai U

Akatsuki Saito
U Miyazaki

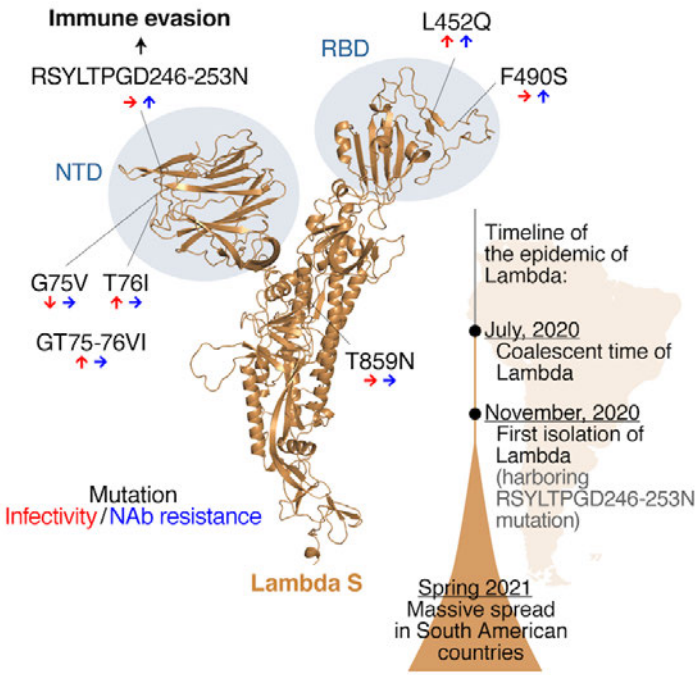
Kenzo Tokunaga
NIID

Chihiro Motozono
Kumamoto U

Kotaro Shirakawa
Kyoto U

Takamasa Ueno
Kumamoto U

Akifumi Takaori-Kondo
Kyoto U



Dr. Paul Cardinas
(サンフランシスコ・デ・キト大学、エクアドル)

ラムダ株のスパイクタンパク質の機能解析

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

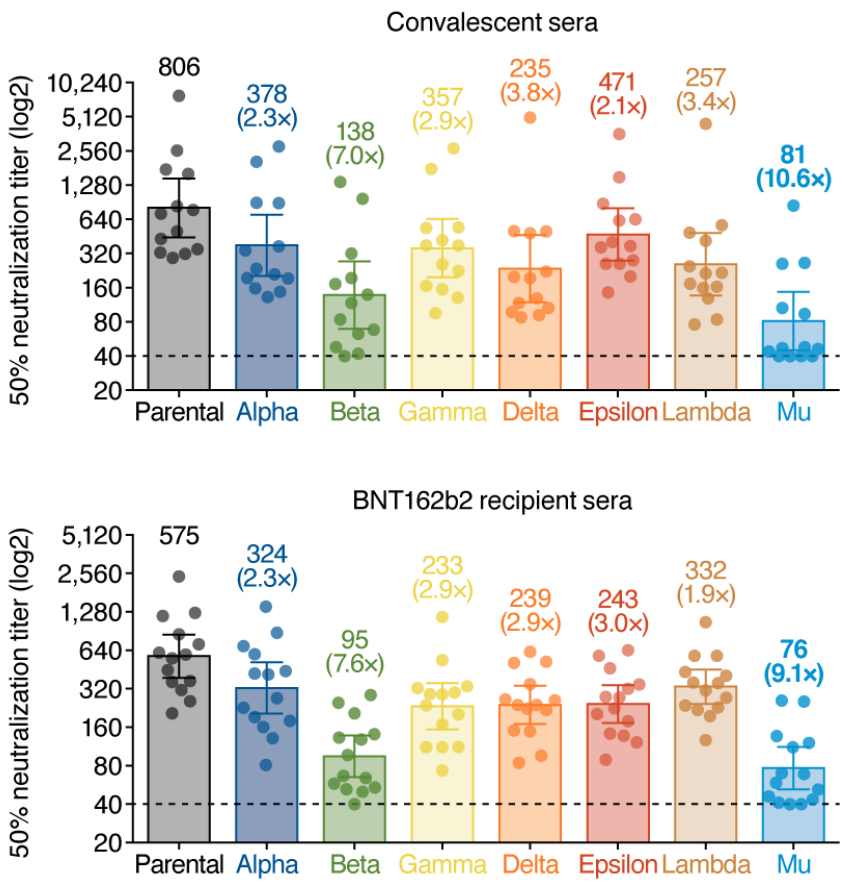
2021年

Motozono et al, ***Cell Host & Microbe***, 2021*

Uriu et al, ***New England Journal of Medicine***, 2021*

S

K



Keiya Uriu
IMSUT

Atsushi Kaneda
Chiba U

So Nakagawa
Tokai U

Akifumi Takaori-Kondo
Kyoto U

Kotaro Shirakawa
Kyoto U

ミュー株が、ワクチン接種で獲得した中和抗体にきわめて抵抗性であることを実証

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

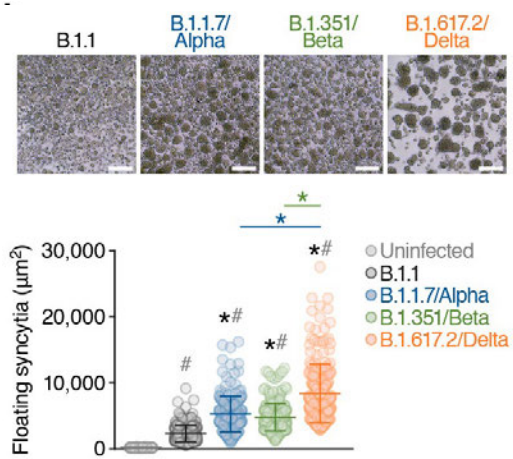
2021年

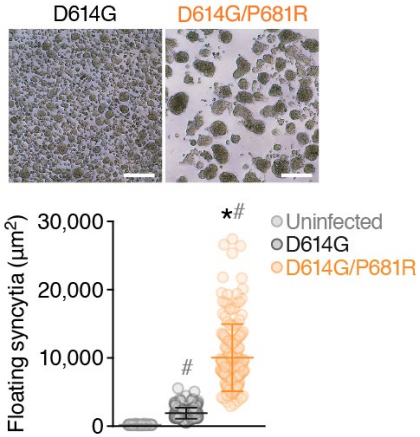
Motozono et al, ***Cell Ho***

Uriu et al, ***New Englan***

Saito et al, ***Nature***, 202

l Repo





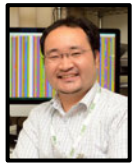
Akatsuki Saito
U Miyazaki

Takashi Irie
Hiroshima U

Kotaro Shirakawa
Kyoto U

Kenzo Tokunaga
NIID

Akifumi Takaori-Kondo
Kyoto U



So Nakagawa
Tokai U

Terumasa Ikeda
Kumamoto U

Takasuke Fukuhara
Hokkaido U

Kei Sato (me)
IMSUT

デルタ株は、
1) 細胞融合力が強い
2) 病原性が高い（ハムスターを用いた実験）
3) 上記1, 2が、スパイクタンパク質のP681R変異に起因することを実証。

2021年のG2P-Japanの研究活動のまとめ

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

Kei Sato (me)
IMSUT

Takasuke Fukuhara
Hokkaido U

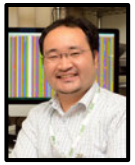
Terumasa Ikeda
Kumamoto U

Takashi Irie
Hiroshima U

Atsushi Kaneda
Chiba U

Chihiro Motozono
Kumamoto U

Keita Matsuno
Hokkaido U


So Nakagawa
Tokai U

Akatsuki Saito
U Miyazaki

Kotaro Shirakawa
Kyoto U

Akifumi Takaori-Kondo
Kyoto U

Yutaka Suzuki
U Tokyo

Kenzo Tokunaga
NIID

Takamasa Ueno
Kumamoto U

2021年

Motozono et al, ***Cell Host & Microbe***, 2021*
Uriu et al, ***New England Journal of Medicine***, 2021*
Saito et al, ***Nature***, 2021*
Kimura et al, ***Cell Reports***, 2022*
Ferreura et al, ***J Infect Dis***, 2021.#
Mlcochova et al, ***Nature***, 2021.#

2021年11月：オミクロン株（B.1.1.529, BA系統）の出現

2021年

11月25日 南アフリカ政府が、「きわめて懸念される株」として、
B.1.1.529系統が出現、流行していることを公表
→**G2P-Japan**、 B.1.1.529系統の研究準備開始

11月26日 WHOが、 B.1.1.529系統を「懸念すべき変異株（VOC）」
に認定、**「オミクロン（Omicron）株」**と命名

12月7日　国立感染症研究所より、オミクロン分離株の分与

12月25日 論文をプレプリントとして公開（VOC認定から**1か月**）

オミクロン株（B.1.1.529, BA系統）の出現

G2P-Japan オミクロン株プロジェクト 参加メンバー（11月25日～）

Kei Sato (me)
IMSUT

Takasuke Fukuhara
Hokkaido U

Keita Matsuno
Hokkaido U

Takashi Irie
Hiroshima U

Terumasa Ikeda
Kumamoto U

“病原性班”

Terumasa Ikeda
Kumamoto U

Akatsuki Saito
U Miyazaki

Takamasa Ueno
Kumamoto U

Kotaro Shirakawa
Kyoto U

“中和班”

Dr. Ravi Gupta
（ケンブリッジ大学、イギリス）

11月**26日**　「オミクロン、一緒にやらない？」

オミクロン株（B.1.1.529, BA系統）の出現

Suzuki et al,
Nature, in press.*

Kei Sato (me) *
IMSUT

Takasuke Fukuhara *
Hokkaido U

Keita Matsuno *
Hokkaido U

Takashi Irie
Hiroshima U

Terumasa Ikeda
Kumamoto U

“病原性班”

Meng et al,
Nature, in press.#*

Kei Sato (me) *
IMSUT

Terumasa Ikeda
Kumamoto U

Akatsuki Saito
U Miyazaki

Takamasa Ueno
Kumamoto U

Kotaro Shirakawa
Kyoto U

Dr. Ravi Gupta*
（ケンブリッジ大学、イギリス）

“中和班”

オミクロン株（B.1.1.529, BA系統）に関する研究①

Meng et al,
Nature, in press.#*

Kei Sato (me)*
IMSUT

Terumasa Ikeda
Kumamoto U

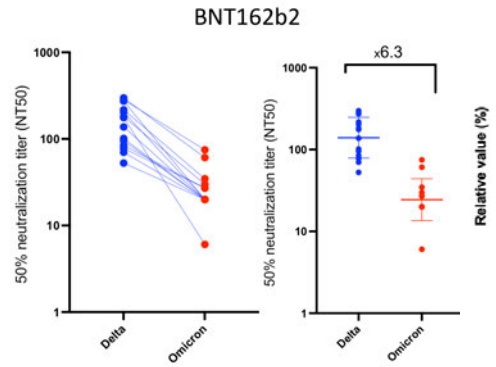
Akatsuki Saito
U Miyazaki

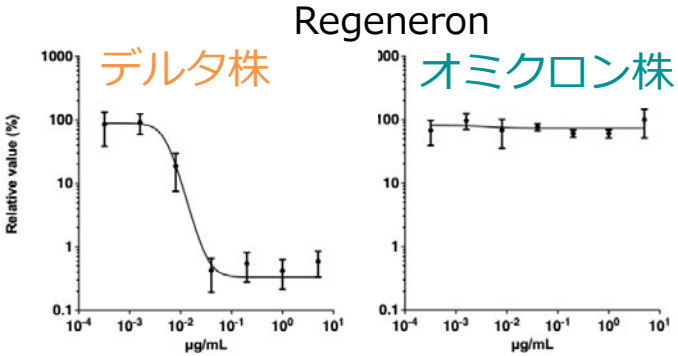
Takamasa Ueno
Kumamoto U

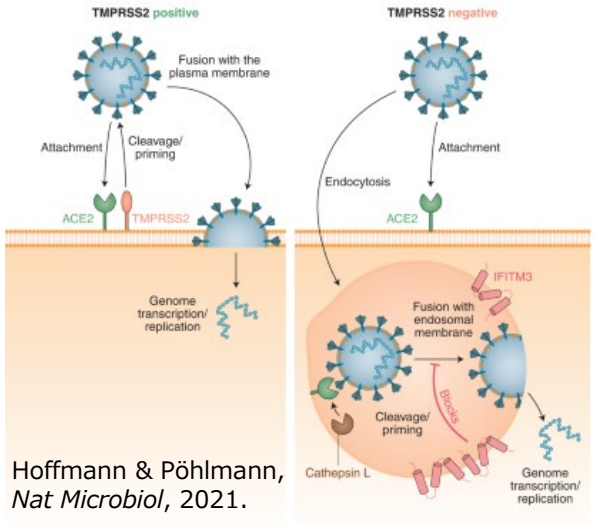
Kotaro Shirakawa
Kyoto U

Dr. Ravi Gupta*
（ケンブリッジ大学、イギリス）

“中和班”

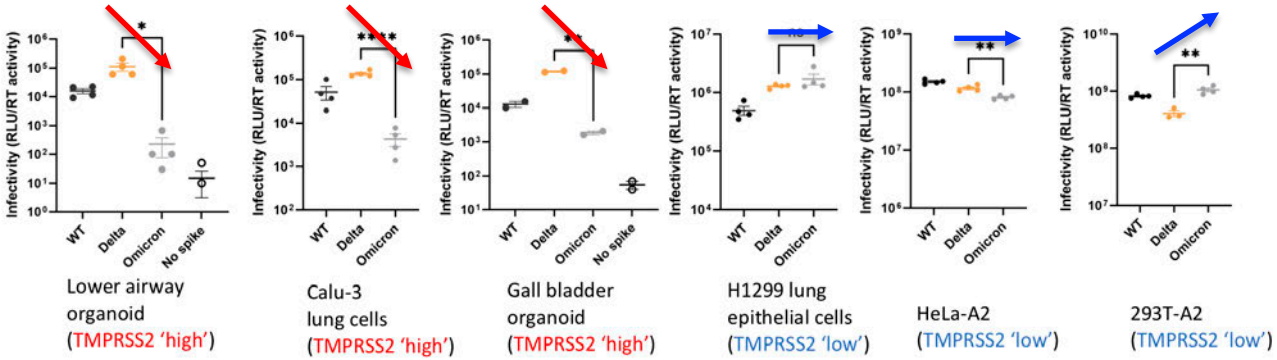






Hoffmann & Pöhlmann, *Nat Microbiol*, 2021.

オミクロン株は、
・ワクチンによる中和抗体がほぼ効かない



オミクロン株（B.1.1.529, BA系統）に関する研究②

Suzuki et al,
Nature, in press.*

Kei Sato (me) *
IMSUT

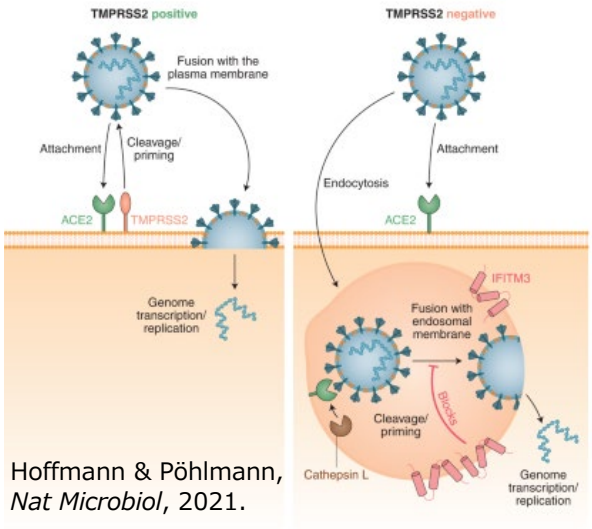
Takasuke Fukuhara*
Hokkaido U

Keita Matsuno*
Hokkaido U

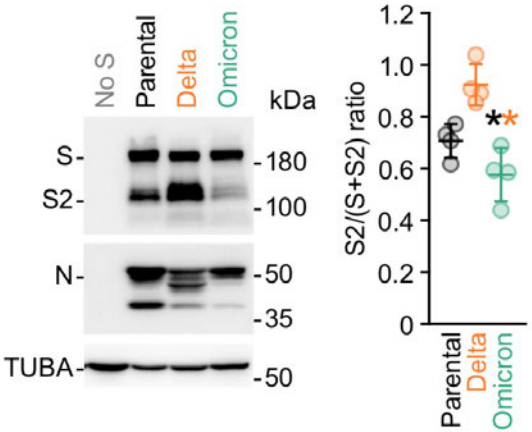
Takashi Irie
Hiroshima U

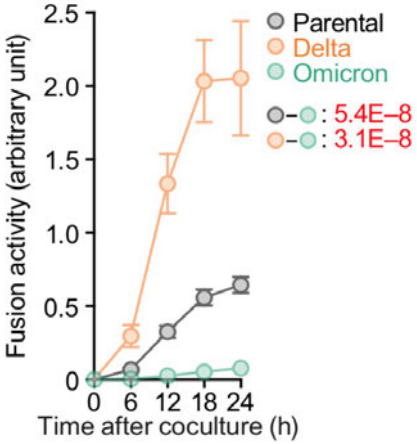
Terumasa Ikeda
Kumamoto U

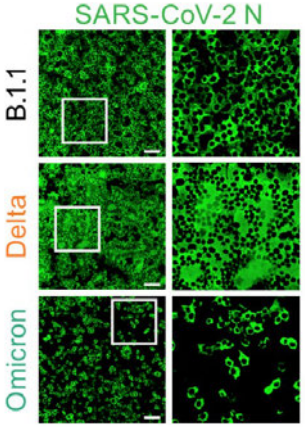
“病原性班”

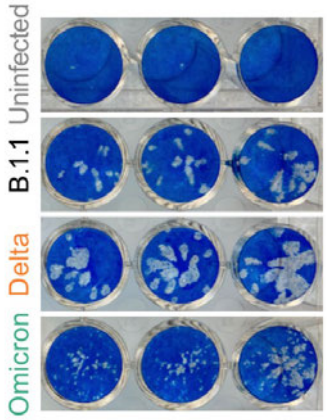


Hoffmann & Pöhlmann, *Nat Microbiol*, 2021.









オミクロン株は、
・TMPRSS2 usageに関連する、<u>スパイクタンパク質の開裂効率</u>がきわめて低い

オミクロン株（B.1.1.529, BA系統）に関する研究②

Suzuki et al,
Nature, in press.*

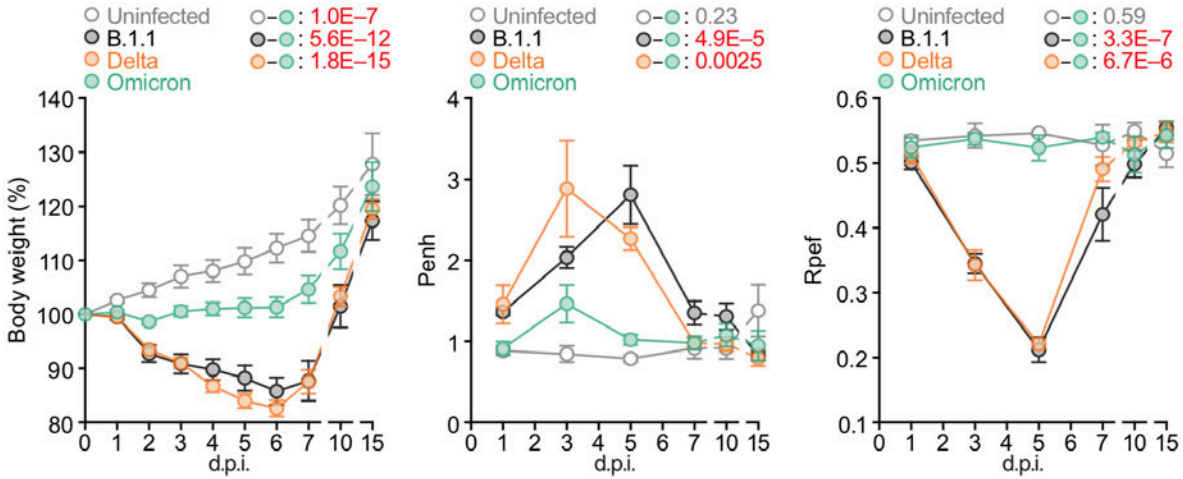
Kei Sato (me) *
IMSUT

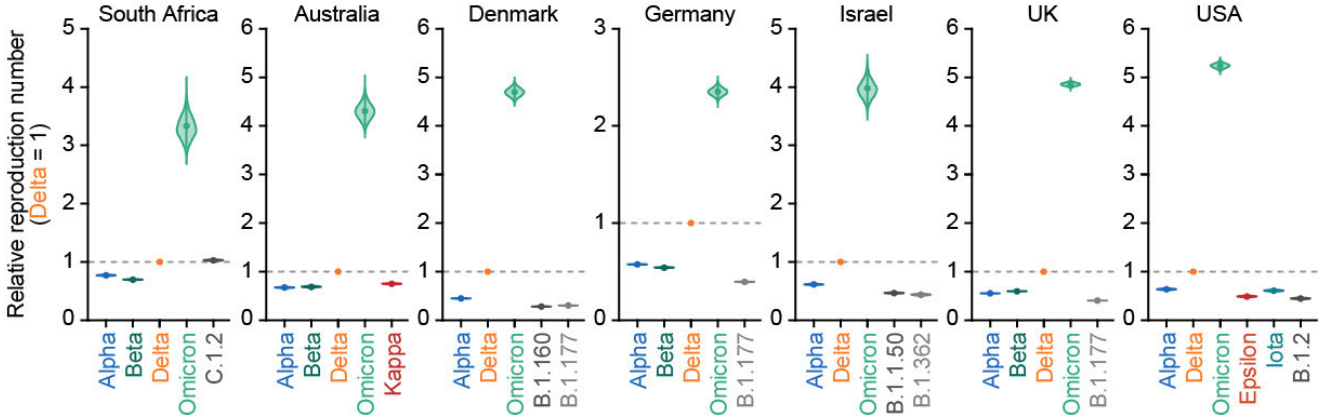
Takasuke Fukuhara*
Hokkaido U

Keita Matsuno*
Hokkaido U

Takashi Irie
Hiroshima U

Terumasa Ikeda
Kumamoto U

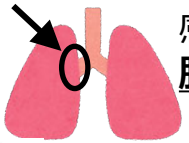




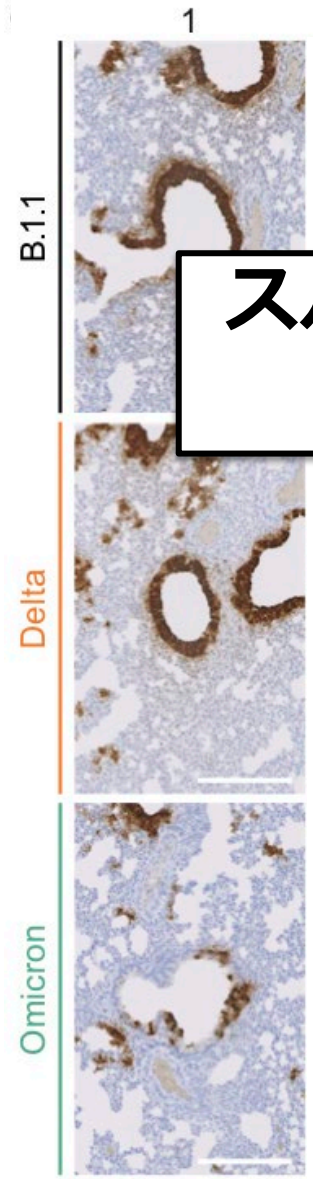
“病原性班”

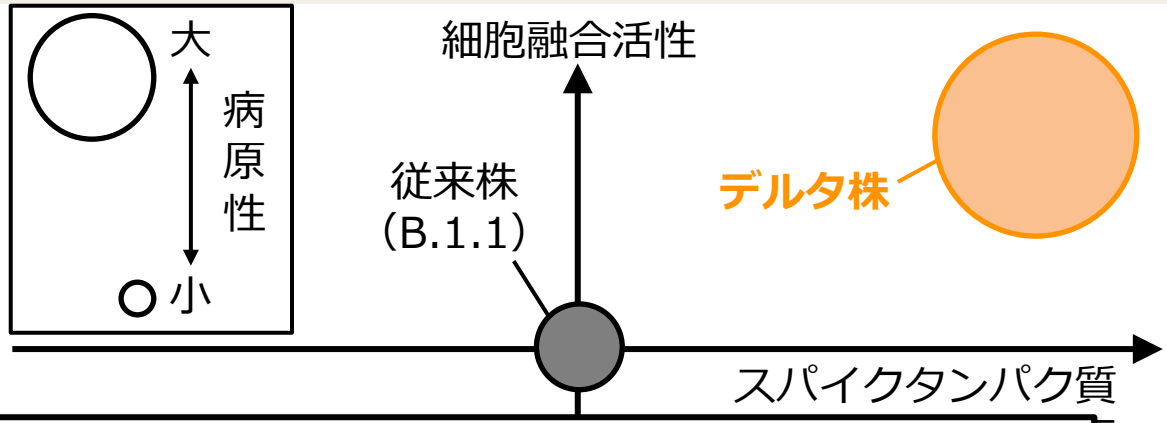
オミクロン株は、
・病原性が低い

デルタ株とオミクロン株の研究からわかってきたこと



感染後1, 3日目の
肺門部の細気管支の免疫染色
（茶：CoV-2 Nタンパク質）





スパイクタンパク質の開裂効率を評価すれば、
その変異株の**病原性**を予測可能？

デルタ株
細気管支上皮細胞に感染
→（スパイクタンパク質の開裂効率が**高い**ので）
細胞融合活性が**高く**、
どんどん肺の内部・実質に浸潤
→肺全体に感染
→**重症化**

オミクロン株
細気管支上皮細胞に感染
→（スパイクタンパク質の開裂効率が**低い**ので）
細胞融合活性が**低く**、
肺の内部・実質に
ほとんど浸潤しない
（できない）
→**軽傷**

＊ただしそのせいで、**気管支上皮**に留まり続けるので、呼気にウイルスが多量に含まれ続ける？
→高い伝播効率の一因？

Acknowledgments – G2P-Japan Consortium

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

Kei Sato (me)
IMSUT

Takasuke Fukuhara
Hokkaido U

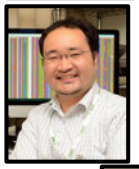
Terumasa Ikeda
Kumamoto U

Takashi Irie
Hiroshima U

Atsushi Kaneda
Chiba U

Chihiro Motozono
Kumamoto U

Keita Matsuno
Hokkaido U


So Nakagawa
Tokai U

Akatsuki Saito
U Miyazaki

Kotaro Shirakawa
Kyoto U

Akifumi Takaori-Kondo
Kyoto U

Yutaka Suzuki
U Tokyo

Kenzo Tokunaga
NIID

Takamasa Ueno
Kumamoto U

2021年1月～現在までの、**G2P-Japan**の研究成果

Motozono et al, ***Cell Host & Microbe***, 2021*
Uriu et al, ***New England Journal of Medicine***, 2021*
Saito et al, ***Nature***, 2021*
Kimura et al, ***Cell Reports***, 2022*
Ferreura et al, ***J Infect Dis***, 2021#
Mlcochova et al, ***Nature***, 2021#
Meng et al, ***Nature*** in press#*
Suzuki et al, ***Nature*** in press*

Grants:
AMED, JSPS, JST

Acknowledgments - Lab member (August 2021)

Thanks for your kind attention ☺