

JST news

未来をひらく科学技術

特集

国際的な英知を結集
新型コロナウイルス対策に挑む

9

September
2020



国際的な英知を結集 新型コロナウイルス対策に挑む



新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の拡大は世界共通の脅威となり、人々の健康のみならず社会や経済にも重大な影響を及ぼしている。この状況を打破するために科学技術が果たすべき役割は極めて大きく、国際的な英知を結集して対策に取り組むことが必要だ。各国のファンディング機関が協力して研究支援に当たることが求められる中、JSTは4月上旬に国際緊急共同研究・調査支援プログラム (J-RAPID) の発動を決定した。

J-RAPIDは自然災害、人的災害など

不測の事象が発生した際、本格的な体制が整う前に必要な研究・調査を支援する目的で、2011年の東日本大震災をきっかけに創設された。日本側の研究者はJSTが、相手国側の研究者は各国のファンディング機関が支援する国際連携プログラムだ。日本だけでなくタイ、フィリピン、ネパール、インドネシアが災害に見舞われた際にも発動され、被害の調査や復興に向けた道筋づくりに貢献してきた。最大1年間で急を要する初動の研究・調査を進めるため、応募を受け付けると

随時審査し、迅速に支援を開始する。

今回の研究提案の公募は米国国立科学財団 (NSF)、英国研究・イノベーション機構 (UKRI)、フランス国立研究機構 (ANR) などと協力して、4月下旬から5月下旬にかけて実施した。計23件の応募の中から11件の課題が採択され、医学や工学、疫学の他、海洋学や社会科学、経済学を専門とする研究チームも含む多彩な顔触れとなった。9月号特集ではこのうちの4件について、研究・調査の内容や研究者の思いを紹介する。

※J-RAPIDの仕組みや活動については、過去のJSTnewsでも紹介しています。
2012年3月：<https://www.jst.go.jp/pr/jst-news/backnumber/2011/201203/index.html>
2014年11月：<https://www.jst.go.jp/pr/jst-news/backnumber/2014/201411/index.html>
2016年8月：<https://www.jst.go.jp/pr/jst-news/backnumber/2016/201608/index.html>



下水中のウイルスを検出し 地域の感染状況を捉える

はらもと えいじ
原本 英司

山梨大学 国際流域環境研究センター 教授
[米国側研究代表者：カイル・ビビー ノートルダム大学 准教授]

下水中に存在する新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) から感染者の存在を探ろうと新たな研究を開始したが、原本英司さんだ。2月下旬、中国の研究チームが感染者の便からウイルスを検出したという報告がきっかけだった。

学生時代からノロウイルスなどの下水疫学調査に取り組んできた原本さんは、下水中のSARS-CoV-2を検出し感染状況の把握や感染拡大の防止に生かすことを目指す(図1)。「症状が出ない不顕性感染であっても糞便にはウイルスが含まれますから、下水の調査で拾い出せます。下水を『患者』と捉えて検査することで、医療現場に負担をかけずに地域の感染状況をいち早く把握できるのです」。

3月から山梨県内の下水処理場と河川で予備調査を開始し、4月にはウイルスRNAの検出に成功した(図2)。しかし、原本さんは「まずはノロウイルスと同じ方法を試したのですが、SARS-CoV-2では感度が低く、辛うじて少し検出されただけでした」と冷静だ。ウイルス構造の違いにも考慮しながら、濃縮法や検出法の改良を進めている。

J-RAPIDで米国ノートルダム大学のカイル・ビビー准教授とタッグを組んだ。ビビー准教授を筆頭に世界各国の研究者50人以上が参加する国際ネットワークの中心メンバーとしても活動し、下水疫学調査に取り組む。

「下水からの検出については海外からも多く報告されていますが、手法がそれぞれ異なり、結果の単純比較はできません。世界共通で使える効率良い検出法が必要です」と原本さん。標準法の開発、それを適用したデータ収集や有効性の評価を行う上で、世界に広がるネットワークは非常に心強い。「昨年度まで、本学の風間ふたば教授が研究



代表者を務める地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS) 環境ネパールプロジェクトを実施していました。ここで生み出された技術や培われた人脈が、今回の研究活動にも生かされています。

最終的な目標は、下水中のウイルス

濃度と人口や処理水量を組み合わせるとその地域の感染者数を推測し、モニタリングすることだ。病院や学校、空港など小さな規模で調査するというアイデアもある。「定期的に排水を調べ、感染者の有無や増減を把握するのです。本学附属病院では全入院患者にPCR検査を実施しましたが、下水を使えば負担を大幅に軽減できるでしょう」。

現在はウイルスの回収率、汎用性、操作の簡便性などを考慮し、サンプル採取法、濃縮法などを検討中だ。「各国の下水処理設備や検査実施体制によって導入しやすさは違うので、複数の選択肢を世界に向けて提案し、標準法として確立させたい」と意気込む。今後の成果に期待がかかる。

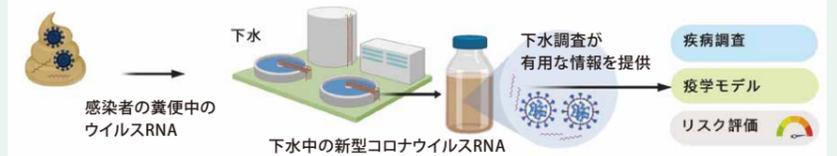


図1 下水からウイルスのRNAを抽出し、感染状況の把握やリスク評価を目指す。



図2 下水をろ過濃縮し、含まれるウイルスRNAを検出する。サンプル採取の際は学生と車で移動していたが、現在は密を避けるために原本さん1人のことが多い。



SATREPSのつながりで研究室にはネパール人研究者も多く、国際動向の把握などでも力を発揮している。

安価な紙センサーと機械学習 数分以内のウイルス検知を目指して

みなみつよし
南 豪

東京大学 生産技術研究所 准教授
[フランス側研究代表者: アンソニー・ジェノ 国立科学研究センター リサーチャー]



COVID-19の診断ではPCR検査が使われることが多い。しかし、感度は70パーセント程度に過ぎず、時間がかかる。また、スタッフには高い専門性が求められるため人手が足りず、検査機関の負担は大きい。南豪さんはこの問題を解決すべく、紙を基板とした安価なセンサーデバイス (Paper-based Sensor Device: PSD) を作製し、機械学習による画像処理アルゴリズムと組み合わせた新たなシステムを開発しようとしている。

これまで生体や環境中の化学物質を測定するセンサーの研究を続けてきた。血圧や脈拍を測定する物理センサーのように、化学センサーを健康管理に役立てたいと考える中でCOVID-19が問題になった。「人々がウイルスを恐れるのは目に見えないからです。唾液サンプルなどから簡単に精度良く検出できれば、社会不安を減らせます。ウイルスの有無を短時間で可視化できる化学センサーの出番だと考えました」とJ-RAPIDへの応募の経緯を振り返る。

研究パートナーであるフランス国立科学研究センターのアンソニー・ジェノ博士は、化学センサーによるウイルス検知にいち早く取り組んだ1人で、以前から協力関係にあった。フランス側が開発しているのは、ウイルスを検出すると光るビーズである。ビーズはウイルスRNAが選択的に結合するDNA片で覆われていて、結合の有無で光り方が変わる。この変化を顕微鏡や分光分析器で捉えることで、ウイルスを検知できる。RNAが結合しやすいようビーズ表面を調整したり、サンプルからのRNA抽出法を改良したりといった課題はあるが、研究は順調に進んでいる。

一方、南さんは開発中の光るビーズを配列させ、PSDのプロトタイプを作製した(図1)。紙基板なのでインクジェット印刷で簡単に作製でき、1枚のPSDでおおよそ数十種類の検体を検査できる。現在は、オフィススキャナーで撮影したPSD画像のパターン解析や機械学習アルゴリズムの開発に取り

組んでいる。画像解析の精度が高まれば、顕微鏡や分光分析器を使わずに検査ができる。「最終的な目標はデジカメやスマートフォンで写真を撮って、誰もがその場で分析できる技術です。検査時間は数分を目指します」と抱負を語る。

用途に応じてビーズを変えればさまざまな化学物質を検出できるため、環境調査や食品分析、家庭での健康管理といった応用も視野に入れている。「安価な使い捨てPSDと画像解析を使ったシステムで、誰もがどこでも簡単に検査できるようになります。クラウドに画像データを集めて学習させれば、精度の向上も期待できます。このシステムを広く役立つ技術に育てたい」と、南さんは未来像を描く。

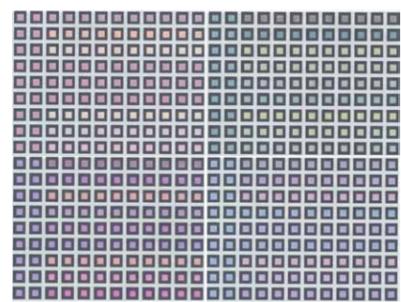
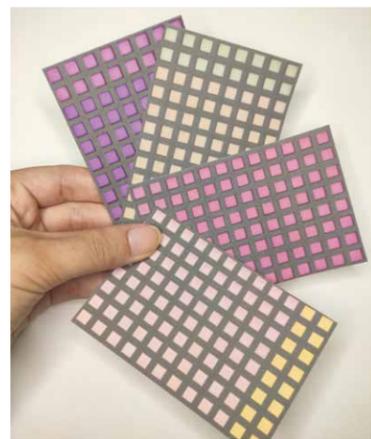


図1 開発中のPSD。小さな四角形のそれぞれにサンプルを載せ、数十種の検体を同時に扱える。センサーが検体と応答することで色が変化するため、センサーの種類と検体の組み合わせによりカラフルな色のパターンが得られる。

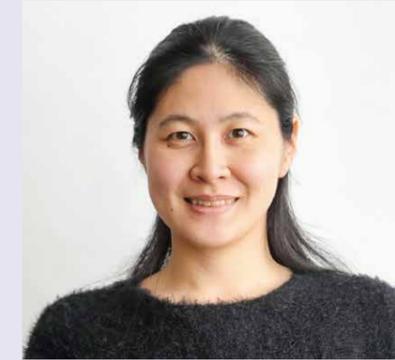


実験室が密にならないようスケジュールを組んでいる。在宅が増えたため、それぞれが効率良く進める工夫をしているという。

子供たちの声を届けたい 全国調査で拾い上げ、社会へ

もりさき なほ
森崎 菜穂

国立成育医療研究センター 社会医学研究部 室長
[英国側研究代表者: ポリー・ウェイツ オックスフォード大学 上級臨床研究心理士]



COVID-19の拡大により、子供たちを取り巻く環境は劇的に変化した。その影響を懸念し、7~17歳の子供と17歳以下の子供の保護者を対象とした「コロナ×こどもアンケート」を実施するのが、森崎菜穂さんの研究チームだ。「休校や授業再開などは大人が決めてしまいます。だからこそ、子供たちの声をしっかりと拾い上げ、発信することが大切です」と、その意義を強調する。子供たちが置かれた状況を伝え、教育・保育施設など子供に関わる団体に役立ててもらおうと狙いだ。

日本でまず重視されたのは、重症化しやすい高齢者や基礎疾患を持つ人への対応だった。その中で、養育環境が子供の成長発達に与える影響を研究してきた森崎さんは危機感を募らせていた。「東日本大震災後の調査経験がある仲間と、今、子供たちに社会の目を向けさせなくてはと考えました。」と振り返る。

4月末には同様の危機感と志を持った研究者や小児科医師の有志と、初回のアンケートを実施した。結果を見ると、「集中できない」「すぐイライラする」といった急性ストレス症状がすでに

生じていた。継続的な調査が必要だと感じ、J-RAPIDへの応募を決めた。

共に研究を進める英国オックスフォード大学のポリー・ウェイツ上級臨床研究心理士らは、3月から子供の心の健康について調査し、中東やアフリカを含む世界各国と連携している。「今回のように世界規模で、先の見通しが立たないケースは初めてで、調査手法が確立されていません。ですから、設問の組み立て方などを相談しながら進めています。」

J-RAPIDへの採択と前後し、2回目のアンケートを6月に開始した。「学校が再開するタイミングだったので『コロナによっていろいろなことが変わったが、その決定に子供の気持ちや考え

は反映されていると思うか』といった設問も加えています。」

設問の作成に当たっては「回答者にも得るものを」と考え、答えを誘導しないように気を配りつつ工夫を凝らした。「お子さまが表現した気持ちに、『そうだね、~の気持ちがあったんだね』などと、気持ちを否定せずに共感する機会を作っていた」など保護者がすぐ取り入れられるような具体的な対応を含む設問を設けたり、コロナに感染したら秘密にしたいと思うかの設問の後に潜在的な差別意識に気付かせる4コマ漫画を含めたりと、気付きを促す仕掛けを取り入れている。

また、家庭、教育・保育施設といった対象ごとに報告をまとめ、それぞれに対して一番届けたいメッセージを発信することも意識している。調査結果はウェブでも公開されていて、「お母さん、座ってちゃんと聞いて」「学校のコロナ対策に参加したい。決められたことしかしないのはおかしい」といった「大人への伝言」も見ることができる。

「子供の声が反映される社会にしていきたい」。そう話す森崎さんはこれからも子供たちの声を社会へ届けていく。

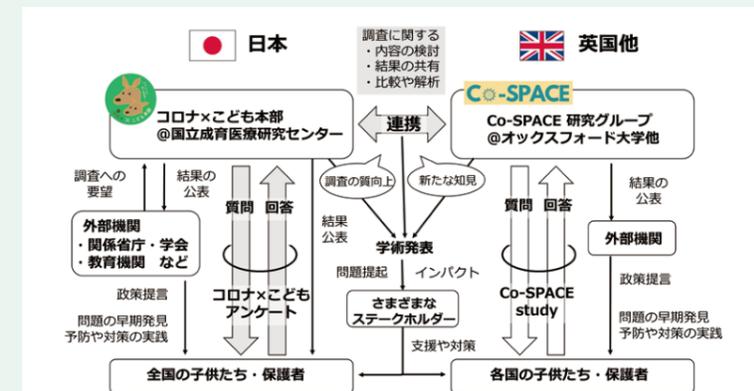


図1 日英の役割分担と連携。国際比較によって見えてくる新たな知見の共有や調査の質の向上を狙う。これまでの調査結果はウェブで公開されていて誰でも見ることができ、現在は3回目の調査を実施している(10月11日まで)。



図2 日本のチームによるオンライン会議。「オンラインでもここまでできるんだ」と森崎さんが感じるほど、上手く連携できている。

アンケートへの協力、報告書はこちらから
https://www.ncchd.go.jp/center/activity/covid19_kodomo/survey.html#3ta



実験とゲノム解析で迫る ウイルス伝播と病原性の謎

さとう けい
佐藤 佳

東京大学 医科学研究所 准教授 / 日本側研究代表者
[英国側研究代表者: マッシモ・バルマリーニ グラスゴー大学 教授]

世界で猛威を振るう新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は、コウモリからヒトへと種を超えて伝播したといわれている。コウモリからは近縁種のコロナウイルスが他にも数多く見つかったが、ヒトへ感染したのは過去に重症急性呼吸器症候群(SARS)を引き起こしたウイルス(SARS-CoV)や今回のSARS-CoV-2などごく一部だけだ。こうした伝播性や病原性の違いは、どのように生じるのか。佐藤佳さんは同じ分子系統に属するウイルスのゲノム比較や細胞生物学実験により、この謎に迫ろうとしている。こうした知見は、将来、野生生物からヒトへの伝播を防ぐ技術や病原性の発現を抑える治療薬の開発などに役立つと期待される。



ことがわかってきた。COVID-19の病態にはこの遺伝子が関係している可能性が高い。
ゲノムの解析で力を発揮しているのが、英国側の代表であるグラスゴー大学のマッシモ・バルマリーニ教授らが開発したプログラムだ。大規模な分子系統解析が可能で、公共データベースに登録されているSARS-CoV-2の変異を比較し、ゲノムのどこがどのように変化していったかを短期間で解析できる。「COVID-19をきっかけにオープンサイエンスが一気に進んだことも研究を後押ししてくれました。感染者から即座にウイルスが特定され、ゲノム配列が公開されています。論文も査読を待たずに共有されます。これまでにないスピード感でした」。

ことがわかってきた。COVID-19の病態にはこの遺伝子が関係している可能性が高い。

現在、日本側は主に実験を通じて遺伝子の機能を探り、英国側は分子系統学および分子進化学の見地からウイルスの進化を調査している。どちらの研究室も実験科学と情報科学の融合に力を入れており、お互いの研究内容や進捗を十分に理解できている点も、研究成果につながっている。「分野の垣根を取り払い、異分野融合を進めることで、どんなウイルスにも対応できる研究室を目指します」と佐藤さんは力強く語る。

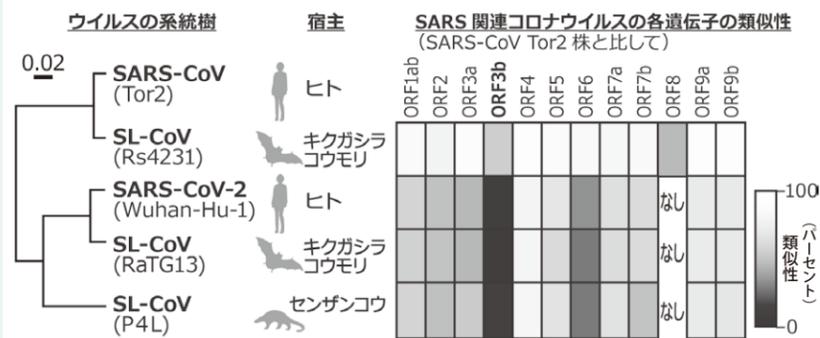


図1 SARS 関連コロナウイルスの系統関係と遺伝子の類似性。SARS-CoVと配列が大きく異なるORF3b、ORF6、ORF8に特に着目して研究を進めている。

佐藤さんの専門はエイズウイルス(HIV)の異種間伝播だ。ウイルス種が異なるためコロナウイルスを研究することは考えていなかったが、感染の拡大に伴い次々に発表された研究報告に触れるうちにHIVとの類似点が見えてきたという。「どちらもウイルスが異種間伝播し、近縁のウイルスとは異なる病態を示します。世界的に重大な問題に自分の研究を生かせるので



ソーシャルディスタンス(社会的距離)で撮影した研究室のメンバー。細胞を使った実験は出勤が必要だが、コンピューターを使った解析などは在宅で進めるようにして研究室が密にならない工夫をしている。

研究成果

未来社会創造事業 探索加速型
研究領域「共通基盤」
研究課題「多階層数理モデルに基づく経時的ゲノム進化動態の定量的解析基盤の構築」



インドア派？アウトドア派？ ウイルスの感染戦略を数理モデルで解析



$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right)r(t, a) = \underbrace{(k - \mu - \rho)}_{\text{複製率}} r(t, a) - \underbrace{\rho}_{\text{放出率}} r(t, a)$$

図1 時刻(t)において、感染してから時間(a)が経過した感染細胞内のウイルスRNA量の変化は、偏微分方程式で表される。実験データから方程式の指標であるウイルスRNAの複製率(k)と分解率(μ)、放出率(ρ)を推定し、複製率と放出率の大きさによって、細胞内にとどまるインドア派の戦略(Team Stay)と細胞外に放出されるアウトドア派の戦略(Team Leave)があることを解明した。

自分の陣地にこもって安全に暮らすか、危険を冒しても新たな領土を求めて旅立つか。ウイルスはその生存を懸けて感染戦略を使い分けていることを、九州大学大学院理学研究院の岩見真吾准教授が解き明かしました(図1)。

ウイルスは自分の力だけでは複製できないため、感染した細胞が遺伝子を複製する機能を利用して増殖していきます。感染細胞内で複製されたウイルスRNAは、同じ細胞内にとどまって自己複製を続ける「インドア派」と、子孫ウイルス粒子を細胞外に放出して新たな細胞に感染する「アウトドア派」に分かれると予想されています(図2)。しかし、細胞感染から放出に至るまでのウイルスのライフサイクルの数値化は困難で、感染戦略の存在を証明できていませんでした。

岩見准教授らは、C型肝炎ウイルスの臨床分離株と実験室株を用いてライフサイクルの数理モデルを作り、両者の複製や放出を比較しました。劇症肝炎の患者から採取した臨床分離株と、慢性肝炎の患者から分離してワクチン開発用に遺伝子組み換えした実験

室株は、ゲノム配列の約97パーセントが同一であるにもかかわらず、ウイルスの放出特性が異なります。感染した細胞の数や細胞内外のウイルスの量など感染培養実験の定量的データをもとに、ウイルスの複製率や放出率を指標とした数理モデルを開発しました。

比較の結果、臨床分離株は「感染細胞内での増えやすさ」を示す指標が、実験室株は「新しい細胞への伝播しやすさ」を示す指標の値が高くなり、インドア派とアウトドア派の存在を

示すことができました。感染初期、臨床分離株のウイルスRNAは複製を優先し、細胞内にウイルスを効率的に蓄積させます。実験室株は臨床分離株の2.7倍ものウイルスRNAを放出に使用して、感染を積極的に広げていました。戦略の違いは肝炎の症状にも影響し、短期間でウイルスを複製するインドア派は細胞の急激な炎症を伴う劇症肝炎を引き起こし、持続的に感染するアウトドア派は治りにくい慢性肝炎をもたらすと考えられます。

数理科学を専門とする岩見准教授は「研究人生における究極の目標は、生命の発生から死に至るまでの現象を定量的に理解すること」と掲げ、数学と生物学の融合研究によって生命現象の解明に取り組んできました。「数理モデルを用いた定量的データ解析を武器に、新型コロナウイルスを含む種々の疾患がどのように健康状態をかき乱すかを解明し、効率的な治療法の開発に役立てたい」と今後の抱負を語ります。

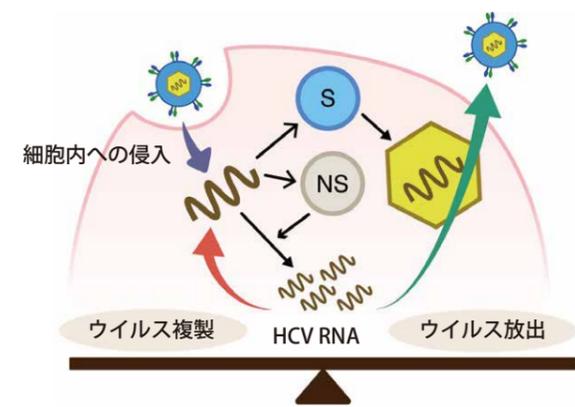


図2 感染細胞内のC型肝炎ウイルス(HCV)ゲノムの2つの運命。細胞内で複製されたC型肝炎ウイルスの遺伝情報(RNA)を、さらなるウイルス複製に使う(インドア派)か、新しいウイルスとして細胞外に放出するか(アウトドア派)のバランスを取っている。

金属と有機分子が結晶化するメカニズムを解明 マイクロ流路で観測、多孔性材料の開発に指針

活性炭、シリカゲル、ゼオライトなどの多孔性材料は、たくさんの微細な穴に分子を取り込める性質から、脱水や脱臭などに使われています。その中で近年盛んに研究されているのが、金属イオンを有機配位子が架橋してジャングルジムのように組み上がった結晶、金属-有機構造体(MOF)です。金属と有機分子を複数組み合わせることで自由に構造を設計できるため、吸着材や触媒、電池の電極材など幅広い応用が期待されています。しかしMOFの合成では反応条件が少し変わっただけで異なる構造ができてしまうため、目的のMOFを合成するための条件を見いだすのは非常に困難でした。

MOFの構造が決まるのは反応の初期段階、結晶の核が生成される過程です。関西学院大学工学部の田中大輔准教授は、マイクロ流路とX線結晶構造解析とを組み合わせて、この核生成のメカニズム解明に挑みました。幅数百マイクロメートルの微小な流路なら、熱や濃度のむらが生じにくく瞬時に均一に溶液を混合できます(図1)。混ぜた直後の溶液に高輝度X線を照射する手法を開発し、反応初期の様子を観測しました。

図1 実験に使ったマイクロ流路。溶液を瞬時にむらなく混合できる。



対象にしたのは、1種類の金属と2種類の有機分子から構成されるピラードレイヤー型MOFです。銅イオン、銅イオンに配位して層(レイヤー)を形成するピラジンジカルボン酸(pzdc)、層間を架橋する柱(ピラー)としてピラジン(pyz)またはビピリジン(bpy)を用いて、CPL-1またはCPL-2を合成しました(図2)。

これらの溶液を、流速や合流地点の衝突角度を変えたさまざまな条件で混合しました。測定の結果、ビピリジンを柱に使った場合には、素早く混ぜるとかえって核生成が遅くなるのが判明しました。また、2種類の有機分子

を異なる順番で混ぜると結晶のサイズや生成速度が変わることから、ピラジンジカルボン酸は核生成を促進し、ピラジンやビピリジンは核生成を抑制する働きがあることが示唆されました(図3)。さらに詳細な実験から、一段階での一般的な結晶生成とは異なり、原料とも最終生成物とも異なる構造をした中間体を経て、多段階で核が生成されることが明らかになりました。

核生成のメカニズムを解き明かすことで、目的のMOFを効率良く合成する反応条件を検討するための指針ができ、新たな多孔性材料の開発につながります。

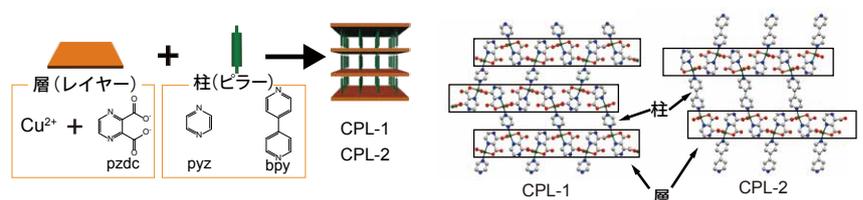
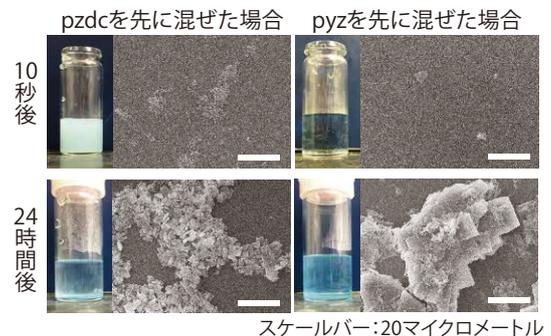


図2 合成したピラードレイヤー型MOFの構造。Cu²⁺とpzdcが層を形成し、層間をpyzまたはbpyが柱として架橋して、CPL-1またはCPL-2ができる。

図3 有機分子を混ぜる順番によって結晶のサイズや生成速度が変わることから、結晶生成における有機分子の動きはそれぞれ異なると考えられる。



JSTは、シンクタンク機能、研究開発、産学連携、次世代人材育成、科学と社会との対話など、多岐にわたる事業を通じて、持続可能な開発目標(SDGs)の達成に積極的に貢献していきます。



編集長：安孫子満広
科学技術振興機構(JST)広報課
制作：株式会社伝創社
印刷・製本：株式会社丸井工文社



JSTnews
September 2020

発行日/令和2年9月11日
編集発行/国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)総務部広報課
〒102-8666 東京都千代田区四番町5-3サイエンスプラザ
電話/03-5214-8404 FAX/03-5214-8432
E-mail/jstnews@jst.go.jp JSTnews/https://www.jst.go.jp/pr/jst-news/



最新号・バックナンバー