

令和5年 1月 27日

報道機関 各位

国立大学法人 富山大学

分子シミュレーションと遺伝的進化距離の解析により、 オミクロン XBB. 1.5 株が今後流行する可能性が示された

■ ポイント

- 感染時の新型コロナウイルス (SARS-CoV2) のスパイク蛋白質とヒト細胞受容体 (ACE2) の結合を、ドッキングシミュレーション解析で再現
- 変異株のスパイク蛋白質遺伝子とワクチン対応株のスパイク蛋白質遺伝子の進化距離から、中和抗体の効果を予測
- 解析結果からオミクロン XBB. 1.5 は細胞へ侵入しやすくワクチンの効果もこれまでで最も低い可能性が示された。これらの結果は、今後の流行の主流となる変異かもしれないことを意味する

■ 概要

富山大学附属病院 臨床研究管理センターの菅野亜紀特命助教と富山大学大学院理工学研究科 大学院生の片口治幸、富山大学先端抗体医薬開発センターの副センター長で富山大学学術研究部医学系の高岡裕教授、富山大学学術研究部工学系の田端俊英教授からなる研究グループが、新型コロナウイルス (SARS-CoV2) の感染メカニズムを模した分子シミュレーション解析系から細胞へのウイルスの侵入のしやすさを判定し、ワクチンが対象としているスパイク蛋白質遺伝子 (S 遺伝子) と変異株のそれとの間の進化距離からワクチン有効性を判定しました。対象となったオミクロン株は、BQ. 1、XBB、XBB. 1.5 の3種類です。

解析の結果、BQ. 1 と XBB は細胞へウイルスが侵入しにくい、S 遺伝子の進化距離がワクチン対象としているものと比較的近いというデータが得られ、行動制限のない昨年末にこれらの変異株への置き換えが生じなかった状況と矛盾しない結果でした。しかし XBB. 1.5 については、細胞へのウイルス侵入性とワクチンの S 遺伝子からの進化距離の両方ともに大きい結果でした。この結果は、XBB. 1.5 の流行に置き換わる可能性を示しています。実際この結果は、米国 CDC (疾病予防管理センター) による1月20日付の感染推計報告で示されている XBB. 1.5 の感染拡大 (1/21 までの1週間で 49.1%) と一致しています。

本研究成果は、査読前論文として「bioRxiv (バイオアーカイブ)」に投稿し1月19日に掲載されました。

*注：本研究は専門家による査読前のため、内容が変更される可能性があります。新型

【本発表資料の配信元】富山大学総務部総務課広報・基金室 (TEL) 076-445-6028 (FAX) 076-445-6063

コロナウイルス関係論文は査読前に preprint として bioRxiv 等に登録、公開するよう推奨されています。

■ 研究の背景

高岡裕教授らのチームはコンピュータシミュレーションを駆使した分子シミュレーション解析方法、具体的にはホモロジーモデリングによる変異体蛋白質の立体構造解析やドッキング解析による相互作用解析などを駆使して、計算創薬、薬効予測、副作用予測、病態解明に取り組み、数理モデル化による蛋白質の機能予測を実現するなど、非常に多くの研究成果をあげています。実際、新型コロナウイルス SARS-CoV-2 のスパイク蛋白がヒト細胞の受容体 ACE2（アンジオテンシン変換酵素 2）に結合するのを防ぐ生薬の成分を発見（昨年 2 月 9 日プレスリリース）、数理モデル化による感染力予測（昨年 6 月 25 日記者会見）、オミクロン BA. 2.75 の危険性の指摘（昨年 8 月 30 日プレスリリース）、など新型コロナウイルス感染の研究においても分子シミュレーション解析が非常に強力な解析手法であることが分かっています。

また、これまでの研究（高岡ら、Microbial Risk Analysis, DOI: 10.1016/j.mran.2022.100227, 2022）により、ワクチンのスパイク蛋白質遺伝子（S 遺伝子）から変異株までの遺伝的進化距離が大きいほど感染力が強い（ワクチンが効きにくい）ことが明らかとなっています（図 1）。

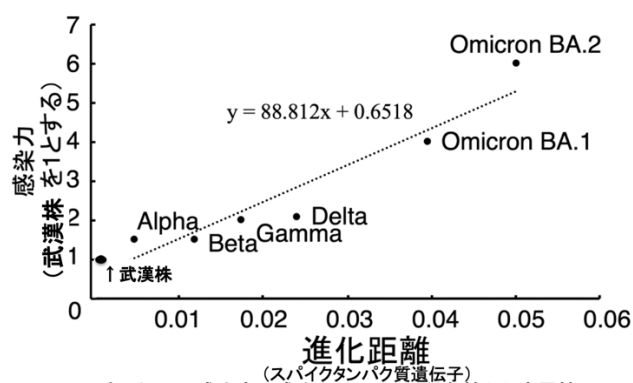


図1 新型コロナ感染症の感染力はワクチン対象株から変異株へのスパイクタンパク質遺伝子の遺伝的進化距離に比例する

新型コロナウイルスの新規株の感染力の理解は、感染対策を立てやすくするためにも感染拡大前に分かることが重要です。そのため、分子シミュレーションによるスパイク蛋白質のヒト ACE2 への結合力（結合親和性）の解析結果と S 遺伝子の遺伝的進化距離を解析し、新規株の性質について理解を進める必要があります。

■ 研究の内容・成果

- 分子シミュレーションによりオミクロン BQ. 1、XBB、XBB. 1.5 の 3 変異のスパイク蛋白

質の構造解析した上でヒト ACE2 との結合力を解析し、さらにワクチンの対象となる変異株（武漢または BA.1 または BA.4/5 から）からの S 遺伝子の遺伝的進化距離を解析しました（表 1）。

表 1 新型コロナウイルスの細胞への感染力（スパイクタンパク質と ACE2 タンパク質の結合力）とワクチンの有効性（各変異株からワクチン対象株の S 遺伝子の遺伝的進化距離）

変異株	武漢	アルファ	ベータ	ガンマ	デルタ	オミクロン BA.1	オミクロン BA.2	オミクロン BA.4/5	オミクロン BA.2.75	オミクロン BQ.1	オミクロン XBB	オミクロン XBB.1.5
Pango Lineage	B	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.617.2	B.1.1.529/B A.1	B.1.1.529/B A.2	B.1.1.529/B A.4/5	B.1.1.529/B A.2.75	B.1.1.529/B Q.1	B.1.1.529/X BB	B.1.1.529/X BB.1.5
Sタンパク質のヒト ACE2 との結合力（武漢を 1 として換算）	1	1.18	1.23	1.31	2.10	1.55	2.46	2.15	2.90	3.09	1.89	3.04
S 遺伝子の進化距離（武漢株から） $\times 10^{-3}$	-	2.06	2.06	3.54	3.24	10.68	8.29	9.17	10.95	10.06	12.44	13.03
S 遺伝子の進化距離（BA.1 株から） $\times 10^{-3}$	-	-	-	-	-	-	5.60	6.48	8.24	7.36	9.71	10.29
S 遺伝子の進化距離（BA.4/5 株から） $\times 10^{-3}$	-	-	-	-	-	-	-	-	2.97	1.02	4.44	5.02

結合力が高いとウイルスが細胞へ侵入しやすく、進化距離の値が大きいほどそのワクチンが効きにくい。

- 表 1 のように、オミクロン BQ.1 は細胞へウイルスが侵入しやすいが S 遺伝子の進化距離は BA.4/5 から近く、XBB は細胞へウイルスが侵入しにくいですが S 遺伝子の進化距離は全てのワクチン対象株から遠いというデータが得られました。この結果は、行動制限のない昨年末にこれらの変異株への置き換えが生じなかった状況と一致しています。しかし XBB.1.5 については、細胞へのウイルス侵入とワクチンの S 遺伝子からの進化距離の両方ともに大きい結果となりました。この結果は、今後 XBB.1.5 の流行が主となる可能性を意味します。実際、米国 CDC（疾病予防管理センター）による 1 月 20 日付の感染推計報告で示されている XBB.1.5 の感染拡大（1/21 までの 1 週間で 49.1% に急拡大）と一致する結果です。

なお今回の解析結果には、オミクロン XBB.1.5 の重症化リスクについての知見は含まれません。新型コロナウイルスの重症化リスクは、新規株の方が低下している可能性が言われています。但し重症化リスクが低くても、感染者が多くなると結果として重症者の数が増える可能性はあります。基礎疾患のある方は、引き続き警戒が望まれます。

■ 今後の展開

今後も、新たな変異株が出現した場合には、迅速な解析により変異株の性質に関する情報を提供してまいりたいと考えています。また、今後は重症化リスク予測の実現とそのメカニズムの解析に向けて、生命情報科学技術を利用し検討を進めているところ です。

【用語解説】

- ・ **スパイク蛋白**：新型コロナウイルスの表面に存在する糖蛋白質。各分子はウイルス表面

から突起状に隆起する形状となっており、ヒトの細胞表面にある特定の蛋白質 (ACE2) と結合することができる。この蛋白質の遺伝子は S 遺伝子という。

- ・ **分子シミュレーション** : 蛋白質の 3 次元構造をコンピューター上に描出し、蛋白質同士や低分子化合物などとの物理的・化学的相互作用を解析する研究手法。数多くの蛋白質が公的なデータベース (Protein Data Bank など) に登録されており、自由に研究に用いることができる。
- ・ **進化距離** : 遺伝子の配列の変化を指標として計算される、遺伝子の進化的な距離の値。

【論文詳細】

論文名 :

SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 may be a cautionary variant by *in silico* study
(新型コロナウイルス Omicron XBB.1.5 は警戒すべき変異)

著者 :

菅野亜紀(富山大学附属病院・特命助教)*、片口治幸(富山大理工学研究科・大学院生
／富山大学附属病院・職員)*、大田美香、染谷芳明、木村重美、眞庭謙昌、田端俊英
(富山大学・教授)、高岡 裕(富山大学・教授)

*:ダブルオーサー(菅野特命助教と片口大学院生の2人が第一著者)

掲載誌 :

bioRxiv DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.01.18.524660>, 2023

(コールドスプリングハーバー研究所)

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.18.524660>

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系 教授 高岡 裕 (たかおか ゆたか)

TEL : 076-434-7311 (部門直通) Email : ytakaoka@med.u-toyama.ac.jp