

ウイルス学的には、ニドウイルス目コロナウイルス科オルトコロナウイルス亜科ベータコロナウイルス属に分類される。近傍のコロナウイルスを確認すると、風邪コロナウイルスの一部であるHCoV-229EとHCoV-NL63はアルファコロナウイルス属分類され、別の風邪コロナウイルスのHCoV-HKU1とHCoV-OC43はベータコロナウイルス属エンベコウイルス亜属に分類され、**SARS-CoVとSARS-CoV-2はベータコロナウイルス属サルベコウイルス亜属**に分類される。ちなみにMERS-CoVはベータコロナウイルス属メルベコウイルス亜属でSARSとは亜属が異なる。

新形コロナは名称通りゲノム特徴からも**SARS-CoVに近い[ウイルスゲノム知識が重要]**。※参考までに属がどのくらい分類上離れているかはネコ科ネコ属（イエネコに近縁な種からなる属）とネコ科ヒョウ属のトラ、ライオンくらい離れている。

SARS-CoV-2は宿主細胞に寄生して自分の複製を作成させる。そのウイルスゲノムには宿主の免疫システムを抑制する機能や分解されることを防ぐ機能を備えており、自然免疫を騙してその間に増殖する。潜伏期間にウイルスが増殖することによって遅れて獲得免疫が、また自然免疫も起こるために炎症反応などが誘発され最悪免疫が暴走する危険性がある。ウイルスの免疫システム抑制によって**感染初期に風邪などの症状が出にくくなり無自覚に感染を広げたり安静や養生を怠ったりすることとなる。**[免疫システム知識が重要] さらにSタンパクが糖鎖に覆われていて「羊の皮を被ったオオカミ」のごとく免疫システムをいろいろ騙そうとしている（意識してではなく環境に適応進化した）。

SARS-CoV-2が感染する場所（向性）である受容体ACE2は気管・肺胞のみならず腸管、腎臓、胆嚢、心筋、咽頭、眼、脳、繊毛細胞などほぼ全身に散在するため肺炎だけでは無く全身への感染症状※注1が起こりうる。直接のみならず間接的に血管や神経にも症状が及ぶ。[ウイルス感染・増殖プロセス知識が重要]※インフルエンザヒト型受容体は主に上気道に、トリ型受容体は下気道に分布しており異なる

※注1：「新型コロナウイルスの症状の多様性とウイルスの受容体の関係」：東京都医学総合研究所

新型コロナウイルスに対する抗体はSARS-CoV-2の表面だけでは無くウイルス内部等のタンパク質分子構造のごく一部分（抗原決定基：エピトープ：epitope）にも対応するものなので、①役に立つ抗体、②役に立たない抗体、③悪さをする抗体のどれになるかはわからない（※抗体の種類数は非常に多い）。mRNAワクチン接種により細胞性免疫と液性免疫が期待できるが、同じワクチン接種でも個人の自然免疫や獲得免疫によっては**ワクチン効果による免疫力は大幅に変わってくる**と理解すべきである（効く人もいれば効かない人もいるという話）。

ウイルス変異によって感染力と毒性が変化する可能性があり、抗体が合わなくなる可能性はあるが、そもそも抗体の種類は多くあるので抗体が無くなるとか免疫系が変質するという心配は無い。変異における既存抗体への影響度は非常に難しい。②が増えるのは危険性が高く、③は最悪となる。[mRNAワクチンの仕組み知識が重要][抗体の仕組み知識が重要]

期待する治療薬には大きく2種類考えられ、1つは細胞に感染してウイルスが増殖するプロセス（機序）のどこかを**阻害（邪魔）する薬**、もう1つが過剰な免疫や炎症を抑える薬が期待される。[ウイルス感染・増殖プロセス知識が重要]

対応策としては、(i)**ウイルスを体内に入れないようにする** (ii)**それでも入ってくるので免疫力を高めておく**

特に重要な栄養素はしっかりとっておくことが重要である（タンパク質、ビタミン、ミネラル）

その1 ■自然免疫と獲得免疫の違い。獲得免疫には液性免疫（抗体）と細胞性免疫（キラーT細胞）がある

免疫システムの中核は、**自然免疫（非特異的）**と**獲得免疫（特異的）**の2つである。自然免疫とは**NK細胞、樹状細胞、マクロファージ、好中球**などが怪しいやつらを見つけてはかたっぱしから（=非特異的）食べたり殺してくれる免疫システムである。

獲得免疫（=特異的）とは**液性免疫**と**細胞性免疫**の2種類がある。液性免疫では**B細胞（形質細胞）**から作られるたくさんの**抗体**が細菌ウイルス等の抗原にいっぱいくっついて無毒化（中和抗体）したり食細胞に食べられやすくする（オプソニン化）。細胞性免疫では**キラーT細胞（細胞障害性T細胞（CTL））**が感染細胞を殺す。まとめると、液性免疫は病原細菌やウイルス等に、細胞性免疫では感染した細胞に対処することとなる。

細菌ウイルス等や感染細胞を見つけるため（認識）に、自然免疫で活躍する細胞には、なんとなく怪しい奴ら（=非特異的）を感じ取れるセンサーである**TLR（Toll様レセプター）**等の色々な種類のセンサー(※)を細胞表面や細胞内部にいっぱい持っていて、炎症反応や自然免疫・獲得免疫への橋渡しをする。**NK細胞（ナチュラルキラー細胞**でリンパ球から派生）は怪しい細胞が後で説明する**MHCクラスI**という名札を持っていないと「この細胞は自分ではない」と判断して攻撃する。獲得免疫では**MHCクラスII**に外来由来の**抗原ペプチド**（アミノ酸10~20個からなるタンパク質断片）が提示されていると「外来由来の細菌ウイルス等（=特異的）に感染している」と判断して**獲得免疫**が攻撃する。自然免疫は非特異的で、獲得免疫は特異的に、という違いがある。宿主体内に病原細菌ウイルス等が入るとまず最初に自然免疫が、遅れて獲得免疫が対応することとなる。

※備忘：微生物に特有の病原体関連分子パターン（PAMP）

その2 ■MHCクラスIとMHCクラスIIによる自己非自己認識

MHCは「主要組織適合性複合体」の略語だが、**MHC**は覚えておかないといけない重要な分子である。**MHCクラスI**は赤血球を除くすべての有核細胞の表面にある分子であり、イラスト等では細胞に1つの**MHC**が便宜上描かれているが1つではなくたくさん生えている。自分自身であることを証明する名札のようなもので宿主の**DNA**情報を組み合わせて作っているため自分かどうか判断できる（自分と同じ**DNA**はない≠自分と同じ**MHC**も存在しない）。さらに重要なことに**MHC**には**抗原提示機能**があり細胞内にあるタンパク質を細かく砕いたペプチドを細胞外に提示している。もし細胞が感染していると自分以外の外来由来のタンパク質ペプチドが提示されていたり、そもそも**MHC**が無くなっている場合がある。

自然免疫の**NK細胞**は「**MHCクラスI**があるかどうか」をチェックしていて**MHC**が無かったり**MHC**が不良だと感染細胞として殺す（前述）。

もうひとつの**MHCクラスII**は獲得免疫理解にはさら重要である。この**MHCクラスII**には抗原提示機能があり、細菌ウイルスなどを食べる細胞である樹状細胞やマクロファージ、取り込む**B細胞**が持っている。これら細胞のことを**抗原提示細胞（APC）**と言って**MHCクラスI**と**II**の両方をたくさん持っている免疫細胞である。抗原提示細胞以外の普通の有核細胞は**MHCクラスI**のみを持っている。抗原提示細胞は捕食した細菌ウイルス等をバラバラに分解し**抗原ペプチド**として外部に「こんなの食べました！」と提示する。これら抗原提示細胞の**MHCクラスI**や**II**に提示された抗原ペプチドにぴたっとくっついて抗原提示を受ける（=刺激を受ける）のが**T細胞**（詳しくは後述。ヘルパーT細胞とキラーT細胞）である。抗原提示は「あぶないやつがきた！相手となる免疫細胞はクローンして増えろ！そして攻撃しろ！」という**サイトカイン**（低分子のタンパク質で細胞間の情報伝達に使う）をお互い出すための切っ掛けとなる。

その3 ■ありとあらゆる抗原に対応するため無数のT細胞とB細胞（抗体）があらかじめ用意（多様性）されている驚愕の事実

生まれながらにして1個の（リンパ球である）**T細胞**や**B細胞**はくっつく相手（抗原の一部）が1つに決まっている。T細胞やB細胞は1種類の専用**レセプター**だけ（それはもうたくさん）持っていて（それぞれ**TCR**、**BCR**と呼ぶ）特異的な対象にしか反応しない（くっつかない）。そのためどのような細菌やウイルスであっても免疫対応できるように、可能性のあるすべてのレセプター種類が用意されている（最低でも10の6乗で100万種類以上、諸説あり200万や1億~3億）。何にでもくっつく万能なレセプターを持った細胞があるのではなく**特異的**に反応する100万種類以上のT細胞やB細胞がリンパ節：リンパ管：血管の中をぐるぐる回っていて自分が**特異的**にくっつく・つまむ・結合することができる抗原（細菌やウイルス等）と出会う機会を待っている。ここですごく重要なのは、同じ特異的な部分にたまたまくっつく（結合）ことができるT細胞やB細胞や生成された抗体が血管やリンパ管やリンパ節内のどこかにバラバラでいる！ということである。特にリンパ節にはたくさんどまって抗原提示を待っている。つまり100万種類以上のT細胞と100万種類以上のB細胞と100万種類以上の抗体が体内に外来侵入者がいないか常に警らしている。（※すこし難しいが、インフルエンザ専用の抗体とかB型肝炎専用の抗体があるわけではない。それら抗原にくっつくかくっつかないかの違いである）

その4 ■食べて、MHCで抗原提示して、T細胞がレセプターTCRで認識・結合・相互刺激して、サイトカインを受け取って、分化・活性化する

まず最初は、樹状細胞やマクロファージが**非特異**に細菌ウイルス等を食べて分解することで、抗原ペプチドにしてMHCにくっつけて細胞外部から見えるように抗原提示する。このとき**MHCクラスII**として提示するとその相手は**ナイーブヘルパーT細胞（CD4+）**に決まっている。**MHCクラスI**として提示するとその相手は**ナイーブキラーT細胞（CD8+）**に決まっている（注1）。**B細胞**は生まれたときから持っている**IgM抗体**という**BCR**に適合する・くっつく・つまめる（特異的な）抗原（細菌やウイルス）をまずは取り込む（貪食とは言わない）。**B細胞**はその後内部で分解して抗原ペプチドとして**MHCクラスII**を使って細胞外部に抗原提示する。（注2）（注3）

免疫が誤って発動しないように抗原提示プロセスはMHCとTCR（T細胞が持っている**抗原受容体**）との接合だけではなく色々な分子（**共刺激分子**など）によってがっちり握られるようになっている。

B細胞が活性化して**形質細胞**となりたくさんの抗体を出すには抗原提示に加えて活性化した**エフェクターヘルパーT細胞（Th2）**等から出るサイトカイン（IL-4、IL-5、IL-10など）が条件として必要である。

キラーT細胞となるためにはナイーブキラーT細胞が抗原提示を受けてその後**エフェクターヘルパーT細胞（Th1）**から**サイトカイン（INF-γ,IL-2**など）を受け取ってはじめて条件が揃い活性化・分化することになる。

ここで理解のため重要なポイントがある。たとえの話だが免疫細胞には活性化するために内部に3つのスイッチを持っていると考えると理解しやすい。1つは抗原提示スイッチ、1つは共刺激分子などによる強い握りの接続済スイッチ、最後がサイトカイン受取スイッチ。この3つのスイッチがオンにならないと獲得免疫として活性化しない。免疫暴走は怖いのでそれだけ慎重に調和されている。

注1：抗原提示を経験したエフェクターT細胞にもTCRがいっぱいあるので抗原提示を受けるらしい（文献失念）
注2：抗原提示細胞APCであるB細胞にはMHCクラスIとIIとがあり、あまた教科書ではMHCクラスIIによる抗原提示に対してヘルパーT細胞が認識するという説明がある。しかしクラスIで提示された場合にはキラーT細胞が認識することになるはずだが文献が見つからない
注3：ある教科書では、B細胞のMHCクラスIIに対してエフェクターヘルパーT細胞が刺激を受けるという記述もある（注1に関連）
補足：Th0は、IL-12によりTh1へ分化し、IL-4によりTh2へ分化する。Th1とTh2は互いに**免疫調整**をしている。

その5 ■抗原と抗体とエピトープとパラトープを理解することでありとあらゆる抗原に対応できる仕組みがわかる

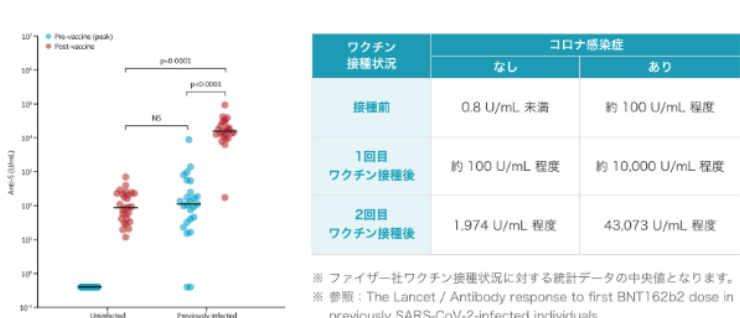
抗原と抗体という概念だけではどのように抗体が抗原をつまむ（認識）ことができるのかが理解しにくい。新型コロナウイルス1つを抗原とすると、ウイルスの表面はいろいろな分子構造があり、色々な部位に多種多様な抗体がくっつくことになる。ここで抗原の特徴のある分子構造＝抗体がつかむことのできる部位の事を**エピトープ（抗原決定基）**と呼ぶ。抗原にはたくさんのエピトープがある。それでは**BCRやTCRといったレセプターや抗体**はどうやってエピトープをつまんでいるのかというと、イメージ的には右手3本の指と左手3本の指あわせて6本の指でつまんでいるイメージである。ということは5本でもつまめるかもしれないし4本でもつまめるかもしれない。このつまむための数本の指のことを**パラトープ**と呼んでいる。1つのウイルスや細菌にはたくさんのエピトープがあり、その1つのエピトープをつまむ・くっつくことのできるパラトープもたくさんあるということになる。1つの抗原に対して1つの抗体が用意されているのではなく、1つの抗原に対しては多くの種類の抗体が認識する（くっつく）ことになる。抗原提示で抗原ペプチドを認識し刺激を受けた免疫細胞だけが活性化して、その他多くの免疫細胞は自分の出番では無いと引き続きリンパ管や血管をめぐることになる。エピトープにパラトープがくっつくのは、電子を共有する共有結合ではなく、弱い結合（水素結合、イオン結合、ファンデルワールス力、疎水結合など）でくっついている。地球外分子がくっついていても、無機化合物がくっついていても、複数の指でつまめるようであれば、1つの抗原に対して多数の異なる抗体がくっつくことができるという仕組みである。

ウイルス等が体内に侵入すると、まず自然免疫の樹状細胞やマクロファージが食べ、リンパ球由来の免疫細胞のT細胞、B細胞に抗原提示して、認識（くっつくこと）できる免疫細胞だけが【①抗原提示を受け、②共刺激分子等で接続し、③サイトカインを受け取る】ことで活性化（分化してクローンをたくさん作り出す）する。現場には**ケモカイン**によって色々な免疫細胞がわらわらと集まり多勢に無勢で細菌やウイルスをなぶり殺すということが体内では日常茶飯事で行われている。

活性化した免疫細胞にはそれぞれ寿命がある。獲得免疫のB細胞やT細胞には記憶細胞という特別な細胞形態があり比較的長い期間次の感染に備えることとなる。

抗体価の個人差について

では、抗体価の個人差はどうして起きるのでしょうか？
ドイツで発表されたロシュ製の検査を用いた研究結果では、ワクチン接種状況（接種後3~4週間経過）とコロナ感染歴の有無によって、以下の結果が報告されています。



自分へのメモ：確か思春期以降胸腺が退化して新たなT細胞が生み出されずにクローンで対応しているという記述があったような。
疑問：まったく刺激を受けない抗体（抗体価）はかなり少なくなるが理論上はゼロになるか？
記憶B細胞が残っていれば抗体クローンは可能はずだが。
関連して免疫力が低下するという一因は免疫系記憶細胞が消失するということか（例として100万種類が50万種類になるとか）

新型コロナウイルスの大きさ：80~220nm 抗体の大きさ10~15nm
小リンパ球(直径6~8μm, 成熟リンパ球)と大リンパ球(直径8~16μm)
ヒトの細胞の平均的な大きさ直径20μm程度、つまり0.02mm

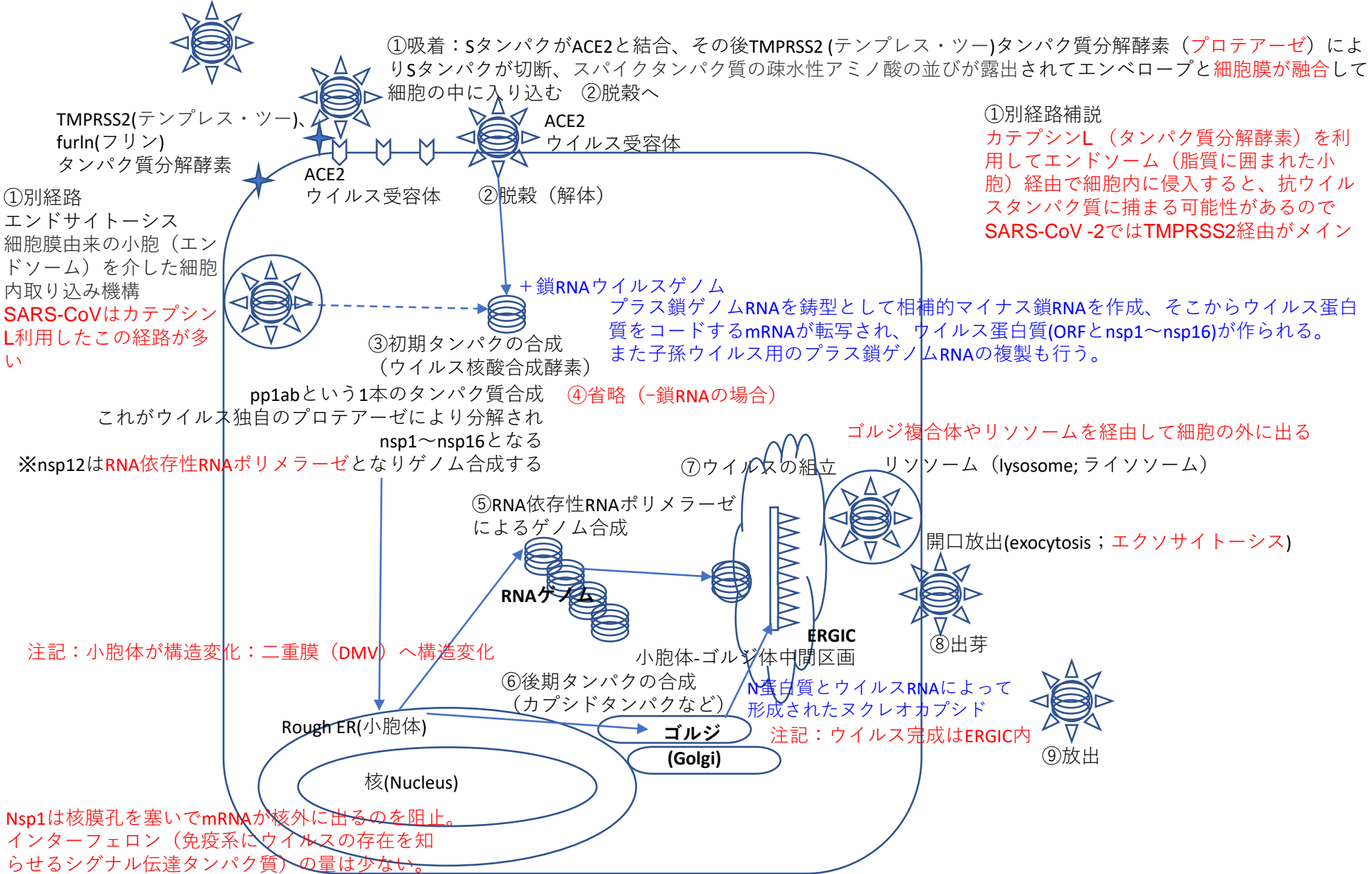
「新型コロナの中和抗体検査って？ 人によって差が出る「抗体価」について」
<https://smartdock.jp/contents/inspection/is008/>
引用：千葉大学医学部付属病院 ニュースリリース (2021年6月3日)

U/mL (ユニット・パー・ミリリットル；濃度の割合)

RNAウイルスの感染と増殖

ACE2: アンジオテンシン転換酵素2
 TMPRSS2: II型膜貫通型セリンプロテアーゼ

+鎖RNAウイルス: mRNAとして機能



Nsp1は核膜孔を塞いでmRNAが核外に出るのを阻止。
 インターフェロン(免疫系にウイルスの存在を知らせるシグナル伝達タンパク質)の量は少ない。

ヒトの病原コロナウイルスとその由来

便宜的分類	ウイルス	発見年	引き起こす疾患	起源宿主*	中間宿主*
風邪 コロナウイルス	HCoV-229E	1966	風邪	コウモリ	ラクダ科
	HCoV-OC43	1967	風邪	げっ歯類	ウシ
	HCoV-NL63	2004	風邪	コウモリ	不明
	HCoV-HKU1	2005	風邪、肺炎	げっ歯類	不明
重症肺炎 コロナウイルス	SARS-CoV	2003	重症急性呼吸器症候群 (SARS)	コウモリ	ハクビシン
	MERS-CoV	2012	中東呼吸器症候群 (MERS)	コウモリ	ヒトコブラクダ
	SARS-CoV-2	2020	COVID-19	コウモリ	センザンコウ?

*それぞれを宿主とするウイルスのゲノム配列の類似性から推定されたものであり、確実に証明されたわけではない。

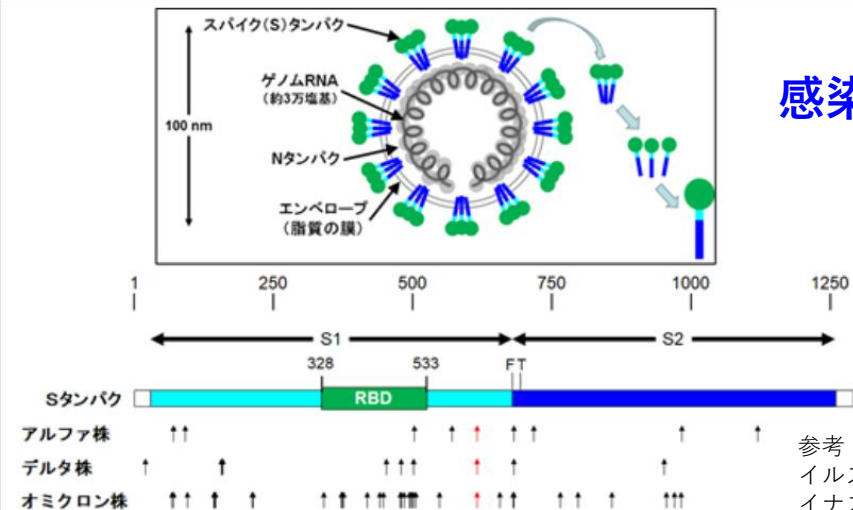
Proc Soc Exp Biol Med. 1966 Jan;121(1):190-3. Proc Natl Acad Sci U S A. 1967 Dec;58(6):2268-73. N Engl J Med. 2003 May 15;348(20):1967-76. Nat Med. 2004 Apr;10(4):368-73. J Virol. 2005 Jan;79(2):884-95. N Engl J Med. 2012 Nov 8;367(19):1814-20. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733. Int J Biol Sci. 2020 Mar 15;16(10):1686-1697.

新型コロナウイルス：どこから来て、どこに向かうのか
増田 道明 獨協医科大学医学部 微生物学講座
https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/7111

図1

SARS-CoV-2のSタンパクの構造模式図と変異株に見られる変異部位

枠内は、SARS-CoV-2の構造模式図。Sタンパクはエンベロープ上で3量体として存在している。Sタンパク単量体はS1とS2から成り、S1には受容体結合部位 (receptor-binding domain; RBD) が存在する。下の図は、Sタンパクを1次元的に表記したもので、フーリン切断部位 (F) とTMPRSS2切断部位 (T) が存在する。VOCのうち、アルファ株、デルタ株およびオミクロン株の変異部位がどこかが矢印 (↑) で示してある。赤い矢印は、3者に共通のD614G変異に相当する。



変異部位に関する図は、<https://covariants.org/shared-mutations> の情報に基づいて作成。

風邪コロナウイルス

「SARS-CoV-2のRBMは、ヒト、ジャコウネズミ、ブタ、フェレット、ネコ、オランウータン、サル (ミドリザル)、コウモリ (キクガシラコウモリ科) のACE2 と結合親和性が高い」
出典1：新型コロナウイルスについてウイルス学的見地から渡辺 登喜子 大阪大学大阪大学微生物病研究所 教授
https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/4560

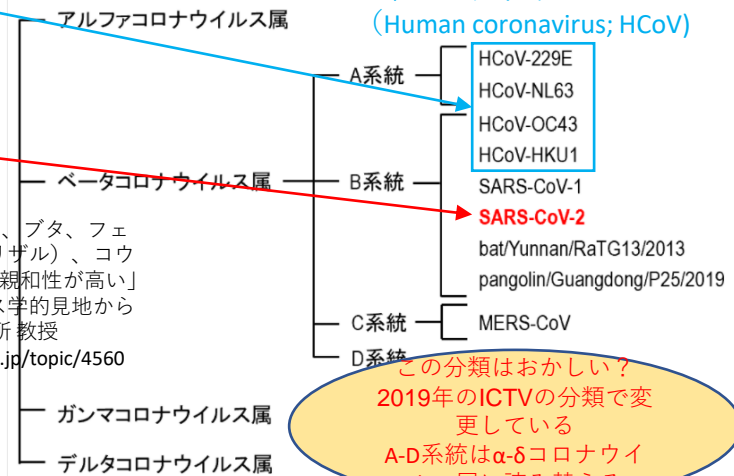
図表2

SARS-CoV-2の分類

SARS-CoV-1、MERS-CoV、SARS-CoV-2はベータコロナウイルス属に分類される。ベータコロナウイルス属は4つの系統 (A, B, C, D系統) に分かれており、SARS-CoV-1とSARS-CoV-2はB系統に属する。2013年に中国の野生のコウモリから分離されたbat/Yunnan/RaTG13/2013、および、2019年にマレーセイザンコウから分離されたウイルスは、SARS-CoV-2と近縁である。

出典 1

ヒトコロナウイルス (Human coronavirus; HCoV)



この分類はおかしい?
2019年のICTVの分類で変更している
A-D系統はα-δコロナウイルス属に読み替える

図表4

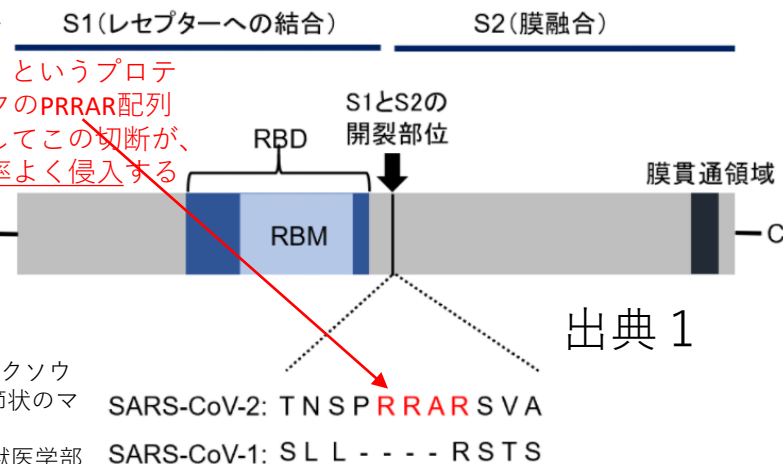
新型コロナウイルスについてウイルス学的見地から渡辺 登喜子 大阪大学大阪大学微生物病研究所 教授
https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/4560

S蛋白質の構造

SARS-CoV-2のS蛋白質には、S1/S2開裂部位に、塩基性アミノ酸が連続した特徴的な配列 (RRAR) が存在し、この配列は「Furin切断サイト」と呼ばれる。この配列は、SARS-CoV-1にはない。

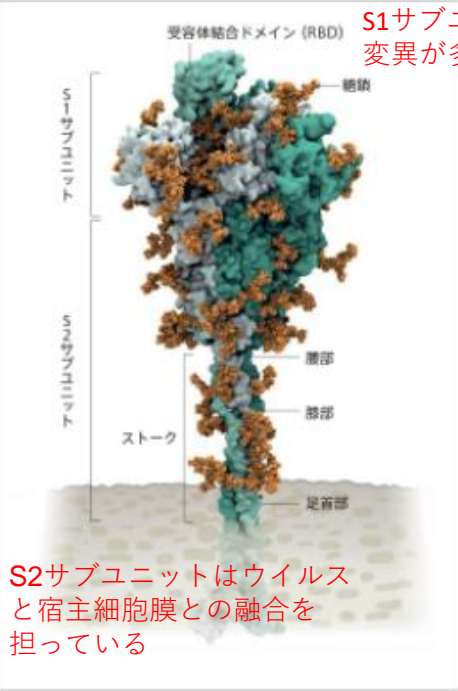
感染力が強いのか弱いのか

宿主細胞の「フリン (furin)」というプロテアーゼがこのスパイクタンパクのRRAR配列を認識して切断すること、そしてこの切断が、ウイルスがヒトの肺細胞に効率よく侵入するために「必須」



出典 1

参考：インフルエンザウイルスはオルソミクソウイルス科 (Orthomyxoviridae) に属する分節状のマイナス鎖RNAを遺伝子とするウイルス
出典1：北海道大学大学院獣医学研究院・獣医学部微生物学教室
石田政博

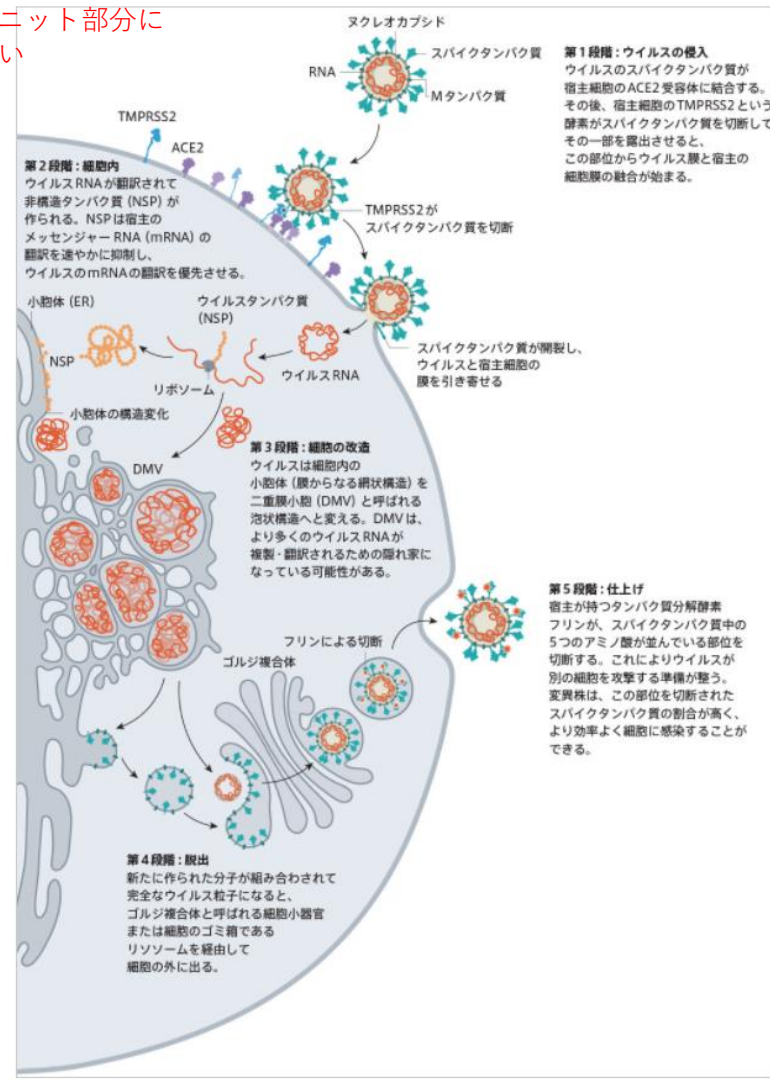


S1サブユニット部分に変異が多い

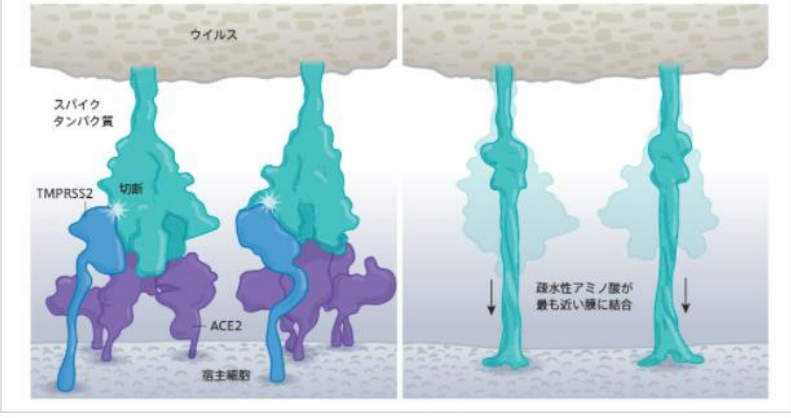
S2サブユニットはウイルスと宿主細胞膜との融合を担っている

糖鎖に覆われたスパイクタンパク質
SARS-CoV-2のスパイクタンパク質は、鎖状につながった糖分子（糖鎖）で覆われることで免疫系の監視を逃れている。スパイクタンパク質のストーク（柄）には3つの関節（腰部、膝部、足首部）があり、スパイクタンパク質に柔軟性を付与している。| 拡大する

SOURCE: STRUCTURAL IMAGE FROM LORENZO CASALINO, UNIV. CALIFORNIA, SAN DIEGO (REF. 1); GRAPHIC: NIK SPENCER/NATURE



新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のライフサイクル
SARS-CoV-2 が細胞内に侵入してから放出されるまでの流れを簡略化して説明する。| 拡大する
SOURCE: HUI (ANN) LIU, UNIV. UTAH (HTTPS://ANIMATIONLAB.UTAH.EDU/COVA); GRAPHIC: NIK SPENCER/NATURE



宿主細胞に侵入するウイルス
タンパク質分解酵素TMPRSS2がSARS-CoV-2のスパイクタンパク質を切断すると、スパイクタンパク質中の疎水性アミノ酸の並びが露出する。これらが一番近くにある膜（宿主細胞膜）に速やかに埋め込まれることで、ウイルスと宿主細胞膜が融合する。| 拡大する

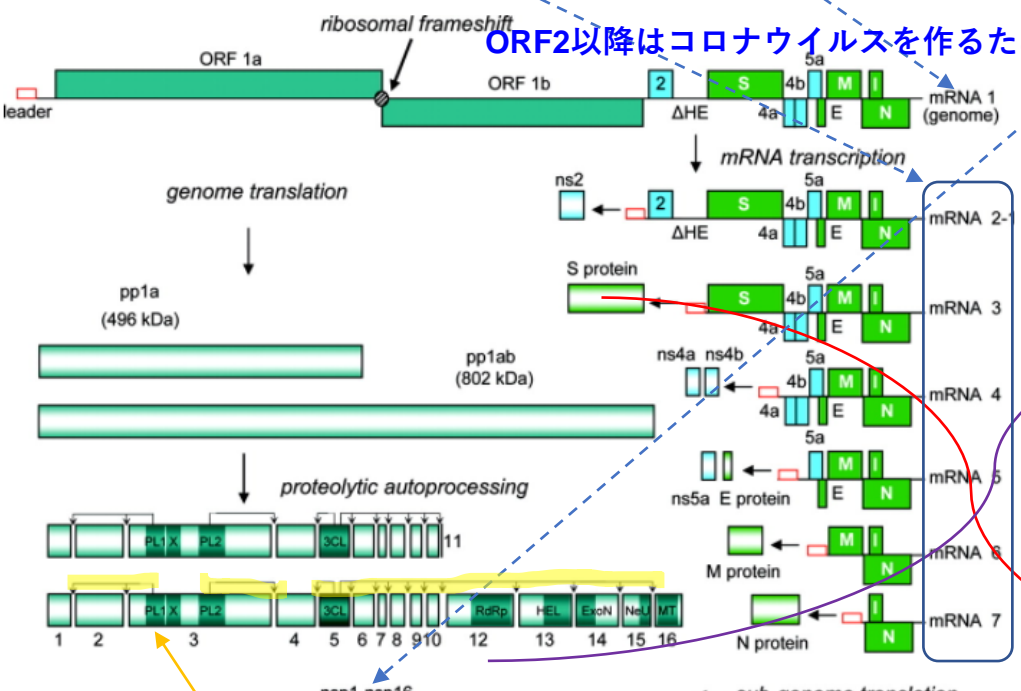
SOURCE: JANET IWASA, UNIV. UTAH (HTTPS://ANIMATIONLAB.UTAH.EDU/COVA); GRAPHIC: NIK SPENCER/NATURE

Nature Japan Nature ダイジェスト Vol. 18 No. 10 Feature 新型コロナウイルスが細胞に侵入する仕組み
https://www.natureasia.com/ja-jp/ndigest/v18/n10/新型コロナウイルスが細胞に侵入する仕組み/109460#fig2

スパイクタンパク質は糖鎖に覆われている
= 「羊の皮を被ったオオカミ」
糖鎖が巻き付いていると「抗原」のエピトープ形状が変化してしまうため、あまり役に立たない抗体ができてしまう可能性がある

コロナウイルスゲノムmRNA1により ①初期タンパクの合成(nsp1~nsp16) と②後期タンパクの合成(mRNA2-1~mRNA7) が行われてコロナウイルス素材と組み立てる酵素が作られる

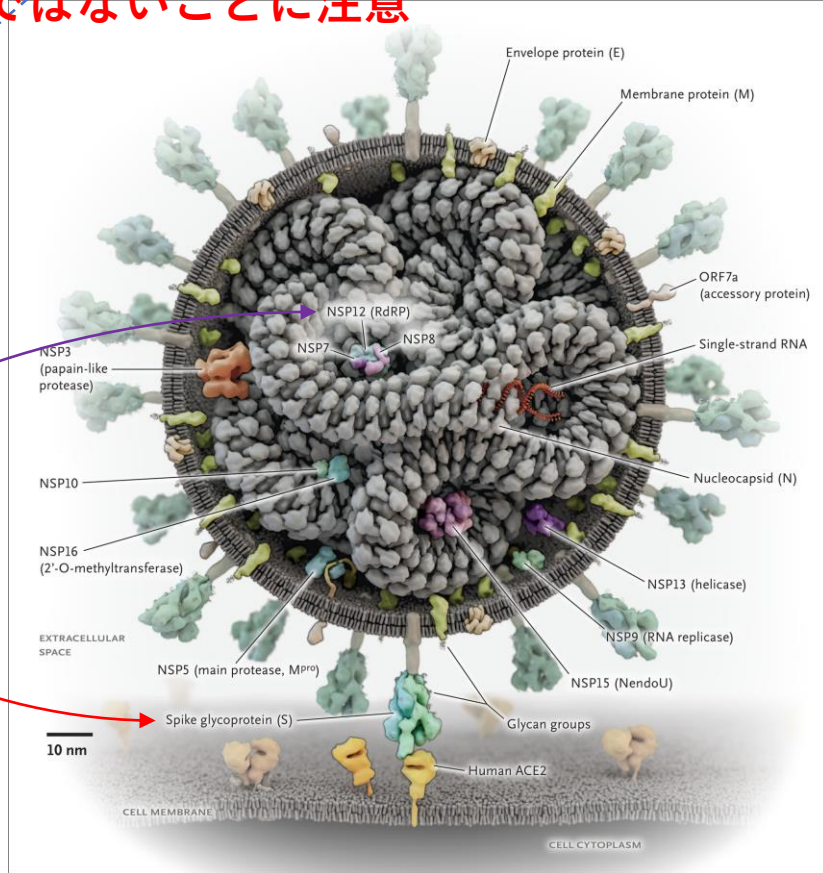
マウスコロナウイルス (MHV-A59) での説明図：cov-2ではないことに注意



ORF1から作られるnsp群とはコロナウイルスを作るための道具

図. 1. MHV-A59ゲノムの構成と発現。MHV-A59ゲノムおよびサブゲノム長のmRNAの構造的関係が示されています。ウイルスORFは、青緑色 (nsp1-nsp16遺伝子)、青色 (ns2, ns4a, ns4b, およびns5a遺伝子)、および緑色 (S, M, E, N, および1構造タンパク質遺伝子) で表されます。ORFは、Coley et al. によって公開されたMHV-A59のゲノム配列によって定義されます。(20)。白抜きの赤いボックスは一般的な59リーダーのシーケンスを表し、黒丸はプログラムされた (-1) フレームシフト要素を表します。ゲノム長およびサブゲノム長のmRNAの翻訳産物が示され、ORF1aおよびORF1b/ポリタンパク質のタンパク質nsp1からnsp16への自己タンパク質分解プロセッシングが示されています。nspタンパク質の確認された推定機能ドメインの数も示されています。NeU、ウリジリ酸特異的エンドリボヌクレアーゼ; PL1、パペイン様プロテアーゼ1; PL2、パペイン様プロテアーゼ2。

<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JVI.01358-06>
A Contemporary View of Coronavirus Transcription
 Authors: Stanley G. Sawicki, Dorothea L. Sawicki



How to Discover Antiviral Drugs Quickly
 List of authors. Jerry M. Parks, Ph.D., and Jeremy C. Smith, Ph.D.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcibr2007042>

ORF : オープンリーディングフレーム
nsp : (non-structural protein)非構造タンパク質

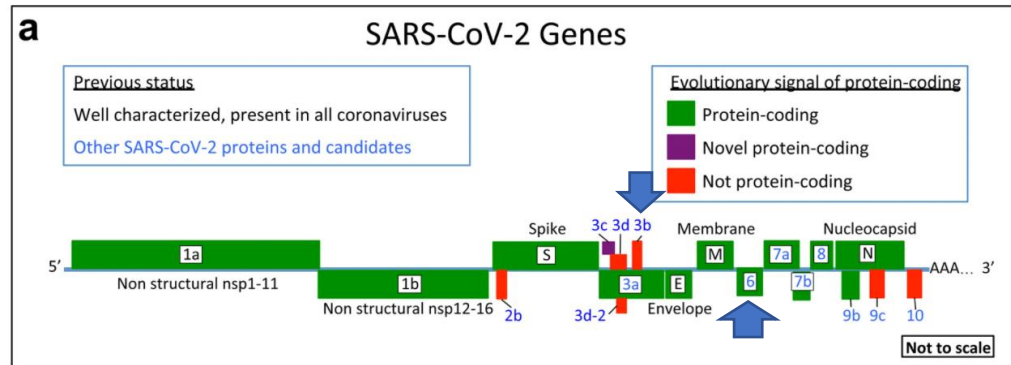
石田政海

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) での説明図

SARS-CoV-2 gene content and COVID-19 mutation impact by comparing 44 Sarbecovirus genomes
<https://www.nature.com/articles/s41467-021-22905-7>

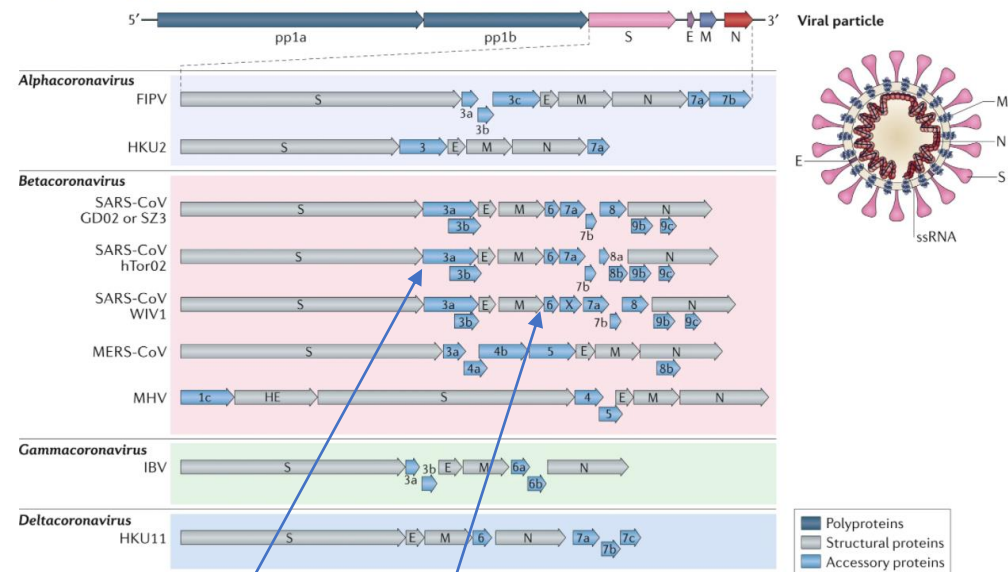
Origin and evolution of pathogenic coronaviruses
<https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>

Fig. 1: Overview.



ORF3bがI型インターフェロン遺伝子の活性化を抑えることで自然免疫である風邪の症状が起こりにくくなりその間にウイルスが増殖する(潜伏期間: エクリプス)。さらにORF6にも強いインターフェロン抑制活性効果が認められる。

Fig. 1: The genomes, genes and proteins of different coronaviruses.



SARS群はORF3b、ORF6を保有している。
インフルエンザとも風邪コロナウイルスとも異なる

科学技術振興機構 (JST)
 日本医療研究開発機構 (AMED)

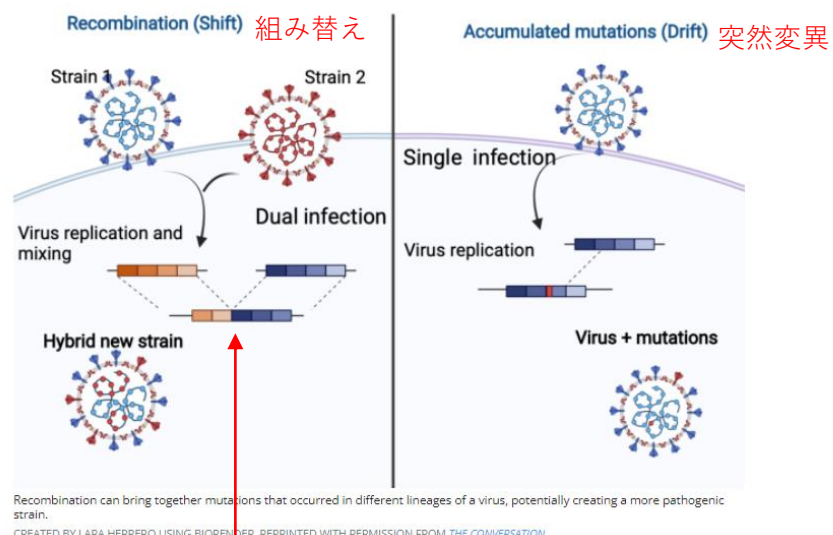
発表者

佐藤佳 (東京大学医科学研究所 附属感染症国際研究センターシステムウイルス学分野 准教授)

発表のポイント

- 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の病徴のひとつとして、インターフェロン応答 (注1) が顕著に抑制されていることが報告されているが、そのメカニズムは不明であった。
- 本研究グループは、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) が持つタンパク質のひとつORF3b (注2) に強いインターフェロン抑制活性効果 (注3) があることを見いだしているが、今回新たにORF6 (注4) にも、強いインターフェロン抑制活性効果があることを見いだした。
- 現在流行中の新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の配列を網羅的に解析した結果、インターフェロン抑制活性を不活性化と見られるORF6の欠損変異体が散発的に出現していることを明らかにした。

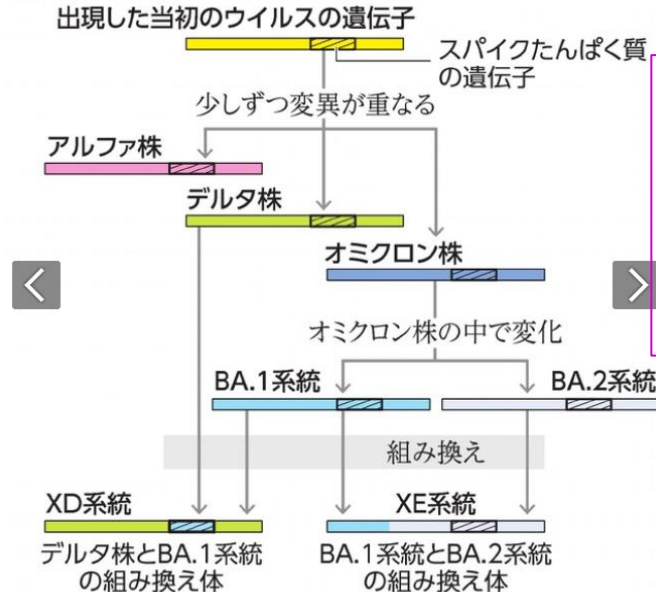
新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の変異株



同じ細胞内で異なるゲノムに感染すると組み替えが起こりうる

朝日新聞デジタル > 【そもそも解説】置き換わり進むBA.2、その特徴は XE... > 写真・図版

新型コロナウイルスの変化のイメージ



BA.4/BA.5系統
XBB(BA.2の亜系統2つの組み換え体)
BQ.1,BQ.1.1(BA.5.3の亜系統)

「SARS-CoV-2の重要な変異株 (オミクロンとその亜系統) 2022年11月版」神戸市立医療センター中央市民病院感染症科 黒田浩一

2.1新しく指定された組換え体

現在、ホライズンスキャンの一部として監視されている3つの組換えシステムがあります :XD,XE,およびXF (図6)。XDとXFはDeltaとBA.1の組換え体です。XEはBA.1およびBA.2組換え体であり、すべてのBA.1またはBA.2配列に存在しない3つの変異、NSP3 C3241TおよびV1069I、およびNSP12C14599Tがあります。XFとXEは、英国のシーケンスサンプルに関連付けられています。XDは主にフランスに関連付けられています。XDには、固有の変異NSP2 :E172Dが含まれています。

図6は、SARS-CoV-2ゲノムの全長(第1層、オレンジ)、ゲノム全体の遺伝子位置(第2層、濃いオレンジ、黄色、オレンジ)を示しています。リファレンスゲノムの色 :4番目ティアデルタ(緑)、第5ティアBA.1(紫)、および第6ティアBA.2(ライラック)。XD,XE,およびXFはティア7から9にあり、関連する参照によって色分けされ、ブレイクポイントとそれらのブレイクポイントの遺伝子位置が注釈として付けられています。右側には、GitHubPangolinの系統リクエスト番号が表示されます。

図6.XD,XE,およびXF -新しく指定された組換えシステム



SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England

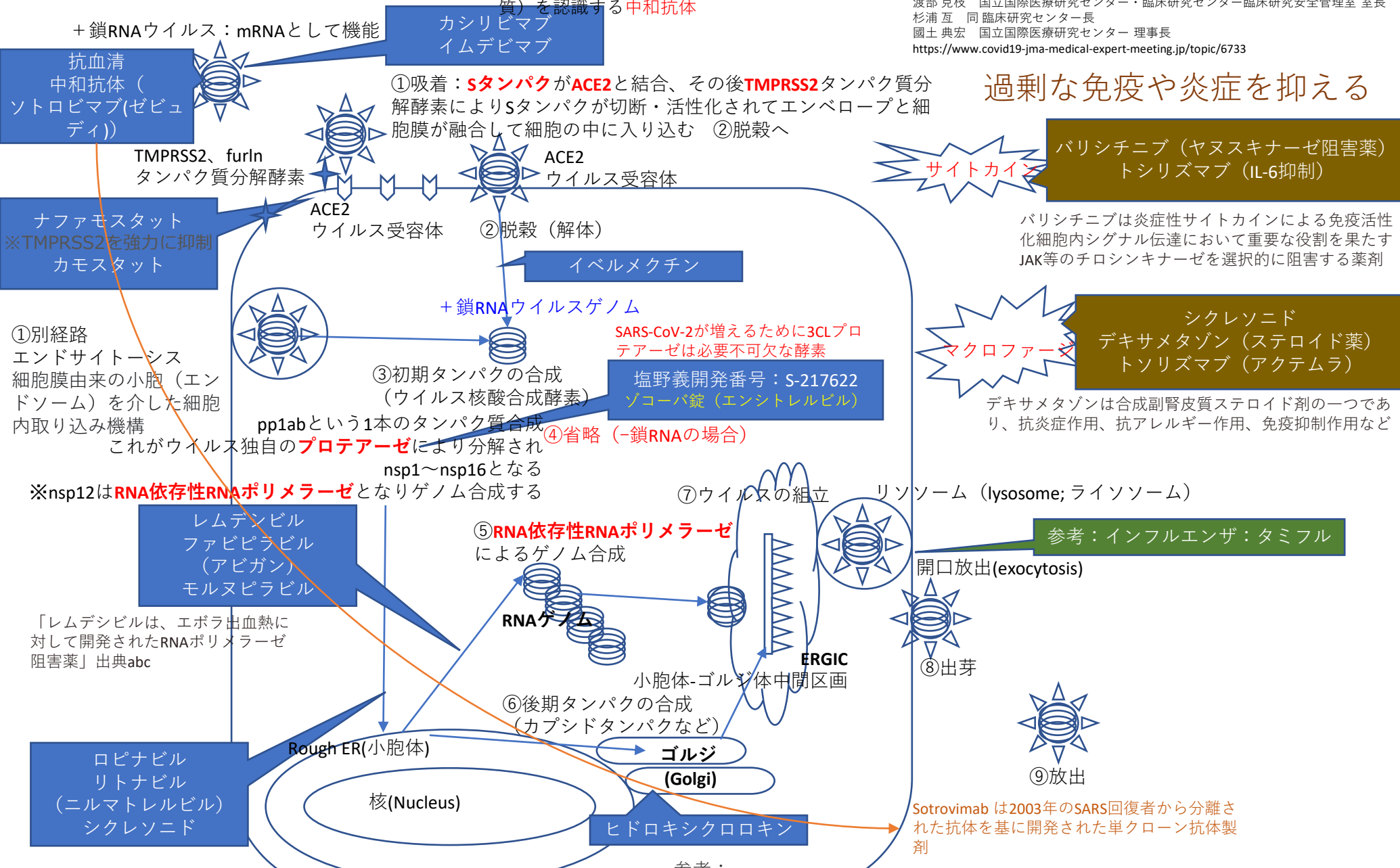
Technical briefing 39
25 March 2022
<https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings>

上記2.1はPDFをGoogle翻訳したもの

抗ウイルス剤（治療薬）の作用点

SARS-CoV-2表面にある突起（スパイクタンパク質）を認識する中和抗体

出典abc
 COVID-19に対する候補薬剤及び開発状況（第3版）
 渡部 克枝 国立国際医療研究センター・臨床研究センター臨床研究安全管理室 室長
 杉浦 互 同臨床研究センター長
 國土 典宏 国立国際医療研究センター 理事長
<https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/6733>



過剰な免疫や炎症を抑える

バリシチニブ (ヤヌスキナーゼ阻害薬) トシリズマブ (IL-6抑制)

バリシチニブは炎症性サイトカインによる免疫活性化細胞内シグナル伝達において重要な役割を果たす JAK等のチロシンキナーゼを選択的に阻害する薬剤

デキサメタゾン (ステロイド薬) トソリズマブ (アクテムラ)

デキサメタゾンは合成副腎皮質ステロイド剤の一つであり、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用など

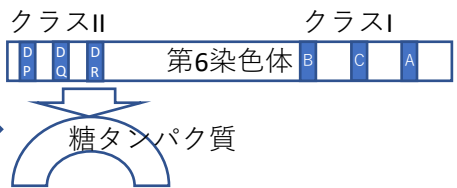
「レムデシビルは、エボラ出血熱に対して開発されたRNAポリメラーゼ阻害薬」出典abc

ACE2：アンジオテンシン転換酵素2
 セリンプロテアーゼTMPRSS2

参考：
 「新型コロナウイルスの謎 最新免疫学からわかった病原体の正体」 p.59 宮坂昌之
 石田政博 製薬協
https://www.jpma.or.jp/information/industrial_policy/infection/02.html

ウイルスに対する免疫概要

CTL：細胞障害性T細胞=キラーT細胞
NK細胞：ナチュラルキラー細胞



感染初期

自然免疫

新型コロナウイルスはORF3bやORF6を持っているため強いインターフェロン抑制活性効果がある
体表面：皮膚や粘膜
体組織内：炎症反応など

数日後

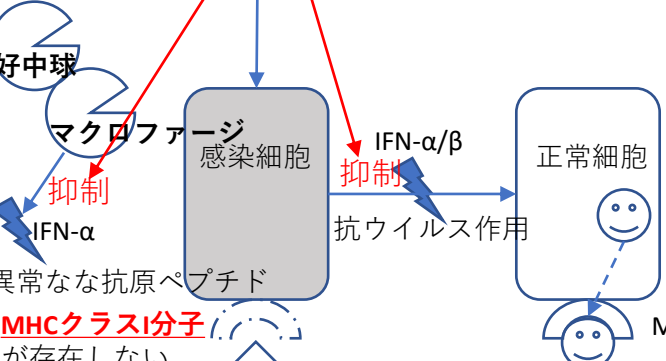
獲得免疫

リンパ球(B細胞・T細胞)が獲得免疫の起点
・獲得免疫を誘導する物質を抗原という
・B細胞・T細胞は抗原レセプターで抗原を認識する
B細胞レセプター(BCR)：膜結合型免疫グロブリン(Ig)
T細胞レセプター(TCR)：T細胞はTCRで①MHC+抗原ペプチド認識 ②MHCが自己

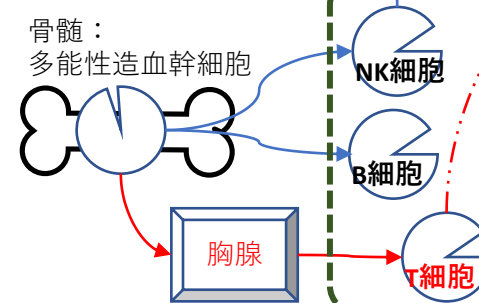
抗原提示細胞(APC)は {MHCクラスII分子+ウイルスペプチド} をヘルパーT細胞に提示して獲得免疫を誘導

細胞性免疫も液性免疫もウイルス抗原であるペプチドによって誘導され、これが現在のmRNAワクチンの仕組み

細胞性免疫



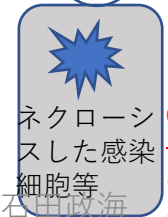
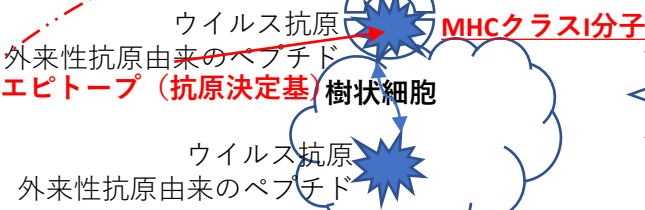
MHCクラスII分子が存在しない = 非自己と認識
アポトーシス (計画的な細胞死)



リンパ系前駆細胞
成熟T細胞は、性の選択●自己のMHCを認識でき、負の選択●自己反応性を持たない

ナイーブキラーT細胞

活性化

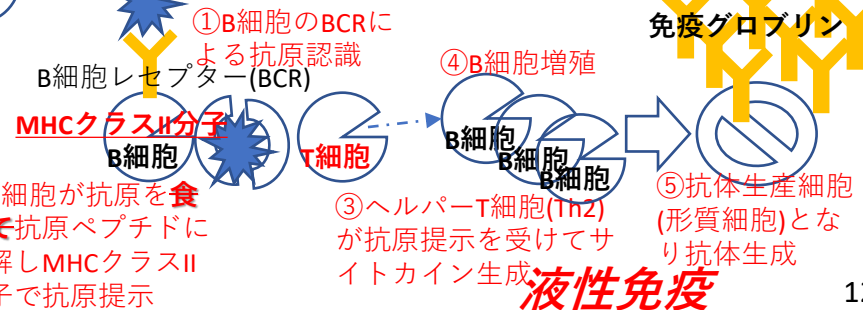


エフェクターキラーT細胞

感染細胞を**特異的**に破壊
⑥オプソニン化、中和、補体の活性化により攻撃

パトープ (抗体にある相補的構造)

B細胞レセプター(BCR)と免疫グロブリンは同じ構造をしている



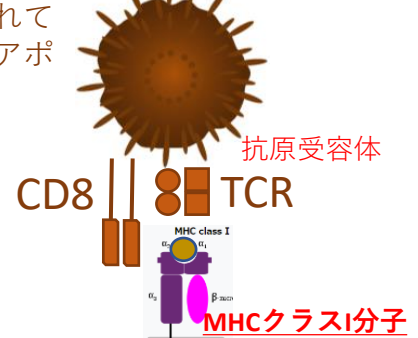
液性免疫

MHC (主要組織適合性複合体) : MHCクラスI, MHCクラスII

MHCクラスIが無かったり、ウイルス由来のペプチドが提示されていたら感染細胞と判断して殺す (アポトーシス)

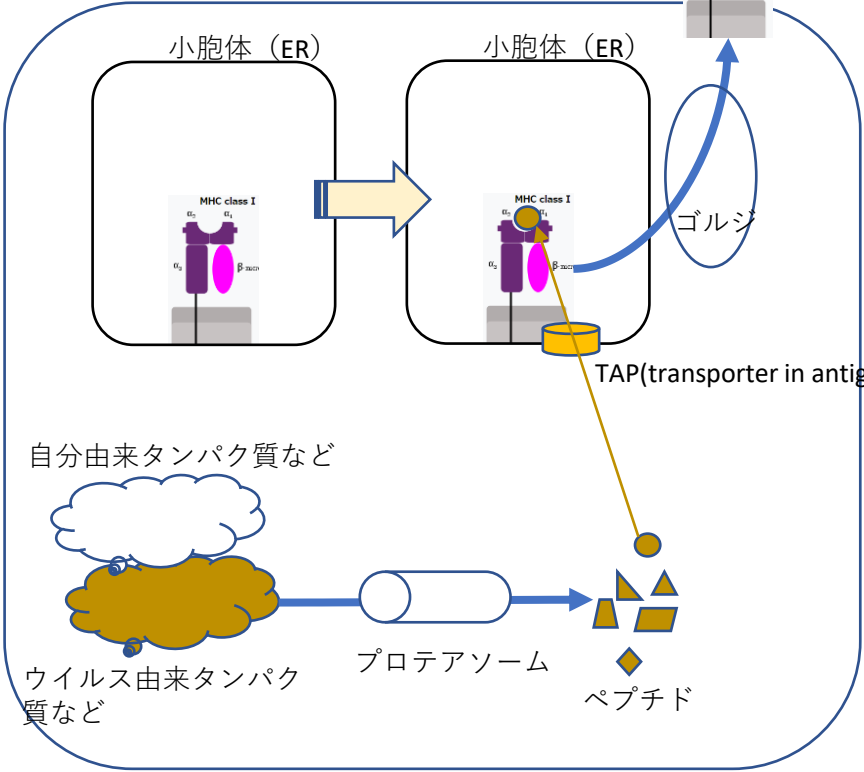
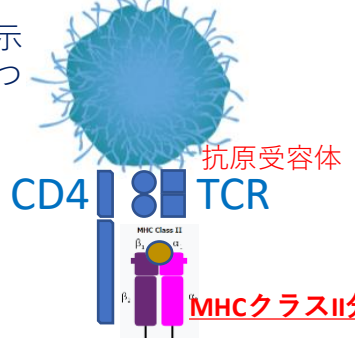
- B細胞受容体 (B cell receptor)
- T細胞受容体 (T cell receptor)
- CDはCluster of Differentiation (Cluster of Designation, Classification Determinant) の略。同一の抗原を認識するモノクローナル抗体のクラスターという意味
- MHC (主要組織適合遺伝子複合体) 役割 ①身分証明
- ②ペプチドの容器 人間の場合はHLA
- 小胞体 (endoplasmic reticulum)

キラーT細胞



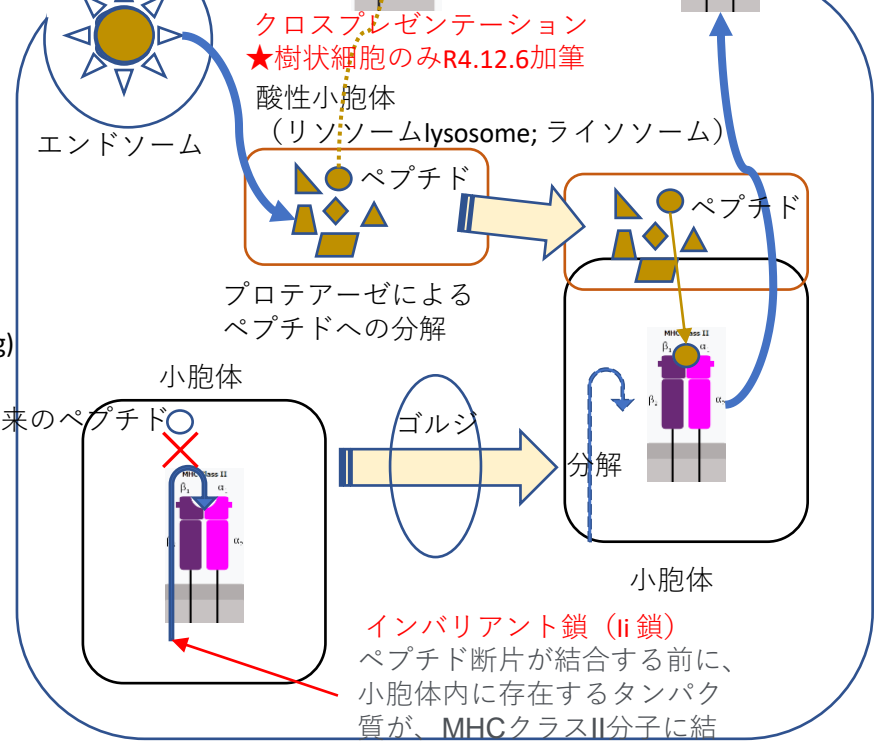
ヘルパーT細胞

MHCクラスIIに外来性抗原ペプチドが提示されていたら、カチッとハマるTCRを持つヘルパーT細胞がくっついて活性化



MHCクラスI分子

外来性抗原 細菌やウイルス など



クロスプレゼンテーション ★樹状細胞のみR4.12.6加筆

酸性小胞体 (リソソームlysosome; ライソソーム)

ペプチド
プロテアーゼによるペプチドへの分解

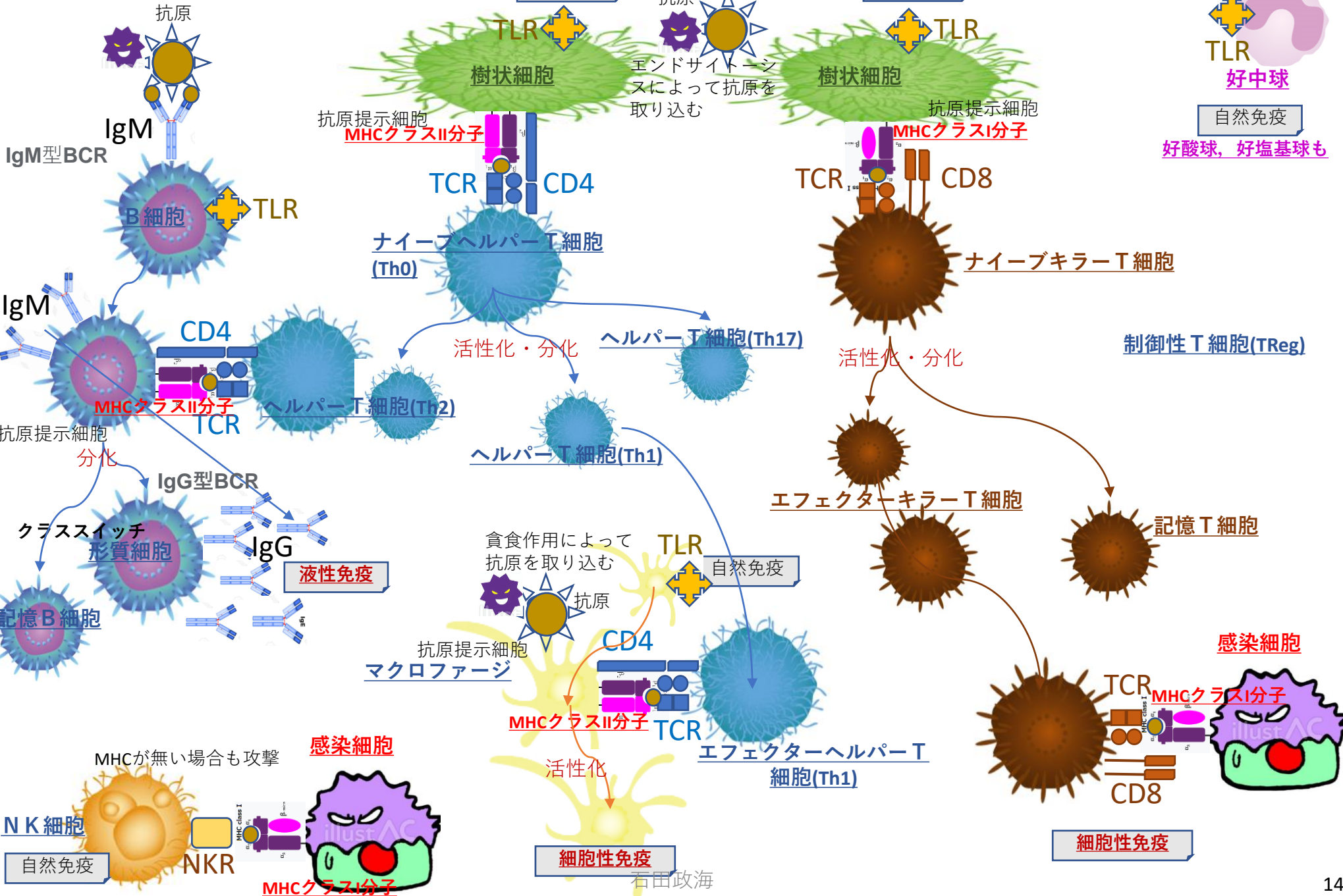
インバリエント鎖 (Ii鎖)
ペプチド断片が結合する前に、小胞体内に存在するタンパク質が、MHCクラスII分子に結合するのを防いでいる。

MHCクラスI分子を細胞表面にたくさん持っている
すべての有核細胞 (赤血球を除く)
CD8 + Tに抗原提示

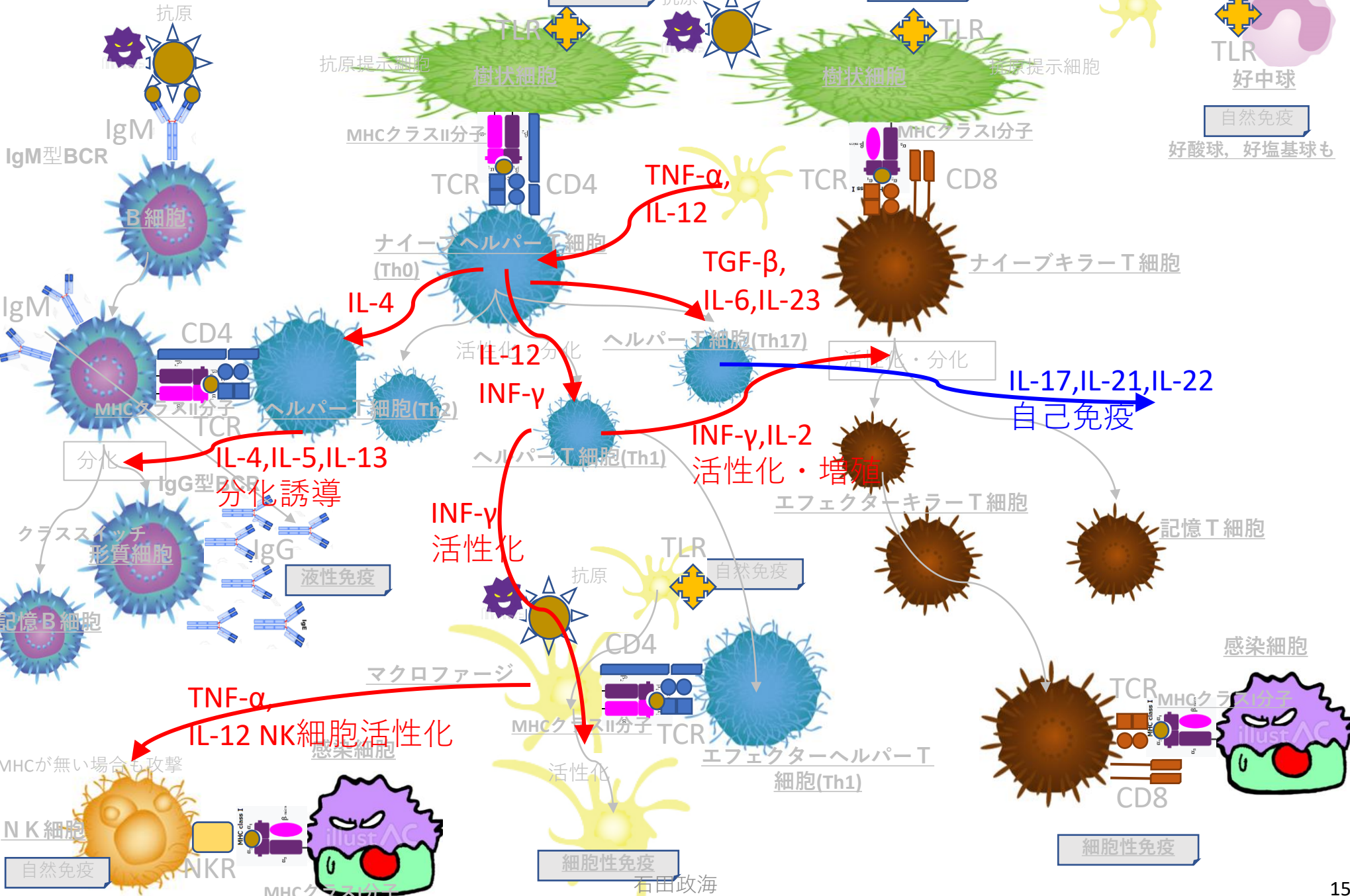
抗原提示細胞 (樹状細胞、マクロファージ、B細胞)
CD4 + Tに抗原提示

MHCクラスI分子とMHCクラスII分子の両方を細胞表面にたくさん持っている

自然免疫と液性免疫と細胞性免疫



サイトカイン (ちょっと覚えられない)



ワクチン（予防薬）

mRNAワクチン：新型コロナウイルス感染を抑える切り札となるか？

飯笹 久（2021年度：島根大学, 学術研究院医学・看護学系, 准教授）

「ウイルスのワクチンには弱毒化ウイルスを用いた生ワクチンと、不活性化ワクチンの2つがある。生ワクチンの場合、毒性が低いで実際のウイルス感染は成立している。したがって中和抗体の産生（液性免疫）と細胞傷害性T細胞の活性化（細胞性免疫）の2つが生じる。つまり、ウイルス感染自体を抑制できる強力な免疫が誘導される。」

「mRNAを脂質ナノ粒子（LNP）で包み、筋肉注射を行う。するとmRNAは筋肉細胞内に入り、細胞質で直ちにタンパク質が作られる。そのタンパク質は、細胞内の酵素でプロセッシングを受け、MHCクラスIに提示される。すると、細胞性免疫が活性化される。また、細胞に発現している完全な形のウイルスタンパク質は、異物である。細胞が死ねば、このタンパク質は抗原提示細胞へと輸送され、細胞内でプロセッシングされた後、MHCクラスIIに提示される。これは、やがて液性免疫の活性化へとつながる。」

「つまり、mRNAワクチンは擬似的なウイルス感染を体内で生じさせ、細胞性免疫、液性免疫の両方を活性化する技術なのだ。もちろん、全てのウイルスタンパク質が発現している生ワクチンと比べると免疫効果は弱い、不活性化ワクチンよりはかなり強いことになる。」

筋肉注射されたワクチンはリンパ管からリンパ節へ向かい樹状細胞に取り込まれ、抗原提示される説有り（「新型コロナワクチン 本当の「真実」」宮坂昌之）

mRNAに関する製造技術詳細が非開示であるためウイルスゲノムのどの部分をワクチンに入れているかわからない。ORF1ab領域にはウイルス固有のポリメラーゼ等が含まれており、nsp領域でもインターフェロン抑制に寄与する部位があるかもしれないのでコロナウイルス表面にあたるSタンパクやEタンパク、Mタンパク等と考えられる。Nタンパクはゲノムを包んでいるタンパクで内部にあるためあまり有効では無いと推察できる。Sタンパクは変異が多い部位であり「感染力」に影響することになる。

□教科書シリーズ 10

- ・「**病気が見える6 免疫・膠原病・感染症**」メディックメディア★
- ・「系統看護学講座 微生物学」医学書院
- ・「系統看護学講座 生化学」医学書院
- ・「系統看護学講座 生物学」医学書院
- ・「**ベーシック薬学教科書シリーズ10 免疫学 第2版**」化学同人★
- ・「**ベーシック薬学教科書シリーズ15 微生物学・感染症学 第2版**」化学同人★
- ・「シリーズ看護の基礎科学 微生物・寄生虫とのかかわり 感染症学」日本看護協会出版会
- ・「**わかる！身につく！病原体・感染・免疫 改訂2版**」南山堂★
- ・「スタンダード微生物学：保健微生物学・感染症学」土肥義胤,宇賀昭二,山本容正
- ・「はじめの一歩のイラスト感染症・微生物学—はじめて学ぶ人のための目で見える教科書」本田武司

□免疫学 33

- ・「基礎免疫学 原著第4版 免疫系の機能とその異常」アパス-リックマン-ピレ
- ・「分子細胞免疫学 原著第5版」Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, 松島綱治,山田幸宏(翻訳)
- ・「抗体と免疫—免疫学入門」グスタフ・ジョセフ・ヴィクター・ノッサー
- ・「免疫生物学 第5版 免疫系の正常と病理」チャールズ・A. ジェンウェ
- ・「免疫生物学 原書第7版」笹月健彦監訳
- ・「図解 免疫学」垣内史堂
- ・「一目でわかる免疫学 第4版」J. H. L. Playfair・B. M. Chain 田中伸幸訳
- ・「免疫学集中マスター」小安 重夫
- ・「免疫学コア講義 改訂3版」熊ノ郷,阪口薫雄,竹田潔,吉田裕樹
- ・「**休み時間の免疫学 第3版**」齋藤紀先★
- ・「免疫学イラストレイテッド」Ivan Roitt,David Male,Jonathan Brostoff,多田富雄(翻訳)
- ・「**シンプル免疫学 改訂第4版**」「**改訂第5版**」中島泉,高橋利忠,吉開泰信★
- ・「好きになる免疫学 (KS好きになるシリーズ)」萩原清文,多田富雄(監修)
- ・「**標準免疫学 第3版**」谷口克監修,宮坂昌之,小安重夫★※第4版は図書館から貸出閲覧
- ・「薬学領域のコア免疫学」今井康之
- ・「マンガでわかる免疫学」河本宏
- ・「**もっとよくわかる!免疫学(実験医学別冊)**」河本宏★
- ・「絵でわかる免疫 (KS絵でわかるシリーズ)」安保徹
- ・「メディカル免疫学 カラー版」ロアット,ロブソン,デルヴィス,小野江和則,上出利光 (監訳)
- ・「**カラー図解 免疫学の基本がわかる事典**」鈴木隆二★
- ・「基礎分子生物学 第3版」田村隆明,村松正實(著)
- ・「免疫学の基礎 (第4版)」小山次郎,大沢利昭(著)
- ・「**医系免疫学 改訂1.3版**」矢田純一★
- ・「免疫学最新イラストレイテッド 改訂第2版」小安重夫(編)
- ・「イラストレイテッド免疫学 原書2版(リップニコットシリーズ)」
 - Thao Doan, Roger Melvold, Susan Viselli, Carl Waltenbaugh(著), 矢田純一, 高橋 秀実(監修,翻訳)
- ・「キーワードで理解する免疫学イラストマップ」鳥山一
- ・「サイトカイン・増殖因子用語ライブラリー」菅村和夫(著者)
- ・「基礎から最新トピックスまでのサイトカインがわかる(わかる実験医学シリーズ)」宮島篤(編集)
- ・「スタンダード免疫学 第3版」小林芳郎,笠原忠,渡辺直子,片桐 拓也
- ・「ロアット カラー基本免疫学」デルヴス,ピーター・J.,パートン,デニス・R.,ロアット,アイヴァン・M.,他,翻訳:宮坂昌之
- ・「免疫学の入門 第7版」今西二郎
- ・「免疫学ハンドブック」免疫学ハンドブック編集委員会
- ・「免疫学Update 分子病態の解明と治療」審良静雄

□分子細胞生物学 12

- ・「**THE CELL 細胞の分子生物学 第4版**」「**第5版**」Bruce Alberts著,中村桂子,松原謙一翻訳
- ・「エリオット生化学・分子生物学 第5版」D.Papachristodoulou,A.Snape,W.H.Elliott,D.C.Elliott著村上誠,原俊太郎,中村元直 訳
- ・「**Essential細胞生物学 原書第3版**」
- ・「基礎から学ぶ生物学・細胞生物学 第3版」和田勝,高田耕司(編集)
- ・「ワトソン遺伝子の分子生物学〈上下〉」J.D.ワトソン,Jeffrey W. Roberts,Alan M. Weinerその他
- ・「標準細胞生物学 (標準医学シリーズ)」近藤尚武
- ・「分子細胞生物学 第3版」ハヴィ・ロディッシュ,野田春彦
- ・「分子生物学イラストレイテッド改訂第3版」田村隆明,山本雅(編集)
- ・「細胞の中の分子生物学 最新・生命科学入門(ブルーバックス)」森和俊
- ・「ルーイン 細胞生物学」Benjamin Lewin, 永田和宏,榎森康文,中野明彦,伊藤維昭(翻訳)
- ・「はじめの一歩のイラスト生化学・分子生物学」前野正夫,磯川桂太郎
- ・「コンパス分子生物学—創薬・テラーメイド医療に向けて」荒牧弘範,大戸茂弘

参考文献

□微生物学 9

- ・「薬学領域の微生物学・免疫学 第2版」星薬科大学教授 辻勉
- ・「休み時間の微生物学 第2版」北元憲利
- ・「ビジュアル微生物学 第2版」小田紘
- ・「微生物学 改訂第6版 病原微生物の基礎」今井康之,増澤俊幸
- ・「微生物学キーノート」J. ニックリン, J. Nicklin, (翻訳)高木 正道, 小野寺節, 杉山 純多
- ・「コンバク微生物学(改訂第4版)」小熊恵二,堀田博
- ・「標準微生物学 第12版 (STANDARD TEXTBOOK)」中込治,神谷茂
- ・「シンプル微生物学 改訂第5版」東匡伸(著)
- ・「みてるわかる薬学 図解 微生物学・感染症・化学療法」藤井暢弘,山本友子(編集)

□疫学 2

- ・「はじめて学ぶやさしい疫学—疫学への招待」日本疫学会(監修)
- ・「基礎から学ぶ楽しい疫学」中村好一

■一般書 19

- ・「**新型コロナウイルス 7つの謎 最新免疫学からわかった病原体の正体**」宮坂昌之著 **ブルーバックス★**
- ・「新型コロナウイルス 脅威を制する正しい知識」水谷哲也著 東京化学同人
- ・「新型コロナウイルスを制圧する ウイルス学教授が説く、その「正体」」河合 香織 河岡 義裕
- ・「新型コロナウイルスワクチンのすべてがわかる本」峰宗太郎(監修)
- ・「免疫学はやっぱりおもしろい」小安重夫
- ・「新型コロナウイルス ワクチン 本当の「真実」」宮坂昌之
- ・「新型コロナウイルスの科学 パンデミック、そして共生の未来へ」黒木登志夫
- ・「新型コロナウイルス ワクチン 副作用が出る人、出ない人」近藤誠
- ・「新型コロナウイルス ワクチンを打つ前に知ってほしい大切なこと 感染症の専門家が教える」奥田研爾
- ・「「新型コロナウイルス ワクチン」とウイルス変異株」五條堀孝
- ・「もうだまされない 新型コロナウイルスの大誤解」西村秀一
- ・「新型コロナウイルス ワクチン: 遺伝子ワクチンによるパンデミックの克服」杉本正信
- ・「日米で診療にあたる医師ら10人が総力回答! 新型コロナウイルスQ&A100」日経メディカル開発
- ・「新型コロナウイルス データで迫るその姿: エビデンスに基づき理解する (DOJIN選書)」浦島充佳
- ・「新型コロナウイルス ワクチン 知らない不都合な真実 (日経プレミアシリーズ)」峰宗太郎,山本浩之(著)
- ・「新・現代免疫物語 「抗体医薬」と「自然免疫」の驚異(ブルーバックス)」岸本忠三,中嶋彰
- ・「絵でわかる血液のはたらき (KS絵でわかるシリーズ)」八幡義人
- ・「新しい自然免疫学 —免疫システムの真の主役」坂野上淳,審良静男研究室(監修)
- ・「**新しい免疫入門 自然免疫から自然炎症まで**」審良静男,黒崎知博★

■辞典 8

- ・「分子生物学・免疫学キーワード辞典」永田和宏,宮坂信之,宮坂昌之,山本一彦(編集)
- ・「生化学辞典 第3版」今堀和友,山川民夫(監修),井上圭三(著)
- ・「分子細胞生物学辞典」村松正実(編者),岩淵雅樹,清水孝雄,谷口維紹,広川信隆,他(編者)
- ・「免疫学辞典 第2版」東京化学同人社
- ・「分子生物学辞典」Jochanan Stenesh, 中村運 (訳・編)
- ・「免疫学用語辞典」多田富雄,奥村康,谷口克,宮坂昌之(編集)
- ・「現代生物科学辞典 (KS—一般生物学専門書)」太田次郎(監修),マイケル・タイン,マイケル・ヒックマン(編集)
- ・「細胞生物学辞典 第2版」J.M.Lackie・J.A.T.Dow 編著,林正男訳

■高校の生物、生物基礎、生物2等の教科書(数研出版、東京書籍)や参考書多数

- ・「チャート式シリーズ新課程 新生物 生物基礎・生物」数研出版

■WEB

- ・National Library of Medicine::NCBI SARS-CoV-2 Resources
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>
- ・Nature Japan Nature ダイジェスト Vol. 18 No. 10 Feature 新型コロナウイルスが細胞に侵入する仕組み
<https://www.natureasia.com/ja-jp/ndigest/v18/n10/新型コロナウイルスが細胞に侵入する仕組み/109460>
- ・COVID-19有識者会議
<https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/>

■有用なツール

- ・google日本語翻訳★秀逸
- ・OneNote Web Clipper★秀逸google日本語翻訳したwebページをそのまま保存可能