

1 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) の起源と進化

鈴木 善幸 *Yoshiyuki Suzuki*

名古屋市立大学 大学院理学研究科 教授

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) は、2019年12月に出現したのちパンデミックを起こし、現在も感染者数と死亡者数を急速に増大させ続けている。SARS-CoV-2の病原性や伝播様式とともに起源や進化のメカニズムを解明し、有効性の高い抗ウイルス薬やワクチンを開発する必要がある。

1 COVID-19とSARS-CoV-2

2019年12月1日に中国湖北省武漢市において、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) による肺炎 (COVID-19) が発生した¹⁾。その後、SARS-CoV-2は世界中に感染を拡大し、2020年3月11日には世界保健機関 (WHO) によってパンデミックが宣言された。2020年10月28日現在、218の国と地域で43,341,451人の感

染と1,157,509人の死亡が確認されている²⁾。

SARS-CoV-2は、ニドウイルス目コルニドウイルス亜目コロナウイルス科オーソコロナウイルス亜科ベータコロナウイルス属サーベコウイルス亜属に分類される³⁾⁴⁾。サーベコウイルス亜属には、2002年11月に中国広東省で発生し、2003年7月にかけて37の国と地域で8,150人に感染して774人を死亡させたSARS-CoVも含まれる。

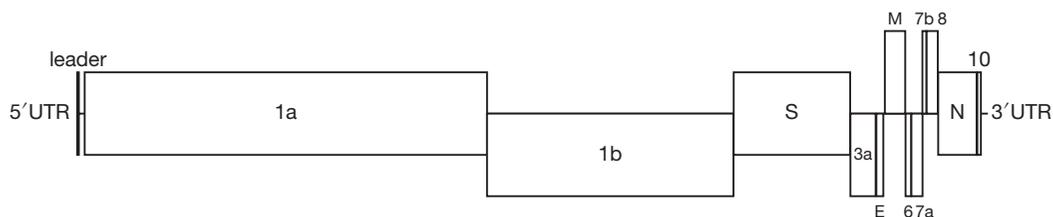


図1 SARS-CoV-2のゲノムの模式図

WHCV株のゲノムの遺伝子構造 (RefSeqアクセッション番号: NC_045512に基づいて作成)。

SARS-CoV-2の粒子は直径 91 ± 11 nmの球形で外被に囲まれ、9~12 nmの突起が突き出た太陽コロナのような外観を呈する⁵⁾⁶⁾。ゲノムは29.9 kbの線状プラス一本鎖RNAで、SARS-CoVと塩基配列が79%一致している。2020年10月28日現在、166,625本のゲノム配列が解読されている⁷⁾。

このような大量のゲノム配列を解析するには工夫が必要になる。たとえばマルチプルアラインメントは、参照配列に対してSARS-CoV-2の配列を1本ずつペアワイズアラインメントしそれらを統合することで作成できる。ただしこの場合、参照配列はSARS-CoV-2に近い外群などではなく内群から選ぶことが推奨される⁸⁾。また配列数を減らして解析する際には、減らす方法によって残存配列に含まれる進化的なシグナルが変化するので注意が必要である⁹⁾。

SARS-CoV-2のゲノムには、5'末端にキャップ構造のある5'非翻訳領域(5'UTR)、3'末端にポリA尾部のある3'UTR、リーダー配列(leader)、非構造タンパク質であるORF1a、ORF1b、構造タンパク質であるスパイク(S)、エンベロープ(E)、メンブレイン(M)、ヌクレオキャプシド(N)、アクセサリータンパク質であるORF3a、ORF6、ORF7a、ORF7b、ORF8、ORF10がコードされている(図1)。ORF1aとORF1bは読み枠が異なるが、翻訳中に57%の割合で-1のフレームシフトが起こって連続したポリペプチドに翻訳され、16の非構造タンパク質に切断される。さらにリボソームプロファイリングにより、23のORFが新たに発見されている¹⁰⁾。

SARS-CoV-2のSタンパク質は、22カ所にN-結合型糖鎖、2カ所にO-結合型糖鎖が付加されるI型膜貫通型糖タンパク質で、ホモ3量体を形成して外被表面に $1,000 \text{ nm}^2$ あたり3量体1個、ウイルス粒子あたり3量体 24 ± 9 個がランダムに配置して突起を形成する(図2)¹¹⁾。Sタンパク質は、生合成過程でゴルジ体に発現しているフューリンによってS1サブユニットとS2サブユ

ニットへの開裂を受け、ウイルス粒子表面では45%が開裂を受けた状態で存在する。3量体の細胞外ドメインでは、S1サブユニットが球状頭部、S2サブユニットが棒状柄部を形成する。S1サブユニットは、SARS-CoVと同様に、受容体結合ドメイン(RBD)にある受容体結合モチーフ(RBM)を介して吸着・侵入受容体であるアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)に結合する¹²⁾¹³⁾。S2サブユニットは、N-結合型糖鎖で覆われる3カ所のヒンジで折れ曲がってRBMのACE2への結合を促進し¹⁴⁾、エンドソームに存在するpH依存性のカテプシンL(CTSL)や細胞膜に存在するpH非依存性のII型膜貫通型セリンプロテアーゼ(TMPRSS2)によってS2'で切断され膜融合を起こす¹⁵⁾。Sタンパク質の3量体は膜融合前と膜融合後で構造が異なり、1量体はRBDが露出せずACE2に結合しない閉状態とRBDが露出しACE2に結合する開状態で構造が異なる。ウイルス粒子表面では、3量体の97%が膜融合前、3%が膜融合後の構造で存在する。膜融合前の構造の3量体は、31%が3分子すべて閉状態、55%が2分子閉状態1分子開状態、14%が1分子閉状態2分子開状態で存在する⁵⁾。

抗マラリア薬であるクロロキシンやヒドロキシクロロキシンは、エンドソーム内のpHを上昇させCTSLによるS2サブユニットの切断を阻害するため、CTSLが発現していない細胞ではSARS-CoV-2の感染を阻害する。しかしながら、気道上皮細胞ではCTSLの発現量が低くTMPRSS2が発現しているため、これらの薬剤はSARS-CoV-2の感染を阻害できず予防薬や治療薬として使用できないと考えられている¹⁶⁾¹⁷⁾。実際、入院患者に対する大規模な臨床試験において、ヒドロキシクロロキシンは、死亡率、人工呼吸器装着開始率、入院期間のいずれも減少させていない¹⁸⁾。

SARS-CoV-2のRBDは、SARS-CoVと比較して、ACE2との結合に重要な6アミノ酸のうち5アミノ酸が異なり(SARS-CoV-2ではL455、

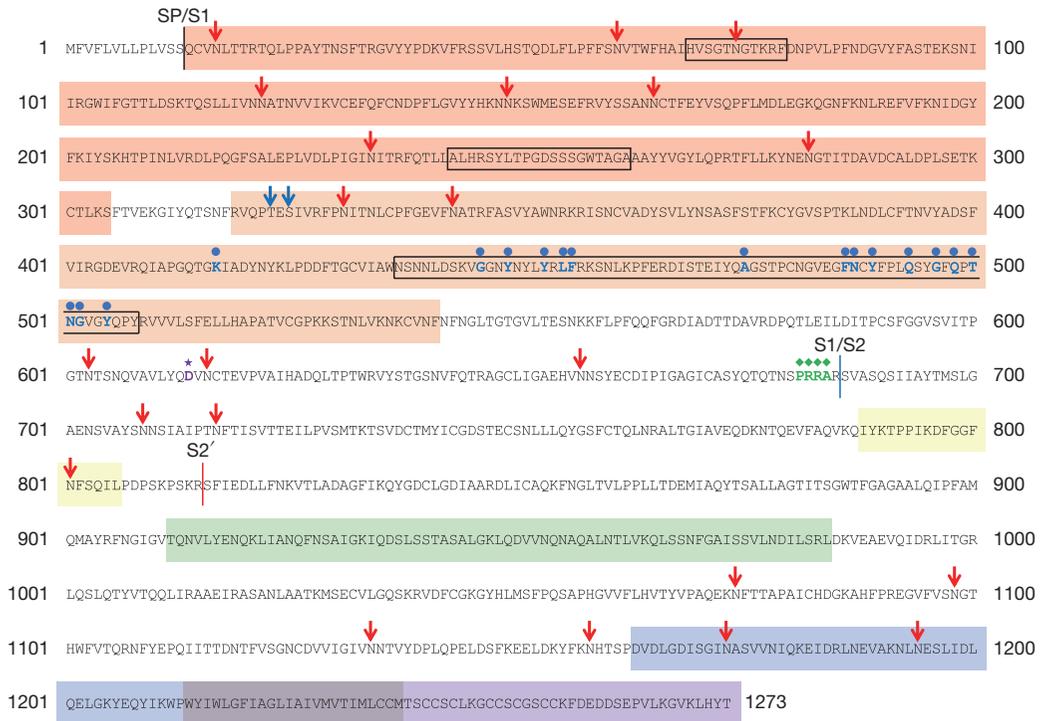


図2 SARS-CoV-2のSタンパク質のアミノ酸配列

黒色の縦棒はシグナルペプチド (SP : 1-13) と S1 サブユニット (14-685) の切断部位を表し、N 末端側が SP、C 末端側が S1 サブユニットになる。青色の縦棒は S1 サブユニットと S2 サブユニット (686-1273) の切断部位を表し、N 末端側が S1 サブユニット、C 末端側が S2 サブユニットになる。赤色の縦棒は S2' 切断部位を表す。S1 サブユニットにおいて、赤色の領域は NTD (14-305)、橙色の領域は RBD (319-541) を表す。NTD の四角で囲まれた領域はシアル酸結合サイト、RBD の四角で囲まれた領域は RBM (437-508)、青丸が付された青太字は ACE2 と相互作用するサイトを表す。紫星が付された紫太字は D614G の変異サイト、緑ダイヤが付された緑文字は挿入された PRRA を表す。S2 サブユニットにおいて、黄色の領域は融合ペプチド (FP : 788-806)、緑色の領域はヘプタドリピート 1 (HR1 : 912-984)、青色の領域は HR2 (1163-1213)、藍色の領域は膜貫通ドメイン (TM : 1214-1237)、紫色の領域は細胞質尾部 (CT : 1238-1273) を表す。赤矢印は N-結合型糖鎖付加サイト、青矢印は O-結合型糖鎖付加サイトを表す。

F486, Q493, S494, N501, Y505 に対して SARS-CoV では Y442, L472, N479, D480, T487, Y491), ACE2 との結合親和性が 10~20 倍上昇している^{19)~21)}。また S1 サブユニットと S2 サブユニットの開裂部位に SARS-CoV にはない塩基性に富んだアミノ酸 (PRRA) が挿入されており、フェーリンによる開裂を受けやすくなっている。さらに S1 サブユニットの N 末端ドメイン (NTD) に SARS-CoV にはないアミノ酸の挿入があり、シアル酸結合能を有する可能性が示唆されている²²⁾。S1 サブユニットの C 末端にある RRAR は、C 末端ルール (CendR) とよばれるモチーフ配列 R/KXXR/K を認識するニューロピリン

1 (NRP1) に結合する。SARS-CoV-2 は、細胞に TMPRSS2 を単独で発現させても感染できないが、ACE2 または NRP1 を単独で発現させると感染できるようになる。ACE2 または NRP1 と TMPRSS2 を同時に発現させると感染性が増大し、ACE2, NRP1, TMPRSS2 をすべて同時に発現させると感染性がさらに増大する²³⁾²⁴⁾。

SARS-CoV-2 は、主にヒト ACE2 との結合親和性を上昇させることによって効率よくヒト-ヒト感染できるようになり、パンデミックを起こしたと考えられる。このように、ヒトに感染性のないウイルスであっても、宿主特異性が受容体依存の場合には、ヒト受容体との結合親和性を上

昇させる変異が生じることでエマージングウイルスとなりうる²⁵⁾²⁶⁾。実際、中東呼吸器症候群コロナウイルスや麻疹ウイルスでは、受容体のウイルスタンパク質との結合親和性と受容体活性の間に正の相関が見いだされている^{27)~29)}。したがって、エマージングウイルスの予測には、自然界のウイルスタンパク質とヒト受容体候補分子との結合親和性の監視が有効と考えられる。

2 SARS-CoV-2の病原性と伝播様式

SARS-CoV-2の感染の30~40%は不顕性感染と考えられている^{30)~32)}。顕性感染する場合には、潜伏期は平均5.1日で、2.5%が2.2日以内、97.5%が11.5日以内、99%が14日以内に発症する³³⁾。SARS-CoV-2に対する感受性は20歳未満では20歳以上の約半分しかなく、症状は10~19歳では感染者の21%にしか出現しないのに対して70歳以上では69%に出現する³⁴⁾。このような年齢依存性が見られるのは、鼻腔上皮におけるACE2の発現量が年齢とともに上昇するためかもしれない³⁵⁾。

ACE2は、鼻腔上皮、気道上皮、心臓、中枢神経、消化管、膵臓、胆嚢、腎臓、精巣、血管内皮など³⁶⁾、TMPRSS2は、鼻腔上皮、気道上皮、唾液腺、消化管、膵臓、胆嚢、腎臓、前立腺、眼など³⁷⁾、NRP1は、鼻腔上皮、嗅上皮、気道上皮、血管内皮などで発現している²³⁾。SARS-CoV-2の病原性は、感染による細胞への直接的な傷害のほかに、血管内皮細胞に感染して炎症を起こすことによる血栓形成、免疫応答の調節不全、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の調節不全などに起因する。そのため、肺炎や急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) のほかに、血栓症や脳卒中、また血液、消化器、神経、泌尿器、心血管、内分泌、眼、皮膚などの合併症を伴うことがある³⁷⁾。

SARS-CoV-2の感染においては、症状の発症後、IgM抗体は5~17日後、IgG抗体は6~14日後か

ら検出され、IgM抗体とIgG抗体の陽性化のタイミングはあまり変わらない。ちなみに、SARS-CoVの感染においては、IgM抗体は症状の発症後2~3週で下がり始め感染後3~12ヶ月で消失し、IgG抗体は感染後1~2年は100%維持されその後減少するが12年後には69%で検出され、メモリーT細胞は感染後11年以上維持される³⁸⁾。

SARS-CoV-2の感染致命率 (IFR) は、大規模な血清学的サーベイランスにより抗体保有率を算出し感染者数を推定することで得られる³⁹⁾。スイス⁴⁰⁾、イギリス³²⁾、スペイン⁴¹⁾におけるIFRの推定結果から、IFRは女性よりも男性の方が高く、年齢が高くなるにつれて急激に高くなるのがわかる (図3)。

SARS-CoV-2のゲノムRNAは、気管支肺胞洗浄液、鼻腔ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、結膜ぬぐい液、唾液、喀痰、血液、尿、便、精液、脳脊髄液などから検出される。また、感染性ウイルス粒子は、気管支肺胞洗浄液、鼻腔ぬぐい液、咽頭ぬぐい液のほかに、結膜ぬぐい液、唾液、便などから分離される⁴²⁾。

顕性感染者が鼻咽頭からウイルスを排出する期間は、軽症の場合22日程度、重症の場合33日程度で、2ヶ月以上続くこともある。しかしながら、伝播は平均的に症状の発症2.3日前に始まり、発症前日に最も強くなり、発症後7日で減弱してなくなる。感染の44%は、発症前の感染者からの伝播による⁴²⁾。

SARS-CoV-2は、主に直径が5 μm より大きい飛沫 (ドロップレット) を介した飛沫感染または直径が5 μm 以下の飛沫核 (エアロゾル) を介した飛沫核感染により伝播する⁴³⁾。SARS-CoV-2の伝播は、顕性感染者からも不顕性感染者からも起こりうるが、感染者の大部分からは伝播せず、伝播の80%は感染者の10%が主に屋内で発生させるクラスター感染に起因する⁴⁴⁾⁴⁵⁾。また結膜を介した接触感染、便がトイレのフラッシュにより飛沫化・飛沫核化することによる糞口感染、経胎盤感染を含む垂直感染の可能性も考えられている⁴⁶⁾。

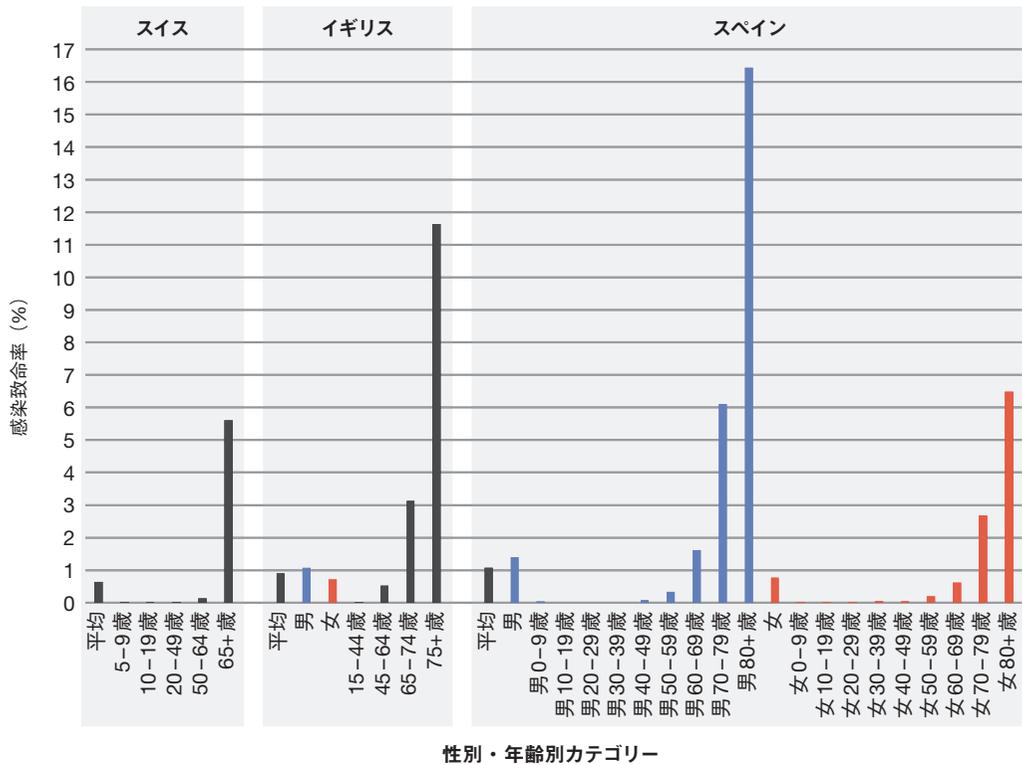


図3 SARS-CoV-2による感染致死率

スイス⁴⁰⁾、イギリス³²⁾、スペイン⁴¹⁾におけるSARS-CoV-2による感染致死率(IFR)(文献39より改変)。

そのため、手洗い、うがい、ソーシャルディスタンス、マスク、換気などが感染の予防に有効とされている。

飛沫は、たとえば直径40 μmで直径14 μmの核を含む場合には、1.7秒で水分が蒸発し、核は4分程度空中にとどまる⁴⁷⁾。湿度50%の条件下で感染者がマスクなしで話し続けるとき、唾液中には1 mLあたり10⁶個のウイルス粒子が含まれ、毎秒10³個の飛沫が排出されると仮定すると、空中には10⁴~10⁵個のウイルス粒子が漂い続け、床面積20 m²、高さ2 mの空間では、非感染者は毎分2.5個のウイルス粒子を吸い込むことになる⁴⁸⁾。

SARS-CoV-2は、飛沫核中では半減期が1.1時間で3時間感染力を維持する。21~23℃で湿度40%の条件下では、プラスチックの表面では半減期5.6時間、ステンレス鋼の表面では半

減期6.8時間で、ともに72時間感染力は維持されるが、銅の表面では4時間、段ボールの表面では24時間で感染力はなくなる⁴⁹⁾。22℃で湿度65%の条件下では、普通紙やティッシュペーパーの表面では3時間、加工木材や布の表面では2日、ガラスや紙幣の表面では4日、ステンレス鋼やプラスチックの表面では7日で失活し、サージカルマスクの表面では7日後も感染力は維持される。4℃で保存すると14日後もほとんど感染力は低下しないが、70℃では5分で失活する。ハンドソープを除く消毒薬では5分で失活するが、pHを3~10に変化させても失活しない⁵⁰⁾。また、気温が1℃高くなると新規の感染者数が3.08%、死亡者数が1.19%減少し、湿度が1%上昇すると新規の感染者数が0.85%、死亡者数が0.51%減少するといわれている⁵¹⁾。

3 SARS-CoV-2の起源と進化

SARS-CoV-2の起源については、自然発生説⁵²⁾と人工合成説⁵³⁾が提唱されている。サーベークウイルス亜属においてSARS-CoV-2に最も近縁なのは、ナカキクガシラコウモリ (*Rhinolophus affinis*) から分離された株 (RaTG13) で、SARS-CoV-2に対してゲノム全体での塩基配列の一致度は96%である。しかしながら、RBDでの一致度はアミノ酸配列レベルで89%であり、ACE2との結合に重要な6アミノ酸のうち5アミノ酸が異なっている。そのため、RaTG13のRBDはヒトACE2との結合親和性が低い¹⁹⁾⁵⁴⁾。一方、マレーセンザンコウ (*Manis javanica*) から分離された株 (GD/P1LやGD/P2S) は、SARS-CoV-2に対してゲノム全体での塩基配列の一致度は92%だが、RBDでの一致度はアミノ酸配列レベルで97%であり、ACE2との結合に重要な6アミノ酸が完全に一致している。

これらの観察結果から、自然発生説では、SARS-CoV-2はコウモリなどを自然宿主とするサーベークウイルスが、センザンコウなどの中間宿主を経てヒトに種間伝播する過程で、GD/P1LやGD/P2Sのような株とRBDにおけるゲノム組換えまたは収斂進化を起こすことで生成されたと推測されている^{52)55)~57)}。中間宿主は不明だが、SARS-CoV-2はネコでは上気道と下気道で増殖して飛沫感染すること、フェレットでは上気道で増殖して飛沫感染すること、ミンクは感受性があるが、イヌは感受性が低く、ブタ、ニワトリ、カモは感受性がないことが示されている⁵⁸⁾。また、マレーキクガシラコウモリ (*R. malayanus*) から、S1サブユニットとS2サブユニットの開裂部位にアミノ酸 (PAA) の挿入がある株 (RmYN02) が分離されている⁵⁹⁾。

一方、人工合成説では、S1サブユニットとS2サブユニットの間のPRRAの挿入が自然界で起こったとは考えにくいというに、PRRAの連続したRはいずれもCGGというまれなコドンでコード

されており制限酵素の切断サイトが含まれていること、またRBDにおけるゲノム組換えまたは収斂進化が自然界で起こったとは考えにくいというに、RBMの両端に制限酵素の切断サイトがあることなどから、SARS-CoV-2は人工的に合成されたと推測されている⁵³⁾。さらに人工合成説では、RaTG13やRmYN02も人工的に合成された可能性が指摘されている。

一般に、RNAウイルスがコードするRNA依存性RNAポリメラーゼ (RdRP) には校正機能がなく、複製エラー率が塩基サイトあたり複製サイクルあたり $10^{-5} \sim 10^{-4}$ と高い。しかしながら、コロナウイルスではRdRPである非構造タンパク質12 (nsp12) とその補因子であるnsp7、nsp8のほかにnsp14がコードされており、そのNTDはエキソヌクレアーゼ (ExoN) 活性を持ち校正機能を担うため、複製エラー率は $9.0 \times 10^{-7} \sim 2.5 \times 10^{-6}$ と低い⁶⁰⁾。しかしながら、細胞内で2本鎖RNA中のアデノシンを脱アミノ化してイノシンに変換するADARや、1本鎖RNA中のシチジンを脱アミノ化してウリジンに変換するAPOBECによる修飾を受け⁶¹⁾、進化速度は塩基サイトあたり年あたり $(5.5-9.9) \times 10^{-4}$ で、校正機能を持たないRNAウイルスの進化速度とあまり変わらない⁶²⁾⁶³⁾。

現在、日本ではレムデシビルとデキサメタゾンがCOVID-19の治療薬として承認されている。レムデシビルは、アデノシンのアナログとしてnsp14存在下でもRNAの新生鎖に取り込まれ、RNA合成の終結や変異導入によってSARS-CoV-2の増殖を抑制すると考えられている⁶⁴⁾。しかしながら、入院患者に対する大規模な臨床試験において、レムデシビルは、死亡率、人工呼吸器装着開始率、入院期間のいずれも減少させていない¹⁸⁾。一方、デキサメタゾンはステロイド系抗炎症薬であり、SARS-CoV-2感染による入院患者の死亡率を、人工呼吸器装着患者で36%、酸素吸入患者で18%低下させる⁶⁵⁾。

SARS-CoV-2では、Sタンパク質の614番目のアミノ酸がDからGに変異 (D614G) した株の頻

度が複数の地域で上昇してきている。G614株はD614株と比較してSタンパク質の3量体でRBDが露出した開状態の分子が増加するため、細胞への感染力が強く、上気道におけるゲノムRNAの量が多く、伝播速度が速まっていると考えられている⁶⁶⁾。しかしながら、抗原性や病原性に変化はなく、むしろRBDがより露出しているため、RBDを主な標的とする中和抗体によって中和されやすい⁶⁷⁾⁶⁸⁾。ただし、RBDに3,804種類の変異を導入して効果を検討した研究においては、自然界で観察されていない多くの変異がACE2への結合を増強しうることが見いだされ、SARS-CoV-2では出現時すでにACE2への結合親和性が最適化されていた可能性が考えられている⁶⁹⁾。

ワクチンは、一般に自然界で中和エピトープに強い負の自然選択が働いているウイルス(ポリオウイルス、狂犬病ウイルスなど)では有効性が高いが、正の自然選択が働いているウイルス(ヒト免疫不全ウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルスなど)では有効性が低いと考えられている⁷⁰⁾。SARS-CoV-2では、現在までに抗原性を変化させる変異に正の自然選択は検出されておらず、ワクチンの有効性は高いと予想されている⁷¹⁾⁷²⁾。

ワクチンの開発において注意すべき抗体依存性増強(ADE)は、特に非中和抗体によりウイルス感染症が増悪する現象であり、感染増強によるADEと免疫増強によるADEが知られている⁷³⁾。感染増強によるADEは、主に単球やマクロファージなどの貪食細胞に感染するウイルスで起こりうる。ウイルス粒子に結合した非中和抗体のFc領域がFcγ受容体を発現している単球やマクロファージに認識され、ウイルス粒子ごとエンドサイトーシスによって取り込まれることで感染効率が上昇する。免疫増強によるADEは、SARS-CoV-2を含む主に呼吸器に感染するウイルスで起こりうる。ウイルス粒子と非中和抗体の免疫複合体が肺に沈着することでサイトカインシグナル伝達経路や補体カスケードが過剰に活性化される。持続的な炎症により気道閉塞が起こり、ARDSが

もたらされることがある。実際、SARS-CoV-2への再感染や再感染時に症状が悪化したケースが報告されている⁷⁴⁾。ADEの発生を防止するためには、非中和抗体を産生させず中和抗体を産生させるワクチンを開発する必要があると考えられる⁷⁵⁾⁷⁶⁾。SARS-CoV-2に対する中和抗体の主な標的はRBDであることから⁶⁸⁾⁷⁷⁾、Sタンパク質の3量体が膜融合前の構造で開状態の分子を含む抗原を用いたワクチンの開発が望まれる。

[文献]

- 1) Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506, doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5 (2020).
- 2) World Health Organization. Coronavirus disease 2019, 取得日2020年10月28日 <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>> (2020).
- 3) Gorbalenya, A. E. *et al.* The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* **5**, 536–544, doi:10.1038/s41564-020-0695-z (2020).
- 4) Lu, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* **395**, 565–574, doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8 (2020).
- 5) Ke, Z. *et al.* Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature* doi:10.1038/s41586-020-2665-2 (2020).
- 6) Zhu, N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* **382**, 727–733, doi:10.1056/NEJMoa2001017 (2020).
- 7) Global Initiative on Sharing All Influenza Data. Next hCoV-19 App, 取得日2020年10月28日 <<https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app/>> (2020).
- 8) Suzuki, Y. Methods for making multiple alignment of genomic sequences for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Meta Gene* **26**, 100785, doi:10.1016/j.mgene.2020.100785 (2020).
- 9) Suzuki, Y. *et al.* Methods for reducing the number of sequences in molecular evolutionary analyses. *Meta Gene* **23**, 100629, doi:10.1016/j.mgene.2019.100629 (2020).
- 10) Finkel, Y. *et al.* The coding capacity of SARS-CoV-2. *Nature* doi:10.1038/s41586-020-2739-1 (2020).
- 11) Watanabe, Y. *et al.* Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science* **369**, 330–333, doi:10.1126/science.abb9983 (2020).
- 12) Wu, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* **579**, 265–269, doi:10.1038/s41586-020-2008-3 (2020).
- 13) Zhou, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273, doi:10.1038/s41586-020-2012-7 (2020).
- 14) Turonova, B. *et al.* In situ structural analysis of SARS-

- CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. *Science* **370**, 203–208, doi:10.1126/science.abd5223 (2020).
- 15) Hoffmann, M. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* **181**, 271–280, doi:10.1016/j.cell.2020.02.052 (2020).
 - 16) Hoffmann, M. *et al.* Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature* **585**, 588–590, doi:10.1038/s41586-020-2575-3 (2020).
 - 17) Maisonnasse, P. *et al.* Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature* **585**, 584–587, doi:10.1038/s41586-020-2558-4 (2020).
 - 18) WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19-interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020.10.15.20209817, doi:10.1101/2020.10.15.20209817 (2020).
 - 19) Lan, J. *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* **581**, 215–220, doi:10.1038/s41586-020-2180-5 (2020).
 - 20) Wrapp, D. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* **367**, 1260–1263, doi:10.1126/science.abb2507 (2020).
 - 21) Yan, R. *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* **367**, 1444–1448, doi:10.1126/science.abb2762 (2020).
 - 22) Awasthi, M. *et al.* The sialoside-binding pocket of SARS-CoV-2 spike glycoprotein structurally resembles MERS-CoV. *Viruses* **12**, E909, doi:10.3390/v12090909 (2020).
 - 23) Cantuti-Castelvetri, L. *et al.* Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. *bioRxiv* 2020.06.07.137802, doi:10.1101/2020.06.07.137802 (2020).
 - 24) Daly, J. L. *et al.* Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv* 2020.06.05.134114, doi:10.1101/2020.06.05.134114 (2020).
 - 25) Suzuki, Y. Ancient positive selection on CD155 as a possible cause for susceptibility to poliovirus infection in simians. *Gene* **373**, 16–22, doi:10.1016/j.gene.2005.12.016 (2006).
 - 26) Guix, S. *et al.* Norwalk virus RNA is infectious in mammalian cells. *J. Virol.* **81**, 12238–12248, doi:10.1128/JVI.01489-07 (2007).
 - 27) van Doremalen, N. *et al.* Host species restriction of Middle East respiratory syndrome coronavirus through its receptor, dipeptidyl peptidase 4. *J. Virol.* **88**, 9220–9232, doi:10.1128/JVI.00676-14 (2014).
 - 28) Suzuki, Y. Predicting receptor functionality of signaling lymphocyte activation molecule for measles virus hemagglutinin from docking simulation. *Microbiol. Immunol.* **61**, 185–189, doi:10.1111/1348-0421.12484 (2017).
 - 29) Xu, F. *et al.* Computational analysis of the interaction energies between amino acid residues of the measles virus hemagglutinin and its receptors. *Viruses* **10**, 236, doi:10.3390/v10050236 (2018).
 - 30) Oran, D. P. *et al.* Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann. Intern. Med.* M20-3012, doi:10.7326/M20-3012 (2020).
 - 31) Pollan, M. *et al.* Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* **396**, 535–544, doi:10.1016/S0140-6736(20)31483-5 (2020).
 - 32) Ward, H. *et al.* Antibody prevalence for SARS-CoV-2 following the peak of the pandemic in England: REACT2 study in 100,000 adults. *medRxiv* 2020.08.12.20173690v2, doi:10.1101/2020.08.12.20173690v2 (2020).
 - 33) Lauer, S. A. *et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* **172**, 577–582, doi:10.7326/M20-0504 (2020).
 - 34) Davis, N. G. *et al.* Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat. Med.* **26**, 1205–1211, doi:10.1038/s41591-020-0962-9 (2020).
 - 35) Bunyavanich, S. *et al.* Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* **323**, 2427–2429, doi:10.1001/jama.2020.8707 (2020).
 - 36) Varga, Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* **395**, 1417–1418, doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5 (2020).
 - 37) Gupta, A. *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* **26**, 1017–1032, doi:10.1038/s41591-020-0968-3 (2020).
 - 38) Murchu, E. O. *et al.* Immune response following infection with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: a rapid review. *Rev. Med. Virol.* **e2162**, doi:10.1002/rmv.2162 (2020).
 - 39) Mallapaty, S. The coronavirus is most deadly if you are old and male. *Nature* **585**, 16–17, doi:10.1038/d41586-020-02483-2 (2020).
 - 40) Perez-Saez, J. *et al.* Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *Lancet Infect. Dis.* doi:10.1016/S1473-3099(20)30584-3 (2020).
 - 41) Pastor-Barriuso, R. *et al.* SARS-CoV-2 infection fatality risk in a nationwide seroepidemiological study. *medRxiv* 2020.08.06.20169722, doi:10.1101/2020.08.06.20169722 (2020).
 - 42) Meyerowitz, E. A. *et al.* Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Ann. Intern. Med.* M20-5008, doi:10.7326/M20-5008 (2020).
 - 43) Zhang, R. *et al.* Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **117**, 14857–14863, doi:10.1073/pnas.2009637117 (2020).
 - 44) Endo, A. *et al.* Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. *Wellcome Open Res.* **5**, 67, doi:10.12688/wellcomeopenres.15842.3 (2020).
 - 45) Leclerc, Q. J. *et al.* What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res.* **5**, 83, doi:10.12688/wellcomeopenres.15889.2 (2020).
 - 46) Yeo, C. *et al.* Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **5**, 335–337, doi:10.1016/S2468-1253(20)30048-0 (2020).
 - 47) Netz, R. R. *et al.* Physics of virus transmission by speaking droplets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **117**,

- 25209–25211, doi:10.1073/pnas.2011889117 (2020).
- 48) Netz, R. R. Mechanisms of airborne infection via evaporating and sedimenting droplets produced by speaking. *J. Phys. Chem. B* **124**, 7093–7101, doi:10.1021/acs.jpcc.0c05229 (2020).
- 49) van Doremalen, N. *et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1564–1567, doi:10.1056/NEJMc2004973 (2020).
- 50) Chin, A. W. H. *et al.* Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* **1**, e10, doi:10.1016/S2666-5247(20)30003-3 (2020).
- 51) Wu, Y. *et al.* Effects of temperature and humidity on the daily new cases and new deaths of COVID-19 in 166 countries. *Sci. Total Environ.* **729**, 139051, doi:10.1016/j.scitotenv.2020.139051 (2020).
- 52) Andersen, K. G. *et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* **26**, 450–452, doi:10.1038/s41591-020-0820-9 (2020).
- 53) Yan, L.-M. *et al.* Unusual features of the SARS-CoV-2 genome suggesting sophisticated laboratory modification rather than natural evolution and delineation of its probable synthetic route. *zenodo* 4028830, doi:10.5281/zenodo.4028830 (2020).
- 54) Shang, J. *et al.* Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* **581**, 221–224, doi:10.1038/s41586-020-2179-y (2020).
- 55) Forster, P. *et al.* Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **117**, 9241–9243, doi:10.1073/pnas.2004999117 (2020).
- 56) Lam, T. T.-Y. *et al.* Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* **583**, 282–285, doi:10.1038/s41586-020-2169-0 (2020).
- 57) Liu, P. *et al.* Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)? *PLoS Pathog.* **16**, e1008421, doi:10.1371/journal.ppat.1008421 (2020).
- 58) Shi, J. *et al.* Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* **368**, 1016–1020, doi:10.1126/science.abb7015 (2020).
- 59) Zhou, H. *et al.* A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. *Curr. Biol.* **30**, 2196–2203, doi:10.1016/j.cub.2020.05.023 (2020).
- 60) Eckerle, L. D. *et al.* Infidelity of SARS-CoV nsp14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing. *PLoS Pathog.* **6**, e1000896, doi:10.1371/journal.ppat.1000896 (2020).
- 61) Di Giorgio, S. *et al.* Evidence for host-dependent RNA editing in the transcriptome of SARS-CoV-2. *Sci. Adv.* **6**, eabb5813, doi:10.1126/sciadv.abb5813 (2020).
- 62) Boni, M. F. *et al.* Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat. Microbiol.* 10.1038/s41564-020-0771-4 (2020).
- 63) Nie, Q. *et al.* Phylogenetic and phylodynamic analysis of SARS-CoV-2. *Virus Res.* **287**, 198098, doi:10.1016/j.virusres.2020.198098 (2020).
- 64) Wang, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* **30**, 269–271, doi:10.1038/s41422-020-0282-0 (2020).
- 65) The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N. Engl. J. Med.* NEJMoa2021436, doi:10.1056/NEJMoa2021436 (2020).
- 66) Mansbach, R. A. *et al.* The SARS-CoV-2 spike variant D614G favors an open conformational state. *bioRxiv* 2020.07.26.219741, doi:10.1101/2020.07.26.219741 (2020).
- 67) Korber, B. *et al.* Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* **182**, 812–827, doi:10.1016/j.cell.2020.06.043 (2020).
- 68) Weissman, D. *et al.* D614G spike mutation increases SARS-CoV-2 susceptibility to neutralization. *medRxiv* 2020.07.22.20159905, doi:10.1101/2020.07.22.20159905 (2020).
- 69) Starr, T. N. *et al.* Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. *Cell* **182**, 1295–1310, doi:10.1016/j.cell.2020.08.012 (2020).
- 70) Suzuki, Y. Negative selection on neutralization epitopes of poliovirus surface proteins: implications for prediction of candidate epitopes for immunization. *Gene* **328**, 127–133, doi:10.1016/j.gene.2003.11.020 (2004).
- 71) Dearlove, B. *et al.* A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **117**, 23652–23662, doi:10.1073/pnas.2008281117 (2020).
- 72) Rausch, J. W. *et al.* Low genetic diversity may be an Achilles heel of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **117**, 24614–24616, doi:10.1073/pnas.2017726117 (2020).
- 73) Lee, W. S. *et al.* Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat. Microbiol.* **5**, 1185–1191, doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5 (2020).
- 74) Tillett, R. L. *et al.* Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect. Dis.* doi:10.1016/S1473-3099(20)30764-7 (2020).
- 75) Hsieh, C.-L. *et al.* Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes. *Science* **369**, 1501–1505, doi:10.1126/science.abd0826 (2020).
- 76) Lv, Z. *et al.* Structural basis for neutralization of SARS-CoV-2 and SARS-CoV by a potent therapeutic antibody. *Science* **369**, 1505–1509, doi:10.1126/science.abc5881 (2020).
- 77) Callaway, E. Making sense of coronavirus mutations. *Nature* **585**, 174–177, doi:10.1038/d41586-020-02544-6 (2020).



鈴木 善幸 Yoshiyuki Suzuki

名古屋市立大学 大学院理学研究科 教授

1995年、秋田大学医学部医学科卒業。1999年、秋田大学大学院医学研究科修了。博士(医学)・博士(理学)。日本学術振興会特別研究員(PD)、ペンシルバニア州立大学研究員・客員研究員、国立遺伝学研究所生命情報・DBJ研究センター助教を経て、2010年より現職。専門分野は、分子進化学。2016年、日本進化学会研究奨励賞・日本遺伝学会奨励賞を受賞。主な著書に、突然変異主導進化論(共訳、丸善出版、2019)がある。