

総 説

新型コロナウイルス感染症 —その原因ウイルスとワクチンについて—

月本あつ子

つくば国際大学医療保健学部診療放射線学科

【要 旨】 COVID-19 は、SARS-CoV-2 が引き起こす疾患で、ヒトに軽度から重度の感染症を引き起こすことが可能である。SARS-CoV-2 は、2002 年に問題となった Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) と、2012 年に発生した Middle East Respiratory Syndrome (MERS) の原因ウイルスと同族のコロナウイルスである。さらに、これら 2 つのウイルスよりも感染力が強くまた、致死率が高いため、世界中で重大な問題となっている。このため世界保健機関 (WHO) は 2020 年にこの感染症をパンデミックと指定した。

COVID-19 の顕著な特徴の 1 つは、欧米人では東アジア人に比べ、ウイルス感染者も死亡者の数もずっと多いことである。その説明の一つに ACE (アンジオテンシン変換酵素) 1 遺伝子多型が考えられている。ACE1 には 3 つの ACE 遺伝子型 (I/I、I/D、および D/D) の違いがあるが、欧米人や中東人では明らかに D/D 型が多くみられる。これがウイルスへの感受性やこの感染症の有病率などに関連している可能性がある。一方、ACE2 は ACE2 のホモログとして ACE1 などと共に、血圧調節などに関わるホルモン機構である、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) 主要な構成タンパク質である。さらに重要なことは ACE2 が SARS-CoV-2 の受容体として機能するという事実である。COVID-19 では糖尿病、血管疾患、心機能障害、高血圧や癌などの慢性疾患が、その重症化にかかわる重要な因子であるとの報告が数多くなされている。これら慢性疾患の発症には、RAAS が大きく関与しているため、SARS-CoV-2 感染と RAAS との関連は注目される。

感染対策として、これまでと全く異なるアイデアで設計された核酸 (mRNA) ワクチンが導入されている。この mRNA ワクチンは、その開発時間の大幅な短縮、変異ウイルスに対する対応のしやすさや低コストを可能にする新しいシステムによって製造されており、体液性免疫と細胞性免疫の両方の効率的な産生と誘導を達成することに成功している。

キーワード : SARS-CoV-2, COVID-19, ACE1, ACE2 homolog, RAAS, mRNA vaccines

連絡責任者 : 月本あつ子

〒300-0051 茨城県土浦市真鍋 6-20-1

つくば国際大学医療保健学部臨床検査学科

TEL: 029-826-6000

FAX: 029-826-6937

E-mail: a-tsukimoto@tius.ac.jp

序論

ギリシャ語で王冠を意味する“corona”という名前が付けられたコロナウイルスは、ヒトでは軽い鼻風邪の原因ウイルスとして知られていた。2019年に中国の武漢で発見された新しいコロナウイルスは、日本において新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019 (COVID-19)）を引き起こす厄介なウイルスと認識され、SARS コロナウイルス 2 型（SARS-CoV-2）と命名された。

昔から人々の生活に密接に関係しているヒトコロナウイルス（Human Coronavirus : HCoV）は4種類知られ、10～15%が風邪の原因とされるが、流行期は35%程度がコロナウイルスに関わっているとも言われている。生涯に渡って何度も感染し軽い症状しか引き起こさないため、これまでは大きな問題になることはなかった。

しかしながら21世紀になると動物を宿主として伝播していたコロナウイルスが、何らかのタイミングや変異などでヒトに感染し、瞬く間に全世界に拡散し重篤な疾患を引き起こして今回は3度目である。最初は2002年に問題となった重症急性呼吸器症候群（Severe Acute Respiratory Syndrome : SARS）であり、その原因コロナウイルス（SARS-CoV）は2002年中国広東省で発見されコウモリが本来の宿主と考えられている（NIID ホームページ, ヒトに感染するコロナウイルス）。次いで2012年サウジアラビアで発見された中東呼吸器症候群（Middle East Respiratory Syndrome : MERS）の原因コロナウイルス（MERS-CoV）は、ヒトコブラクダのウイルスがヒトに感染したと考えられており、今回が、2019年に中国の武漢でヒトの発症が確認されたコロナウイルス（SARS-CoV-2）である。SARS-CoV と MERS-CoV よりも感染力が強くまた、致死率も高いことから全世界に大きな影響をもたらしている（NIID ホームページ, ヒトに感染するコロナウイルス）。

ここでは、COVID-19の原因ウイルスであるSARS-CoV-2を中心として、その感染メカニズム、COVID-19の症状と重症化の素因などを概略するとともに、COVID-19の制御において大きな威力を発揮した新たなワクチンについて知見をまとめた。

COVID-19

COVID-19は、近年まれに見る感染力と致死率で猛威を振るっているため世界保健機関（WHO）によりパンデミックと認定された（Cucinotta and Vanelli, 2020）が、特に子供を介した高齢者への伝播が問題視されている。症状としては、呼吸器症状、高熱、下痢、味覚障害等、多岐にわたる症状が特徴であり、6カ月以上も後遺症が続く場合も散見されている。重症化因子としては、高齢、糖尿病、血管疾患、心機能障害、高血圧や癌などの慢性疾患を有する、ということが多く報告されている（NIID ホームページ, IASR ; Yamamoto et al, 2021）。

SARS-CoV-2 とアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2)

そもそもウイルスはDNAウイルスかRNAウイルスに大きく分類され、すべての生物（宿主）に感染する偏性寄生体であり、これら宿主の持つシステムを利用して増殖する。動物と植物のウイルスや細菌に感染するウイルスも存在し、全部で3万種位のウイルスがあると認識されている。この中でヒトに感染するウイルスは、世界保健機関（WHO）で把握されているだけでも200種類以上に上ると言われている（NIID ホームページ, 動物由来感染症）。

原因ウイルスのSARS-CoV-2は、約30kbpのRNAウイルスでありSARS-CoVと79%、MERS-CoVと50%の遺伝子相同性が見られ、系統発生分析により、SARS-CoVの亜属に分

類された（Lu et al, 2019）。

ヒトへの感染において、体内のいたるところに存在する細胞膜表面にあるタンパク質、アンジオテンシン変換酵素2（ACE2）がSARS-CoV-2と親和性があり、侵入口として機能して感染が成立することが明らかになっている（NIID ホームページ, IASR）。このことから、ホルモンのレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）との関連が注目されており、重症化因子とされる糖尿病、血管疾患、心機能障害、高血圧などの慢性疾患との関連が考えられている（Yamamoto et al, 2020）。

ACE2は、RAASの重要な調整機能を有しており、特に体液量の調節に大きな働きを持つ腎臓において、内部環境の恒常性を保つために重要な役割を担っている。例えば、血圧の低下や血液量の減少などの刺激を受けると、腎臓におけるNaClの再吸収や蛋白分解酵素のレニン分泌などを行い、このレニンは肝臓で合成されたアンギオテンシノーゲンに作用し、生理活性のないアンギオテンシンI（ANG I）が作られる。次にANG Iは、ACEやキマーゼの働きにより生理活性のあるアンジオテンシンII（ANG II）に変換されてANG受容体のタイプ1に作用すると血管収縮と動脈硬化作用を示し、ANG受容体のタイプ2に作用すると逆に血管拡張と抗動脈硬化作用を示す（堀川, 2019）。

ACEにはACE1とACE2の2種類があり、ACE1には、ANG IIを生成して血圧を上昇させる働きなどがある。細胞膜に存在するI型膜貫通糖タンパクのACE2は、ANG IIを加水分解して血管拡張、抗線維化、増殖抑制、抗炎症の血管保護への役割を果たし、また心筋細胞、心筋線維芽細胞と冠状動脈内皮細胞に幅広く発現していることから、生体における体液と血圧のバランスの調整と血管拡張を維持している。体内の恒常性を維持するためにはこのACE1とACE2のバランスが大切であることが知られている（Gallagher et al, 2006 ; Gemmati et

al, 2020）。

ACE遺伝子は17番染色体長腕（17q23）に位置し26のエクソン（DNAから蛋白に翻訳される部分）と25のイントロン（翻訳されない部分）が含まれている。1990年にRigatらがACE遺伝子の16番目のイントロンに287bpのDNAフラグメントを含むinsertion allele（I）とこれが欠損したdeletion allele（D）が存在し、このことによってI/I、I/D、D/Dの3つの遺伝子型に分類されることを報告した（Rigat et al, 1990）。

COVID-19とACE2とのかかわりよりも、ACE1の遺伝子タイプとの関連が多く報告されており、山本らは、これまで計25カ国の地域について報告された論文などをもとに約1万5千人のデータで分析したところ、ACE1の遺伝子がI/Iタイプの人割合が欧州では少なく、東のアジアに進むほど多くなり、この割合が多くなるほど感染者数や死亡者数が少なくなる傾向が、統計学的に認められたと報告している（Yamamoto et al, 2020; Yamamoto and Georg, 2020）。

先にも述べているがACEはANG IをANG IIに変換する酵素であり、ANG IIは強い血管収縮作用を持つ。血圧が下がると、ANG IIは血圧上昇作用を持つと同時に、糸球体濾過量を保とうとする生体防御機構的役割を担っている。ACE遺伝子型について、1992年にはCambienら、1994年にはSchunkertらが心疾患の患者にD/D genotypeが多いと報告し、日本においては、1995年に水入らが日本人のインスリン非依存型糖尿病（NIDDM）患者において、糖尿病性腎症の患者にD alleleを持つ確率が高いと報告している。さらに小児においても検討がされており、小児のアレルギー性紫斑病のうち、慢性腎不全に移行した群において優位にD/D genotypeが多く認められたと報告している（立麻と村上, 1999）。

このように、血管病変が絡む様々な疾患においてACE genotypeの検討が行われており、ACE1のD genotype、特D/D genotypeを持

つ COVID-19 患者は、COVID-19 の重症度と有病率が高いことを報告している（Yamamoto et al, 2020 ; Yamamoto and Georg, 2020）。

SARS-CoV-2 に対応する核酸ワクチン

ワクチンには、従来から使用されている弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、組換えタンパクワクチンタイプと、今回の SARS-CoV-2 において話題となった mRNA（メッセンジャー RNA）ワクチンを筆頭とする、新たに開発された核酸ワクチンの 2 タイプがある。このワクチンタイプについて、臨床検査技師の臨地実習教育で要求される感染症抗体価を獲得するための予防接種を表 1 にまとめた（NIID ホームページ、予防接種情報）。この 2 つのタイプのワクチンの大きな違いは、mRNA タイプでその開発時間の大幅な短縮、抗体獲得に見られる性能向上と低コストの新しいシステムが達成さ

れたことである。

SARS-CoV-2 mRNA ワクチンは、宿主細胞に抗原を発現させるため mRNA を直接使用するタイプで、接種後速やかに細胞質でウイルスの一部のたんぱく質が合成され、被接種者の体内で目的の S たんぱく質が発現される。その後 mRNA は速やかに壊されていくが、細胞性応答と体液性応答の両方を誘導する自然感染のように作用して免疫原となるウイルスタンパク質を合成する。

日本における現在の SARS-CoV-2 ワクチンは、mRNA ワクチンとしてファイザー社製のコミナティとモデルナ社製のスパイクバックス、ウイルスベクターワクチンとしてアストラゼネカ社製のバキスゼブリアとヤンセンファーマ社製のジェコビデン、組換えタンパク質ワクチンであるノババックス社製のヌバキソビッドがあり、3 タイプ 5 社のいずれも筋肉注射タイプとなっている。（NIID ホームページ、予防接種情報）

表 1 臨地実習で要求される抗体価を獲得するための予防接種（NIID ホームページ、予防接種情報を参考）

タイプ	主な成分	対応するウイルス	対応する疾患
弱毒生ワクチン	病原性を弱めた病原体	麻疹ウイルス（パラミクソウイルス科モルビリウイルス属）	麻しん
		風疹ウイルス（トガウイルス科ルビウイルス属）	風しん
		水痘ウイルス（ヘルペスウイルス科アルファウイルス群）	水痘
		ムンプスウイルス（パラミクソウイルス科パラミクソウイルス属）	流行性耳下腺炎
不活化ワクチン・組換えタンパクワクチン	HBs 抗原タンパク質含有	HBV（ヘパドナウイルス科オルトヘパドナウイルス属）	B 型肝炎
	ウイルス不活化したヘムアグルチニン（HA）画分（A 型と B 型）	インフルエンザ（A 型と B 型）	インフルエンザ*
	ウイルス表面のスパイクタンパク質	SARS-CoV-2	COVID-19 *
mRNA（メッセンジャー RNA）ワクチン、DNA ワクチン、ウイルスベクターワクチン	ウイルスを構成するタンパク質の遺伝情報をもつ RNA	SARS-CoV-2	COVID-19 *

* [定期接種][任意接種]

まとめ

インフルエンザウイルスによるパンデミック、スペイン風邪から100年以上たって新たに出現した、新型のコロナウイルス感染症COVID-19は世界中を震撼させている。本稿ではこれまでに得られているヒトコロナウイルスについて述べるとともに、COVID-19の原因であるSARS-CoV-2やその感染メカニズム、COVID-19の症状と重症化の素因などについて概説した。

ワクチン接種は、感染症の制御にきわめて有用な手段であり、世界中で何百万人もの死を防ぐための最も重要な戦略の1つである。もちろん現行のSARS-CoV-2に対する核酸ワクチンも完全でなく、まだ解決すべき点がいくつかある。

世界保健機関（WHO）は、各種ワクチン接種により毎年400万から500万人の命が救われていると推定している（NIIDホームページ、予防接種情報）。

本論文作成にあたり、肝炎・免疫研究センターのゲノム医科学プロジェクト山本直樹先生には、温かいご指導ご鞭撻を賜りました。心より感謝申し上げます。

なお、本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はありません。

参考文献

- 立麻典子, 村上睦美. (1999) —話題—アンギオテンシン変換酵素遺伝子多型について. 日医大誌. 66:77.
- Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou J-P, Arveiler D, Luc G, Bard J-M, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F (1992) Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359:641-644.
- Cucinotta D, Vanelli M (2020) WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 91 (1):157-160.
- Gallagher RP, Chappell MC, Ferrario CM, Tallant EA (2006) Distinct roles for ANG II and ANG-(1-7) in the regulation of angiotensin-converting enzyme 2 in rat astrocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 290:C420-426.
- Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V (2020) COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males?. *Int J Mol Sci.* 3474:1-23.
- Chappel MC, Ferrario CM (2006) ACE and ACE2: Their role to balance the expression of angiotensin II and angiotensin- (1-7). *Kidney Int.*, 70:8-10,
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W (2019) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395: 565-574.
- Mizuri S, Hemmi H, Inoue A, Yoshikawa H, Tanegashima M, Fushimi T, Ishigami M, Amagasaki Y, Ohara T, Shimatake H, Hasegawa A (1995) Angiotensin-converting enzyme polymorphism and development of diabetic nephropathy in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephron* 70:455-459.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P and Soubrier F (1990) An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin

- I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 86: 1343-1346.
- Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA (1994) Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 330:1634-1638.
- Yamamoto N, Ariumi Y, Nishida N, Yamamoto R, Bauer G, Gojobori T, Shimotohno K, Mizokami M (2020) SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. *Gene* 758, 144944:1-6
- Yamamoto N, Bauer G (2020) Apparent difference in fatalities between central europe and east asia due to SARS-COV-2 and COVID-19: Four hypotheses for possible explanation. *Med. Hypotheses.* 144, 110160: 1-7.
- Yamamoto N, Nishida N, Yamamoto R, Gojobori T, Shimotohno K, Mizokami M, Ariumi Y (2021) Angiotensin-converting enzyme (ACE) 1 gene polymorphism and phenotypic expression of COVID-19 Symptoms. *Genes* 12, 1572:1-18.
- 堀川宗之 著 (2019): 第 16 章 腎と酸塩基平衡. 見て読んで学ぶ人体解剖生理学 改訂第 2 版. 真興交易(株). 337-338.
- NIID 国立感染症研究所ホームページ, 動物由来感染症 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/kekaku-kansenshou18/index.html (閲覧日: 2022 年 9 月 24 日)
- NIID 国立感染症研究所ホームページ, ヒトに感染するコロナウイルス <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/9303-coronavirus.html> (閲覧日: 2022 年 9 月 24 日)
- NIID 国立感染症研究所ホームページ, 予防接種情報 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/vaccine-j.html> (閲覧日: 2022 年 8 月 20 日)
- NIID 国立感染症研究所ホームページ, IASR <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10188-493p02.html> (閲覧日: 2022 年 9 月 24 日)

Review Article

New coronavirus infection: its causative virus and vaccines

Atsuko TSUKIMOTO

Department of Medical Technology, Faculty of Health Science, Tsukuba International University

Abstract

COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2 capable of causing mild to severe infections in humans. SARS-CoV-2 is a coronavirus of the same family as the causative viruses of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), which became a problem in 2002, and Middle East Respiratory Syndrome (MERS), which occurred in 2012. SARS-CoV-2 has created a serious problem worldwide because it is more contagious and more lethal than the other two viruses. For this reason, the World Health Organization (WHO) has designated this infection a pandemic in 2020.

One of the striking features of COVID-19 is that both viral infections and deaths are much higher among Westerners than among East Asians. One reason for this is thought to be differences in ACE (angiotensin-converting enzyme) 1 gene polymorphisms. There are three different ACE genotypes (I/I, I/D, and D/D) in ACE 1, but the D/D type is clearly more common in Westerners and Middle Easterners. This may be associated with susceptibility to the virus and severity of an illness. On the other hand, ACE2 is a homologue of ACE1 and, together with ACE1 and others, is a major component of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), a hormonal mechanism involved in regulation of the blood pressure. Even more important is the fact that ACE2 functions as a receptor for SARS-CoV-2. A number of studies have reported that chronic diseases such as diabetes, vascular disease, cardiac dysfunction, hypertension and cancer are important factors in the severity of COVID-19. The association between SARS-CoV-2 infection and RAAS is noteworthy because RAAS plays a major role in the pathogenesis of these chronic diseases.

A nucleic acid (mRNA) vaccine designed with a completely different idea has been introduced to combat SARS-CoV-2 infection. The mRNA vaccine is produced by a new system that greatly reduces its development time, allows for ease of response to mutant viruses and low cost, and most importantly has succeeded in achieving efficient production and induction of both humoral and cellular immunity.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, ACE1, ACE2 homolog, RAAS, mRNA vaccines