

# SARS-CoV2オミクロン株の進化過程の解析

生物資源科学部 生物環境科学科

2年 高橋 篤有

指導教員 生物資源科学部 生物環境科学科

小西 智一

## 目的

COVID-19は近年、多くの感染者および死者をだした感染症であり、今もなお変異を続けながら感染が続いている。この原因であるウイルスのSARS-CoV-2の変化を探ることでこの病気が今後どのように変異していくのかを知る手がかりとなり得ると考えた。ここでは、主成分分析によって配列の変化やタンパクの変化を調べ、変異がどのような傾向にあるのか明らかにすることを目的とした。

## 材料および方法

サンプルデータはGISAIDからダウンロードした。サンプルの量や正確性が国によって偏りがあるため、日付を指定しなるべく感染者の国が重複しないようにデータを選択した。データの配列を計算できるように変換し、その平均値と各サンプルの差を求める。これを主成分分析で各サンプルの配列の変異の方向性を明らかにする。主成分分析は、多くの変数を持つウイルスのデータを集約し主成分として、簡潔に表すことが出来る。各主成分は互いに無関係であり、そのばらつきから各主成分の変異の有無を確認できる。sタンパクは翻訳したものを使って計算した。

## 結果と考察

初めに主成分分析の結果である。図1Aの青色で示しているのがオミクロン以前の株の変異である。これらは主成分1の変異がほとんどなく、主成分2の変異による違いであることが分かる。だが、オミクロン株以降は主成分1の変異がとても大きいことが分かる。主成分は高次であるほど含む情報が大きいことを示すため、以前よりも変異の規模が大きくなっていることが分かる。また、主成分2の変異は以前よりも小さくなっているため、変異が別の場所で起き始めていることが分かった。図1Bでは、主成分1の変異を時系列で示している。2021-12月付近でBA.1が突出しているように変異が急速に進んでいることが分かる。BA.1はすぐにまた別の株へ移行し、JN.1が最も新しい株であった。これはオミクロン以前の株へ近づいている。オミクロン株になってからは比較的毒性が弱く、死亡者は減りつつあったが、オミクロン株以前の株に近づいたことで再び毒性が強まる可能性がある。

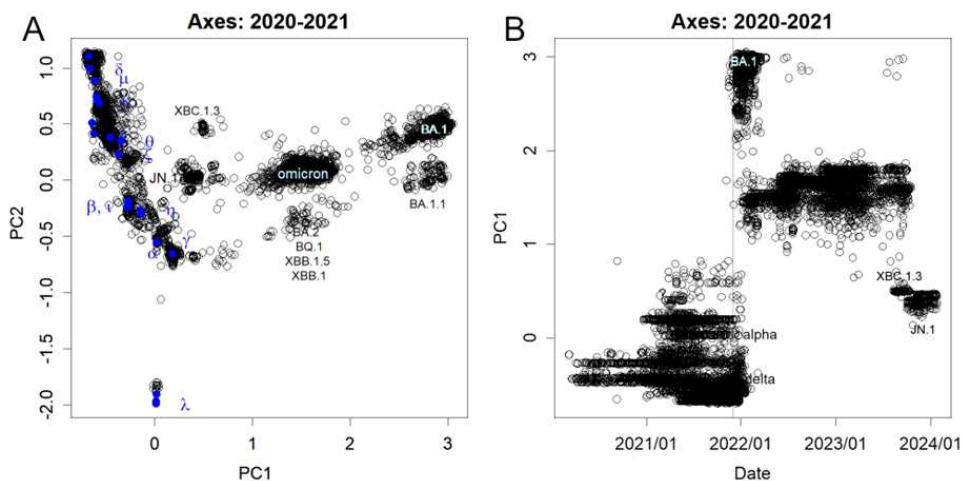


図 1 塩基配列の主成分分析

次に、図2でどこが変化したのか、DNA配列の標準偏差を示した。標準偏差の値が0に集まるとき、変異が少なく、値が大きいほうに集まると、変異が多いことを表す。見てみると、大きいORFである1a、1abは変異が小さい。しかし、6や8などの小さいORFは変異が大きいことが分かる。特に大きかったのは、s、スパイクタンパクであった。スパイクタンパク質のみの主成分分析でも、以前の株より大きい変化が見られた。主成分3、4を見ると、以前の株とオミクロン株はあまり変異していないことが分かるが、直近の株であるJN.1は以前の株から細部まで変異していることが分かった。塩基全体で見た時は以前の株へ近づいていたため、スパイクタンパク以外の部分が以前の株へと戻りつつあると推測できた。よって依然と似た重い症状が予想できるが、ワクチンなどによる免疫が機能しにくいことが考えられる。

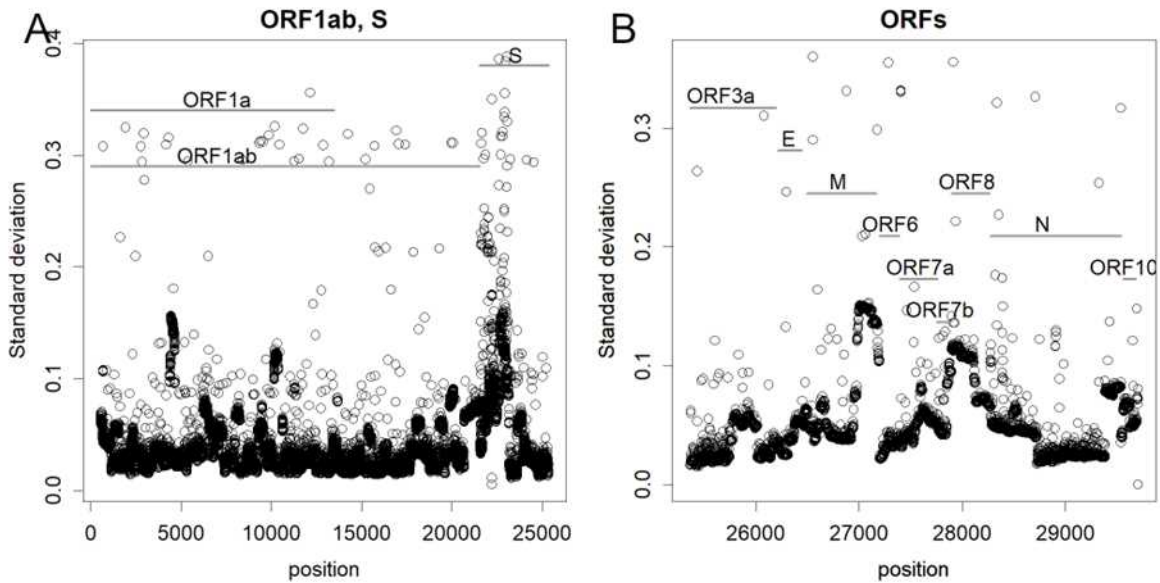


図 2 DNA 配列の標準偏差

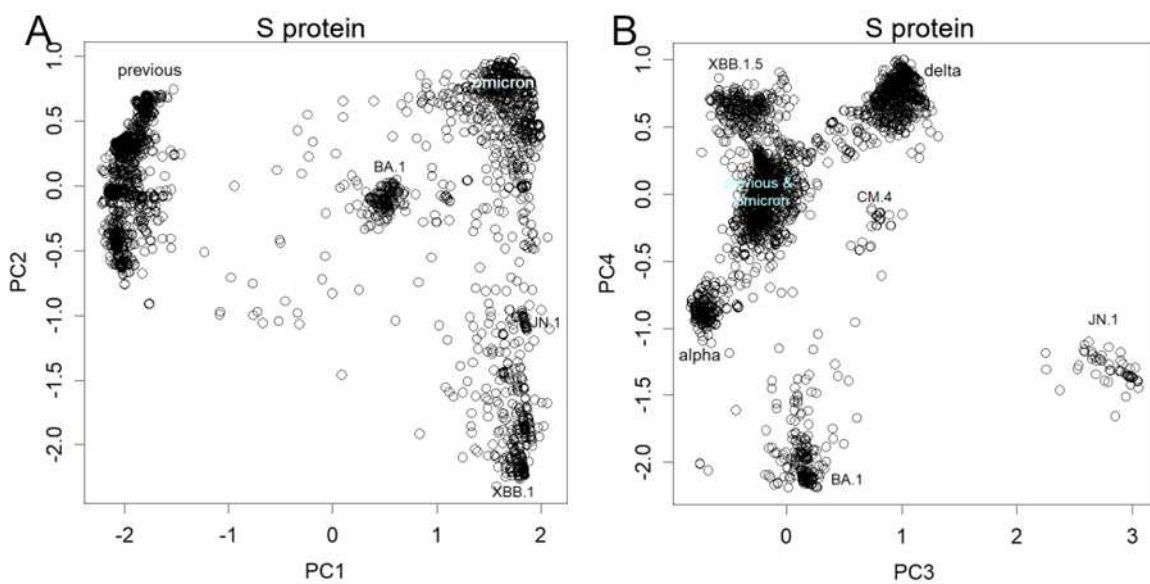


図 3 スパイクタンパク質のみの主成分分析



変異場所を立体構造で見ると、特徴がみられた。図4のAがSARS-CoV-2でBがインフルエンザの立体構造である。Aは外側に変異が集中しているが、内側も変異していることが分かる。それに比べてBは外側のみが変異をしている。どちらも多くの感染者を出してきたウイルスだが、変異の仕方には大きな違いが見られた。

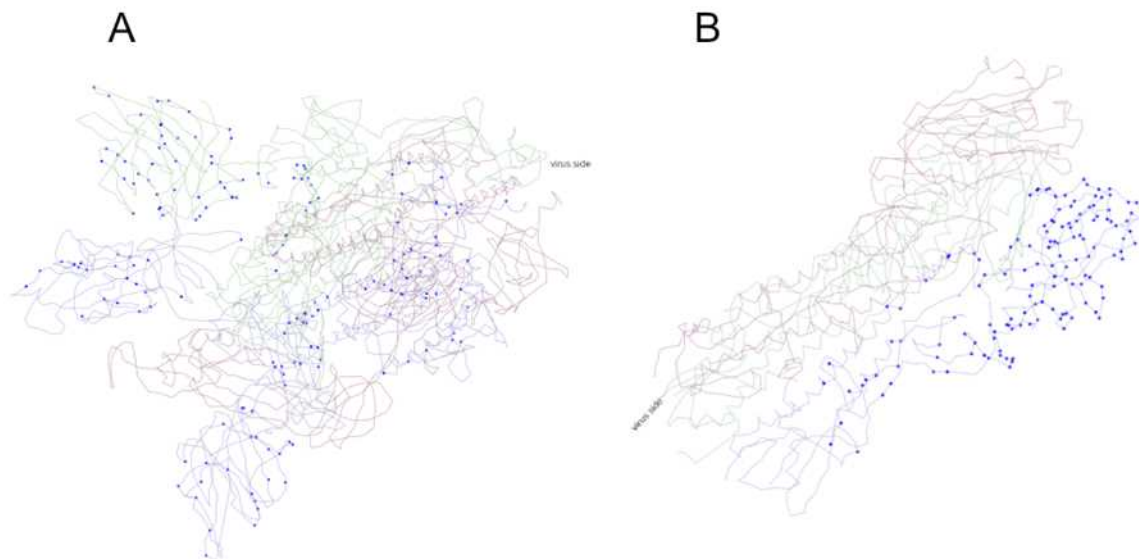


図 4 立体構造の変異場所 A Sタンパク B インフルエンザ (ヘマグルチニン)

図5はそれぞれの主成分が元のデータの何割を占めているのかを示す寄与率を表している。コロナウイルスに関しては、寄与率が低く、sタンパクのみの寄与率でもインフルエンザよりも小さい値となった。これは短期間で複数の株が規模の小さい感染を引き起こしていたためである。変異場所が異なる各株は別の主成分として現れる。これが頻繁に起こるコロナはインフルエンザに比べて寄与率が下がる。一方、インフルエンザは、一つの株が毎年流行し、その変異が積み重なる特徴がある。毎年、変異して、変異がたくさん引きおこると、また元に戻る。そのため、ヘマグルチニンの主成分分析は時計回りのような動きになる。時系列でみると、コロナに比べて飛び出た変異がほとんどないことが分かる。また、この変異は35年ほどで生じたものだが、コロナウイルスの変異は数年でこれだけ変異している。この変異の速さがワクチンを無効化しているわけである。

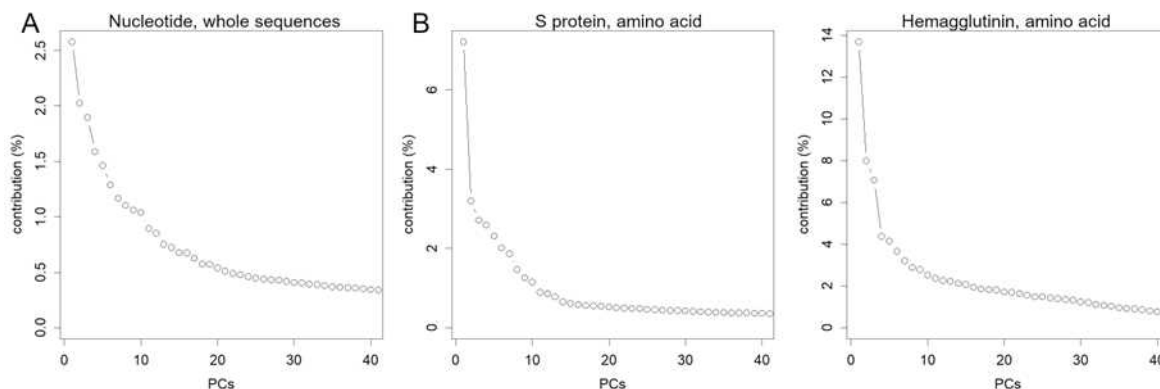


図 5 各主成分分析寄与率 A コロナ 塩基、B コロナ Sタンパク、C インフルエンザ

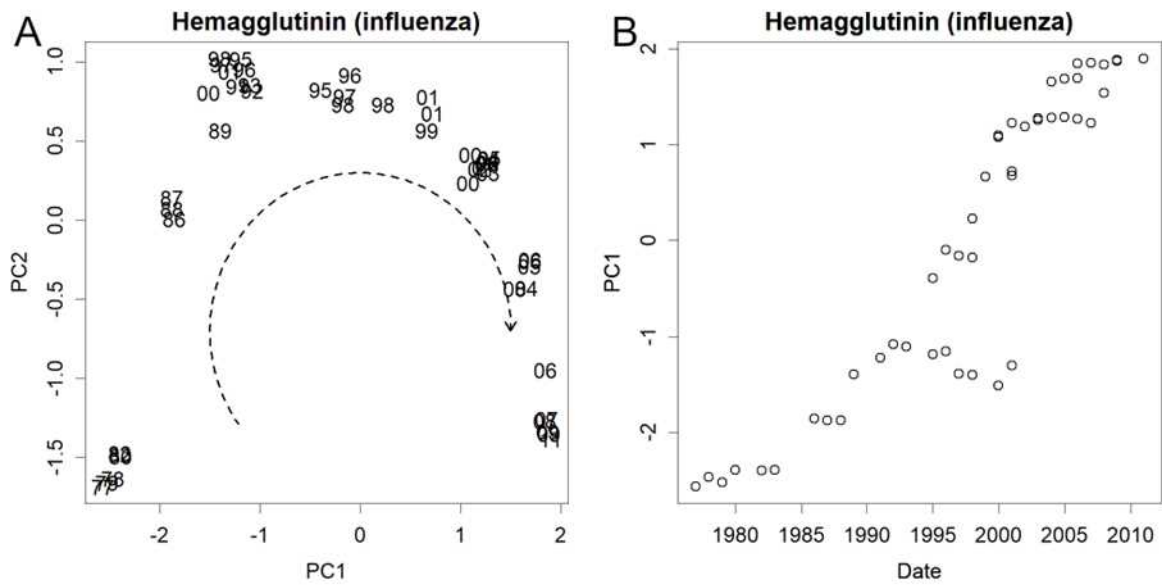


図 6 インフルエンザ主成分分析

インフルエンザは、基本的に免疫から逃れるためにスパイクタンパクが変異して毎年流行していた。しかし、コロナウイルスはスパイクタンパクに加え、内部のタンパクも変異している。この突発的な変異は、感染時の重症度の違いを生み出している。オミクロン株は、重症となる人が少なかったが、新しい株であるJN. 1は他の株とは異なる変化の特徴を示し、オミクロン株以前のものへと近付いた変異をしている。コロナウイルスの驚異的な変異スピードを考慮すると、JN. 1から新しい流行株が新たに生まれる可能性がある。その株はオミクロン株に比べて強い毒性を示しうる。それに対応していくには、変異スピードの速いスパイクタンパクに着目したワクチンではない別の解決策が必要であると考えられる。

【1行改行】

タイトル（研究課題名）

【1行改行】

学部名 学科名

○年 ○○ ○○

○年 ○○ ○○

○年 ○○ ○○

指導教員 学部名 学科名

職名 ○○ ○○

職名 ○○ ○○

【1行改行】

【以下、本文を記載】

（留意事項）

報告集としての表記内容の統一を図るため、記載に当たっての「原則」を次のとおりとするが、研究内容によりやむを得ない場合は、適宜、変更して差し支えない。

1. 枚数はA4用紙4枚以内とする。※超過は認めない
2. 提出はデータのみとする。
3. 様式の「番号」は不要である。
4. 提出データはマイクロソフト社オフィスのワードとする。
5. 上下左右の余白は30mm程度とし、フォントはMS明朝、サイズを10～11P程度とする。
6. タイトルのフォントは太字12Pとし、MS明朝を原則とする。  
※センタリングし、長文の場合は適宜折り返しのこと。
7. 1行文字数は41文字程度、行数は36行程度を原則とする。
8. 本文の記載方法は、各研究グループに一任とするが、できるだけ、写真、図表、イラスト等の工夫を凝らした記載が望ましい。