

ウイルス

ウイルスとは？

自己増殖できない

細胞、細胞膜、細胞内小器官を持たない

他の生物の細胞を利用して複製を作る

タンパク質の殻とその内部の核酸からなる

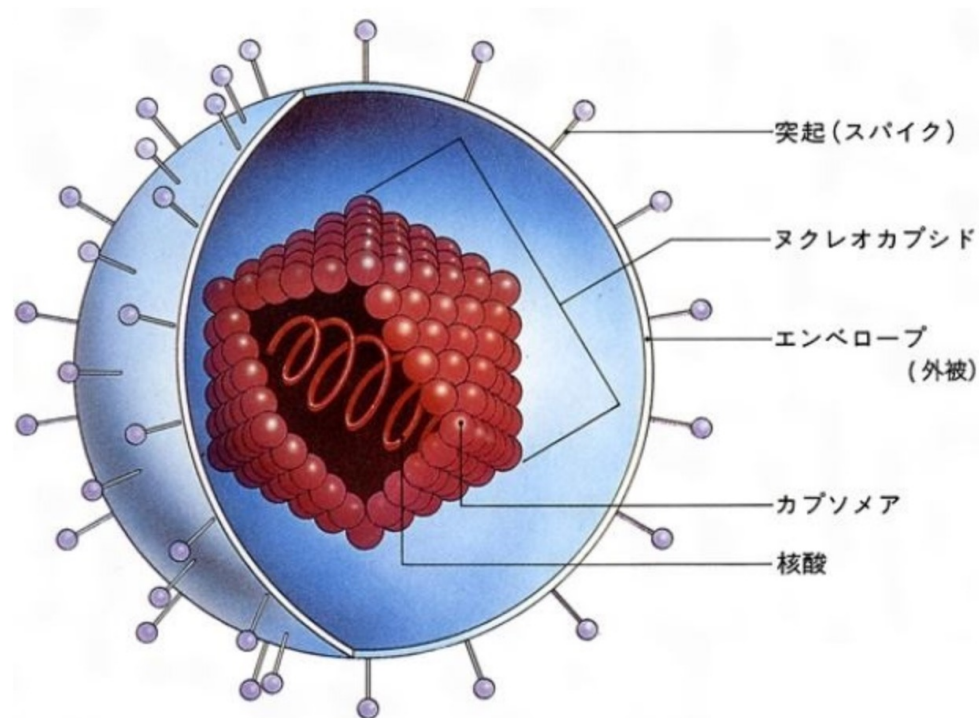
生物と無生物の間

ウイルスの構造

タンパク質の殻(カプシド)の中に遺伝物質(ゲノム)が入っている
カプシドを包むエンベロープという脂質二重膜を持つものもある
細胞外におけるウイルスの状態は、**ビリオン**(virion, ウィルス粒子)と呼ばれる
ビリオンには次の2種類がある

(1) カプシドのみからなるもの
もっとも単純なウィルス
スパイクタンパク質を持つものと持たないものがある。
カプシドと核酸を合わせて
ヌクレオカプシドと呼ぶ

(2) エンベロープを持つもの
エンベロープは細胞膜に由来する脂質二重膜であることが多いが、核膜や小胞体の膜に由来するものもある。**スパイクタンパク質**を持つものと持たないものがある。



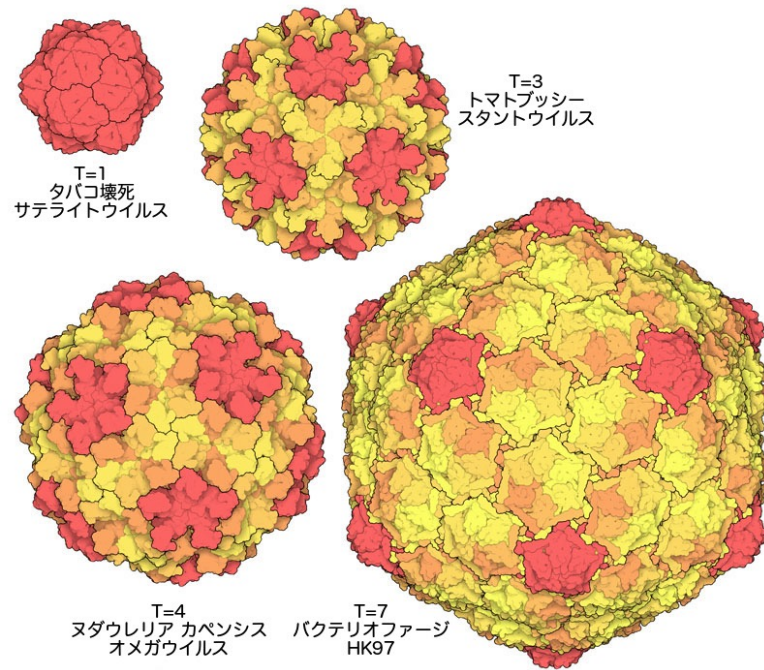
<https://blog.goo.ne.jp/o-uret/e/b9e9c11699047cd3ec789e0092004089>

より

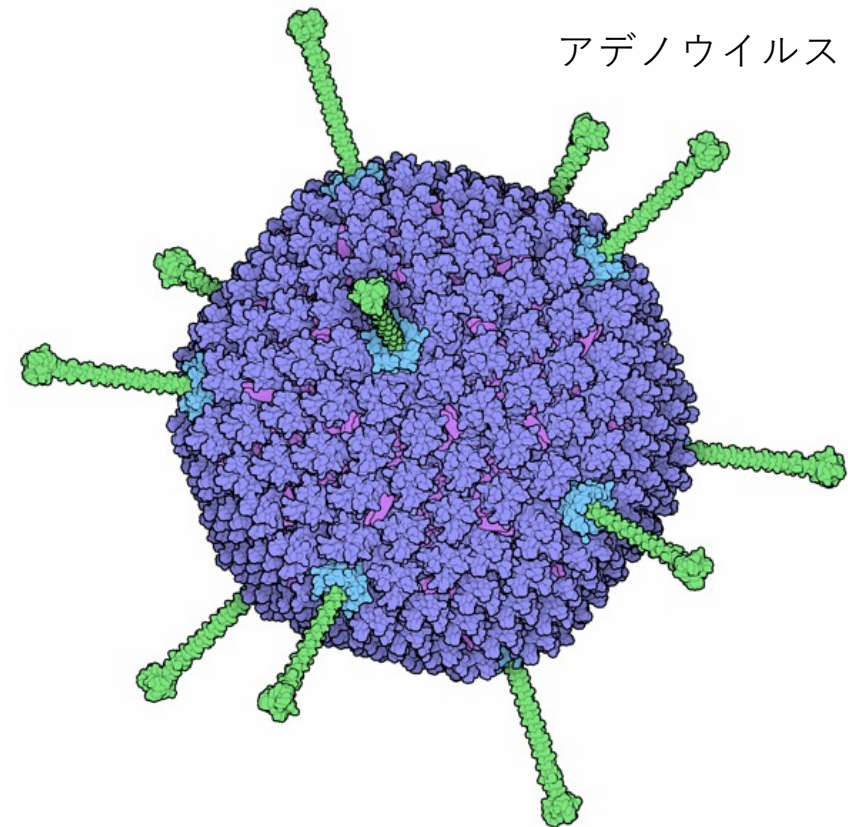
カプシド (capsid)

カプソマー(capsomer, カプソメア)と呼ばれるタンパク質の集合体

正二十面体構造

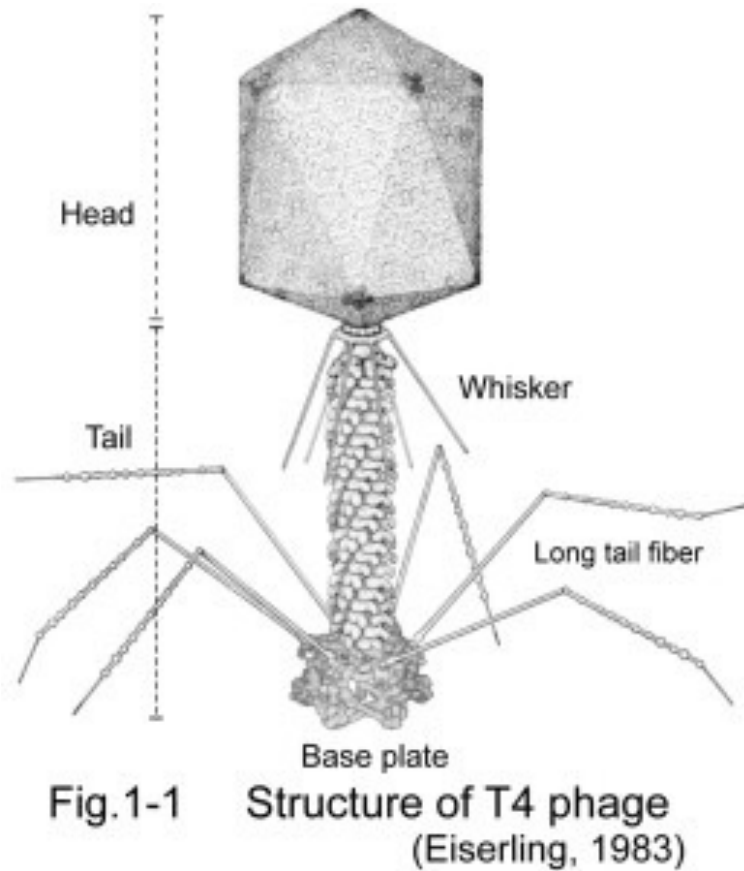


<https://numon.pdbj.org/mom/200?l=ja>



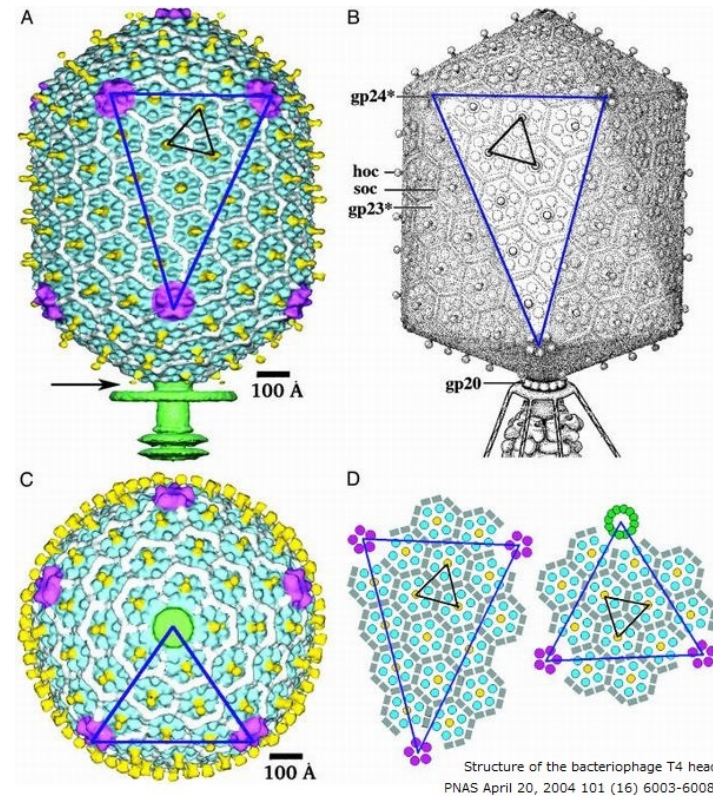
<https://numon.pdbj.org/mom/132>

T4ファージ



<http://nabejuku.net/nabeblo/archives/6695>

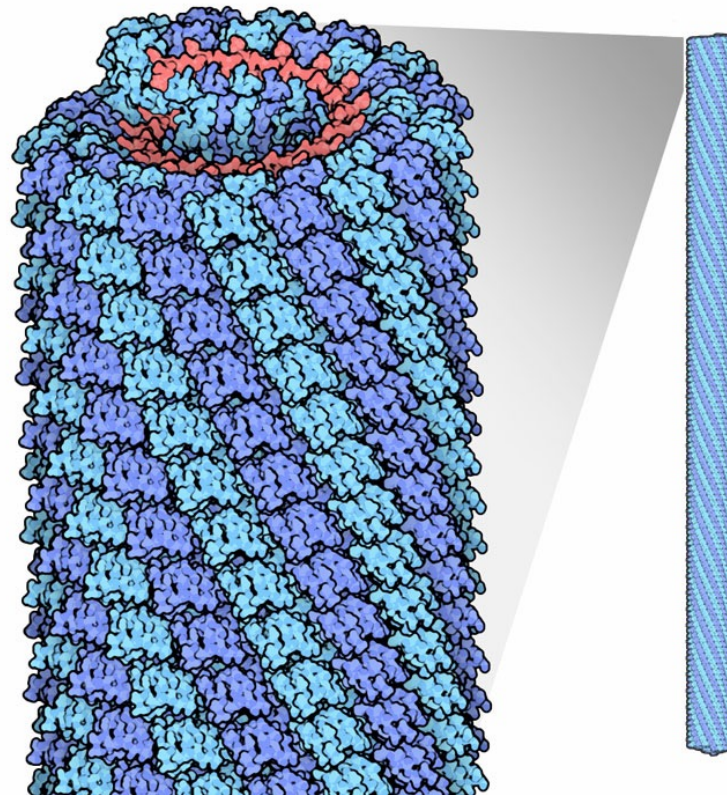
縦に長い二十面体のカプシドからなる頭部
正二十面体ではない
頭部は核酸を含む



<https://polyhedra.cocolog-nifty.com/blog/2020/05/post-f5262c.html>

タバコモザイクウイルス

カプソマーが螺旋状に連なって棒状体のカプシドを形成



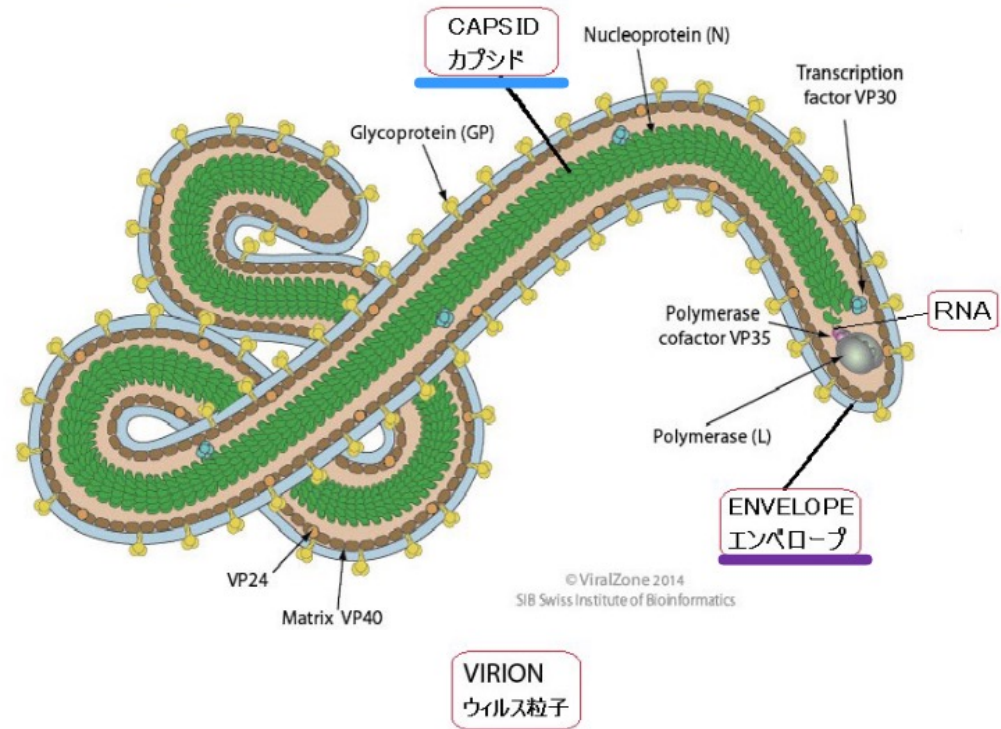
<https://numon.pdbj.org/mom/109?l=ja>

エボラウイルス

エンベロープを持つ

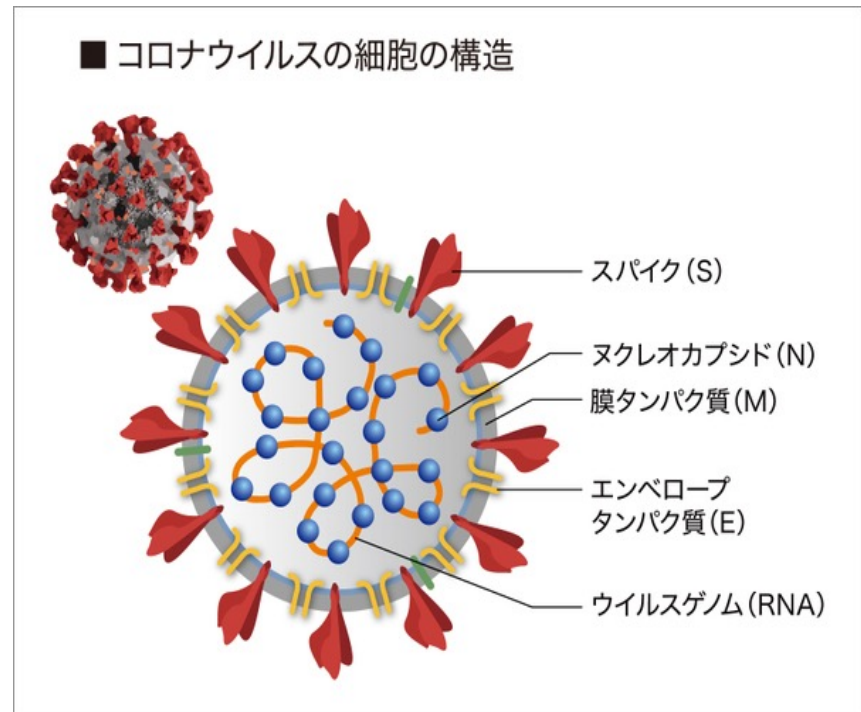
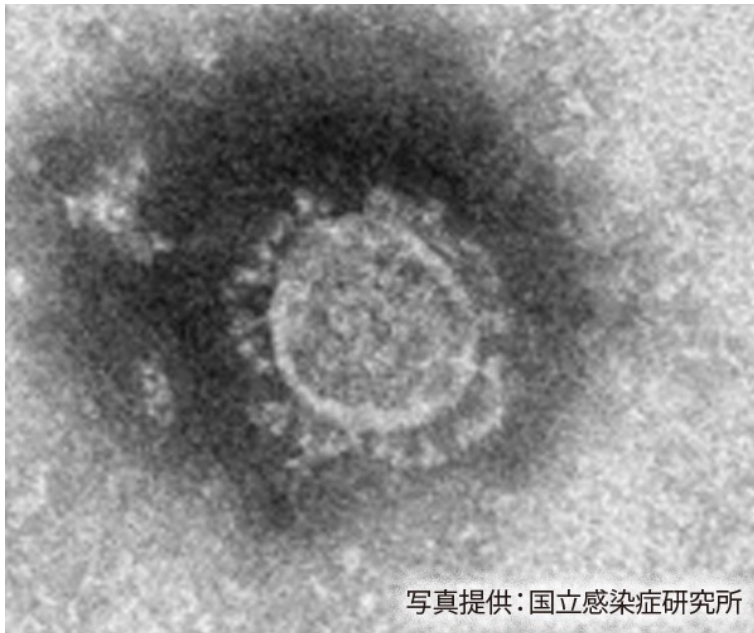


エボラ・ウィルス



コロナウイルス

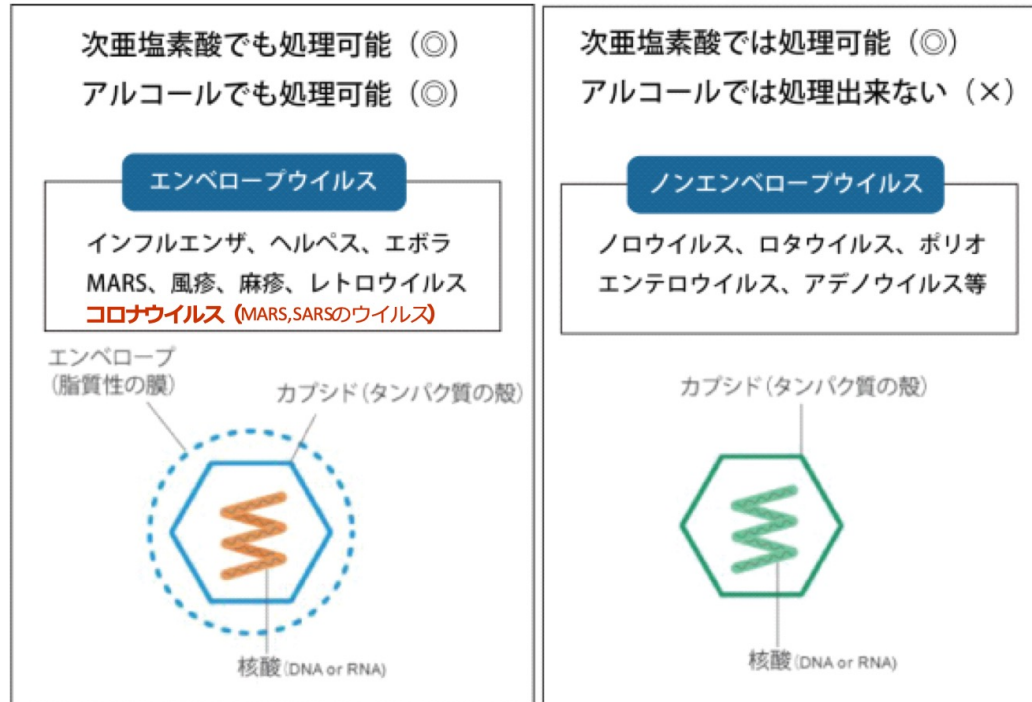
エンベロープあり



<https://www.jiu.ac.jp/features/detail/id=6822>

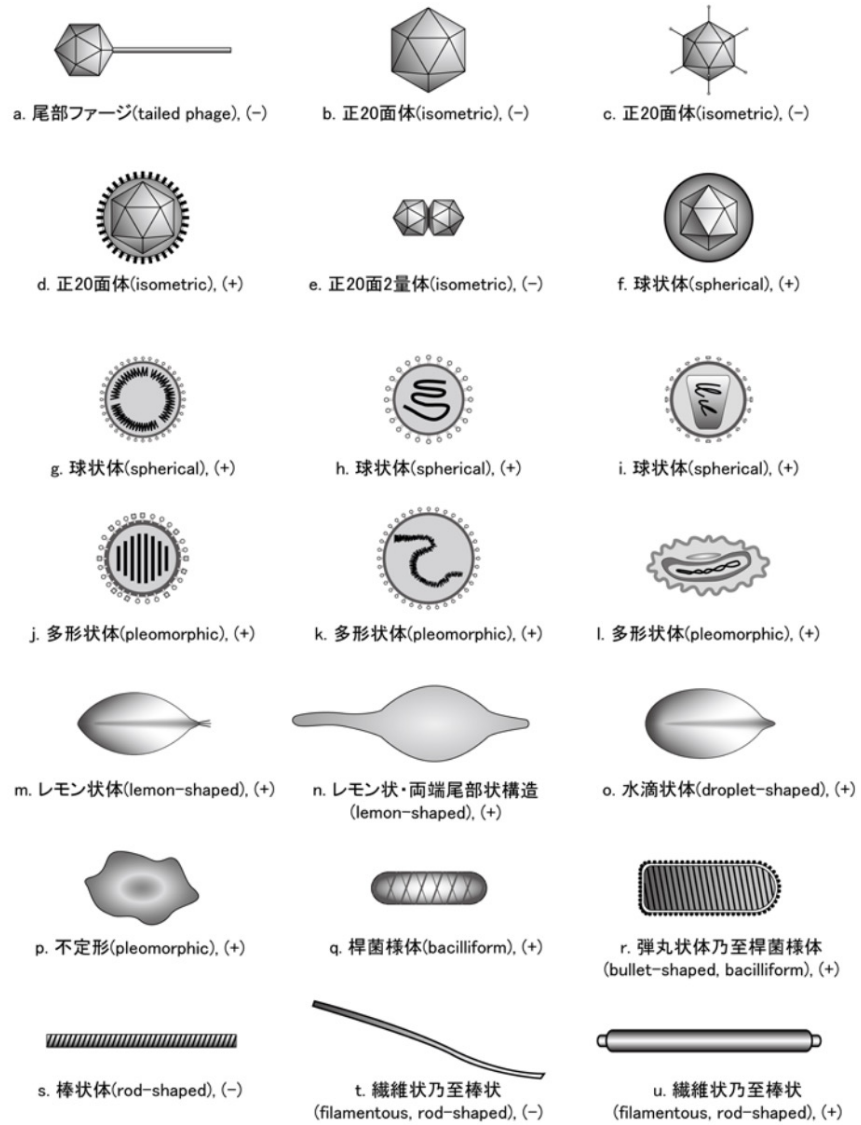
エンベロープウイルスとは...?

次亜塩素酸とアルコールの一番の違いは、
エンベロープを持っていないウイルスに効果があるか否かです。



コロナウイルスやインフルエンザなどのウイルスはエンベロープという脂質性の膜を持っています。アルコールで不活性化する際は、この膜ごと破壊して処理します。エンベロープがないウイルス（ノロウイルス等）では、カプシドというタンパク質の膜に直接触れることとなります。このカプシドに対してアルコールは対抗出来ません。これがノロウイルス等にアルコールが効かない理由です。緩衝法次亜塩素酸はカプシドに対抗出来るだけでなく、分子サイズが小さいために内部の細胞質・核酸等の必須組織に対して直接、酸化作用を及ぼすことにより、強力な除菌作用を発揮します。

<https://toyosogyo-jiafine.com/wp-content/uploads/2020/02/e3b06ae29003ca99827779f0e6d0a429.pdf>

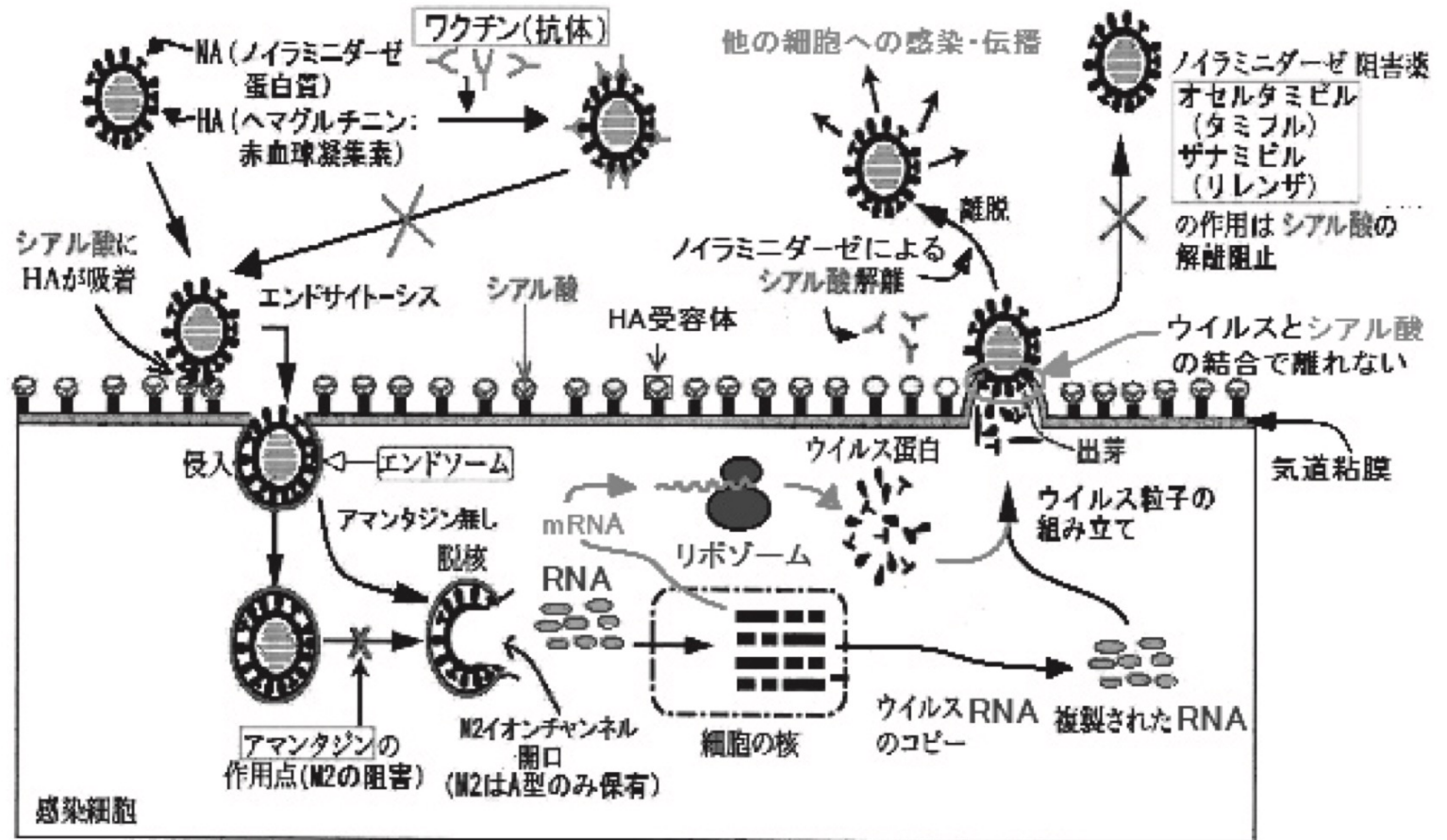


(+) はエンベロープあり, (-) はエンベロープなしを示す.

https://katosei.jsbba.or.jp/view_html.php?aid=1245
より

図1■ウイルス粒子の代表的な形状

A型インフルエンザウイルス
 2種のスパイクタンパク質
 HA: シアル酸を介して細胞に吸着
 NA: シアル酸から切り離す
 ことにより細胞から放出



抗インフルエンザ薬の作用機序

(加嶋正英: インフルエンザ治療薬の種類と使い方. 日本薬剤師会雑誌. p1595-1600. 2001より改変)

(図35)

ウイルス分類

国際微生物学会連合（International Union of Microbiological Societies; IUMS）傘下のVirology Divisionに組織された国際ウイルス分類命名委員会（The International Committee on Taxonomy of Viruses; ICTV）の分類体系. ウィルスも認知と識別のために学名が付けられる. 基本単位は“種”で, 種は“属”に, 属は“科”に, 科は“目”に, というように上位の連続的・総括的な階級に含まれていく. 目と科の間に“亜目”, 科と属の間に“亜科”が設けられている. ウィルスでは科の上位の階級目（Order）はまだ不完全.

I群. dsDNA Viruses（2本鎖DNAウィルス）

II群. ssDNA Viruses（1本鎖DNAウィルス）

III群. Reverse Transcribing DNA and RNA Viruses（逆転写DNAとRNAウィルス）

a. dsDNA・RT（2本鎖DNA逆転写）：複製にRNA中間体を形成.

b. ssRNA・RT（1本鎖RNA逆転写）：複製にDNA中間体を形成.

IV群. dsRNA Viruses（2本鎖RNAウィルス）

V群. Negative Sense ssRNA Viruses（1本鎖RNA－鎖ウィルス）：mRNAの相補鎖.

VI群. Positive Sense ssRNA Viruses（1本鎖RNA＋鎖ウィルス）：mRNAとして作用.

VII群. Unassigned Viruses（未分類ウィルス）

VIII群. Subviral Agents（亜ウィルス）：ウィロイドなど. 本分類体系の中に入っている.

https://katosei.jsbba.or.jp/view_html.php?aid=1245

ウイルスを特徴づける性質

- (1) ウイルス粒子（ビリオン）内核酸の形状と分節（segment）数.
- (2) ウイルス粒子の形状とサイズ.
例：径50 nm 正20面体（d）（+），正20面体（b）（-），
棒状体（s），多形状体（j）などなど. ，（+），（-）はエンベロープ有無を示す.
エンベロープは，宿主細胞の原形質膜，核膜，あるいは小胞体やゴルジ体の膜（胞内の膜）
から出芽過程で獲得したものである. 膜の成分にはウイルス遺伝子コードのタンパク質に
置き換わるなどの修飾も認められる.
- (3) 宿主
真性細菌（Bacteria：ウイルスはファージと呼ばれる），
マイコプラズマ（Mycoplasma：ウイルスもファージと呼ばれる），
古細菌（アーキア）（Archaea：ウイルスはファージと呼ばれる場合もある），
カビ類（Fungi），藻類（Algae），植物（Plant），原生生物（Protozoa），
無脊椎動物（Invertebrates），脊椎動物（Vertebrates）.
- (4) 病名等の性状.

I群. dsDNA Viruses (2本鎖DNAウイルス)

カウドウイルス目

マイオウイルス科

T偶数ウイルス亜科 T4ファージ

ポドウイルス科

オートグラフィウイルス亜科 T7ファージ

ピコウイルス亜科 $\phi 29$ ファージ

サイフォウイルス科 λ ファージ

アッカーマンウイルス科

アグリムウイルス亜科

ヘルペスウイルス目

アロヘルペスウイルス科 コイヘルペスウイルス

ヘルペスウイルス科

アルファヘルペスウイルス亜科 単純ヘルペスウイルス、水疱・帯状疱疹ウイルス

ベータヘルペスウイルス亜科 サイトメガロウイルス

ガンマヘルペスウイルス亜科 エプスタイン-バー ウイルス

目未帰属

アデノウイルス科 アデノウイルス

アスファウイルス科

バキュロウイルス科

バイカウダウイルス科

コルチウイルス科

フセロウイルス科

グッタウイルス科

イリドウイルス科

リポスリウイルス科

ミミウイルス科 ミミウイルス

パピローマウイルス科 パピローマウイルス

 ファーストパピローマウイルス亜科

プラズマウイルス科

ポリオーマウイルス科

ポックスウイルス科 天然痘ウイルス

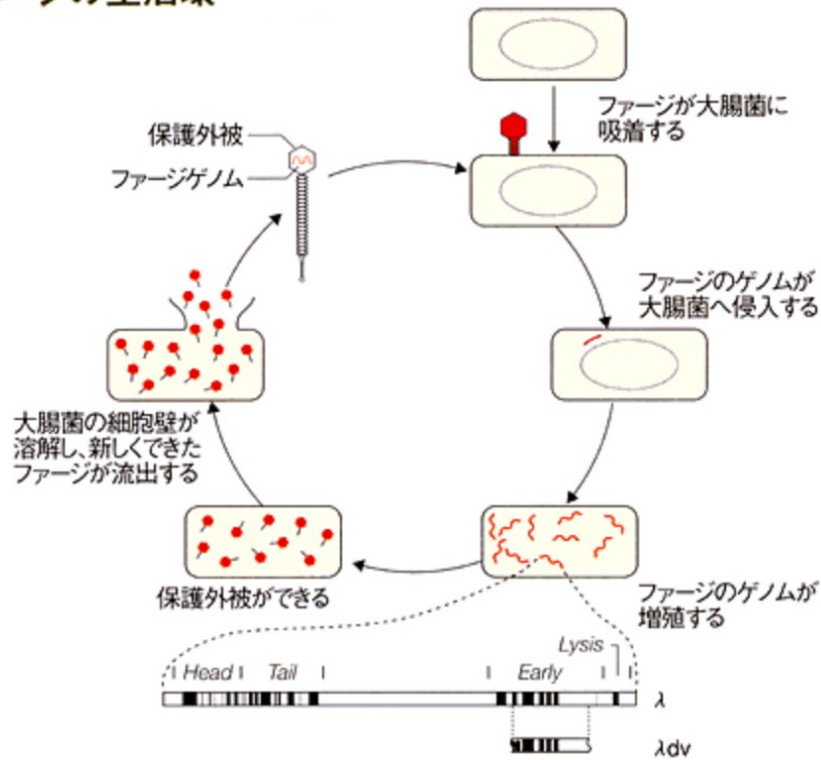
 チョルドポックスウイルス亜科

ルディウイルス科

トリストロマウイルス科

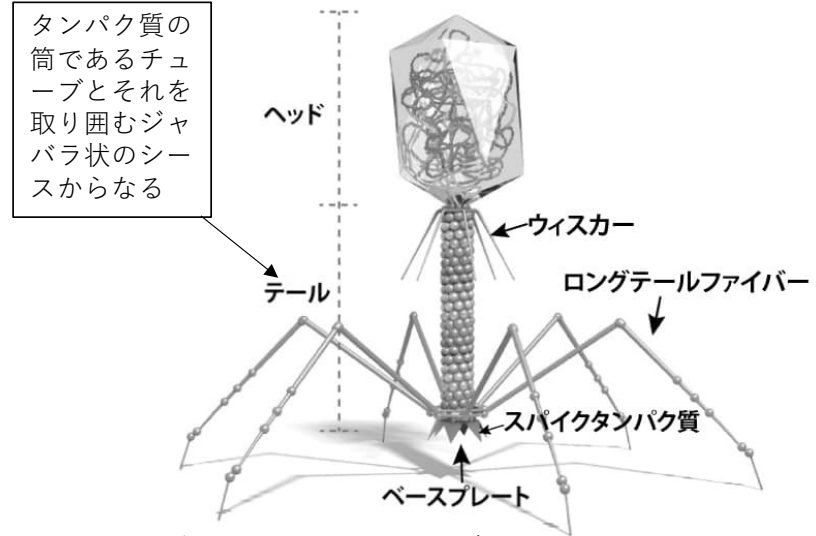
λファージ

ファージの生活環



https://brh.co.jp/s_library/interview/26/

T4ファージ



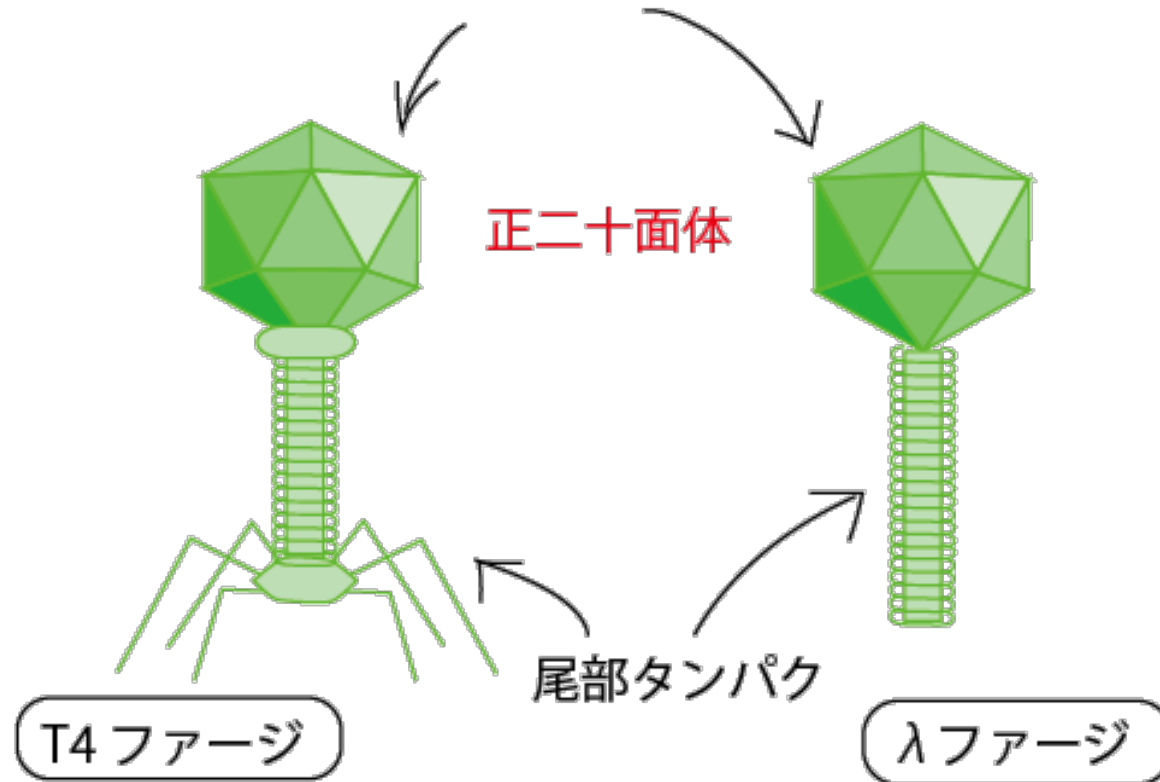
- ・ヘッド、テール、ロングテールファイバーよりなる
- ・ヘッドとテールのつなぎ目に6本のウィスカー（ヒゲ）
- ・ロングテールファイバーの先端のリガンド分子で大腸菌外膜のレセプター分子(OmpC)に結合
- ※ファージは動けない。偶然の結合
- ・スパイクタンパク質（ベースプレートに結合している）が第二のレセプターのリポ多糖に結合
- ・シースが収縮し、チューブ先端のコアが細菌外膜に挿入
- ・ベースプレートが引き上げられ、コアが細菌表層に挿入
- ・コア先端が開き、コアを通してファージDNAが細菌内に

<https://bacteriophage.jp/archives/1787>

宿主は大腸菌

キャプシド (頭部タンパク)

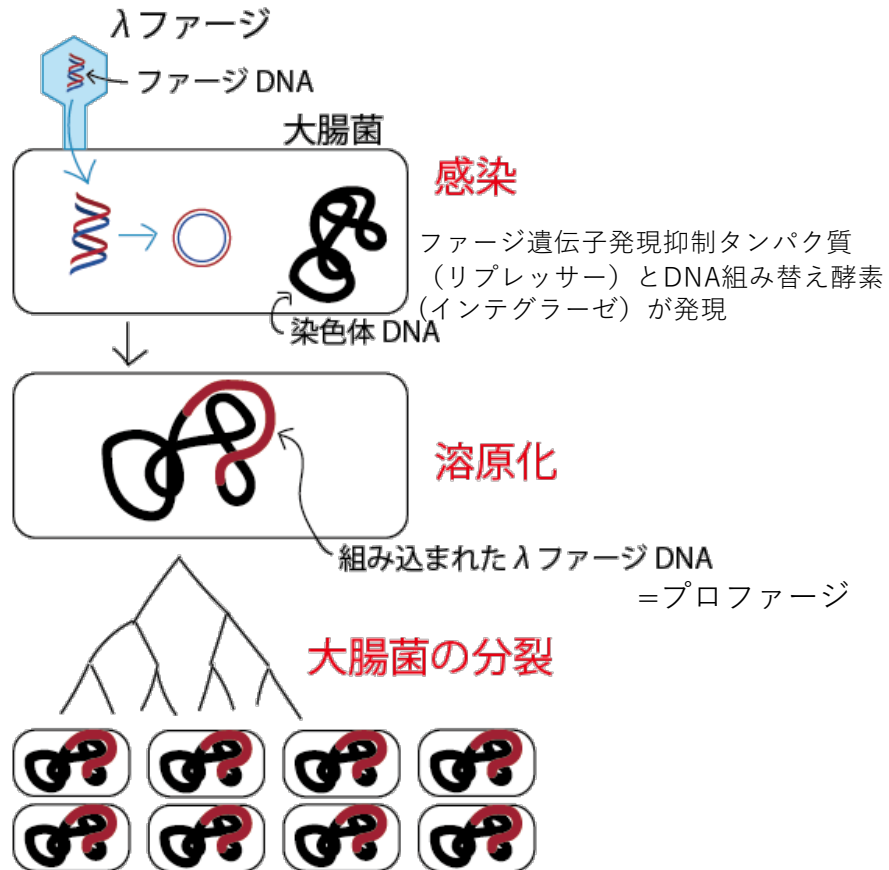
内部に DNA が収められている



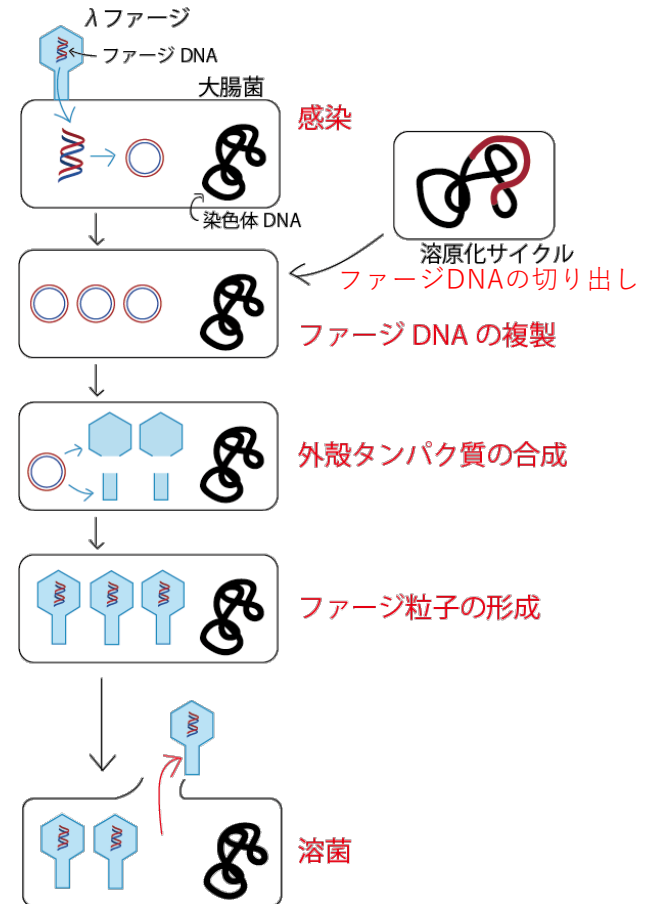
<https://rikei-jouhou.com/phage/>

λファージ

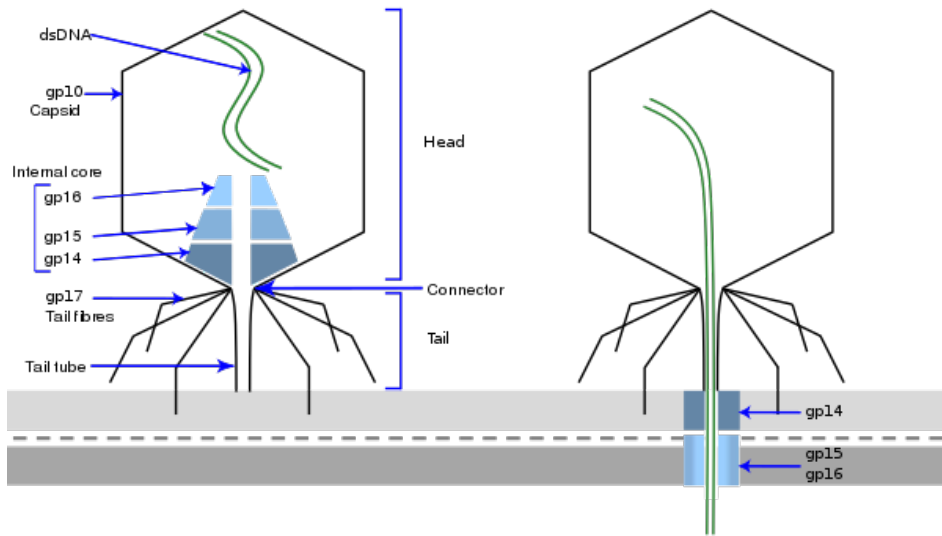
溶原化サイクル



溶菌サイクル

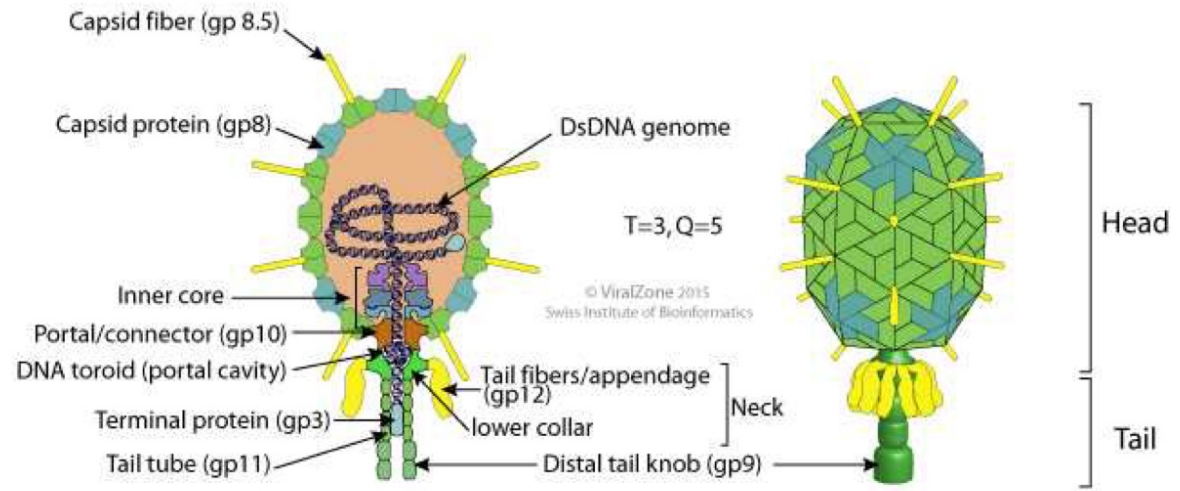


宿主 大腸菌



宿主は枯草菌

Bacillus phage ϕ 29



Source: *ViralZone*:www.expasy.org/viralzone, *SIB Swiss Institute of Bioinformatics*

<https://www.wikiwand.com/ja/T7ファージ>

コイヘルペスウイルス



症状

行動緩慢、摂餌不良、平衡感覚失調（異常遊泳）

目だった外観症状は見られない

鰓の退色やびらん、巣状壊死

眼球の落ち込み

鰓に寄生虫や細菌の2次感染が見られる

死亡率が高い

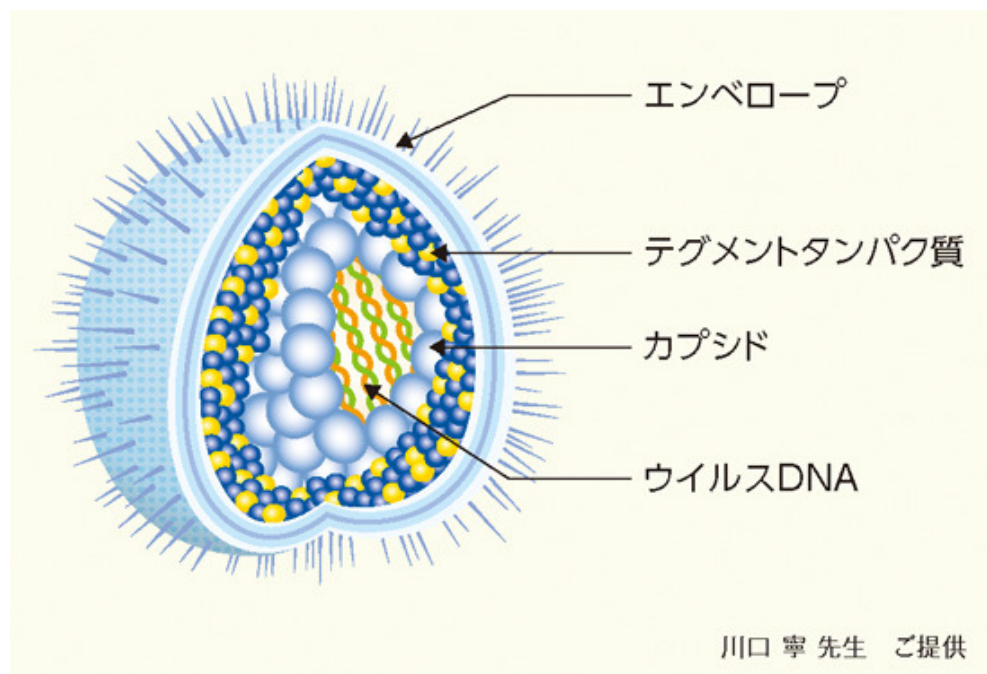
剖検所見 特徴的な病変は見られない

コイ以外の魚種には感染しない

この病気を治療する薬は、これまでのところない

<http://www.kannosuiken-osaka.or.jp/kankyo/gijutsu/seika/yamai/khv.html>

単純ヘルペスウイルス herpes simplex virus



粘膜や皮膚に感染し、水ぶくれができる
I型 口唇ヘルペス：口の周りに水ぶくれ
II型 性器ヘルペス：性器の周りに水ぶくれ

初感染後神経節に潜伏感染し、**回帰発症と潜伏感染を繰り返す。**

初感染時や回帰発症時には自然免疫や獲得免疫が誘導・増強されるはずであるが、HSVが再発を繰り返すことができる理由は**免疫回避機構**を備えているため

カプシドとエンベロープの間に**テグメントタンパク質**が詰まっており、感染時に宿主細胞へ侵入する際、テグメントタンパク質が細胞質に放出されることで、効率的な感染成立に寄与

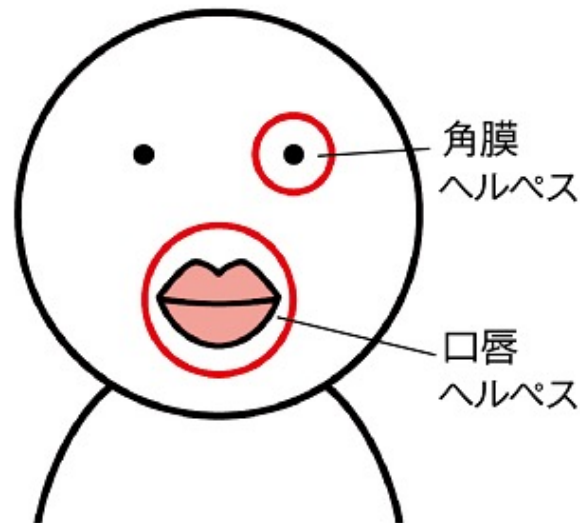
エンベロープを持つ、直径150-200nm、直鎖状2本鎖DNA、非分節

https://www.maruho.co.jp/medical/amenalief/seminar/hzs_vol3/detail_04.html および
ずかん ウイルス 監修 武村政春、宮沢孝幸 技術評論社 (2020) より

単純ヘルペスウイルスの種類

▼ 単純ヘルペスウイルス1型

▼ 単純ヘルペスウイルス2型



上半身に感染



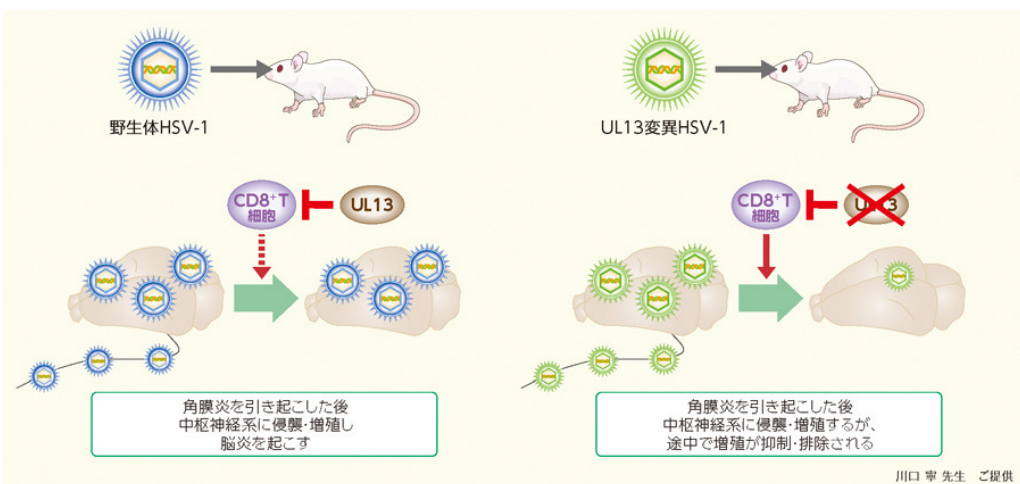
下半身に感染

<https://taisho-kenko.com/disease/detail/367>

より

HSV 獲得免疫からの回避の2つの機構

テグメントタンパク質の1種 UL13およびUs3
いずれもプロテインキナーゼ



UL13は感染部位における**CXCL9 (ケモカイン)**の発現を抑制し、**CD8⁺T細胞の感染部位への浸潤を阻害**することでCD8⁺T細胞によるHSV-1感染細胞の除去を抑制し、効率的なウイルス増殖や病態発現に寄与する
Ser/Thr protein kinase

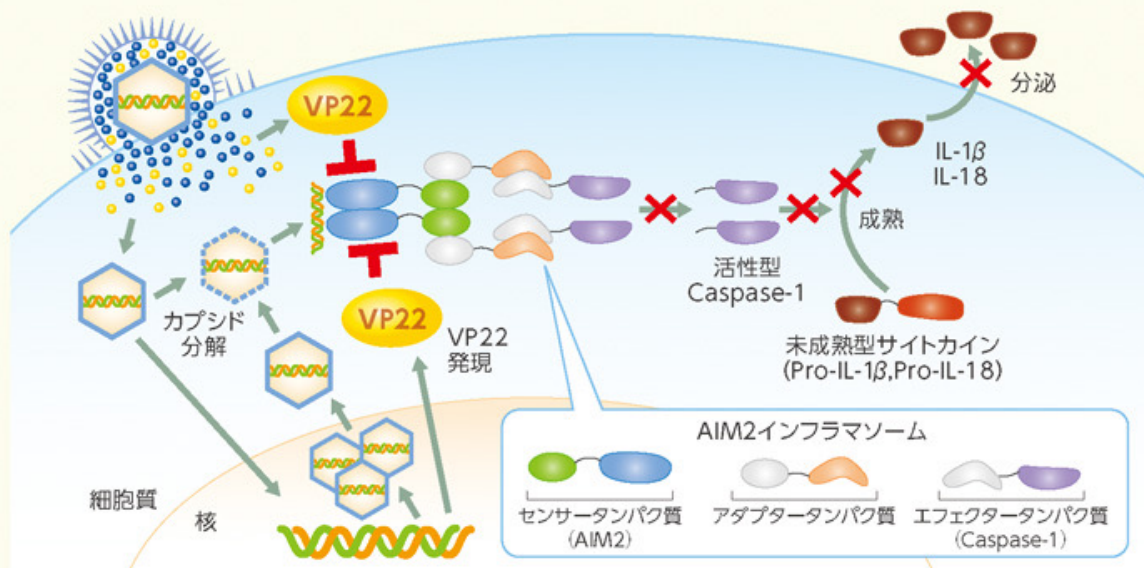
Us3により**MHC- I**の細胞表面提示を抑制してCD8⁺T細胞による感染細胞の排除を回避する

https://www.maruhco.jp/medical/amenalief/seminar/hzs_vol3/detail_04.html より

HSV 自然免疫からの回避の機構

ウイルスなど異物が体内に入ると、**インフラマソーム**という巨大なタンパク質複合体が細胞質に誘導
インフラマソームの働きでinterleukin (IL) -1 β やIL-18が成熟し、細胞外に放出されることで様々な病原体に対する免疫応答の重要な
メディエーターとして機能

インフラマソームは異物を認識する**センサータンパク質**、**アダプタータンパク質**、**エフェクタータンパク質**によって構成
センサータンパク質である**AIM2**は**2本鎖DNA**を認識する**DNAセンサー**であり、DNAウイルスのワクシニアウイルスやマウスサイトメガロウ
ウイルスの感染によりAIM2インフラマソームが活性



感染したHSV粒子中のVP22および細胞内で新規合成されたVP22がAIM2と会合し、
インフラマソーム多量体形成を阻害する。これによりIL-1 β が分泌されず自然免疫を回避する

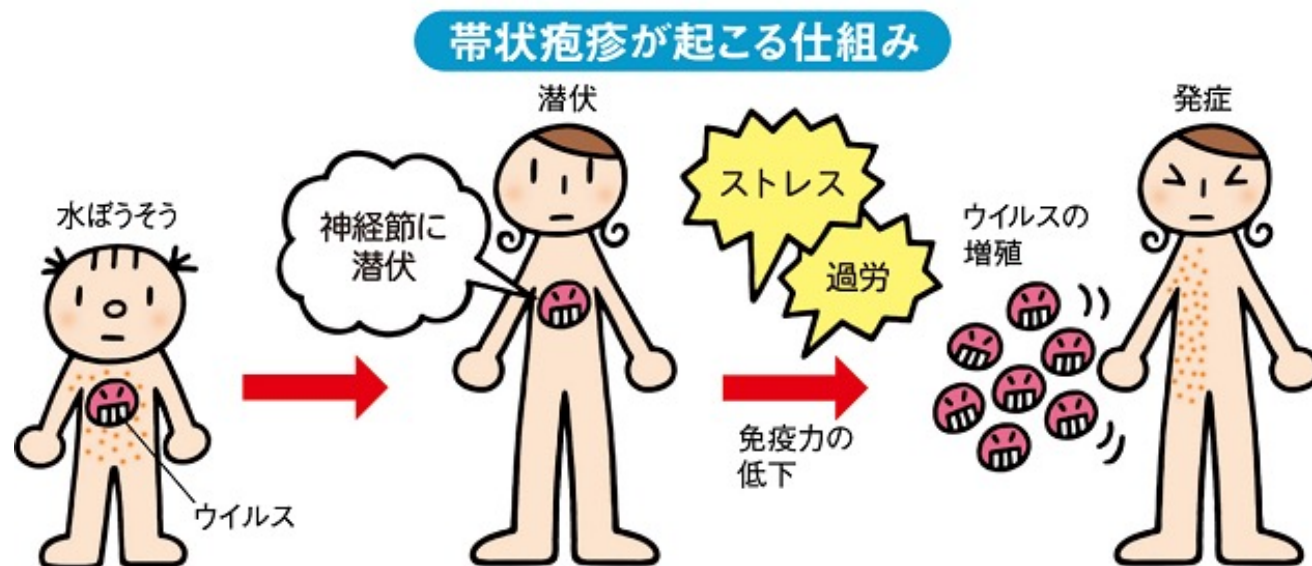
テグメントタンパク質VP22がCaspase-1
の活性化を抑制し、IL-1 β も分泌されない
VP22がAIM2と会合し、AIM2の多量体化
を阻害し、AIM2インフラマソームの活性化
を阻害

川口 寧 先生 提供

https://www.maruho.co.jp/medical/amenalief/seminar/hzs_vol3/detail_04.html

より

水疱・帯状疱疹ウイルス



ヒトヘルペスウイルス3型

エンベロープを持つ、直径150-200nm、直鎖状2本鎖DNA、非分節

「水ぼうそう」や「帯状疱疹」は、ヘルペスウイルスの1つである「水痘・帯状疱疹ウイルス」に感染して起こる通常、1～5歳頃に「水ぼうそう」という形で初感染し、年月を経て大人になってから「帯状疱疹」として再発発疹が神経に沿って帯状に出るところから「帯状疱疹 (痛みを伴う水ぶくれ)」といわれる。特に多いのが胸からおなか、背中などの胸髄神経節と、顔面の三叉神経節の領域

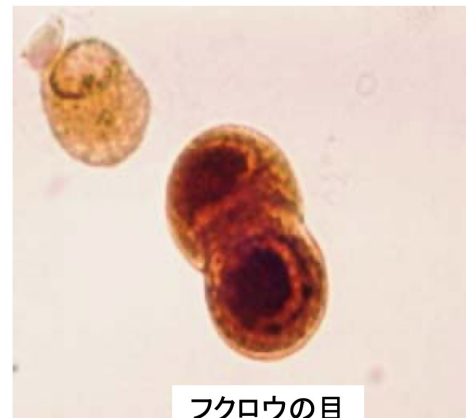
<https://taisho-kenko.com/disease/detail/367> より

サイトメガロウイルス

エンベロープを持つ、直径180nm、直鎖状2本鎖DNA、非分節
ヘルペスウイルス5型

- ・体の分泌物と接触（性的接触とそれ以外の接触の両方）することで感染
- ・大人の60～90%が感染
- ・ほとんどの人では何の症状もみられないが、気分が悪くなって熱が出る場合もあり、免疫機能が低下している人が感染すると、失明などの重篤な症状が出ることもある
- ・出生前に胎盤を通じて感染した乳児に重篤な病気を引き起こす可能性がある（耳が聞こえづらい、肝臓がうまくはたらかない、視力が落ちる、脳が十分に大きくなならない(小頭症))

名前はギリシャ語に由来
サイト は細胞
メガロ は大きな
ウイルス感染により、細胞の核に
「封入体」が形成され、核が巨大化し、
感染した細胞はフクロウの目のように
見えるため



フクロウの目



巨細胞封入体

<https://www.med.kobe-u.ac.jp/pediat/pdf/morioka11.pdf> および
ずかん ウイルス 監修 武村政春、宮沢孝幸 技術評論社 (2020) より

アデノウイルス

エンベロープを持たない、直径約90nm、直鎖状2本鎖DNA、非分節

風邪の原因ウイルスの一つ

扁桃腺やリンパ節で増殖

咽頭扁桃（アデノイド）で見つかったことから命名

A～Gの7種に分類、細かく分けると80以上の型がある

型により症状が異なる

3型、7型	咳、肺炎、気管支炎など呼吸器感染症
3型	プール熱（咽頭結膜熱）
8型、19型、37型、53型、54型、56型	はやり目（流行性角結膜炎）
11型	出血性膀胱炎
31型、40型、41型	胃腸炎

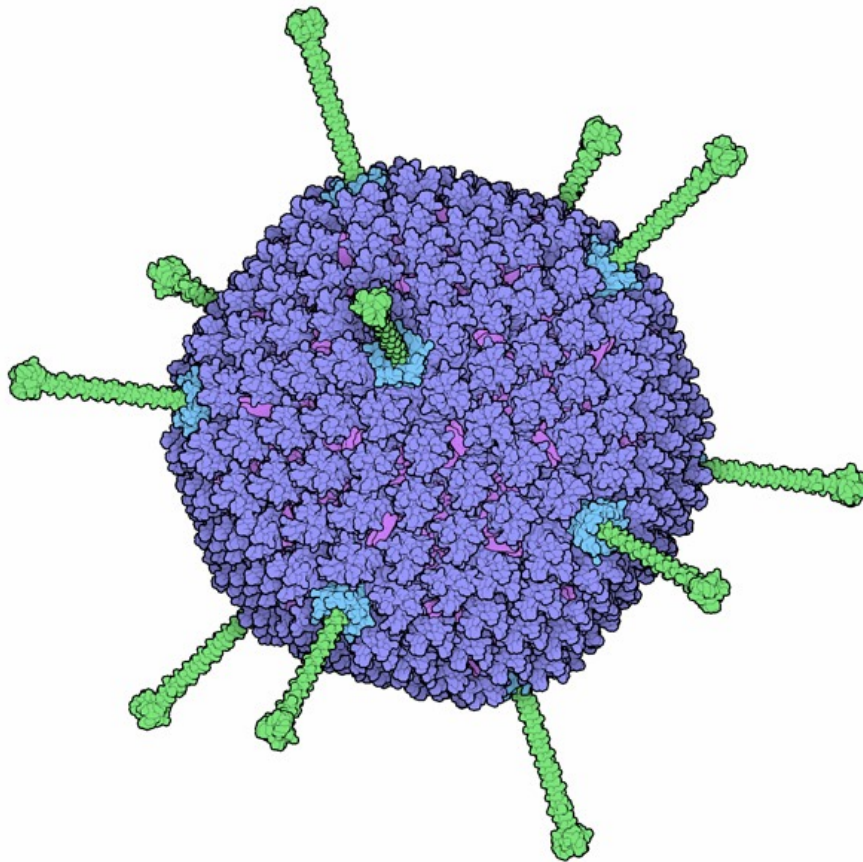
全体の1/3は病気を起こすことはない

ずかん ウイルス 監修 武村政春、宮沢孝幸 技術評論社（2020）より

Protein priming

DNA複製には通常RNAプライマーが必要

アデノウイルスゲノムは、その両末端の5'端にTPタンパク質が結合しており、これが複製の際にプライマーとして働く



<https://numon.pdbj.org/mom/132>

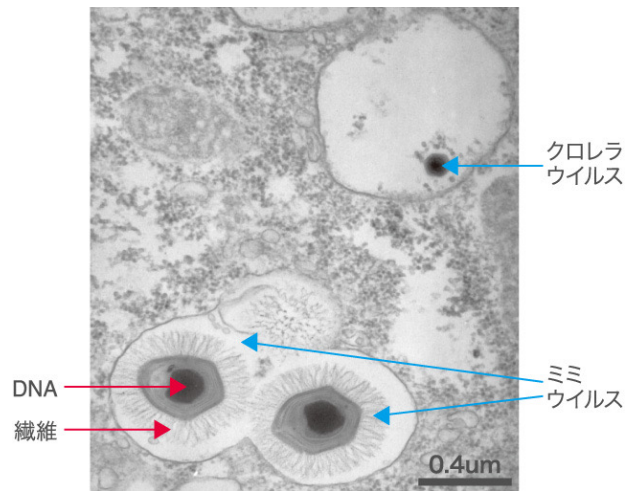
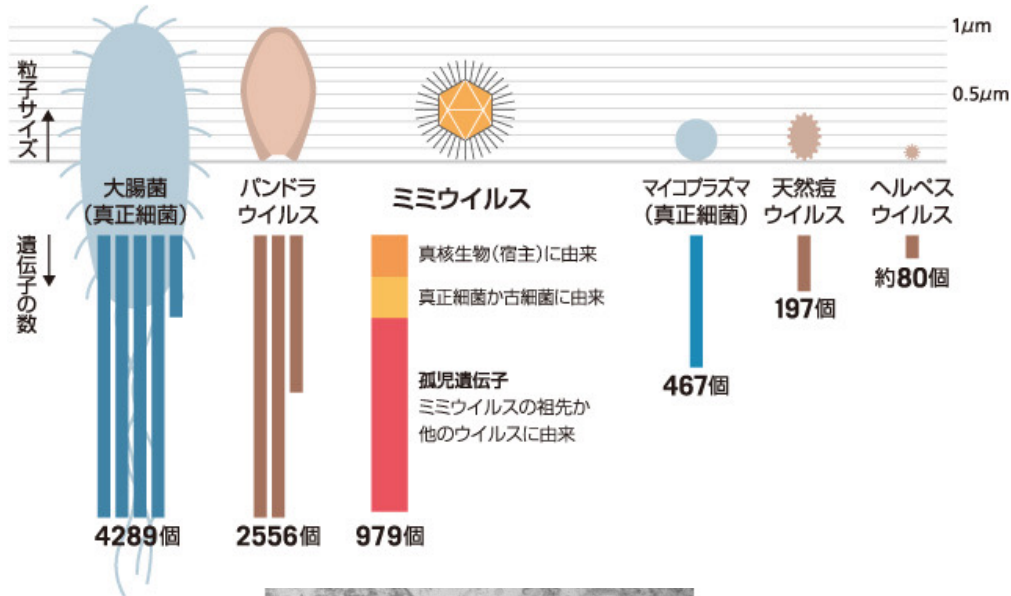
カプシドは正二十面体型をしており、面は全部で240個のヘキソン(hexon)と呼ばれる同一のタンパク質3個でできた複合体で構成されている。

二十面体の各頂点12個にはそれぞれ**ペントン (penton)**と呼ばれるタンパク質複合体があり、**各ペントンは5個のタンパク質鎖で構成**されている。各頂点からは、先端に丸い塊状の構造を持つ長い突起 (**fiber**) が外側へ伸びていて、それぞれ3本の鎖で構成されている。加えて、少数のタンパク質数種類が溝の中でヘキソンとペントンをつなげ、カプシドの集合を誘導して、全体の集合体構造を構築している。

アデノウイルスカプシドは、細胞を見つけて細胞内にウイルス遺伝子を届ける仕事を担っていて、その活動の多くは頂点部分で行われる。長い突起は細胞表面上の決まった種類の受容体と選択的に結びつく。もっともよく対象とされる受容体はCARで、この受容体はほとんどの細胞で見られるが機能はまだ分かっていないタンパク質である。また他の種類のアデノウイルスでは補体系の調節タンパク質であるCD46受容体を利用している。ウイルスが細胞表面に付着すると、通常のエンドサイトーシス (endocytosis、飲食作用) 過程によってウイルスは小胞へ取り込まれる。そして、ペントンはインテグリン (integrin) へ接着し、最終的には小胞膜 (vesicle membrane) が破壊されて、ウイルスDNAが放出される。その後、ウイルスDNAは核へ侵入し、何千もの新しいウイルスが作られる。

巨大ウイルス

ミミウイルス



1992年にイングランド北部の病院内で発見

アカントアメーバより単離された

光学顕微鏡で観察出来るほど大きく、グラム染色されることから初めはグラム陽性菌の一種と考えられた

2003年、フランスの細胞内細菌の専門家・ディディエ・ラウルトのグループにサンプルが渡り、電子顕微鏡での詳細な観察 -----> **巨大ウイルス**と結論付けられた。

本体の直径は約 $0.4 \mu\text{m}$ でエンベロープはなく、正二十面体のカプシドに包まれている。

カプシドには糖タンパク質と考えられる長い繊維が付いており、それを加えると直径約 $0.75 \mu\text{m}$

それまで巨大ウイルスとされていた天然痘ウイルスやクロレラウイルスの直径が約 $0.2 \mu\text{m}$ 、小型の真正細菌マイコプラズマの直径が約 $0.3 \mu\text{m}$

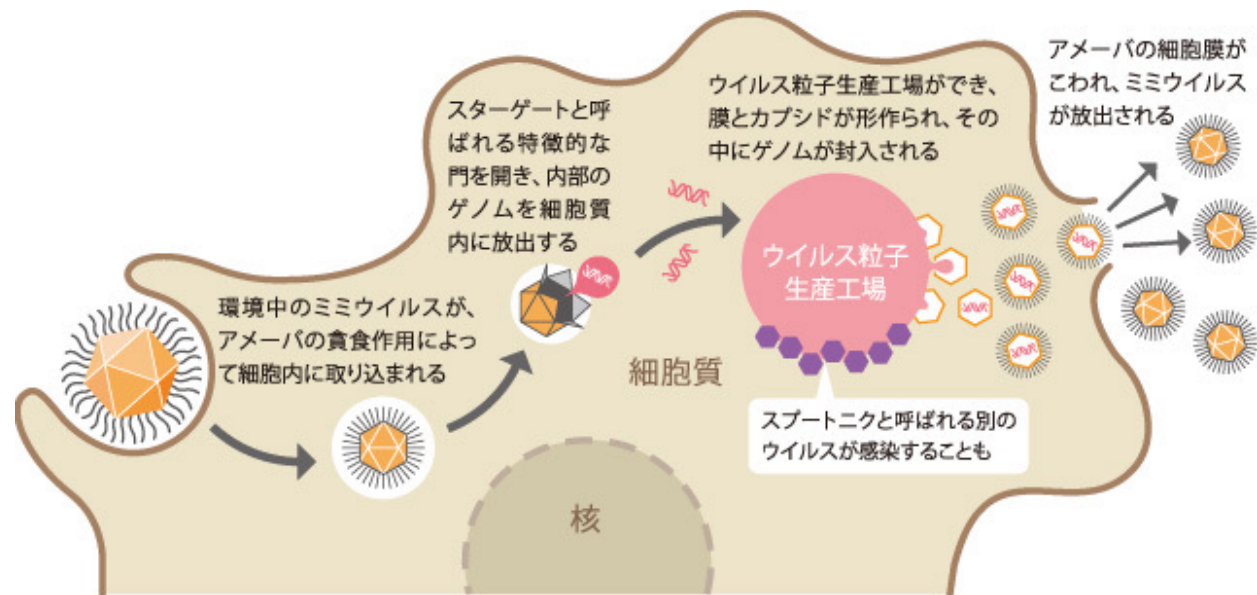
最初は細菌とみなされていたという経緯から、細菌を真似ている (mimic) という意味で**ミミウイルス**と名付けられた。

※ 遺伝子の中には翻訳機構に関するものが含まれていた

<https://www.brh.co.jp/publication/journal/084/research/1.html>

および

ずかん ウイルス 監修 武村政春、宮沢孝幸 技術評論社 (2020)より



- 1 環境中のミミウイルスは、アメーバの**貪食作用**によって細胞内に取り込まれ、**食胞内**に保持
- 2 2時間ほど経つと、ミミウイルスは**スターゲート**と呼ばれる特徴的な五角形の星状の門を開き、アメーバの細胞質内にゲノムを放出
- 3 ウイルス粒子が消滅する期間を経て、約5時間後に**ウイルス粒子生産工場**と呼ばれる巨大ウイルスに特徴的な構造をアメーバの細胞質内につくる
- 4 中心部ではDNAの複製が行われ、その周辺部で合成される膜とカプシド内にDNAが封入。完全体となったミミウイルスは、アメーバの細胞膜を溶解して壊し、環境中に出て行く。

※ 2008年、ラウルトラによって、このウイルス粒子生産工場に感染する別のウイルスが見出され、スプートニクと命名。このウイルスは、直径約50nmで約0.02Mbpの2本鎖DNAをもっている。スプートニクの特徴は、単独でアメーバに感染することはできず、必ずミミウイルスあるいはミミウイルスが作るウイルス粒子生産工場に感染する

<https://www.brh.co.jp/publication/journal/084/research/1.html> より

ヴァイロファージ：ウイルス生産工場に寄生する小さなウイルス ($0.1 \mu\text{m}$)

ミミウイルスのヴァイロファージは（ロシア語で衛星）と呼ばれる

ヴァイロファージの増殖は ミミウイルスに対して異常なウイルス粒子を作らせるため有害であり、共生ではなく寄生

ミミウイルスは、ヴァイロファージのゲノムの一部を自身のゲノムに組み込んで「記憶」
ヴァイロファージがウイルス生産工場に侵入すると、自身の遺伝子が作る酵素を使って
ヴァイロファージのDNAを切断

-----→ 細菌のCRISPR-Cas9と同じ機構

、

中村林彦（編集部）、村田和義（監修）「巨大ウイルスがゆるがす生物と無生物の境界」日経サイエンス
7月号, p.30 - 37 (2022)

ヴァイロセル仮説

ウイルスが宿主となる生物の細胞の中で活動している状態がウイルス本来の姿とする考え方

ウイルス生産工場：細胞核に相当

免疫機構：ヴァイロファージに対し、生産工場を守る

ヴァイロセルは、次世代のウイルスを生産し、体外に放出するとその生涯を終える。

この仮説によれば、ウイルスは、次世代のヴァイロセルにDNAを受け渡すカプセルに過ぎない

ヴァイロセルとして、巨大ウイルスは、細胞をもち、エサを食べ、自己複製（細胞分裂ではない）し、寿命もある

---→ 巨大ウイルスは生物？

中村林彦（編集部）、村田和義（監修）「巨大ウイルスがゆるがす生物と無生物の境界」日経サイエンス 7月号, p.30 - 37 (2022)

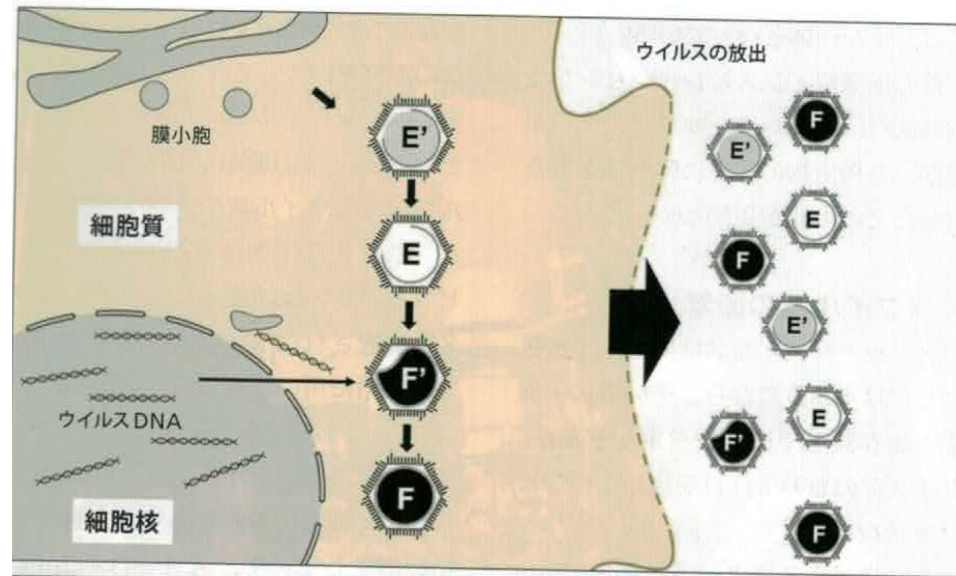
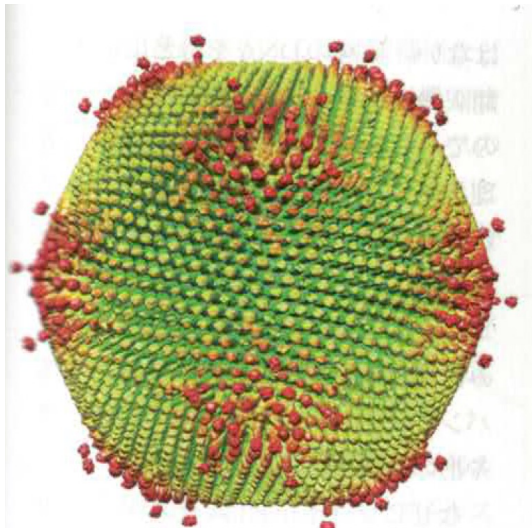
メドゥーサウイルス

ミミウイルスなど他の巨大ウイルスと共通祖先を持つ
サイズ：0.3 μm 、遺伝子の数 約500（ミミウイルスよりはサイズも遺伝子数も小さい）

翻訳機構の主要な遺伝子を持たない
真核生物のヒストンタンパク質5種類をフルセットでコードしている
その役割は不明

他の巨大ウイルスであるマルセイユウイルスがヒストン遺伝子の一部をコードしており、
増殖途中でDNAがヒストンに巻きつくことが報告

中村林彦（編集部）、村田和義（監修）「巨大ウイルスがゆるがす生物と無生物の境界」日経サイエンス
7月号, p.30 - 37（2022）



メドゥーサウイルスのライフサイクル

正二十面体のタイプの巨大ウイルス

宿主の膜小胞を使いカプシドの内側の脂質二重膜を形成

この膜に順次カプシドタンパク質が張り付き正二十面体の殻が形成

(1) 最初は内部にスポンジ状の詰め物が入っている(E')

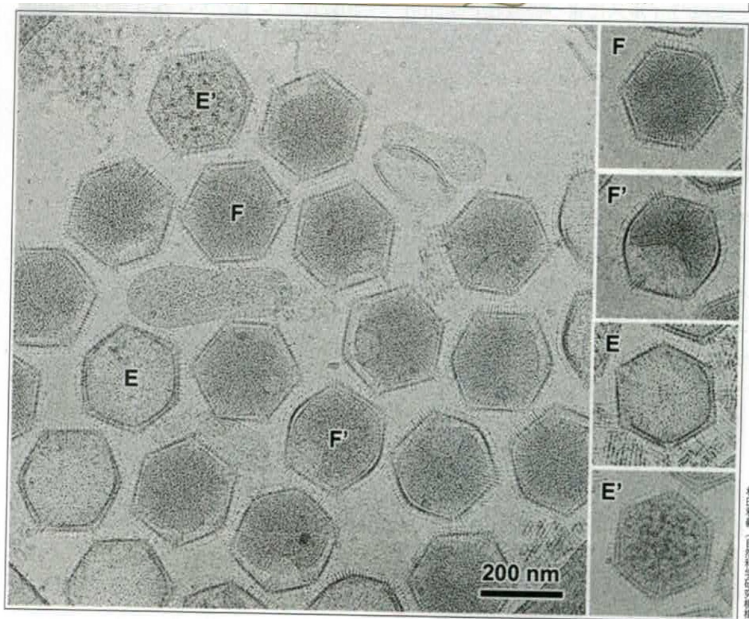
(2) 詰め物が抜けて中空になる(E)

(3) ウイルスDNAが入り始める(F')

(4) DNAが入り終わると粒子内の膜が封止される(F)

この各段階のウイルス粒子が全て体外に排出されることから、DNAを含まないウイルス粒子もあり、ミミウイルスに比べ効率が悪い (多数のウイルスをアメーバに感染させた場合)

中村林彦 (編集部)、村田和義 (監修) 「巨大ウイルスがゆるがす生物と無生物の境界」日経サイエンス 7月号, p.30 - 37 (2022)



少数のウイルスを感染させた場合、増殖プロセスは始まらず、アメーバは丸まって動かなくなり仮死状態になる（シスト化）

ウイルスがミトコンドリアに侵入し、ミトコンドリアの活動を停止させたため

宿主をシスト化することを、ギリシア神話のメドゥーサが見たもの石に変えることになぞらえ命名

ヴァイロセルのミミウイルスとの違い

ミミウイルス：アメーバの細胞核と別に、ウイルス生産工場が存在

メドゥーサウイルス：アメーバの細胞核は、ウイルス生産工場の中心部（ウイルスDNAの複製を担う部分）に存在し、生物の細胞とヴァイロセルが一体化

-----→ 武村はメドゥーサウイルスの祖先が真核生物の祖先に細胞核をもたらしたという仮説を提唱

中村林彦（編集部）、村田和義（監修）「巨大ウイルスがゆるがす生物と無生物の境界」日経サイエンス 7月号, p.30 - 37 (2022)

ピソウイルス

シベリア永久凍土の中のシスト化したアメーバから発見

サイズ 約 $2\mu\text{m}$ 一般の細菌と同じレベル

ウイルス粒子は正二十面体ではなく紡錘形

(古代ギリシアの貯蔵用の紡錘形をした甕であるピトスにちなんで命名)

ただし、細長いものから、丸まったものまで様々な形状があり、サイズも異なっていた

紡錘形の直径： $0.6\sim 0.9\mu\text{m}$ 、長さ $0.9\sim 2.5\mu\text{m}$

(通常のウイルス粒子のサイズは、形もサイズも一緒になる。巨大ウイルスの一種であるパンドラウイルスも紡錘形であるが、サイズや形の多様性は見られない)

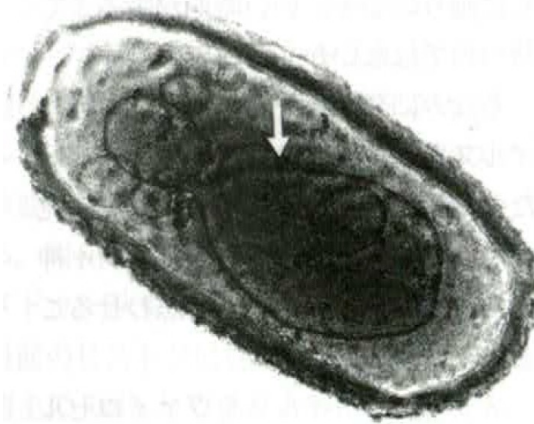
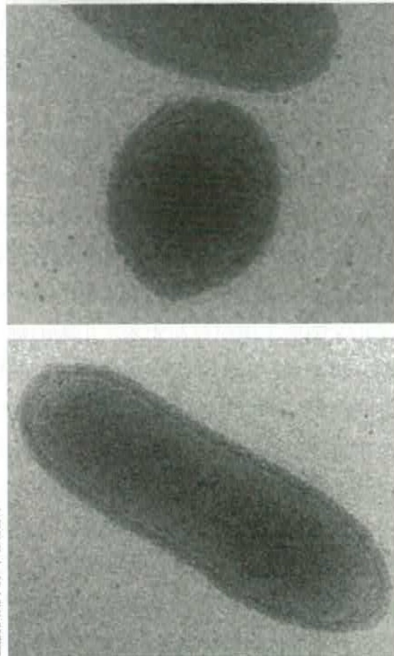
ピソウイルスの殻はカプシドではなく、成分のよくわかっていないタンパク質で構成されている
これが形状やサイズの多様性の原因と考えられている

中村林彦（編集部）、村田和義（監修）「巨大ウイルスがゆるがす生物と無生物の境界」日経サイエンス
7月号, p.30 - 37 (2022)

ピソウイルスはミミウイルス同様に、宿主細胞内部にウイルス生産工場を作って増える

村田は、ピソウイルスは細菌が進化の過程で翻訳機構などを欠失して生まれたと考えている。

(細菌も成長や分裂の過程でサイズや形が変わる)



ピソウイルスの粒子内には膜で仕切られた袋状の構造がある。一般のウイルスには見られない構造袋内にはDNAなどが入っているわけではなく、村田は細菌であった時代の細胞小器官の痕跡ではないか考えている

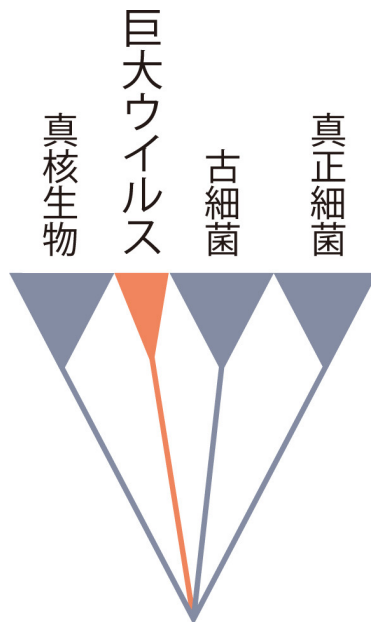
中村林彦（編集部）、村田和義（監修）「巨大ウイルスがゆるがす生物と無生物の境界」日経サイエンス 7月号, p.30 - 37 (2022)

ミミウイルスのゲノムには約1000個の遺伝子が高密度にコード。

40% 細胞性生物（原核生物と宿主を含む真核生物）の遺伝子と相同性

60% 自身の祖先から受け継いだもの、あるいは別のウイルスから伝播したものの
既存のデータベースに類縁配列が無い孤児遺伝子

ミミウイルスはアミノ酸をtRNAに結合するアミノアシルtRNA合成酵素など、リボソーム以外の翻訳に関わる分子の遺伝子をもっている -----> 通常のウイルスが遺伝情報の翻訳を宿主細胞に委ねているのに対し、ミミウイルスは自己複製を完全にアメーバに頼っているわけではなく、通常のウイルスよりも高い自立性を保持

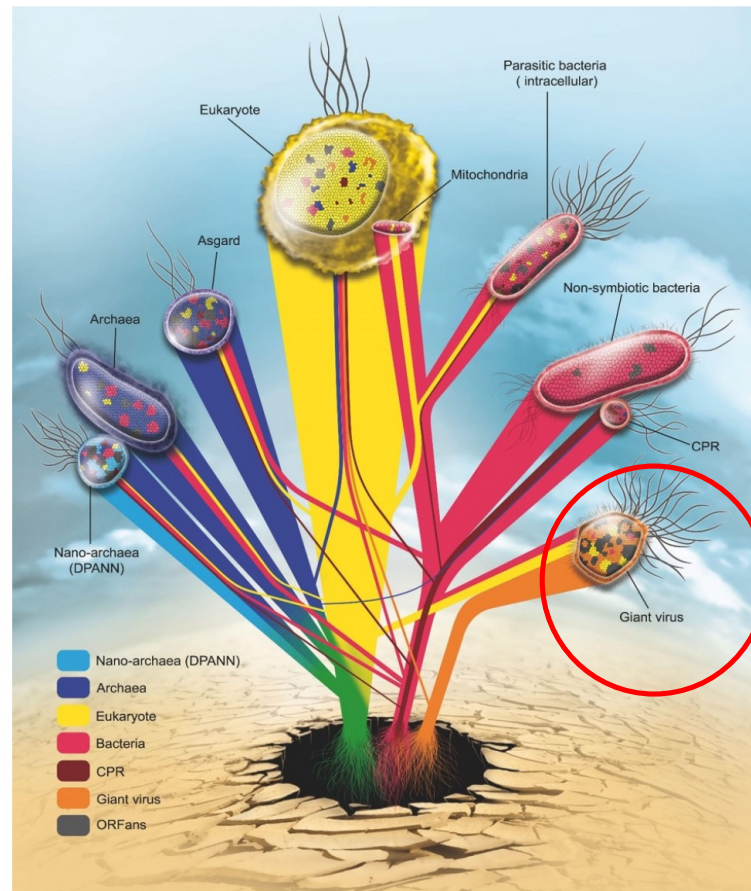


巨大ウイルスを生物の第四のドメインとする考えが出されている
Raoult *et al.* (2004) *Science* **306**, 1344-1359.

一方、反論もあり、決着していない

<https://www.brh.co.jp/publication/journal/084/research/1.html> および
武村政春 (2015) 「巨大ウイルスと第四のドメイン」 講談社 ブルーバックス より

Tree of Life から Rhizome of Life へ



Rhizome of Life:

Roots of each gene are represented according to the current reclassification of living organisms: Eukarya (yellow), Archaea (blue), Nano archaea (light blue), Bacteria (red), CPR (dark red) Giant virus (orange). In grey are genes without identified origin (ORFans).

Ibrahim *et al.* (2021) Rhizomal Reclassification of Living Organisms. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 5643. Fig.3より

パピローマウイルス

エンベロープを持たない。直径55nm. 環状二本鎖DNA. 非分節
小さな傷から皮膚内に入り込み、イボを作る
ラテン語で「芽」を意味するパピラが語源
約100種の型があり、いずれも皮膚の上皮細胞に感染。

皮膚型：手足などの皮膚にイボができる

性器・粘膜型: 性器、粘膜、直腸など体の中にイボができる

性器・粘膜型でよく知られているもの

尖形コンジローマ、子宮頸がん、肛門がん、膣がん

※ 尖圭コンジローマは良性の腫瘍。外陰部、会陰、肛門周囲などに先のとがった乳頭上、鶏冠状（にわたりのとさか）の疣贅（いぼ）を生じる

女性であれば80%以上、男性は90%以上が生涯で一度は何らかのHPVに感染するとされている



https://www.kenkou-nagano.or.jp/med_check.php?n=62&bc=30 より

ずかん ウイルス 監修 武村政春、宮沢孝幸 技術評論社 (2020) より

ジャッカロープ (Jackalope)

アメリカ ワイオミング州に生息すると言われる未確認動物

頭部に鹿のような角をもったウサギ

野うさぎを意味するjackrabbitとレイヨウを意味するantelopeを組み合わせ命名
ネイティブアメリカンの伝承には出て来ず、白人の入植後に語られるようになった。

写真資料はあるが、生体の目撃記録はなかった。



2005年8月に、ジャッカロープの特徴を持つ死骸が発見された。獣医デニス・ベッシュトールドの調査の結果、**パピローマウイルスに感染され**
それにより角状のイボが生じたものと報告された。



<http://warehousek.blog.fc2.com/blog-entry-72.html> より

ツリーマン症候群

＝疣贅(ゆうぜい) 状表皮発育異常症(epidermodysplasia verruciformis)

手足に木の皮のようなイボが生じる遺伝性の疾患、世界で数人しかいない。
パピローマウイルスの5型あるいは6型が感染してイボが形成されるが、EVER1とEVER2という遺伝子の変異のため、イボの発育が止まらず、イボで覆い尽くされるようになる。外科的に切除できるが再発する。



<https://edmm.jp/5365/>

より

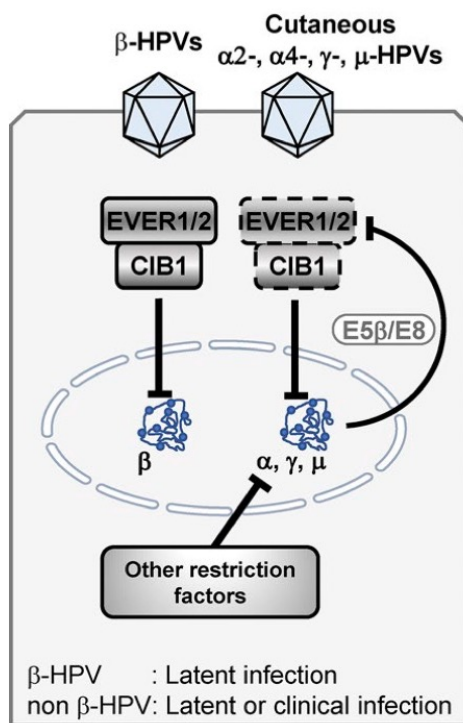
ツリーマン症候群

＝疣贅(ゆうぜい) 状表皮発育異常症(epidermodysplasia verruciformis)

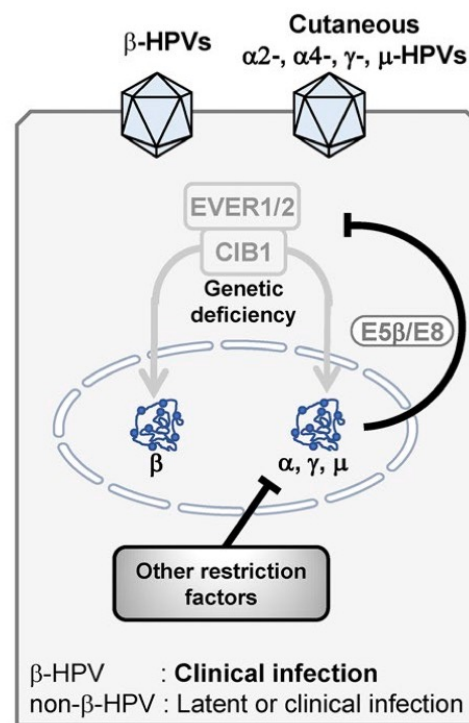
EVER1とEVER2の遺伝子変異がどのような機構で発症に至るかは不明であったが、2018年にその機構のモデルが報告された。

de Jong et al. (2018) The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs the intrinsic immunity to β Papillomaviruses. *J. Exp. Med.* **215**, 2289-2310.

A General Population



B EV Patient



CIB1-EVER1-EVER2複合体は、ウイルス性ミニクロモゾームからの転写を抑制し、 β -HPVを潜伏感染の状態にする

β -HPVは潜伏感染、non- β -HPVは潜伏感染あるいは臨床感染している

non- β -HPVがコードするタンパク質E5とE8は、CIB1と相互作用し、CIB1-EVER1-EVER2複合体の働きを抑制する

しかし、他の制限因子が転写を抑制している

CIB1-EVER1-EVER2複合体が形成されないと、 β -HPVのミニクロモゾームからの転写によりイボが発達する。

non- β -HPVの場合は他の制限因子の働きにより、ウイルスのミニクロモゾームからの転写は抑制されたまま

EVER1の遺伝子はTMC6, EVER2の遺伝子はTMC8

図は上記論文より

天然痘ウイルス

エンベロープを持つ。直径200 ~ 300nm。直鎖状二本鎖DNA。非分節。
人間が唯一の天然宿主

感染力が強く、感染者の20 ~ 50%は死亡、全身に発疹ができ、死にいたらなくても顔や体にひどい痘跡（あばた）が残る
一度感染すると二度とかからない

1976年のジェンナーの牛痘種痘で予防できるようになり、1980年にWHOにより根絶宣言

インドあるいはアフリカに起源があり、ヒトの移動に伴い広がる
15世紀にヨーロッパ人によって南北アメリカに持ち込まれ、アステカ帝国やインカ帝国の滅亡を早めた。

日本では疱瘡（ほうそう、もがさ）と呼ばれ、6世紀ごろに大陸から持ち込まれた
東大寺の大仏建立も、天然痘流行による混乱を鎮めるためと言われる

種痘法は江戸時代の19世紀に伝わり、1~2年で全国に広まった。
水戸藩の柴田方庵(1800 - 1856)がドイツ人医師オットー・モーニケから方法を学び全国に広めた

それ以前は、緒方春朔(1748-1810)が、中国の医学書から独自に開発した人痘法(天然痘患者の瘡蓋をすりおろして、鼻から吸わせる)が行われていた。

ずかん ウイルス 監修 武村政春、宮沢孝幸 技術評論社 (2020) より

現在、天然痘ウイルスは米国とロシアのバイオセーフティレベル4 (BSL-4)の施設のみで厳重に保管されていると公表されており、WHOは2002年までに破棄するように求めていたが、バイオテロ対策を理由として実行されていない。バイオテロに用いられる可能性のある生物兵器としては、炭疽菌とならんで最も重要な病原体である。CDCの生物兵器カテゴリー分類でも、カテゴリーAに分類されている。

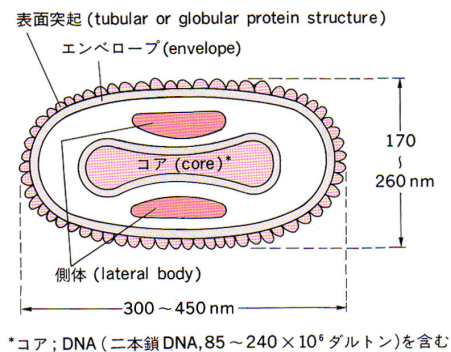


図 18A-1 ポックスウイルスの構造

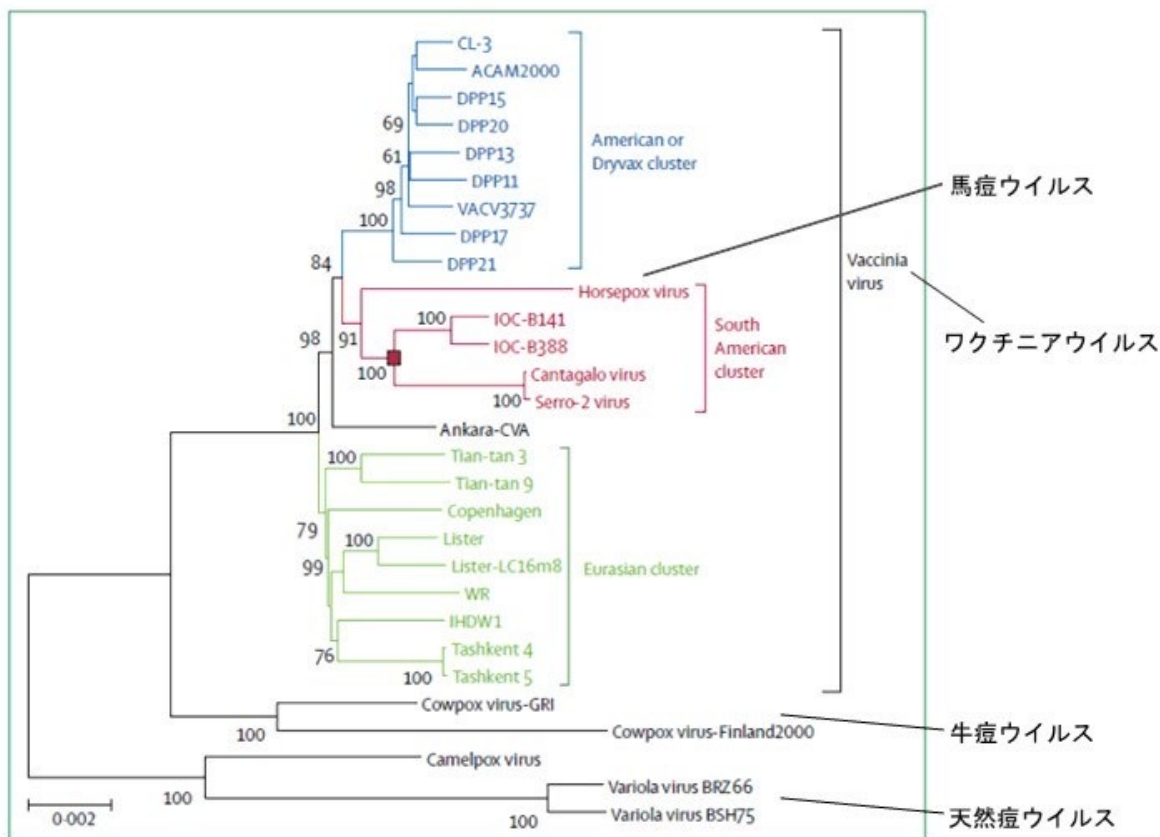
他のDNAウイルスは細胞核に侵入するのに対し、ポックスウイルスは細胞質で増殖する



<http://www.med.akita-u.ac.jp/~doubutu/kansensho/virus17/variola.html> より

<https://www.niph.go.jp/h-crisis/bt/disease/2summary/2detail/> より

Damaso, C. R.: Revisiting Jenner's mysteries, the role of the Beaugency lumph in the evolutionary path of ancient smallpox vaccines. *Lancet Infect. Dis.*, **18**(2), 2017.



1796年、ジェンナー 牛痘種痘
搾乳婦の腕にできた「牛痘」の発疹から採った材料を少年の腕に植えつることで天然痘を防ぐことができると報告

1930年代以降の研究
各国で継代されてきた天然痘ワクチンはワクチニアウイルスというウイルスで、近縁のオルトポックスウイルス属ではあるものの、牛痘ウイルスとは異なる種類のウイルスであった

Damaso 2017
現在残されている天然痘ワクチンやワクチニアウイルスのゲノムを比較し、南北アメリカ、ヨーロッパの各地域で、どこでどのように系統が分かれたかを明らかにした

18世紀末以来、全世界で使われてきた天然痘ワクチンは、牛痘ウイルスではなく、「馬痘」ウイルス—つまり「馬の天然痘」のウイルス、もしくはその近縁のワクチニアウイルスであり、牛痘ウイルスは種痘には全く使われたことがなかった

ジェンナー自身が馬の関節にできる「グリース」という病気が牛にうつって「牛痘」を発症させる、と考えていた

1866年にフランスで牛の間で自然流行した「牛痘」から採られたとされる「ボージェンシー痘苗（Beaugency lymph）」も、実際には馬痘ウイルスであったとみられる

これ以降これが世界中に幅広く伝播され、多くの天然痘ワクチンの祖となり、牛で継代された結果、いくつかの系統のワクチニアウイルスに分化したと考えられることがわかった。

ワクチニアウイルスは、19世紀ヨーロッパにおいて野生動物間で流行していたウイルスだが、その後ヨーロッパでは自然界の宿主を失った

牛痘ウイルスがヒトからヒトへ植え継がれていくにつれてワクチニアウイルスが生まれたという説があったが、Dasmoの研究により否定された。

<https://igakushitosyakai.jp/article/post-269/> より

II群.ssDNA Viruses (1鎖DNAウイルス)

目未帰属

ジェミニウイルス科

イノウイルス科

ミクロウイルス科

パルボウイルス科

パルボウイルス亜科 ヒトパルボウイルス (伝染性紅斑症ウイルス)

デンソウイルス亜科

伝染性紅斑 (Erythema infectiosum) は第5病 (Fifth disease) と呼ばれ、頬に出現する蝶翼状の紅斑を特徴とし、小児を中心にしてみられる流行性発疹性疾患

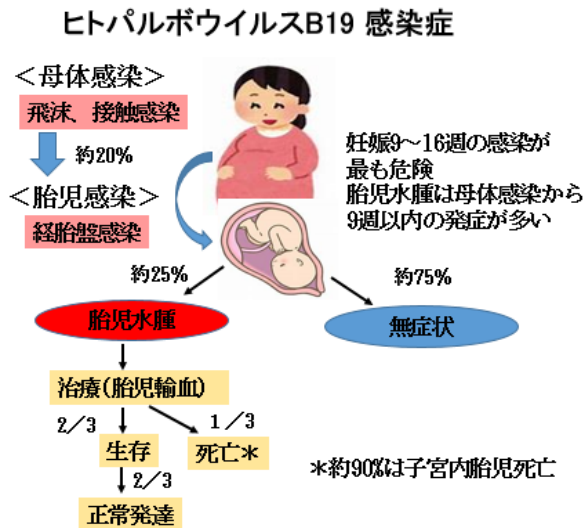
両頬がリンゴのように赤くなることから、「リンゴ (ほっぺ) 病」 (=第5病、伝染性紅斑) と呼ばれる

1983年にヒトパルボウイルスB19 (human parvovirus B19: 以下B19) であることが病因として提唱され、その後の研究によって確実なものとなった。その他に、慢性骨髄不全、胎児死産、胎児水腫などの原因となる

※ 胎児水腫とは胎児の全身がむくんでいる状態。B19は胎児の赤血球に感染するため胎児に極度の貧血をもたらす。そのため全身に酸素を送るために心臓に負担がかかり心不全で胎内死亡に至る

パルボウイルスは、エンベロープを持たず、直径は20nm、直鎖1本鎖DNAウイルス
パルボウイルスは他のウイルスに比べ小さいことから、ラテン語の「小さい」を意味するparvusから命名

ワクチンは現時点では存在しない



<https://www.kokosuma.com/features/4308> より

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansenohanashi/443-5th-disease.html> より

- III群. Reverse Transcribing DNA and RNA Viruses (逆転写DNAとRNAウイルス) .
b. ssRNA・RT (1本鎖RNA逆転写) : 複製にDNA中間体を形成

目未帰属

メタウイルス科

メタウイルス属 Ty3 酵母

シュードウイルス科

シュードウイルス属 Ty1 酵母

ヘミウイルス属 コピア ショウジョウバエ

レトロウイルス科

オルソレトロウイルス亜科

デルタレトロウイルス属 HTLV-1

レンチウイルス属 HIV

レトロウイルス

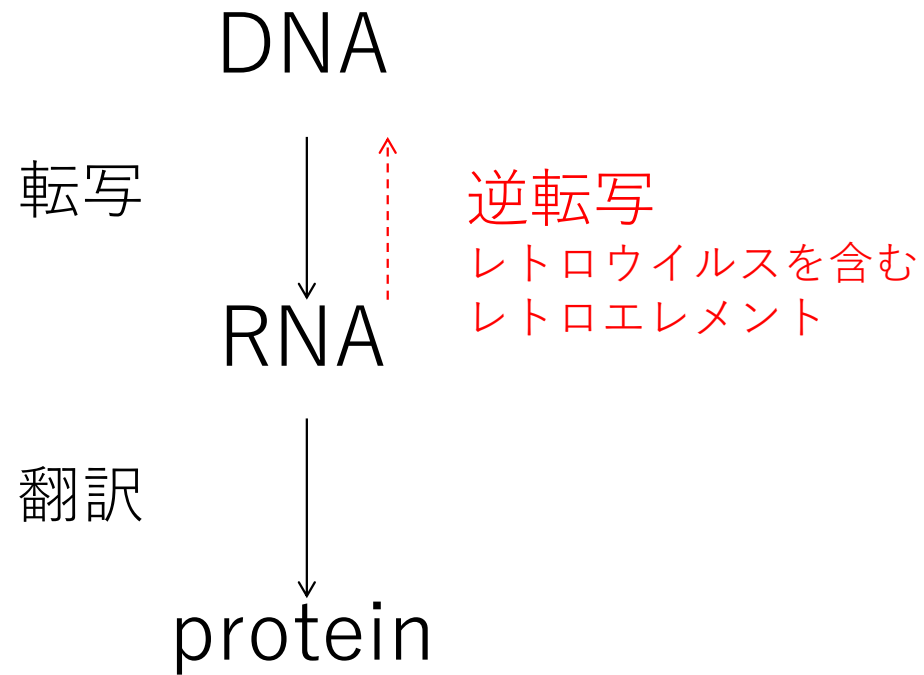
(REverse TRAnscriptase containing Oncogenic VIRUS)

- RNA → DNA の逆転写酵素を有する。
- 発癌に関与

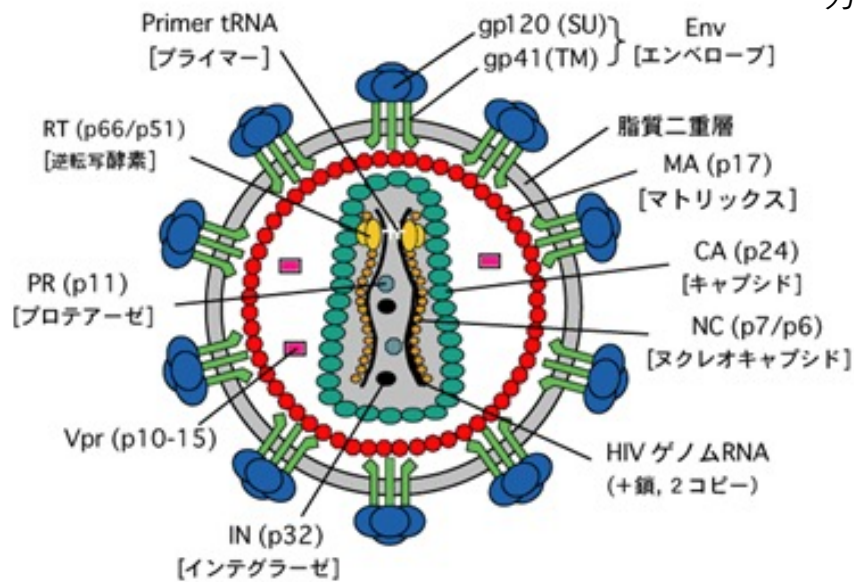
AIDSウイルス (HIV) もレトロウイルスの仲間

Oncogeneの発見につながった重要なウイルス

セントラルドグマ



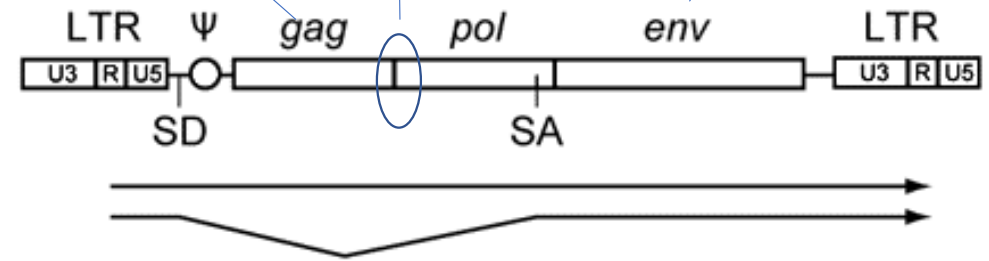
逆転写酵素、RNase H, インテグラーゼ



カプシド、マトリックス

プロテアーゼ

gp120, gp41



レトロウイルスのプロウイルスDNAの基本構造

LTR(long terminal repeat)は同じ方向の繰り返し配列プロモーターがある

https://catalog.takara-bio.co.jp/product/basic_info.php?unitid=U100005165 より

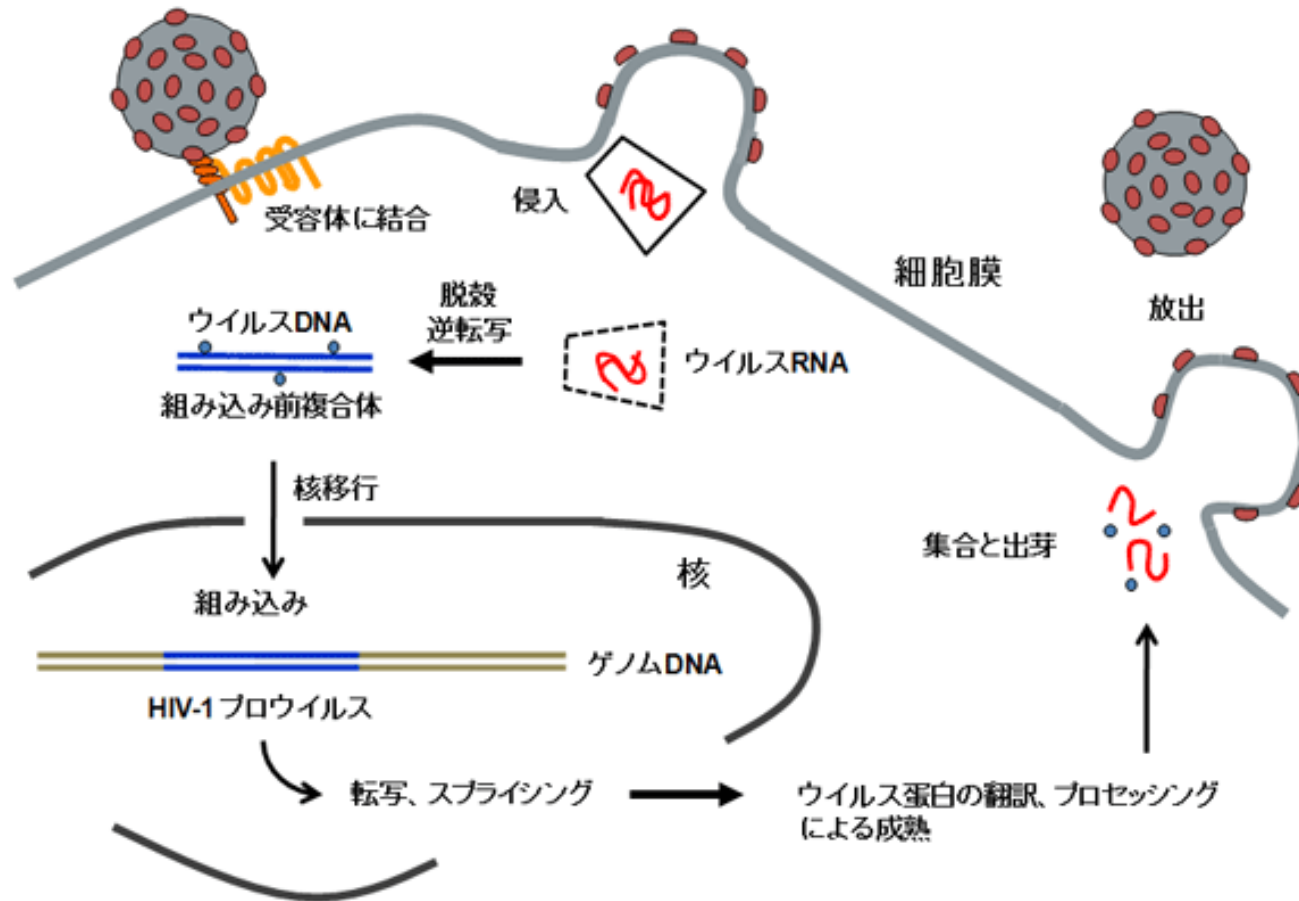
レトロウイルス (HIV)のウイルス粒子

+センスの一本鎖RNAゲノム 非分節
直径110nm

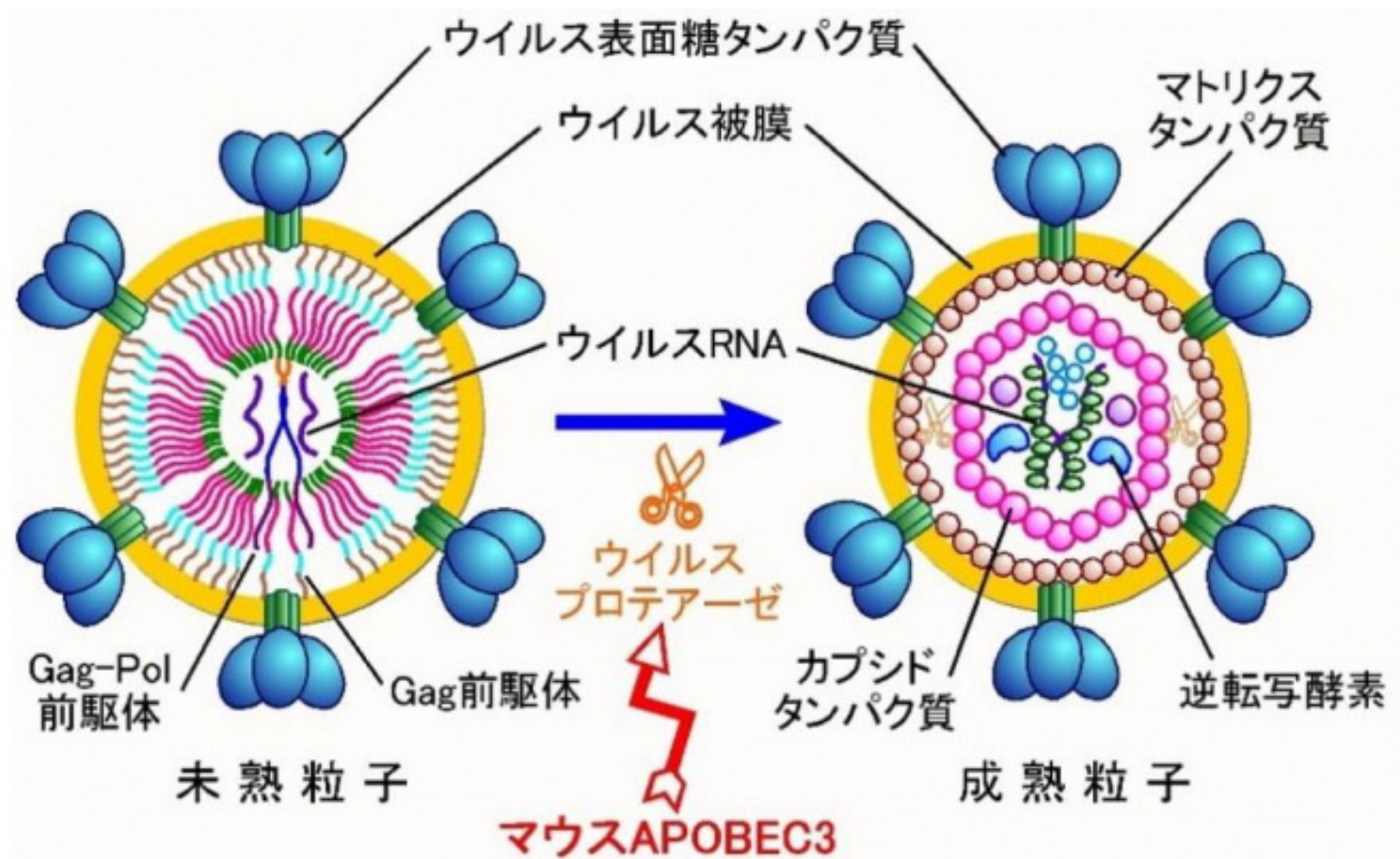
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idwr/kansen/aids/fig5.PNG>

より

レトロウイルスのライフサイクル



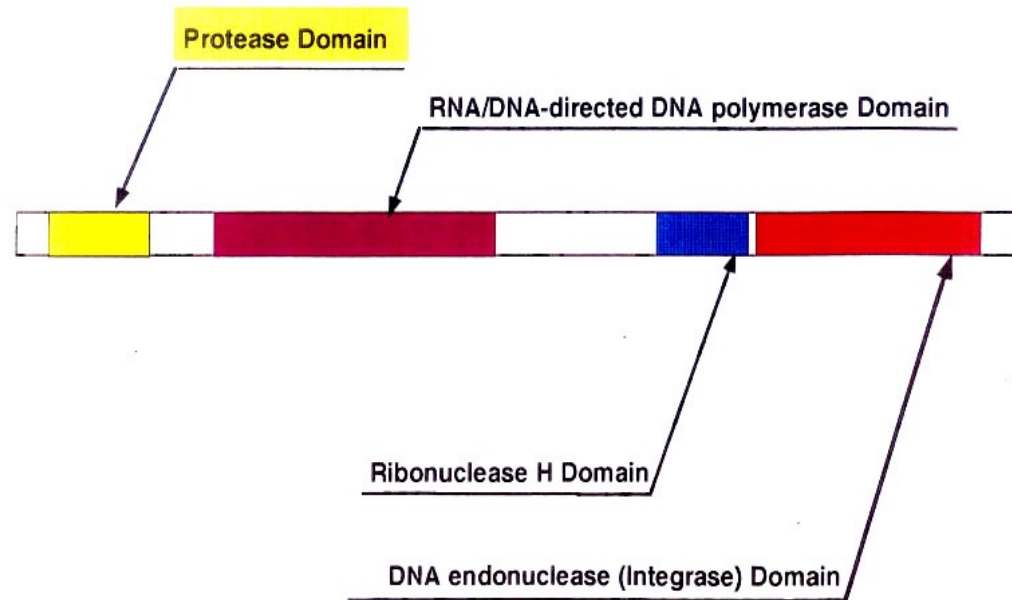
<https://molv.org/yamaoka.html> より



マウスAPOBEC3分子が、マウスレトロウイルスの増殖を抑制する天然の「ウイルスプロテアーゼ阻害分子」である

<https://digitalpr.jp/r/36584> より

Retroviral Reverse Transcriptase



逆転写酵素のプロテアーゼ部分の機能予測

レトロウイルス プロテアーゼ ファミリーのアラインメント

カリフラワーモザイクウイルス	gb:AAD37341.1	..YFKGYKKIELHCFVDTGASL	CIASK...
レトロウイルス由来 pol (ハエ)	sp:POL3_DROME	..ITIKYKENNLKCLIDTGSTVM	MTSK..
マウス白血病ウイルス	gb:AAA66622.1	..ITLKVGGQPVTFLVDTGAQH	SVLTQ..
ヒトTリンパ球ウイルス	gb:AAD50662.1	..-----IEALLDTGADMT	VLPI..
ラウス肉腫ウイルス	pdb:2RSP	..---KQRSVYITALLDSGADIT	IIISE..
レトロウイルス由来 pol (ハムスター)	sp:GAG_IPHA	..-----MDSGADKSIISL	..
Pol (酵母)	pir:569951	..-----ELPGHLLDSGASRT	LIRS..

..*:*:

レトロウイルス プロテアーゼのモチーフのコンセンサス配列
(Hydrophobic) - Asp - Thr - Gly - (Small Hydrophilic)

モチーフによる検索

レトロウィルス プロテアーゼ

カリフラワーモザイクウィルス	LHCFV-DTGASLCIAS
レトロウィルス由来 pol (ハエ)	LKCLI-DTGSTVNMTS
マウス白血病ウィルス	VTFLV-DTGAQHSVLT
ヒトTリンパ球ウィルス	IEALL-DTGADMTVLP
ラウス肉腫ウィルス	ITALL-DSGADITIIS

酸性プロテアーゼ (C 末側)

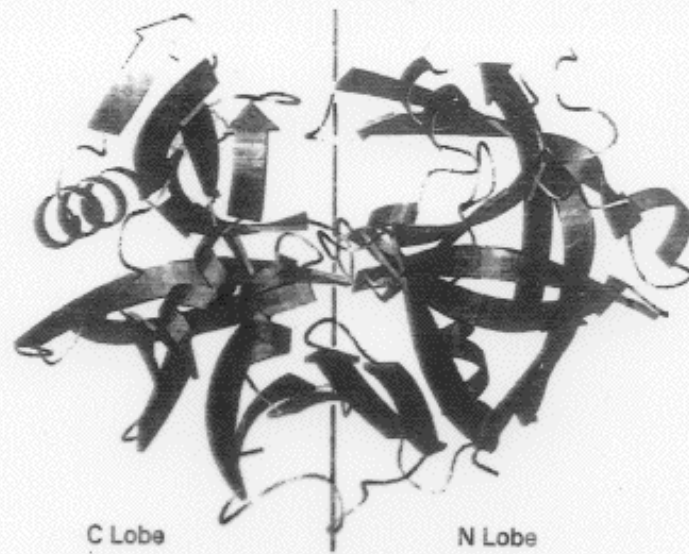
ペプシンノーゲン (ヒト)	CQAIIV-DTGTSLLTGP
ペプシンノーゲン (ブタ)	CQAIIV-DTGTSLLTGP
プロキモシン (ウシ)	CQAIL-DTGTSKLVGP
ペニシロペプシン	FSGIA-DTGTLLLLLP
レニン (マウス)	CEVVV-DTGSSFISAP
レニン (ヒト)	CLALV-DTGASYISGS

酸性プロテアーゼ (N 末側)

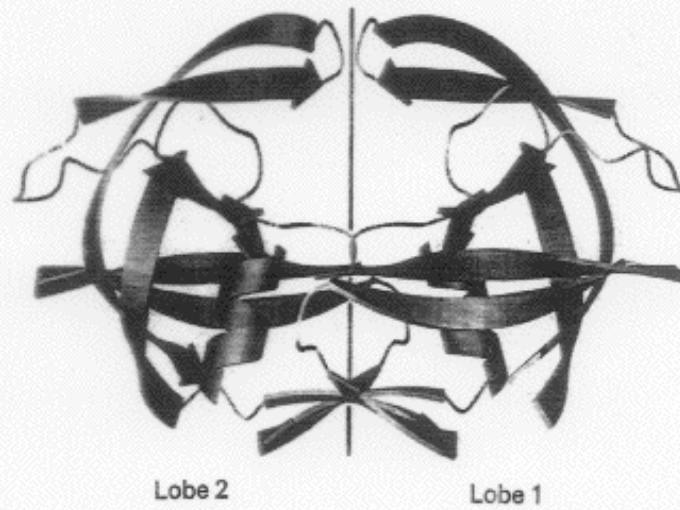
ペプシンノーゲン (ヒト)	DFTVVFDTGSSNLWVP
ペプシンノーゲン (ウシ)	DFTVIFDTGSSNLWVP
ペプシンノーゲン (ブタ)	DFTYIFDTGSSNLWVP
プロキモシン (ウシ)	EFTVLFDTGSSDFWVP
ペニシロペプシン	TLNLFDTGSSDFWVP
レニン (マウス)	TFKVMFDTGSANLWVP
レニン (ヒト)	TFKVFDTGSSNVWVP

酸性プロテアーゼ (ペプシン、レニンなど) の活性中心との類似性を検出

Endothiapepsin



HIV-Protease



予測

レトロウイルスのプロテアーゼは酸性プロテアーゼである。

H. Toh et al. *EMBO J.* **4**, 1267 (1985)

H. Toh et al. *Nature* **315**, 691 (1985)



実験

[1] 既知酸性プロテアーゼの立体構造を鋳型としたHIV プロテアーゼのホモロジー・モデリング
L.H. Pearl and W.R. Taylor, *Nature* **329**, 351 (1987).

[2] 酸性プロテアーゼ阻害剤（ペプスタチン）によるHIV プロテアーゼの阻害

R.F. Nutt et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**, 7129 (1988).

P.L. Darke et al. *J. Biol. Chem.* **264**, 2307 (1989).



検証

X線結晶構造解析からHIV プロテアーゼは酸性プロテアーゼと類似の構造である。

M. Miller et al. *Science* **246**, 1149 (1989).

The Retroviral Protease

Coffin, JM (1997)

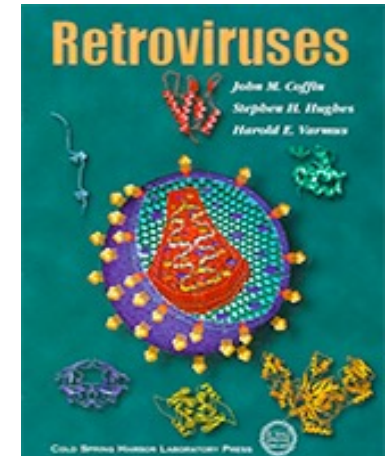
Proteolytic processing at specific sites in the Gag and Gag-Pro-Pol (and sometimes Env) precursors by the viral PR is an essential step in the viral life cycle. Since PR has a central role in proteolytic processing, it provides an important target for the design of inhibitors of viral replication. This section describes the retroviral PR by way of introduction to its central role late in the viral life cycle.

Identification of the Viral Protease as an Aspartic Proteinase

Go to:

Evidence for a role for a PR in the viral life cycle came from the observation that the Gag protein is initially synthesized as a larger precursor that is subsequently processed through a series of intermediates to the smaller protein products found in the mature virion (Vogt and Eisenman 1973; Vogt et al. 1975). Subsequently, a virion-associated PR was detected that had the specificity to produce these proteolytic cleavages (Von der Helm 1977; Yoshinaka and Luftig 1977a; Dittmar and Moelling 1978; Vogt et al. 1979; Lillehoj et al. 1988; for review, see Oroszlan and Luftig 1990). A demonstration of the critical role of PR in the viral life cycle came from genetic studies—initially with MLV and then with HIV-1—in which it was shown that mutations placed near the 5' end of the *pol* gene resulted in the production of noninfectious viral particles containing unprocessed Gag and Gag-Pro-Pol precursors (Crawford and Goff 1985; Katoh et al. 1985; Kohl et al. 1988). These experiments defined the *pro* gene downstream from *gag* and upstream of the RT-coding domain of the *pol* gene (see also Levin et al. 1984; Kramer et al. 1986; Farmerie et al. 1987). The *pro* gene appears in different reading frames relative to *gag* and *pol*, depending on the genus (see Chapter 2 and Fig. 5).

A major step was taken in our understanding of PR when sequence alignments revealed similarities with the aspartic proteinase family of enzymes (Toh et al. 1985). Proteinases are grouped into families based on the chemical entity that effects hydrolysis of the peptide bond. All aspartic proteinases share the feature that two aspartic acid residues, each placed in the highly conserved motif Asp-Thr/Ser-Gly, coordinate a water molecule used to hydrolyze the target peptide bond. Sequence alignments of retroviral genomes showed that this conserved motif is encoded in all known retroviruses.



ヒト免疫不全ウイルス Human Immunodeficiency Virus (HIV)

エンベロープを持つ、直径110nm、直鎖状一本鎖RNAゲノム(+),非分節

CD4陽性ヘルパーT細胞に感染

※ CD4は、MHCクラスII抗原とT細胞受容体の相互作用に必要とされるアクセサリータンパク質
ヘルパーT細胞の発生と活性化に関与

HIVの受容体として働く

すぐに症状が出ず、感染後2~15年後にAIDS(後天性免疫不全症候群)を発症

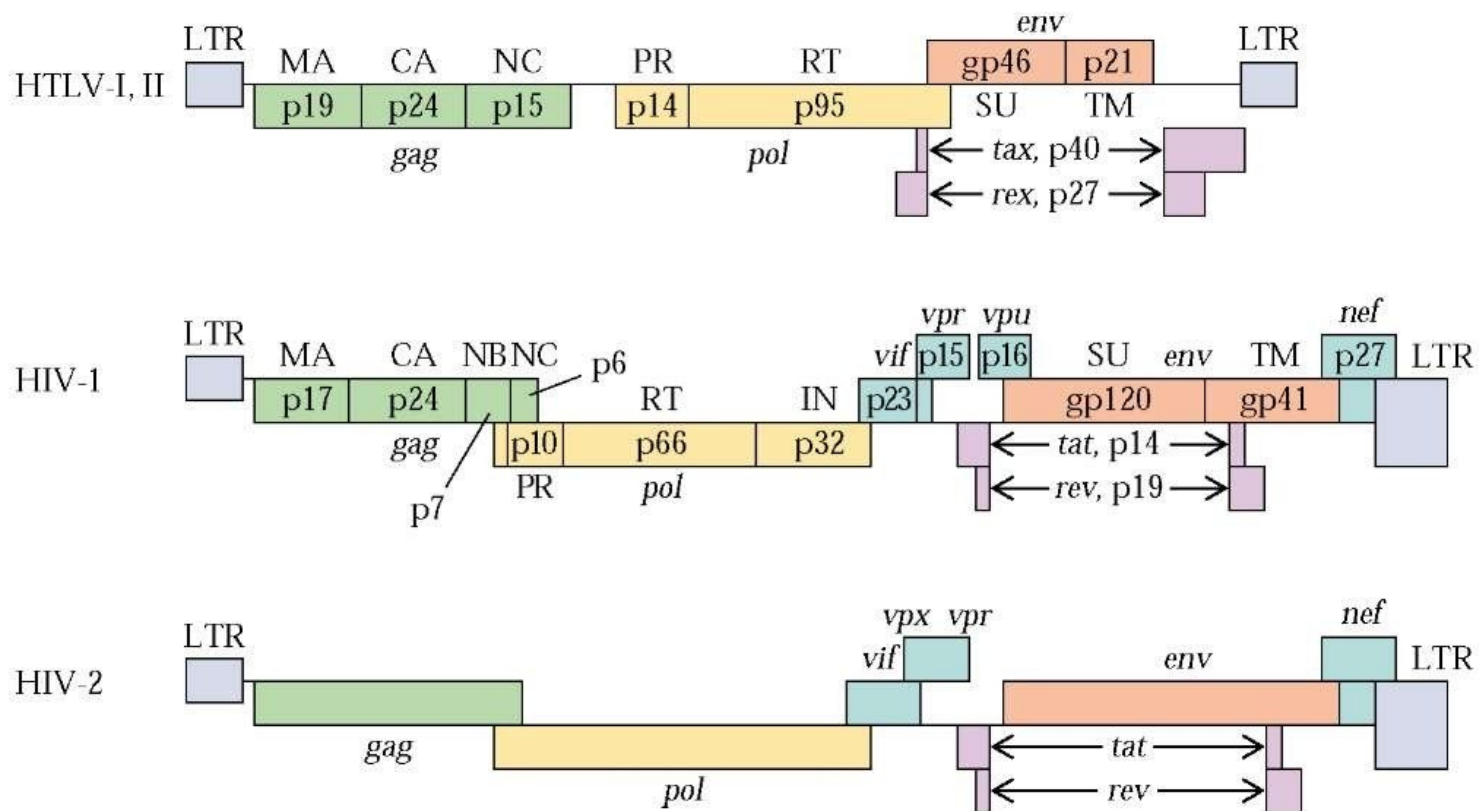
HIV-1とHIV-2の2種類があるが、独立した祖先から人間に感染する能力を得たと考えられる

HIV-1の原型のSIVcpz(チンパンジーのSimian Immunodeficiency virus)はシロエリマンガベイを宿主とするSIVrcmとオオハナジログエノン(オオハナジロ)を宿主とするSIVgsnの組換えによって近年生じた。これはチンパンジーがこれらが感染した小型の猿を捕食したことにより形成され、SIVcpzに感染したチンパンジーの血に触れたり、捕食したりしたことでヒトへの感染が起きたと考えられる。

HIV-2は、sooty mangabeyを宿主とするSIVsmmに由来する。

HIV-1もHIV-2も他のレトロウイルスが持っていない遺伝子(Tat, Revなど)をゲノムにコードしている

<https://wired.jp/2003/06/19/hiv>の起源は「サルを食べたチンパンジー」か/ より



<https://www.trendswatcher.net/03-2016/science/hivウイルスを駆逐する遺伝子工学的治療/> より

ヒトT細胞白血病ウイルス human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1)

エンベロープを持つ。直径約100nm, 直鎖状1本鎖RNA 非分節

CD4陽性ヘルパーT細胞に感染し、成人T細胞白血病、HTLV-1関連脊髄症、HTLV-1ぶどう膜炎などを起こす

性行為、授乳により感染

ただし約95%は病気にならない

潜伏期間が長く、成人T細胞白血病で40年以上、HTLV-1ぶどう膜炎で数年は発症しない

アフリカ、メラネシア、中南米、日本で感染の流行が見られる

日本へは縄文時代に大陸から渡ってきており、沖縄、九州に多い

Domestication

ウイルスや転移性遺伝因子を、宿主がそのゲノムに取り込み自身の遺伝子として利用する現象

Syncytin

胎児の命を守るウイルス (ヒト内在性レトロウイルス:HERV)

HERVの由来

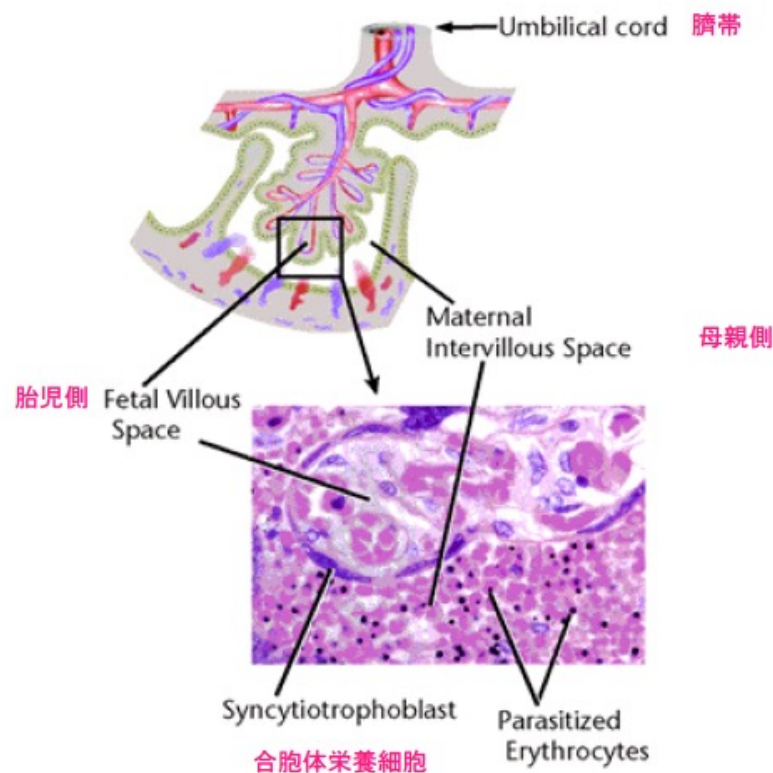
霊長類の染色体に2500万年前に組み込まれた化石のようなウイルス

HERVの役割

胎盤の合胞体栄養細胞の形成
HERVの蛋白質(シンシチン)の融合作用による

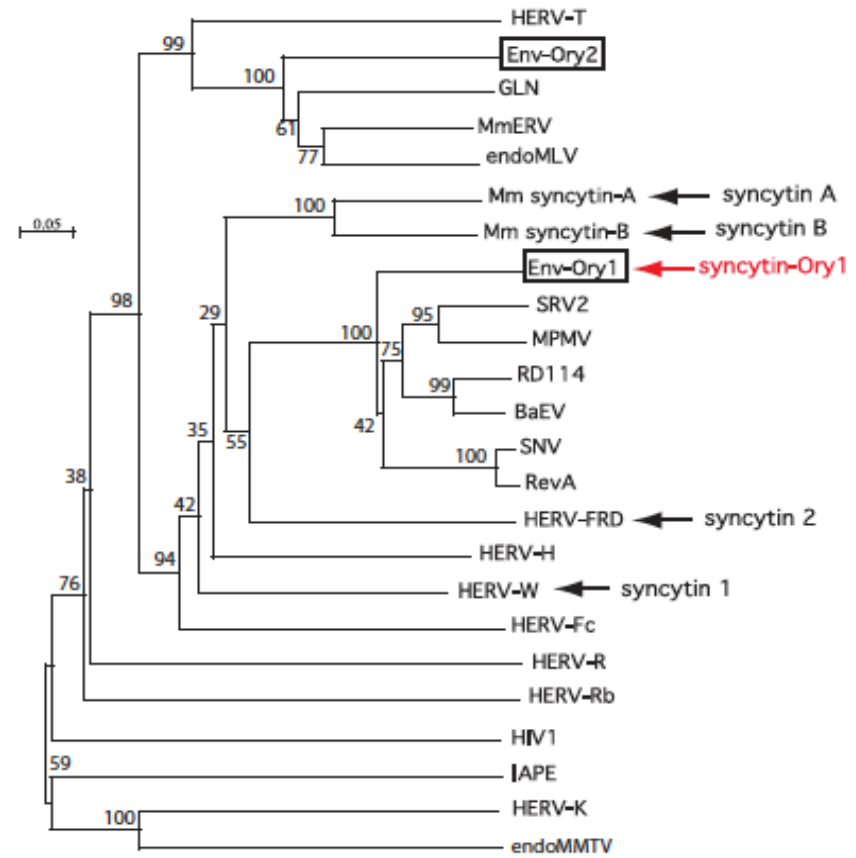
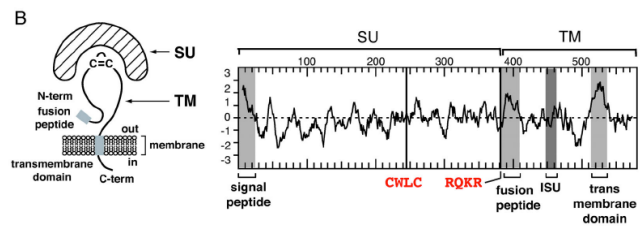
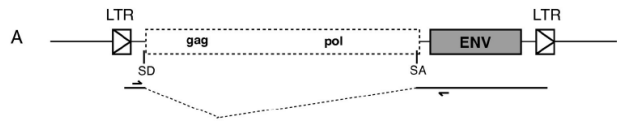
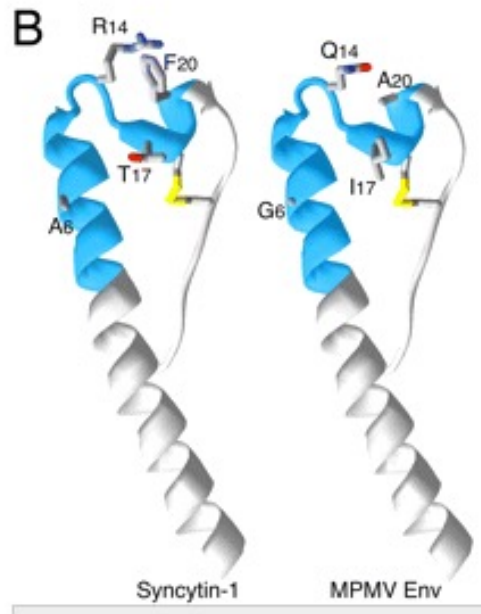
合胞体栄養細胞の役割

胎児を攻撃する母親のリンパ球を阻止、
栄養のみを通過させる
胎児は移植された臓器と同じ存在(父親由来の遺伝形質に対して母親のリンパ球が異物と認識)



山内一也 (2008) [ウイルスとともに生きる] より転載

Sync

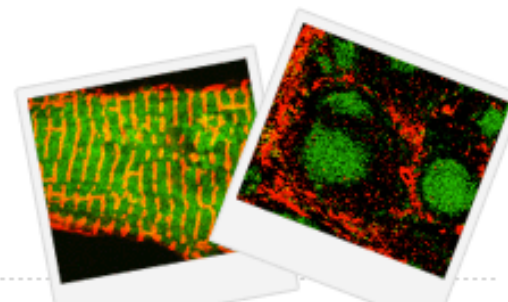


SASPase

Matsui et al EMBO Med J 3:320-323 (2011)

皮膚顆粒層に特異的に発現する内在性レトロウイルス型アスパラギン酸プロテアーゼSASPaseが角質層水分量の調節を行う事を発見

Medical Research Institute Tokyo Medical and Dental University



- アトピー性皮膚炎発症とも密接な関連がある角質層の水分保持機構は、明らかになっていない部分が多い。
- 皮膚の顆粒層特異的に発現するレトロウイルス型アスパラギン酸プロテアーゼSASPaseの欠損無毛マウスは、乾燥肌様皮膚を呈する。
- SASPaseの欠損無毛マウスの角質層では、プロフィラグリンの分解異常産物の蓄積が認められる。
- SASPaseはプロフィラグリンのリンカー配列切断酵素であった。
- ヒトSASPase遺伝子の、活性喪失及び活性抑制変異を発見。
- 太古のレトロウイルス感染による皮膚の適応進化があった事を示唆している。

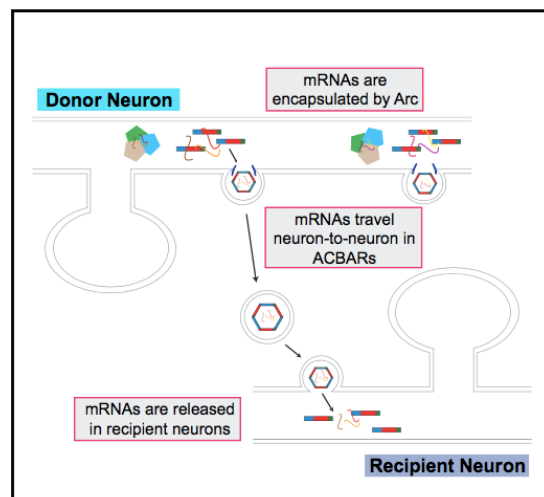
東京医科歯科大学のHPより転載

Gag由来のArcはマウスとショウジョウバエでgagから神経可塑性に関与する因子としてドメスティケートされている

Cell

The Neuronal Gene *Arc* Encodes a Repurposed Retrotransposon Gag Protein that Mediates Intercellular RNA Transfer

Graphical Abstract



Authors

Elissa D. Pastuzyn, Cameron E. Day, Rachel B. Kearns, ..., John A.G. Briggs, Cédric Feschotte, Jason D. Shepherd

Correspondence

jason.shepherd@neuro.utah.edu

In Brief

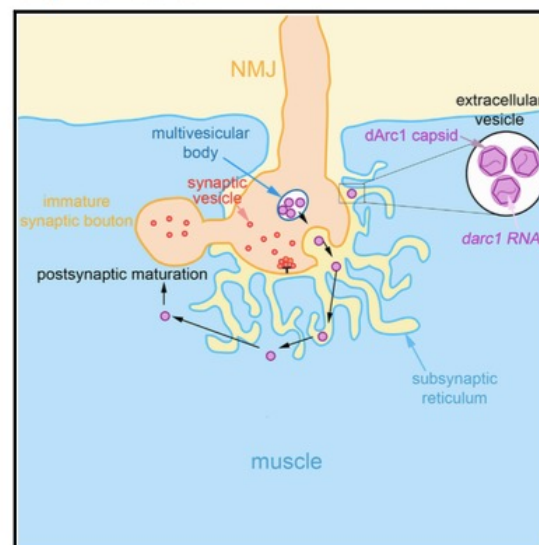
The neuronal protein *Arc* is evolutionarily related to retrotransposon Gag proteins and forms virus-like capsid structures that can transfer mRNA between cells in the nervous system.

ARC1

Cell

Retrovirus-like Gag Protein *Arc1* Binds RNA and Traffics across Synaptic Boutons

Graphical Abstract



Authors

James Ashley, Benjamin Cordy, Diandra Lucia, Lee G. Fradkin, Vivian Budnik, Travis Thomson

Correspondence

vivian.budnik@umassmed.edu (V.B.), travis.thomson@umassmed.edu (T.T.)

In Brief

The neuronal protein *Arc* is evolutionarily related to retrotransposon Gag proteins and forms virus-like capsid structures to transmit mRNA between cells in the nervous system.

Ashley *et al.* (2018) *Cell* **172**, 262-274.

Pastuzyn *et al.* (2018) *Cell* **172**, 275-288.

動物のArcにはPrLDは観察されない

III群. Reverse Transcribing DNA and RNA Viruses (逆転写DNAとRNAウイルス)

a. dsDNA・RT (2本鎖DNA逆転写) : 複製にRNA中間体を形成。

目未帰属

カリモウイルス科

カリフラワーモザイクウイルス

ヘパドナウイルス科

B型肝炎ウイルス

カリフラワーモザイクウイルス

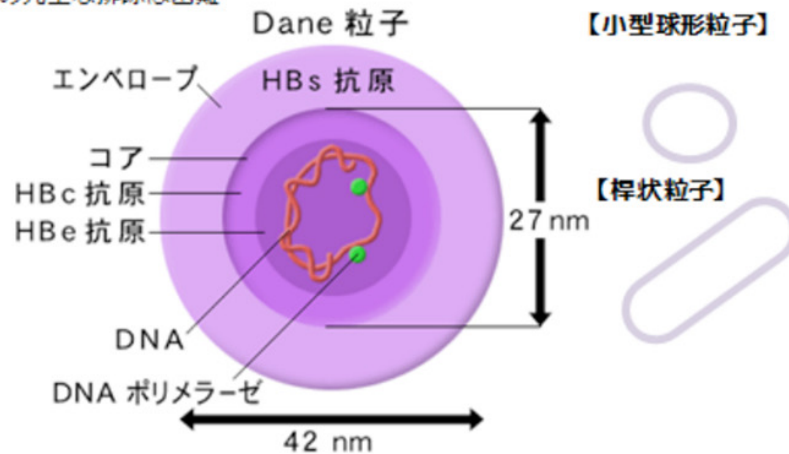
植物ウイルス 主にアブラナ科の植物にモザイク症状をひき起こす
アブラムシにより媒介される

エンベロープはない、直径52nm 正二十面体のカプシド
環状二本鎖DNAを持つが、3箇所にはgapがある
ゲノムサイズは約8キロ塩基対

B型肝炎ウイルス

B型肝炎ウイルスの模式図

- ◆ヘパドナウイルス科 DNAウイルス
- ◆血液や体液中に存在する
- ◆B型肝炎のウイルス量はC型肝炎の約1000倍
- ◆ウイルスの完全な排除は困難



発熱、全身倦怠感、悪心、嘔吐、黄疸

血液を介した感染（HBVに汚染された注射器の回し打ち、針刺し事故、性行為など）
出生時の母子感染

<http://m-naikai.com/bkanen/> より

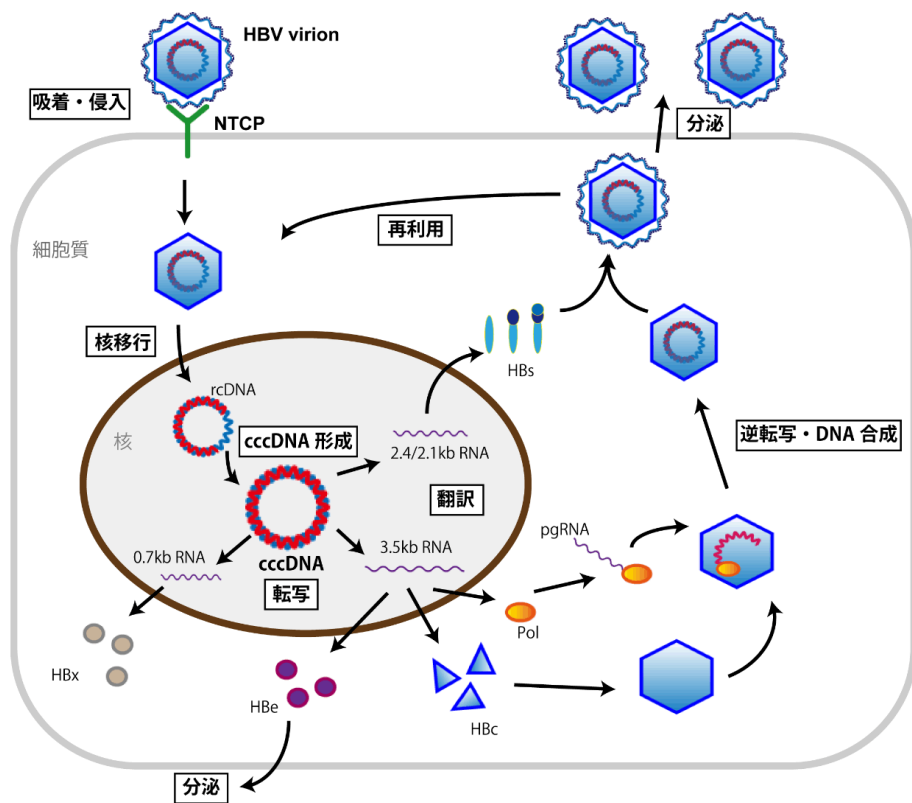
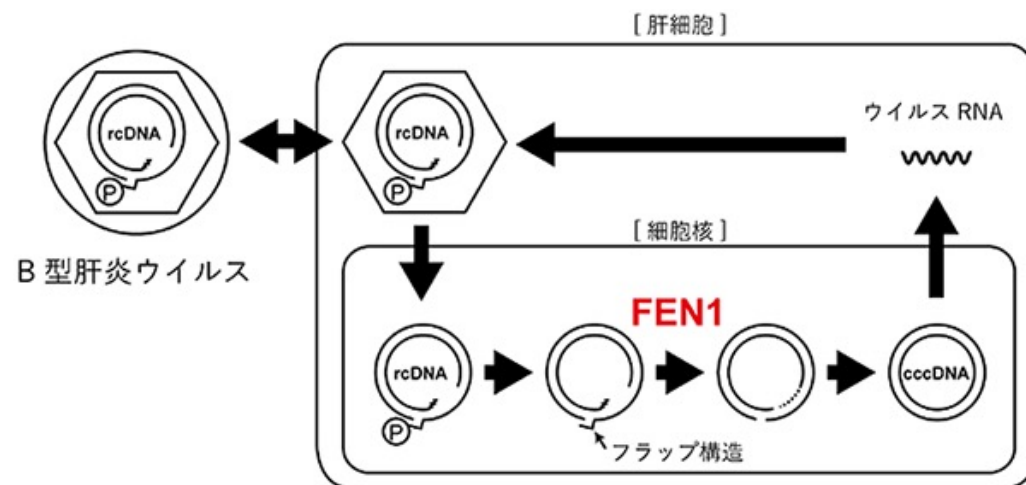


図1. HBV の生活環

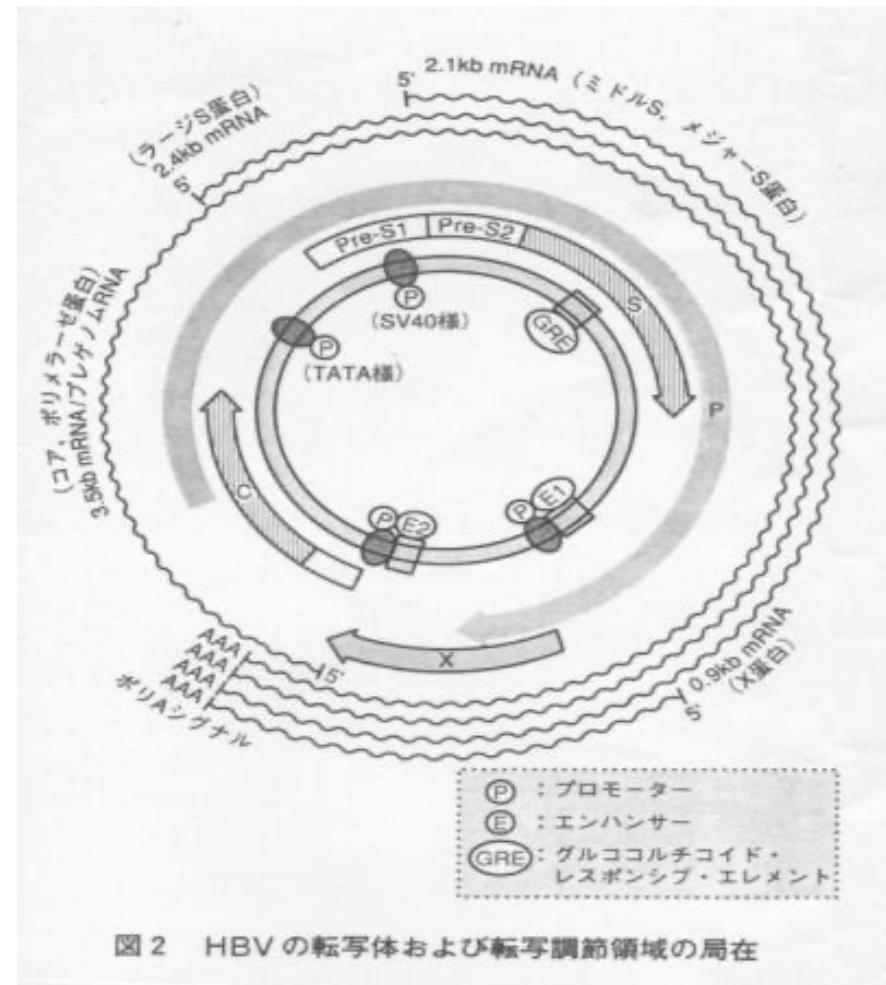
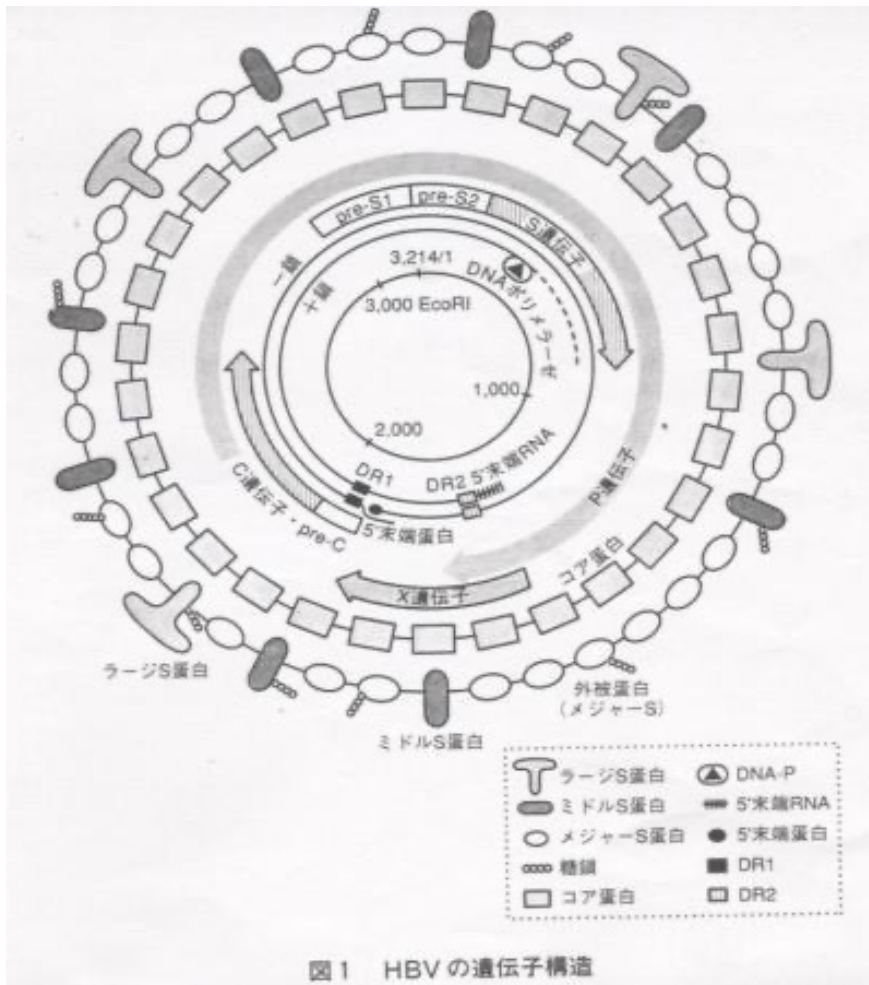
HBV は宿主細胞内に取り込まれた後、核内に covalently closed circular DNA (cccDNA) と呼ばれる環状完全二重鎖 DNA を形成する。この cccDNA を鋳型としてウイルス性 RNA が転写され、種々のウイルス蛋白が翻訳される。ウイルス性 RNA のうち約 3.5kb の pregenomic RNA (pgRNA) は以後の生活環のなかで中心的な役割を果たす。HBV の完全排除にはウイルス複製の鋳型となる cccDNA の排除が必要である。

NTCP (sodium taurocholate cotransporting polypeptide)

NTCPはSLC10Aファミリーに属するNa依存性胆汁酸トランスポーターである。肝細胞の基底膜側に存在し、抱合胆汁酸や門脈血からの薬物輸送等に関与するHBV large surface proteinのPreS1領域と特異的に結合し、**HBV侵入受容体**として機能する



前駆体DNA(rcDNA)からcccDNAが形成される際のフラップ構造除去にFEN1が関与
 FEN1 = flap endonuclease 1 (ヒト由来の酵素)
 rcDNA = relaxed circular DNA (3.2kb)



<http://www.microbio.med.saga-u.ac.jp/Lecture/kohashi-sb2/part6/groupwork.htm> より

B型肝炎患者の血清中には径約22nmの小球状粒子、細長い管上粒子および約42nmのDane粒子が認められる。

Dane粒子がウイルスの本体であり、他の粒子はウイルス生産時につくられる余剰産物

Dane粒子内部には約27nmのコア粒子が存在している。このコア粒子には約3.2Kbの環状二本鎖DNAが含まれている。

ウイルスのmRNAに対応する塩基配列を有するDNA鎖を-鎖

-鎖はゲノム長を一周し5'末端を数塩基重複（short terminal redundancy）したところで終了しているが、閉環せず一カ所の切れ目（nick）を有している。

short terminal redundancyはゲノムDNAの環状構造の形成上重要

+鎖DNAの5'末端は-鎖の5'末端から225塩基離れたところから開始するが、その3'末端は一定でなくゲノム長の約50~85%の間で変動する。つまりこのウイルスは一部単鎖である不完全2重鎖DNAウイルスである。

ウイルスDNAの環状構造は-鎖と+鎖の5'末端近傍の付着によってより強く維持

-鎖DNAの5'末端には末端タンパク質が共有結合 RNAを鋳型とした逆転写の際にプライマーとして働く

+鎖DNAの5'末端には約20塩基のRNAが存在

HBV DNAからは少なくとも4種類のRNAが転写

RNAの転写開始部位の近傍にはそれぞれ4つのプロモーター領域が存在。

2種類のエンハンサー領域と1つのグルココルチコイド・レスポンシブ・エレメントが存在し、転写調節が行われている

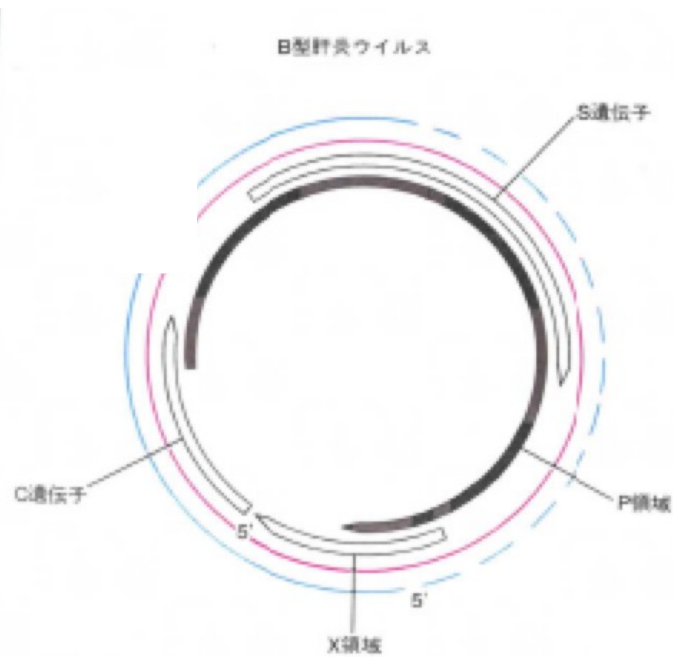
S遺伝子:表面抗原

C遺伝子:コア粒子

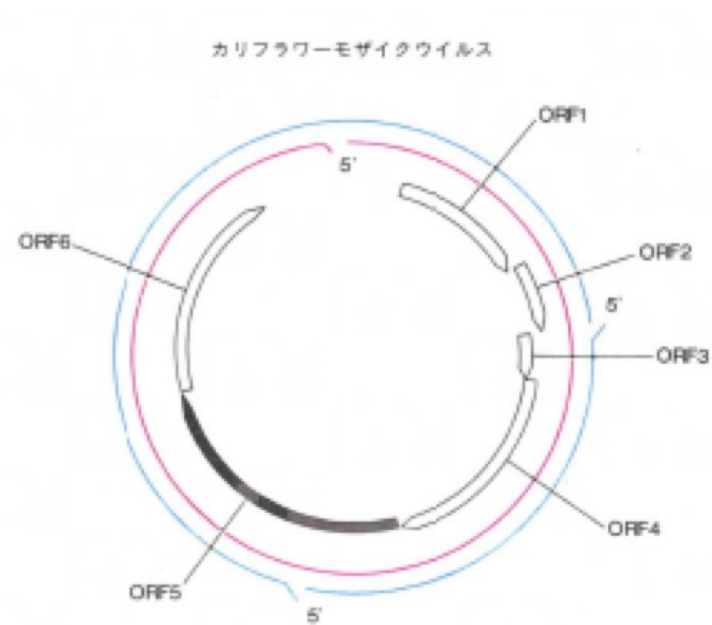
P遺伝子:逆転写酵素とRNaseH

X遺伝子:トランス活性化タンパク質、エンハンサーやプロモーターに結合

<http://www.microbio.med.saga-u.ac.jp/Lecture/kohashi-sb2/part6/groupwork.htm>



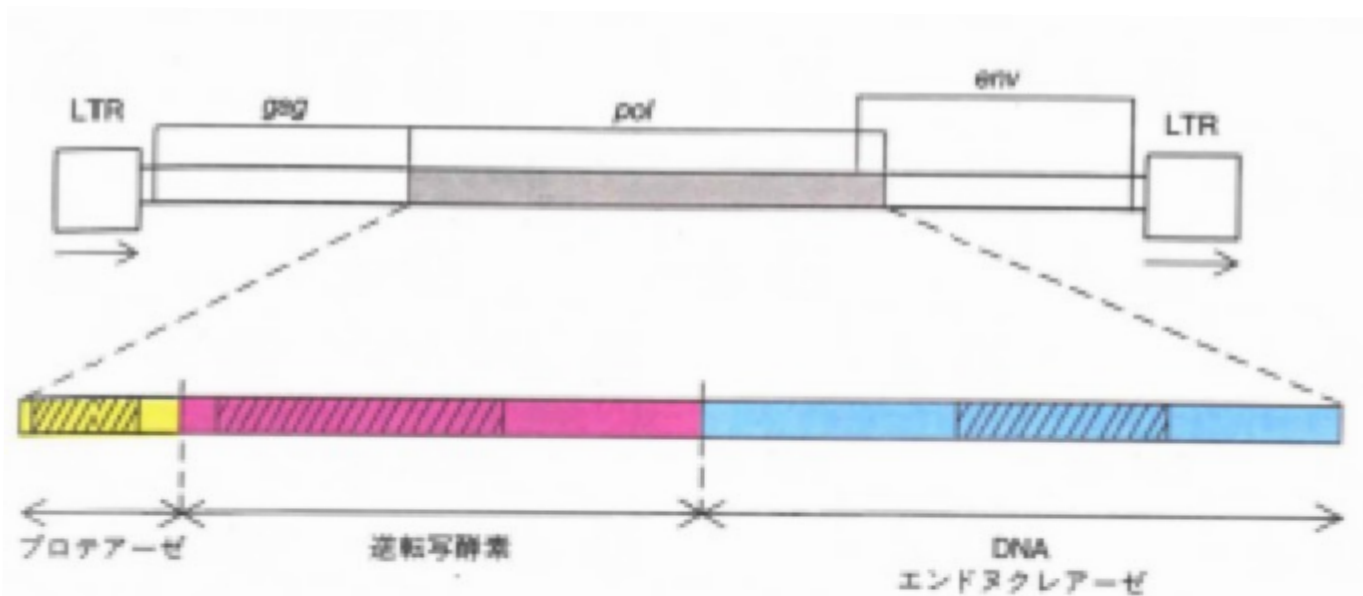
B型肝炎ウイルスとカリフラワーモザイクウイルスの染色体
 これらのウイルスは環状二本鎖 DNA を染色体にもち、逆転写の過程を経て DNA を複製する。B型肝炎ウイルスの DNA はマイナス鎖と呼ばれる約 3200 塩基の長い鎖 (赤) と、短いプラス鎖 (青) から構成されている。プラス鎖の長さはまちまちである (破線で示した)。マイナス鎖には 2 つの遺伝子 (S と C) に加えて、まだ遺伝子と決まっただけではないがタンパク質の遺伝暗号



を設定できらオープンリーディングフレーム (ORF) が 2 つ存在する (X 領域と P 領域)。カリフラワーモザイクウイルスの DNA は約 8000 塩基対で、所所に切れ目があり、6 つの ORF が存在する。B型肝炎ウイルスの P 領域とカリフラワーモザイクウイルスの ORF5 (灰色) は DNA の複製に必要な酵素の遺伝子に対応すると考えられている。これらの ORF が決定するアミノ酸配列にはレトロウイルスの逆転写酵素のアミノ酸配列によく似た領域がある。

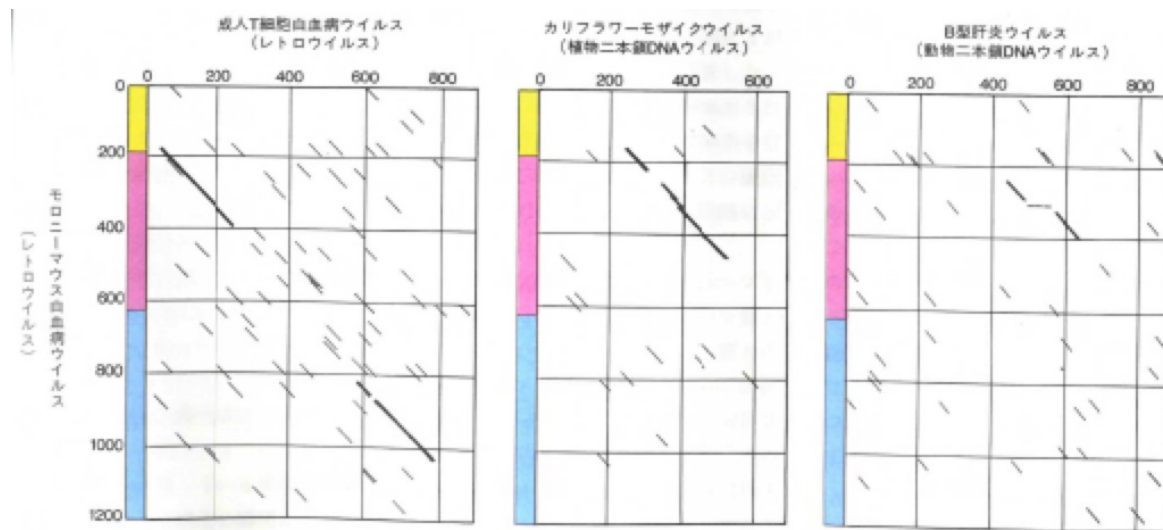
宮田 隆、藤 博幸、林田 秀宣

サイエンス 2月号、86-97 (1986).



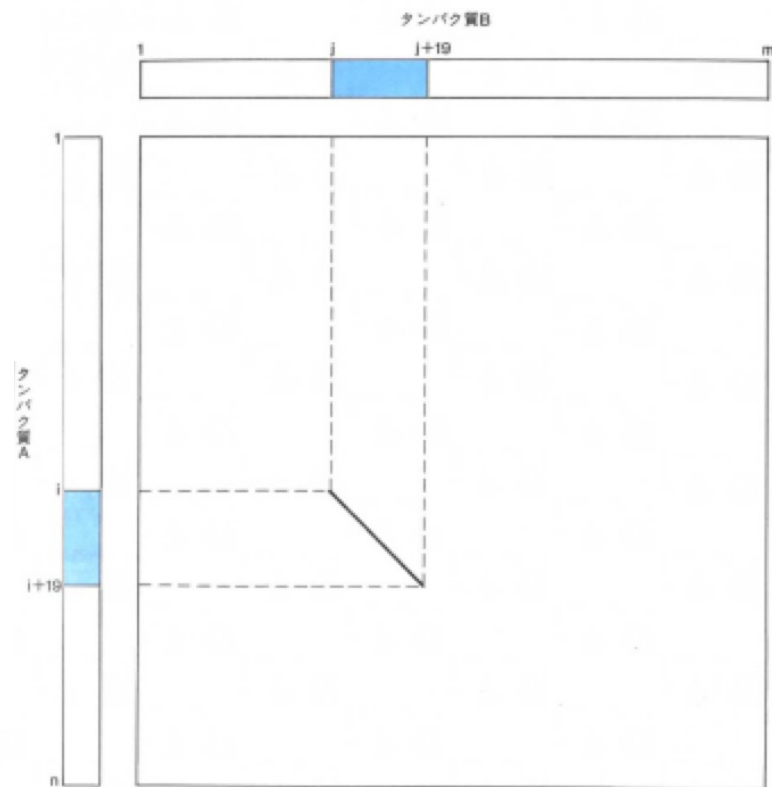
モロニー Maus 白血病ウイルスの染色体構造 レトロウイルスは一本鎖 RNA の染色体から逆転写酵素の働きで二本鎖 DNA を合成し、宿主 DNA にもぐり込む。この状態の DNA をプロウイルス DNA という。哺乳類の代表的なレトロウイルスとして知られるモロニー Maus 白血病ウイルスのプロウイルス DNA は全長約 9000 塩基対で、両端に長い繰り返し配列(LTR)をもち、その間に3つの遺伝子、gag, pol, envがある(上)。pol 遺伝子からはプロテアーゼと逆転写酵素、DNA エンドヌクレアーゼのつながった複合タンパク質が作られる(下)。複合タンパク質はプロテアーゼの働きで切断され、個々の酵素になる。DNA エンドヌクレアーゼはDNA 鎖を途中で切る酵素で、ウイルス DNA が宿主 DNA に挿入されるときに必要となる。斜線部分はアミノ酸配列がよく保存されている領域である。

宮田 隆、藤 博幸、林田 秀宣 サイエンス 2月号、86-97 (1986).



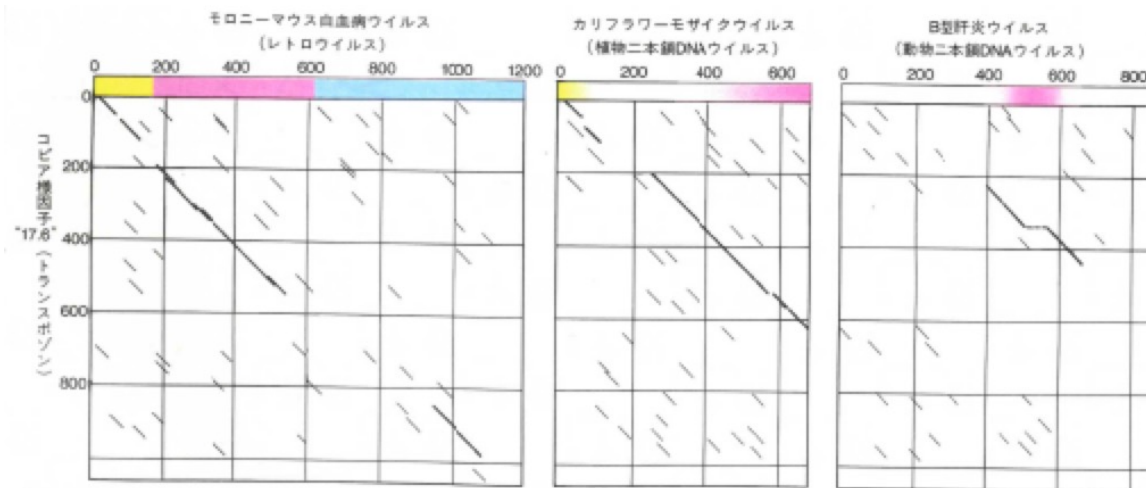
モロニーマウス白血病ウイルスの *pol* タンパク質との類似性
 ホモロジーマトリックスの手法を使って類似性を調べた結果を示す。モロ
 ニーマウス白血病ウイルスの *pol* タンパク質(縦軸)のプロテアーゼ領域、逆
 転写酵素領域、DNA エンドヌクレアーゼ領域はそれぞれ黄、赤、青に色分け
 してある。数字はアミノ酸長の長さを表わす。レトロウイルスの仲間である
 成人T細胞白血病ウイルスとの比較(左)では、逆転写酵素領域とDNAエン

ドヌクレアーゼ領域にアミノ酸配列の類似性を示す長い斜線が見える(短い
 斜線は“雑音”である)。植物の二本鎖DNAウイルスであるカリフラワーモ
 ザイクウイルスの ORF5 との比較(中央)、動物の二本鎖DNAウイルスであ
 るB型肝炎ウイルスのP領域との比較(右)では、ともに逆転写酵素領域に
 だけ類似性を示す長い斜線が見える。B型肝炎ウイルスの場合は、アミノ酸
 50 個程度の長い挿入配列が存在していることが図からわかる。



タンパク質間の類似性の検出法 筆者たちの開発した方法を図示した。上から下にタンパク質Aのアミノ酸配列を生へ、左から右にタンパク質Bのアミノ酸配列を生へ。まずAの任意の位置に短い断片をとる(図ではiからi+19までのアミノ酸20個分)。次に、Bについても同じ長さの断片をとる(jからj+19まで)。2つの断片について、端のアミノ酸座位から順にアミノ酸が一致しているか、異なっていればどの程度性質が似ているかを前ページの得点表に従って調べる。断片の得点の平均値を計算し、それが基準値以上なら“類似性あり”と判定して対応する位置に斜線を引く。この手順をiが1からn-19まで、jが1からm-19まで繰り返す。こうして描いた図を“ホモロジーマトリックス”と呼ぶ。

宮田 隆、藤 博幸、林田 秀宣 サイエンス 2月号、86-97 (1986).



逆転写関連タンパク質の比較 ショウジョウバエのトランスポゾンであるコピア様因子“17.6”のORF2が指定するタンパク質のアミノ酸配列と、モロニー・マウス白血病ウイルスのpolタンパク質(左)、カリフラワーモザイクウイルスのORF5タンパク質(中央)、B型肝炎ウイルスカP領域が指定するタンパク質(右)の類似性を調べたホモロジーマトリックスを示した

(色分けは63ページと同じ)。“17.6”はモロニー・マウス白血病ウイルスのプロテアーゼ領域、逆転写酵素領域、DNAエンドヌクレアーゼ領域にそれぞれ類似性を示す配列をもつが、カリフラワーモザイクウイルスではDNAエンドヌクレアーゼ領域を完全に失っていることがわかる。B型肝炎ウイルスでは、逆転写酵素領域にしか明確なアミノ酸配列の類似性はみられない。

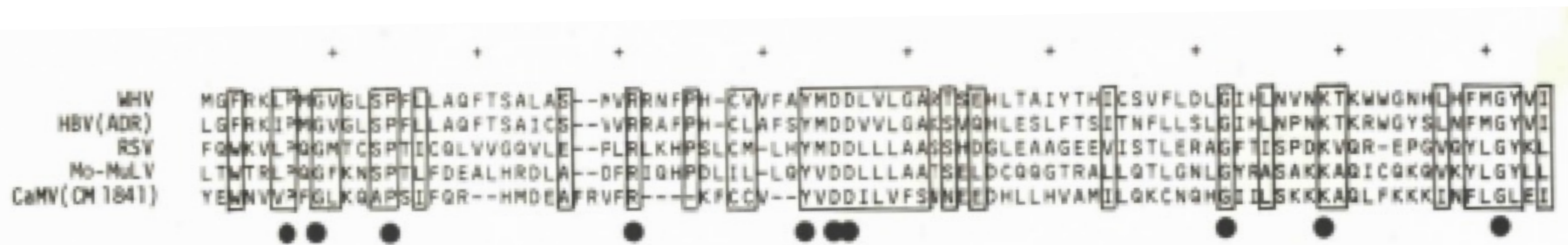


Fig. 3 Alignment of polymerase and putative polymerase gene products among five different viruses. WHV (Woodchuck hepatitis virus), residue positions 544-634; HBV (adr strain), 510-600; RSV, 141-230; M-MuLV, 303-393; CaMV (CM 1841 strain), 368-453. Gaps (—) were inserted to increase similarity. Boxed residues indicate identities or favoured amino acid substitutions (see Fig. 2) among four or five viruses. ●, Positions that are invariant among the five viruses. Sequence data were taken from refs 16, 17, 18, 19 and 35 for M-MuLV, RSV, HBV, CaMV and WHV, respectively.

Toh, H., Hayashida, H., Miyata, T. *Nature* **305**, 827-829 (1983).

IV群. dsRNA Viruses (2本鎖RNAウイルス)

目未帰属

クリソウイルス科

シストウイルス科

パーチチウイルス科

レオウイルス科

セドレオウイルス亜科 **ロタウイルス**

スピナレオウイルス亜科

トーチウイルス科

ロタウイルス Rotavirus

エンベロープを持たない。直径100nm。直鎖状2本鎖RNA 11分節

電子顕微鏡で見ると車輪のように見える。

ロタとはラテン語で車輪の意味

A～J群の10種類に分かれる

全世界で毎年60万人以上が亡くなっている

ほとんどの子供は5歳までにロタウイルスに感染

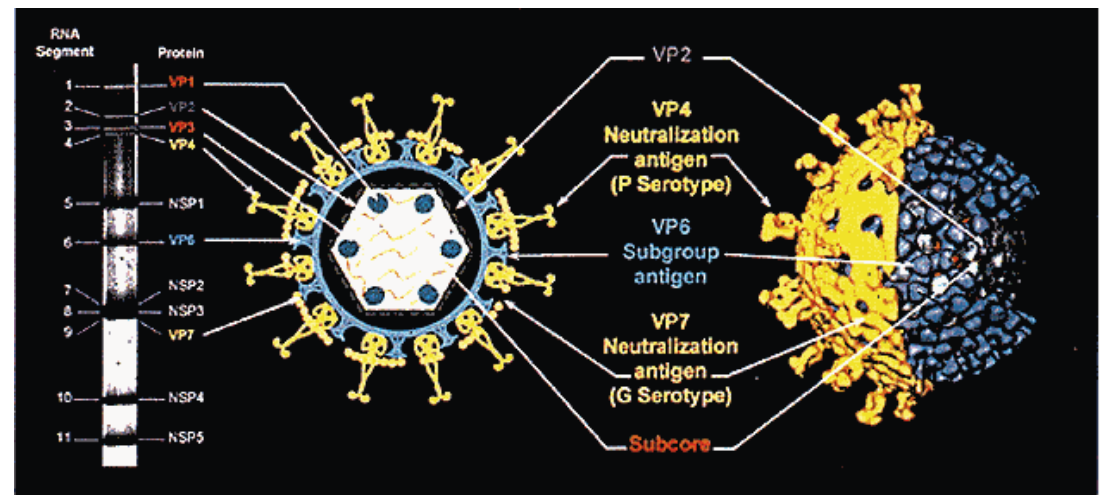
人体に入り込むと、主に小腸で増殖し、

下痢、嘔吐、発熱を引き起こす

1～2歳の赤ちゃんの急性胃腸炎の原因の一つ

繰り返し感染することで免疫がつき、大人にはあまり影響がない

ワクチンで予防できる



<https://www.niid.go.jp/niid/images/idwr/kansen/rota/fig1.png> より

ずかん ウイルス 監修 武村政春、宮沢孝幸 技術評論社 (2020) より

V群. Negative Sense ssRNA Viruses (1本鎖RNA－鎖ウイルス) : mRNAの相補鎖.

モノネガウイルス目

ボルナウイルス科	ボルナウイルス
フィロウイルス科	エボラ出血熱ウイルス、
パラミクソウイルス科	流行性耳下腺炎（おたふく風邪）ウイルス、麻疹（はしか）ウイルス センダイウイルス
ニューモウイルス科	
ラブドウイルス科	狂犬病ウイルス

ブニヤウイルス目

アレナウイルス科
ハンタウイルス科
ナイロウイルス科
フェニユイウイルス科
ペリブニヤウイルス科

アーティキュラウイルス目

オルソミクソウイルス科	インフルエンザAウイルス
科未定	D型肝炎ウイルス

ボルナウイルス

神経組織に感染し、さまざまな神経疾患を引き起こす
哺乳類、鳥類から発見

細胞核で持続感染（RNAウイルスとしては特殊な感染様式）
細胞核に寄生できる唯一のRNAウイルス

ヒトゲノム内で内在化した内在性ウイルスが発見されている

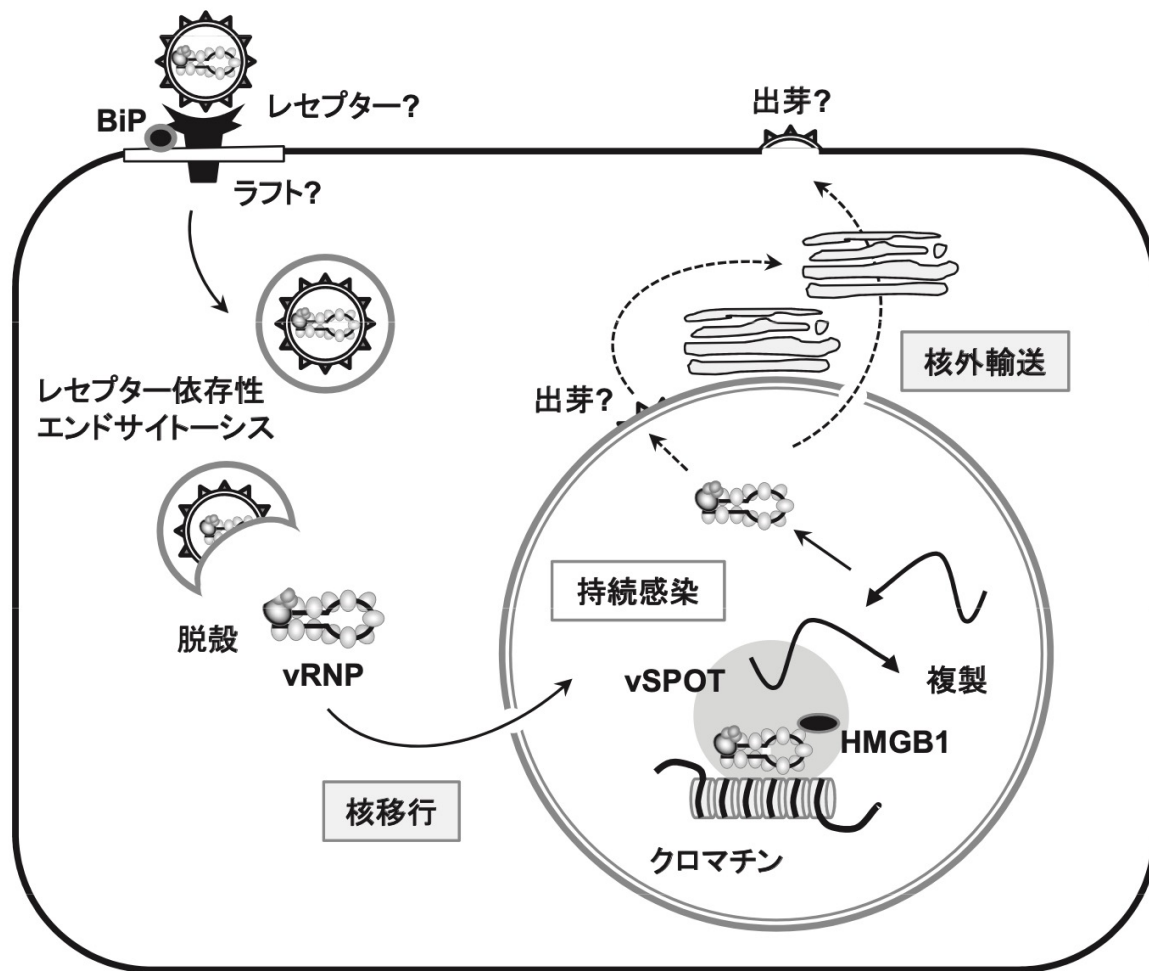


図3 ボルナウイルスの増殖サイクル

感染レセプターならびに子孫粒子の出芽機構に関しては明らかになっていない。

http://jsv.umin.jp/journal/v62-2pdf/virus62-2_209-218.pdf

より

核内で複製を行うRNAウイルスは
インフルエンザウイルスとボルナウイルスのみ

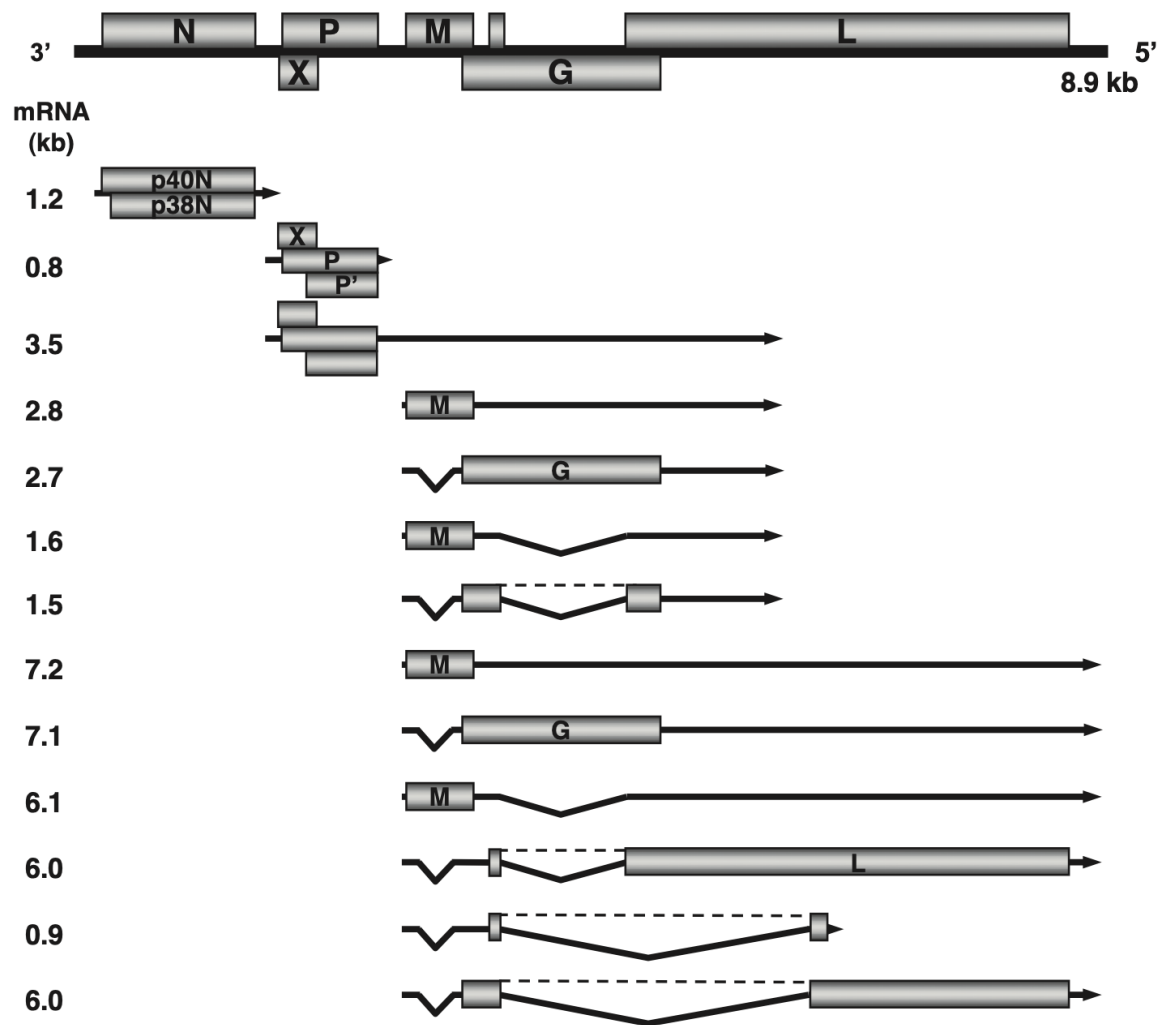
インフルエンザと異なりボルナウイルスは
非障害性に持続感染,
ボルナウイルスは細胞核に寄生できる唯一の
RNAウイルス

BDVの複製の最小単位であるvRNPは
感染細胞核内に特徴的なviral speckles of
transcript (vSPOT)を形成する

vSPOTにはゲノムRNAもアンチゲノムRNA
もふくまれており、RNA複製の場と考えられる

vRNPが娘染色体とともにそれぞれの細胞核に
運ばれることで安定した感染を維持

宿主のHMGB1とPタンパク質が結合を介して
vRNPがクロマチンに運ばれる



N, P, Lタンパク質が核移行シグナルを持つ

Nタンパク質には核外輸送シグナルがあり、Pタンパク質結合部位とかぶっている。Pタンパク質の存在下Nタンパク質の核外輸送は阻害

Pタンパク質はXタンパク質の存在下で細胞質に移動。XとPが結合することで核外輸送

Xは核内での転写活性を制御

M, Gタンパク質は細胞への侵入や吸着に関与すると考えられる

宿主のシャペロンタンパク質BiPとGタンパク質のGP1領域が細胞表面で結合

宿主の熱ショックタンパク質Hsc70はXタンパク質と結合する。Xの結合部位はPタンパク質の結合部位と重なる。

図1 ボルナ病ウイルスのゲノム構造と転写産物

8.9 kbのBDVゲノムには6つのタンパク質(N, X, P, M, G, L)がコードされている。転写産物の polycistronic な発現とスプライシングによる転写制御がBDVの特徴的である。

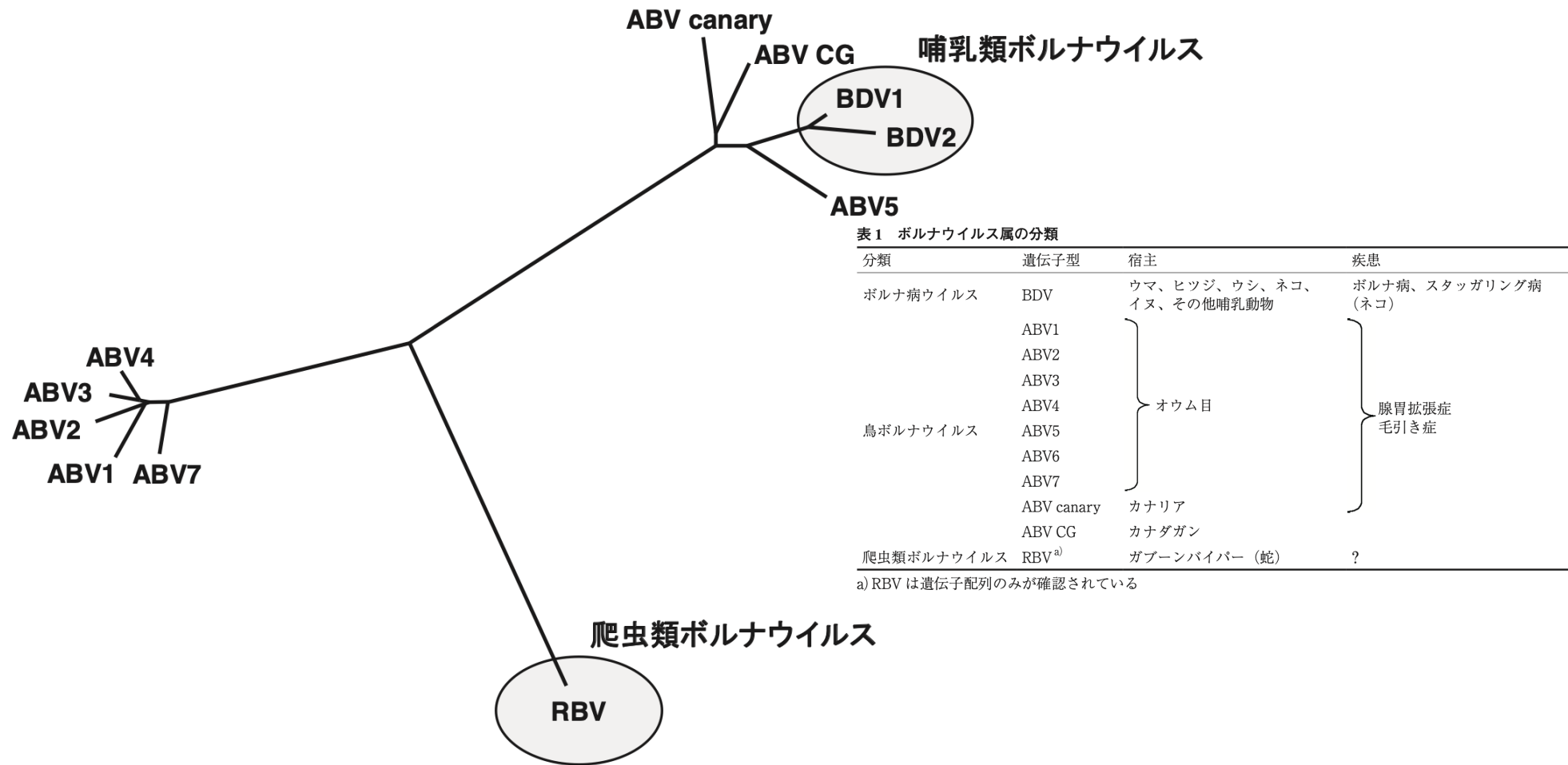


図2 ボルナウイルス属の遺伝子系統樹

ボルナウイルスの X 遺伝子の配列を用いて作成した遺伝子系統樹。BDV は ABV の遺伝子多様性の中に含まれていることがわかる。

http://jsv.umin.jp/journal/v62-2pdf/virus62-2_209-218.pdf より

ボルナウイルスの内在化

BDVのvRNPを形成するNタンパク質と高い相同性を示す領域
ヒトゲノム中に7箇所ある。

内在性ボルナウイルス様ヌクレオプロテイン(endogeneous bornavirus-like nucleoprotein, **EBLN**)
と呼ばれる

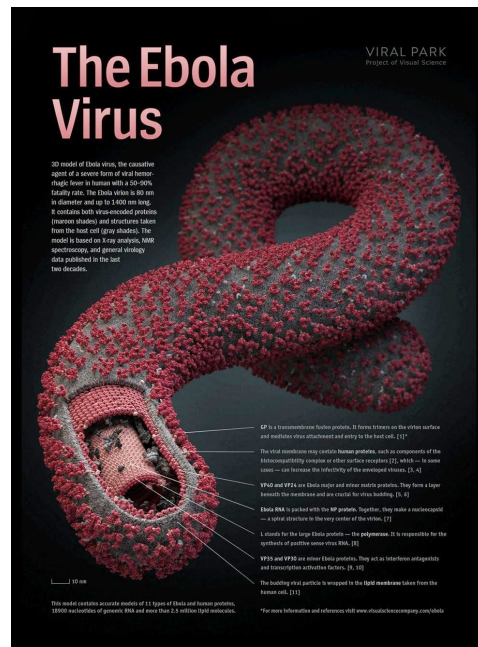
さまざまな哺乳類（原猿を含む霊長類、リス科を含む齧歯類、ゾウなどのアフリカ獣上目、オポッサムなどの有袋類）のゲノムにもEBLNが見つかった

霊長類の一部のEBLNは、宿主因子と相互作用し、機能性タンパク質として進化してきた可能性
（ドメスティケーション）が示唆されている

エボラ出血熱ウイルス

エンベロープを持つ。長径700~1500nm, 短径80 ~ 100nm
直鎖状マイナス1本鎖RNA、非分節

1976年 アフリカ スーダンとコンゴ民主共和国で出血を伴う発熱で多くの人々が亡くなる
この時発見されたのがエボラウイルスで、発生地近くを流れる川の名前から命名



<https://blog.goo.ne.jp/kennynewman/e/f84554ca53051a9d18a5e76ae56f7b66> および
ずかん ウイルス 監修 武村政春、宮沢孝幸 技術評論社 (2020) より

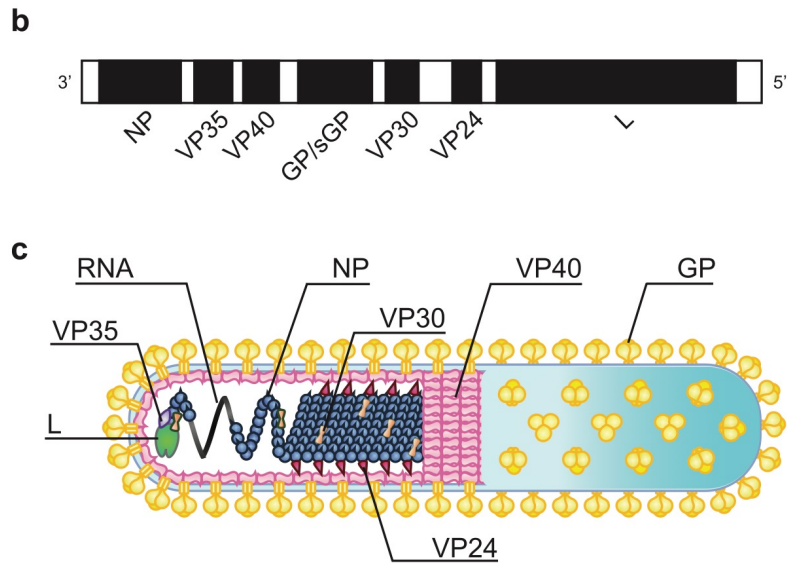


図2 フィロウイルスおよびその遺伝子の構造

少なくとも7つの構造蛋白質をコード

エボラウイルスの糖蛋白質遺伝子はRNA editingにより、レセプターへの結合と宿主細胞膜との膜融合を担う表面糖蛋白質 GP と、分泌型の sGP および ssGP をコードする

GP はフィロウイルスが有する唯一の表面糖蛋白質であり、宿主特異性、組織指向性、病原性などの重要な決定因子

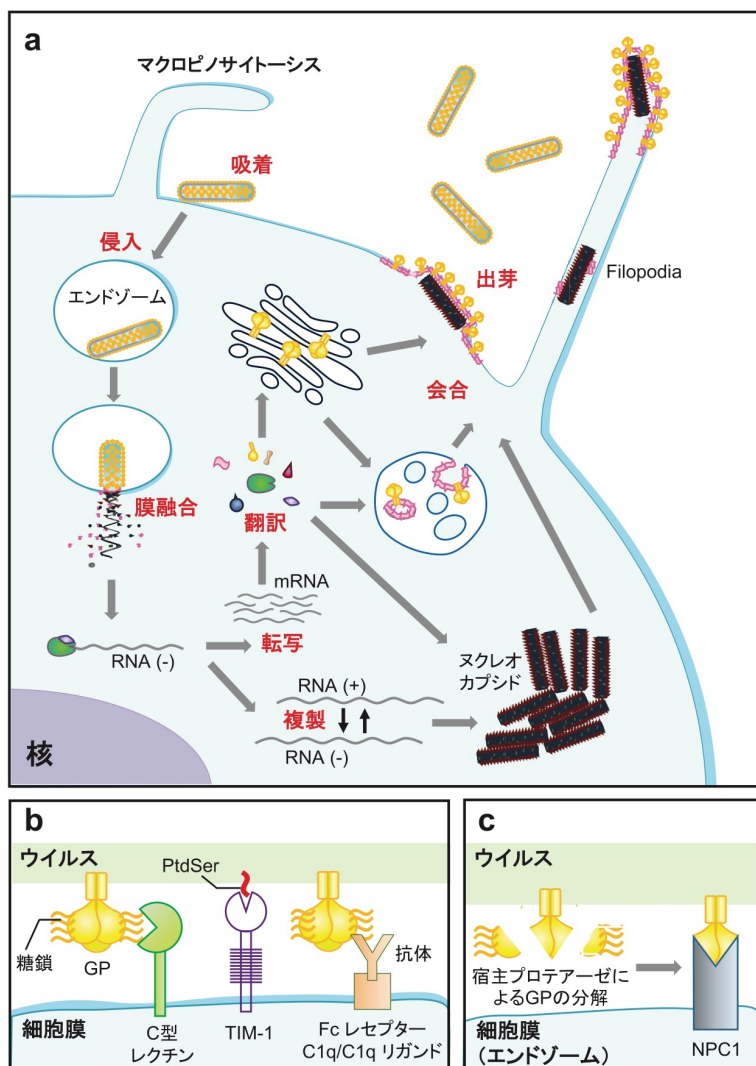
sGP および ssGP の機能は不明であるが、少なくとも、GP に対する中和抗体を引きつける罠として作用する可能性が示唆

エボラウイルスは現在までに中部~西アフリカで30回を超えるアウトブレイクを起こしている

宿主の抗体が、罠に結合してしまい、本体が攻撃されないため？

http://jsv.umin.jp/journal/v65-1pdf/virus65-1_061-070.pdf

より



GP 単量体は宿主プロテアーゼによって開裂された サブユニット (GP1 および GP2) から成り、GP1/GP2 が杯型の 3 量体を形成してエンベロープ上に存在

GP には非常に多くの糖鎖付加部位が存在し、特に N 型と O 型糖鎖付加部位の両方が集中している mucin-like region (MLR) は、GP の立体構造上非常に大きな領域 を占める

GP の糖鎖に結合する宿主レセプター：C 型レクチン

GP を介さない吸着レセプター：T-cell Ig and mucin domain 1 (TIM-1) 分子

ウイルスエンベロープに含まれるホスファチジルセリン (PtdSer) に結合

いずれの経路でも、GP はカセプシン等の宿主プロテアーゼによってエンドゾーム 内で分解された後に、膜融合レセプター Niemann-Pick C1 (NPC1) 分子と結合

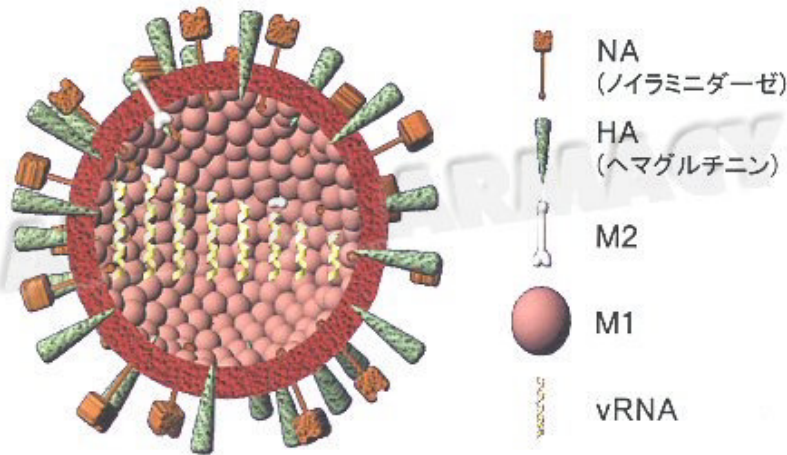
中和抗体のほとんどはウイルスの細胞吸着を阻害するのではなくプロテアーゼによる GP の分解、あるいは膜融合を阻害する

図 3 フィロウイルスの細胞内増殖過程 (a) および細胞への吸着 (b) と膜融合 (c) に関する宿主因子

http://jsv.umin.jp/journal/v65-1pdf/virus65-1_061-070.pdf より

インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルスの構造



東京大学医科学研究所 ウイルス感染分野 河岡義裕

<https://www.drug.co.jp/latestnews/2008/11/17/influ-something/> より

イタリア語のインフルエンツァ（影響）が名前の由来
中世イタリアでは占星術師たちが、星の巡りに影響されて
この病気が起きると考えたため

ずかん ウイルス 監修 武村政春、宮沢孝幸 技術評論社（2020）より

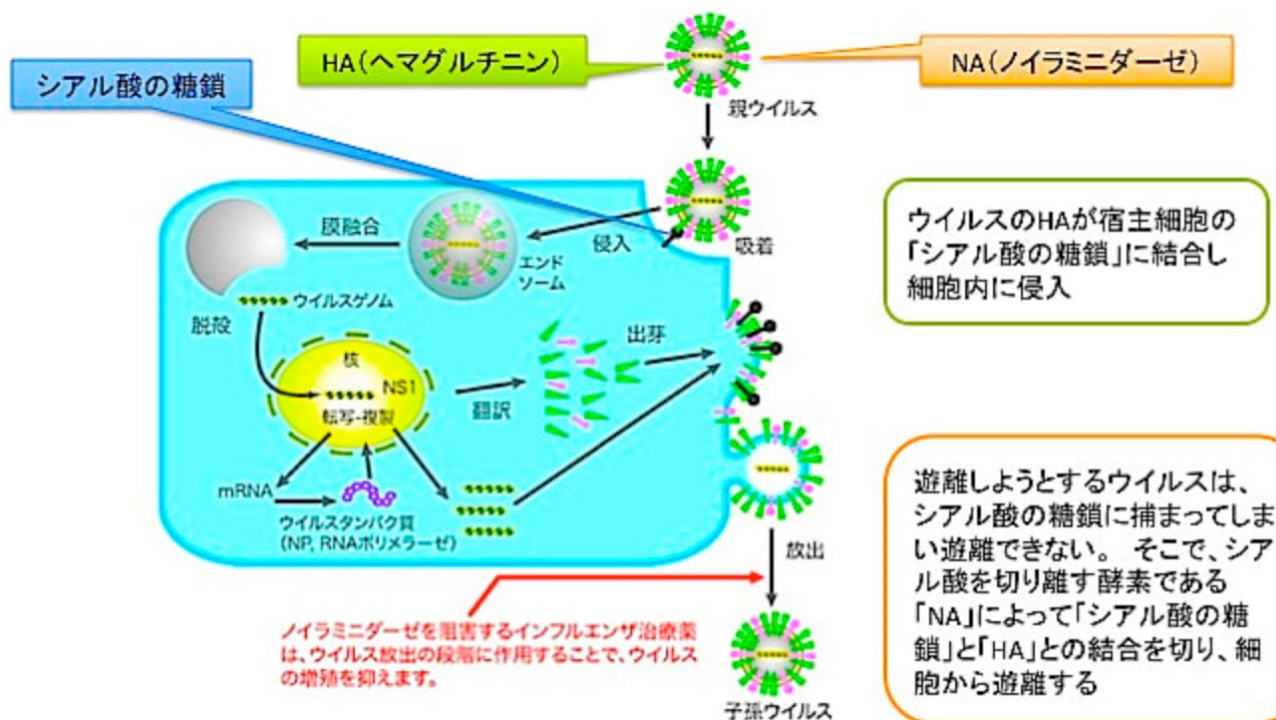
エンベロープを持つ、直径80 ~ 120 nm
直鎖状マイナス1本鎖RNA
A ~ Dの4つの型があり
A, Bは8分節、C, Dは7分節

気道の上皮細胞などに感染
風邪と同じような症状だが、ずっと重く
高熱、関節痛、筋肉痛に苦しむ
重症の場合、肺炎、脳炎を引き起こし死亡
することもある

人に感染するのは主にA, B
Cは人にも感染するが症状が軽い
Dは近年に見つかったが、ウシ、ブタに感染し
人には感染しない

パンデミックを起こしてきたのはA型

https://blog.goo.ne.jp/cabinet_new_wave/e/4dc2f87af97c078f57b3c163e342ae02



- より
- ①吸着:ウイルスの表面に存在する HA タンパク質が上気道粘膜(宿主細胞)のウイルス受容体となるシアル酸に吸着する。ヒトは、この HA タンパク質を抗原として、抗体を作る。抗体は HA タンパク質に結合して吸着を阻止する。
 - ②侵入:宿主細胞はウイルス粒子を包み込むようにして小胞体中(クラスリン膜が介在)に取り込み細胞内への進入を許す(エンドサイトーシス)。
 - ③膜融合と vRNA(ウイルス RNA)の細胞内への放出:小胞体膜とウイルスの膜タンパク質が融合し、その一部が開口して内部の vRNA が宿主細胞内に放出
 - ④vRNAの転写・複製:
vRNA が宿主細胞の核内に入し、ウイルスRNAポリメラーゼによりマイナス鎖RNAを鋳型にした転写によりmRNA、cRNA(complementary RNA)が合成。cRNAを鋳型として子孫vRNAが複製。

- ⑤集合:合成された mRNA は核外に出てリボゾーム上でウイルスの合成に必要な酵素タンパク質などを合成する。ゴルジ体でその機能が調整され全てのウイルス合成に必要な素材(vRNA、エンベロープ膜 HA および NA タンパク質)が集合する
- ⑥出芽・放出:完成したウイルスは宿主細胞膜に包まれるようにして飛び出ようとするが宿主細胞膜のシアル酸に結合して脱出できないので芽が出たような形となる。ウイルスのエンベロープ内のノイラミニダーゼ (NA タンパク質)によってシアル酸との結合を断ち切って細胞外に放出

<https://www.nuas.ac.jp/IHN/report/pdf/04/05.pdf> より

(1) N Aにはシアリダーゼという糖鎖末端のシアル酸を切り離す酵素活性がある

ここに作用するのが、**ザナミビル**（リレンザ）、**オセルタミビル**（タミフル）
N Aを阻害して、子ウイルスがお互いに結合して凝集塊を作らせ、外に散らばらないようにしている。

(2) M 2のイオンチャンネル機能によりゴルジ体中の水素イオンが、中性の細胞質へ移行することでゴルジ体中の酸性下におけるH Aの構造変化を起こさないようにし、感染後期にH A蛋白質が細胞質で合成された後、トランスゴルジを経て細胞膜表面へ移行することを助ける

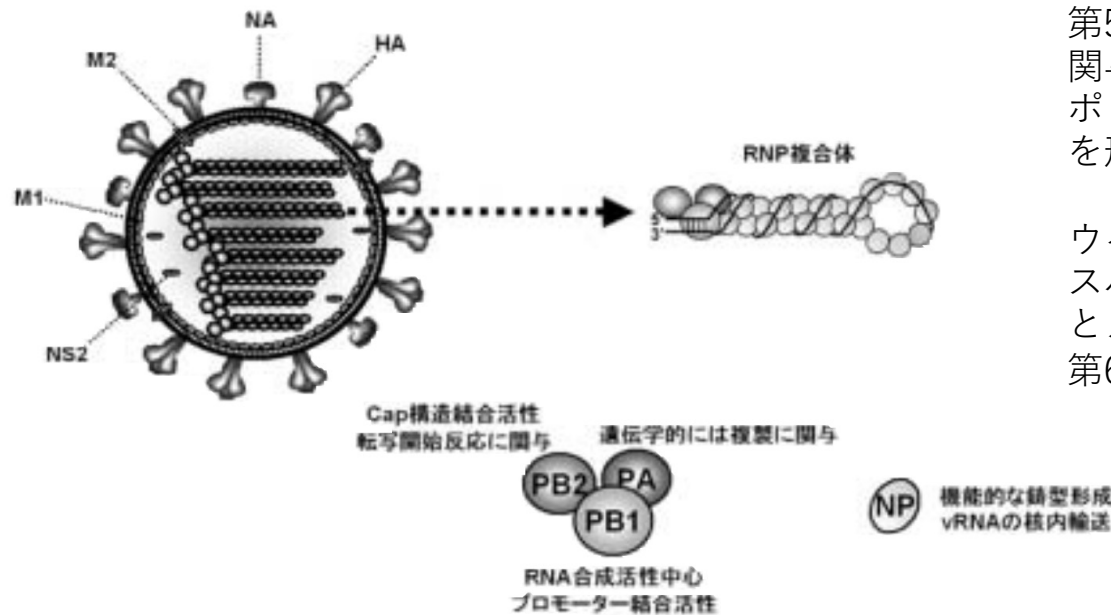
ここに作用するのが、**アマンタジン**（シンメトレルなど）で、M 2へ結合しイオンチャンネル活性を阻害する。

分節ゲノム

最も長い第1～3分節は、ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼを構成する3種類のサブユニットタンパク質 (PB2, PB1, PA) をコード。

第5分節にコードされ、ゲノムの複製や転写に関与するヌクレオキャプシドタンパク質 (NP) は、ポリメラーゼとともにvRNAに結合してRNP複合体を形成。

ウイルス粒子エンベロープに存在する2つのスパイク糖タンパク質であるヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) は、それぞれ第4と第6分節にコード。



http://jsv.umin.jp/journal/v56-1pdf/virus56-1_099-108.pdf より

A型インフルエンザウイルスの亜型

(1) HAは16種類、NAは9種類

(2) HAとNAの組合わせ亜型がきまる

(3) A/H3N2のように表記されることがある
HAは3型、NAは2型であることを表す

(4) どの亜型が、どの動物に感染しやすいかは決まっている
ヒトではH1N1, H2N2, H3N2がかかりやすい
ブタ(H1N1, H1N2, H3N2)、ウマ (H3N8, H7N7)、ミンク(H10N4)、
アヒル (H1~12, N1~9)、アザラシ(H7N7, H4N5, H3N3) 、クジラ(H3N2, H13N9)
カモ(H1~16, N1~9)、七面鳥(H1~10, N1~9)、ニワトリ (H 4~7, 10, N 1,2, 4,7)、
カモメ(H1~7,9~13,16,N1~9)、

小流行と大流行

インフルエンザは予防接種しても毎年のように流行するのは何故か？

- ・ **小流行** 連続変異

RNAポリメラーゼは修復機構を持たないため変異が生じやすい。
置換レベルでの小さな変異であることから小流行を起こしやすい

- ・ **大流行** 不連続変異

インフルエンザウイルスは分節ゲノムになっている。
HAとNAは異なる分節にコードされており、2種類のウイルスの同時感染により、ゲノムの部分的な組換えがあり、新たな亜型が生じうる。
特に、トリインフルエンザとヒトインフルエンザウイルスに同時感染したことで、分節ゲノムの組換えが生じた新たな亜型は、免疫を持たない新型となることから、大流行につながる恐れがある

<http://www.phoenix.ac.jp/pctrl/wp-content/uploads/2019/12/2019fl.pdf> および
ずかん ウイルス 監修 武村政春、宮沢孝幸 技術評論社 (2020)

VI群. Positive Sense ssRNA Viruses (1本鎖RNA + 鎖ウイルス) : mRNAとして作用

ニドウイルス目

アルテリウイルス科

コロナウイルス科

オルソコロナウイルス亜科

SARS, MARS

ピコルナウイルス目

ピコルナウイルス科

ポリオウイルス、A型肝炎ウイルス

タイモウイルス目

目未帰属

アストロウイルス科

バアナウイルス科

カリシウイルス科

ノロウイルス

フラビウイルス科

日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルス

レボウイルス科

ナアナウイルス科

トガウイルス科

バアガウイルス科

ヒトコロナウイルス

エンベロープを持つ、直径100nm、直鎖状プラス1本鎖RNA、非分節
電子顕微鏡で見ると、ウイルス表面に多数の突起(スパイク)が出ている様が、王冠（ラテン語でコロナ）のように見えることから命名

ヒトコロナウイルス8種類が知られている

4種類(229E, OC43, NL63, HKU1)は風邪の原因で、症状は軽め(鼻水、鼻詰まり、喉の痛み、発熱)、1～2週間で自然に治る

SARSコロナウイルス、MERSコロナウイルス、新型コロナウイルスは動物からヒトに感染
重症化し肺炎を起こす場合がある

ヒト腸コロナウイルス 下痢

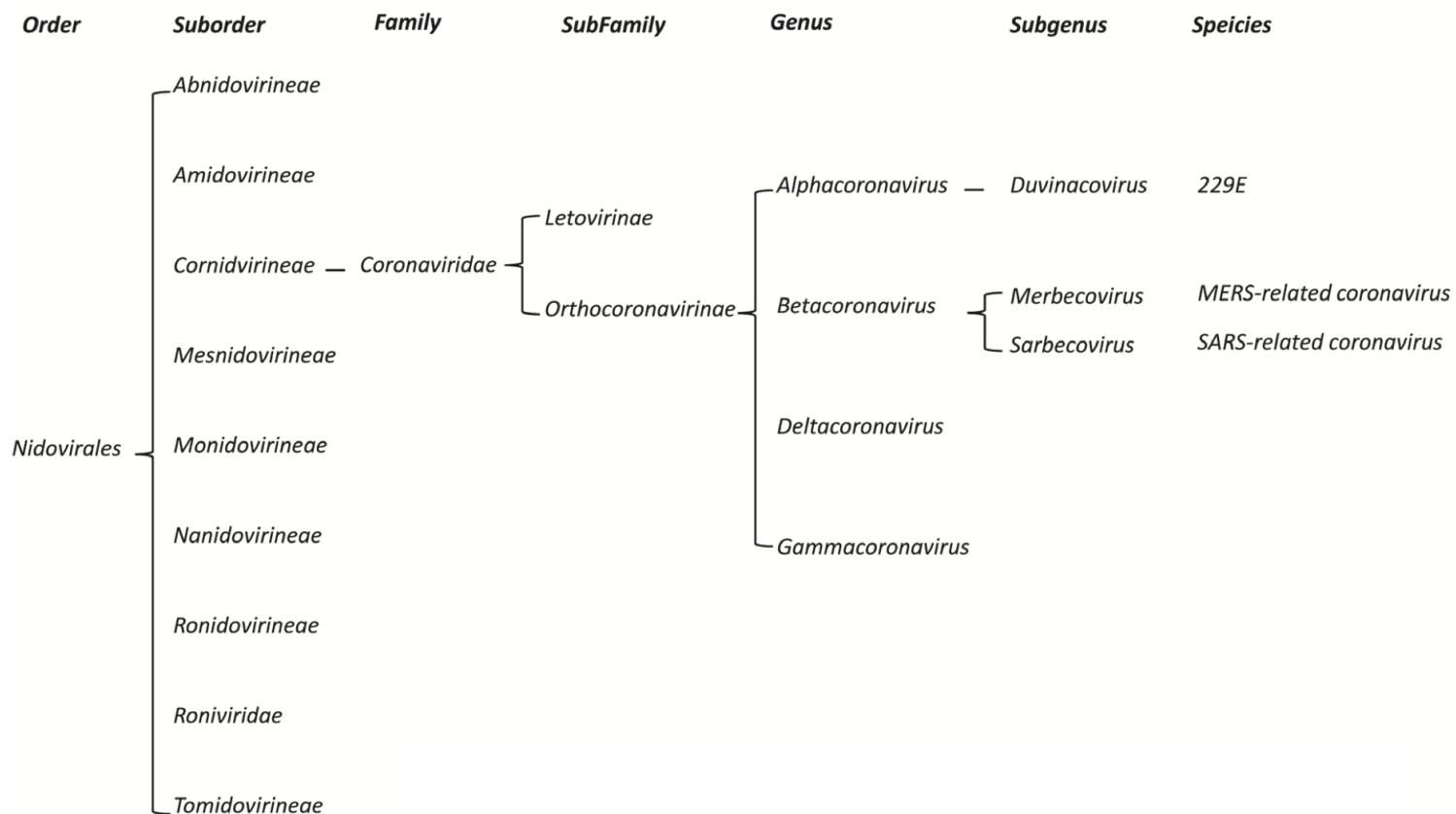


図1 コロナウイルスの分類

コロナウイルス科は、さらにコロナウイルス亜科とトロウイルス亜科に分けられる。コロナウイルス亜科は、アルファ(α)、ベータ(β)、ガンマ(γ)、デルタ(δ)の4つの属にさらに分類される。ただし、2019年のICTVの分類が改訂されたことに伴い、ニドウイルス目は9個の亜目から構成され、旧来のコロナウイルス科はコルニドウイルス亜目(Cornidovirineae)に分類される。コロナウイルス科は、レトウイルス亜科(Letovirinae)とオルトコロナウイルス亜科(Orthocoronavirinae)に分類され、上記の4つの属がコロナウイルス亜科に分類されることになる。

表1 今までに分離・同定されたヒトの病原コロナウイルス

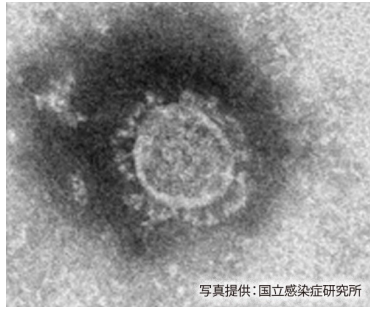
属	種	同定年	疾患	受容体
アルファ コロナウイルス	ヒトコロナウイルス 229E ³⁾	1966	風邪	APN1 ²⁷⁾
	ヒトコロナウイルス NL63 ⁵⁾	2004	風邪	ACE2 ²⁶⁾
ベータ コロナウイルス	ヒトコロナウイルス OC43 ⁴⁾	1967	風邪	O-アセチルシアル酸 ²⁸⁾
	SARS コロナウイルス ⁷⁾	2003	重症急性呼吸器症候群 (SARS)	ACE2 ²³⁾
	ヒトコロナウイルス HKU1 ⁶⁾	2005	風邪、肺炎	O-アセチルシアル酸 ²⁹⁾
	MERS コロナウイルス ⁸⁾	2012	中東呼吸器症候群 (MERS)	DPP4 ³⁰⁾
	SARS コロナウイルス-2 ^{1,2)}	2020	COVID-19	ACE2 ¹⁰⁾

ヒト腸コロナウイルス 4408

下痢

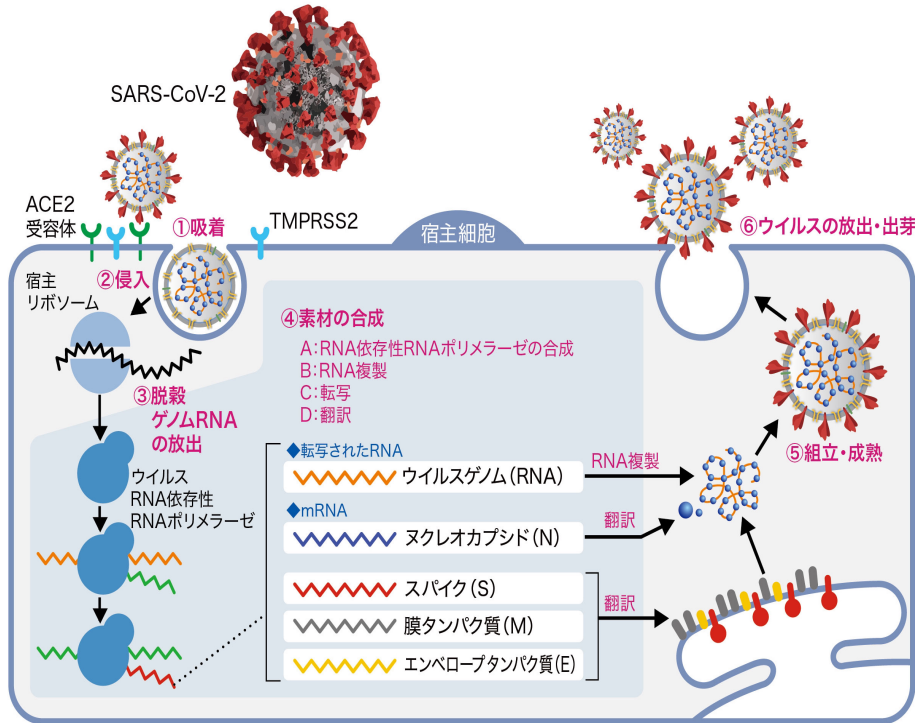
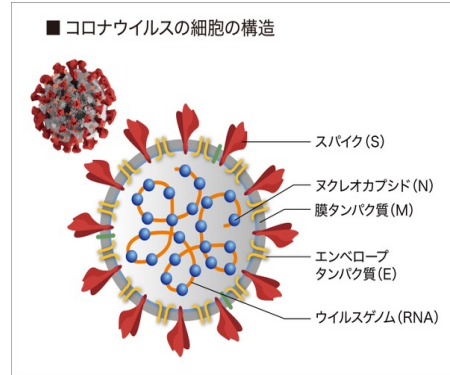
これもβコロナウイルス

https://www.eiken.co.jp/uploads/modern_media/literature/P11-18.pdf および
<http://www.shibuyakaigo.com/Covid19.pdf> より



写真提供: 国立感染症研究所

■ コロनावirus複製サイクル



<https://www.jiu.ac.jp/features/detail/id=6822> より

①吸着：スパイクタンパク質が、細胞表面にある受容体に結合
SARS-CoV2の場合、ACE2(アンジオテンシン変換酵素2)が受容体
酵素タンパク質

ヒトが作るFurinと呼ばれるプロテアーゼが切断する配列、
SARS-CoVにはなく、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質に
存在することがわかり、Furinによる切断によってACE2へより強く
結合し、感染が拡大したのではないかと考えられている

②侵入：スパイクタンパク質がACE2受容体と結合した後、細胞表面に
あるTMPRSS2 (II型膜貫通型セリンプロテアーゼ) という酵素が
スパイクタンパク質の一部を切断する。これをきっかけにしてウイルス
のエンベロープと細胞膜との融合がはじまり、細胞内に侵入

③脱殻：感染可能なウイルス粒子が分解されてなくなり、ゲノム
RNAが露出して宿主細胞の細胞質に放出

④複製、転写、翻訳

(ア) RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)の合成：+鎖のRNAゲノム
にコードされているRdRpを宿主のリボソームを利用して翻訳

(イ) ゲノムRNAの複製：RdRpは+鎖RNAゲノムから-鎖RNAを合成
さらに-鎖を鋳型に+鎖ゲノムRNAを合成

(ウ) 転写(mRNAの合成)と翻訳(タンパク質合成)：サブゲノムmRNAを何種類
か合成し、ヒトのリボソームを介してウイルスタンパク質を翻訳

(エ) 一本のポリペプチド鎖として翻訳されたものを、ウイルス由来の「メイン
プロテアーゼ」により特定の位置で切断し、個々のタンパク質として切り出す

⑤ウイルス粒子の成熟と放出：ウイルス粒子を構成するタンパク質は、粗面
小胞体上で合成され、小胞体膜上に組み込まれる。ウイルスゲノムRNAに
カプシドタンパク質が結合してヌクレオカプシドを形成し、これを囲むように、
ウイルスタンパク質を含んだ小胞体膜が切り取られ、ウイルス粒子を形成、
ゴルジ装置を介して、エキソサイトーシスで細胞外に放出

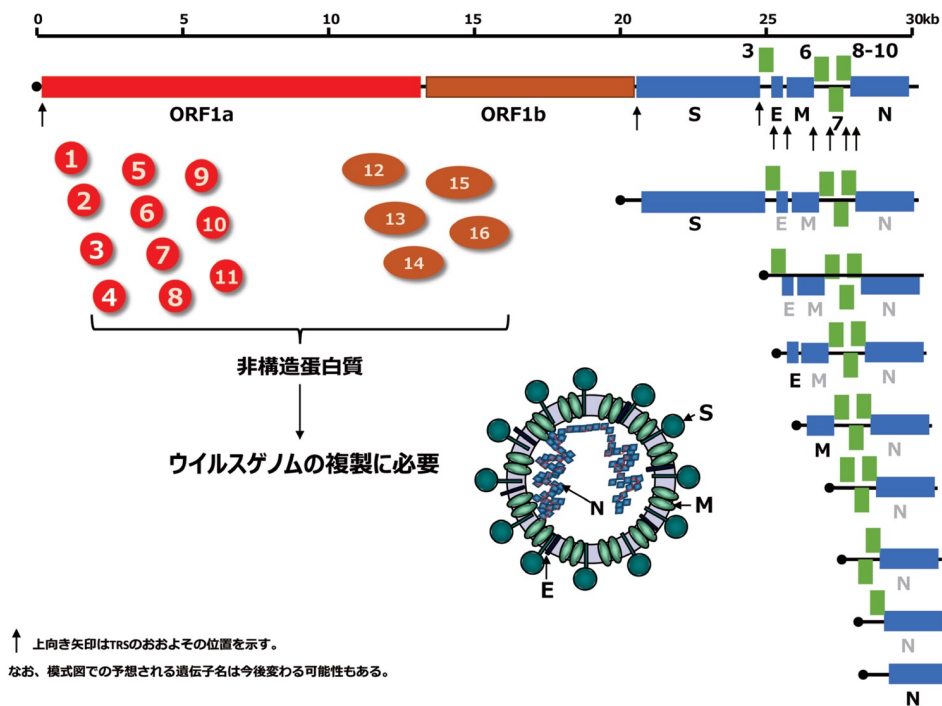


図2 コロナウイルスの遺伝子構造 (下の模式図は SARS コロナウイルス -2 の模式図)

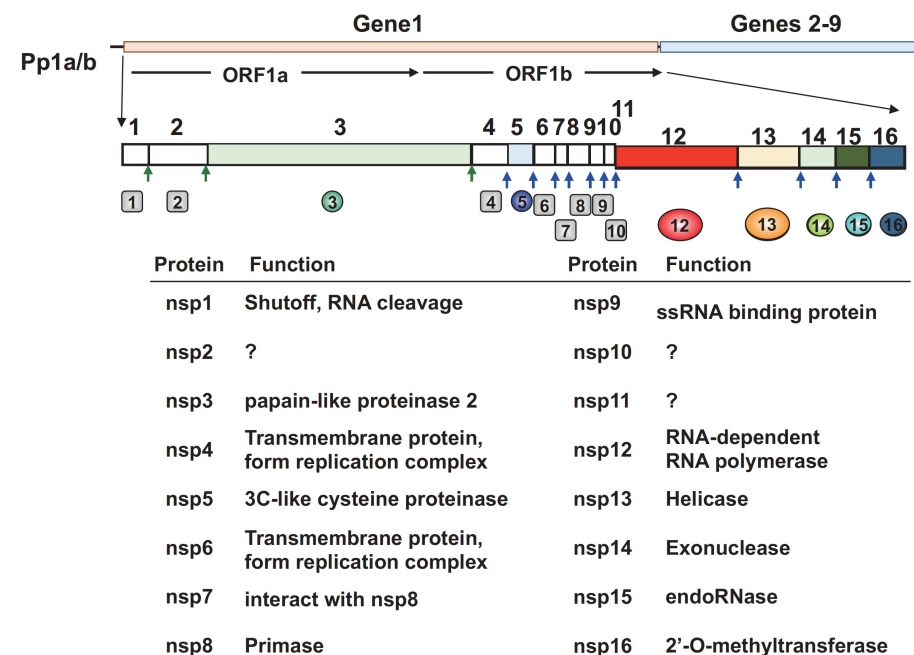
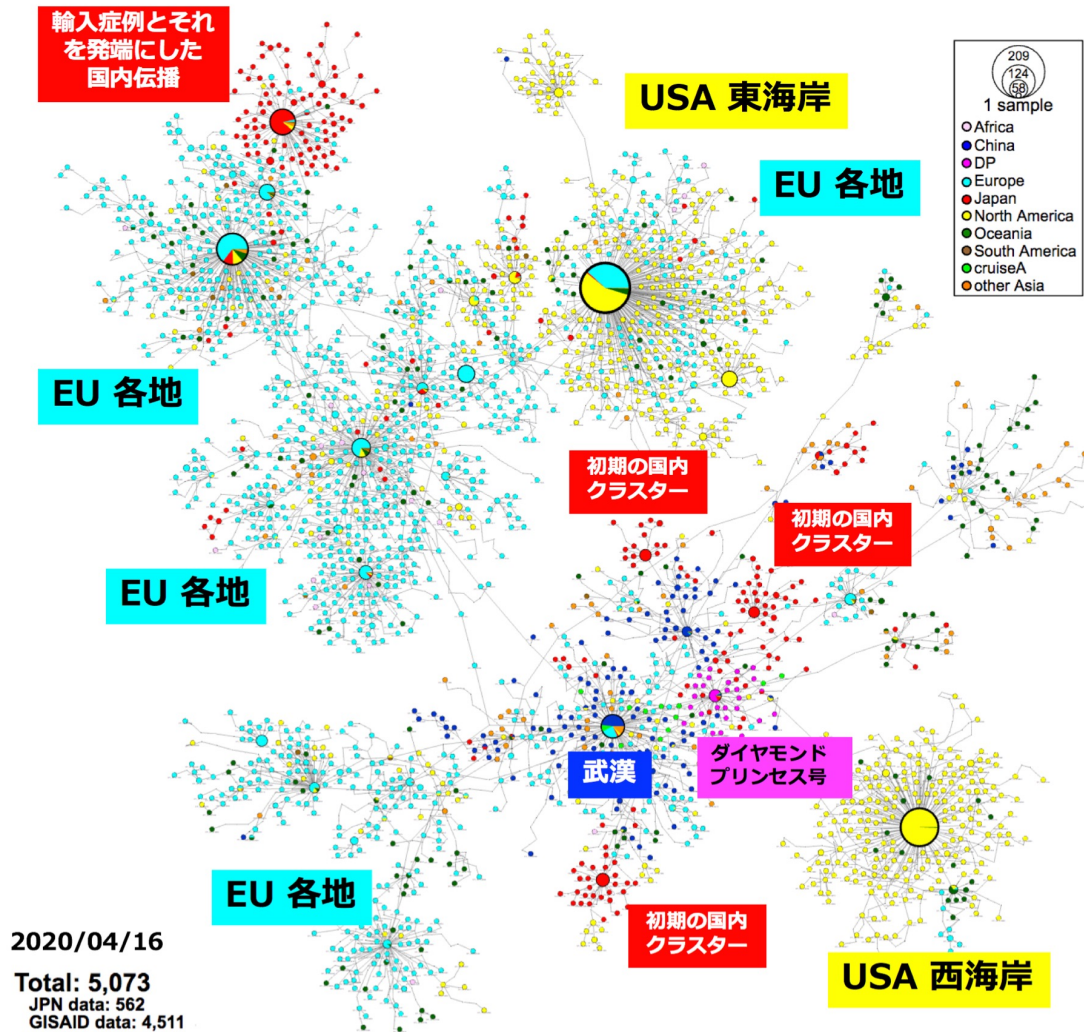


図3 コロナウイルスの非構造蛋白質



世界と日本の SARS-CoV-2 ゲノム情報の塩基変異を用いたハプロタイプ・ネットワーク

中国武漢を発端に、塩基変異を蓄積して生まれるウイルス株の親子関係を図示化

SARS-CoV-2 の変異速度は現在のところ 25.9 塩基変異/ゲノム/年(1年間で 25.9 箇所の変異が見込まれる)と推定

1月初旬に中国・武漢から発したウイルス株を基点にして、日本各地で初期のクラスター(図1 赤●)が複数発生し消失へと転じている

2020年3月末から4月中旬における日本の状況は、初期の中国経由(第1波)の封じ込めに成功した一方、欧米経由(第2波)の輸入症例が国内に拡散した

渡航自粛が始まる3月中旬までに海外からの帰国者経由(海外旅行者、海外在留邦人)で“第2波”の流入を許し、数週間うちに全国各地へ伝播して“渡航歴なし・リンク不明”の患者・無症状病原体保有者が増加したと推測

ゲノム情報は配列指紋として利活用され、積極的疫学調査を科学的に支援することで総合的な公衆衛生対策の底上げを担っている。先進各国でも患者検体から新型コロナウイルスの全ゲノム解読を推進し、感染伝播の追跡と収束に役立てようとしている

Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) 7

GISAID は、鳥インフルエンザが猛威をふるった 2006 年 8 月に医療分野の研究者たちによって設立されたインフルエンザウイルスの情報データベースである。新型コロナウイルス SARS-CoV-2 ゲノム情報も GISAID が主体的に運用し登録・収集されている。

β コロナウイルス

2002 年以降に出現したSARS コロナウイルスを含めて、MERSコロナウイルス、今回のSARS コロナウイルス-2 は、すべて β コロナウイルスに分類

ヒトに感染し、時として重篤な肺炎を引き起こすこれらの3つのウイルスが、どうして偶然に β コロナウイルスに属するのか？

SARS コロナウイルスとSARS コロナウイルス-2 は、その遺伝子構造が類似しており、今回のSARS コロナウイルス-2 もACE2 を受容体として利用することが報告

MERS コロナウイルスはACE2 とは異なり、DPP4 を受容体として利用

β コロナウイルスに属するこれら3つのウイルスの基本骨格は同じであるが、アクセサリ-遺伝子群が異なる。

SARS コロナウイルスではこれらのアクセサリ-遺伝子は、粒子に取り込まれることや、自然免疫を抑えるのに働くと考えられている

感染症の種類と比較 ^[22]	風邪	SARS (重症急性呼吸器症候群)	MERS (中東呼吸器症候群)	COVID-19 (呼吸器症候群)
原因ウイルス	コロナウイルスによるものとしてはヒトコロナウイルス229E、NL63、OC43、HKU1	SARSコロナウイルス	MERSコロナウイルス	SARSコロナウイルス2 (2019新型コロナウイルス)
発生年	有史以前からと推定	2002年 - 2003年	2012年 -	2019年 -
流行地域	世界中	中国広東省	サウジアラビア など アラビア半島	中国湖北省武漢市 から世界に拡大中
宿主動物	ヒト	キクガシラコウモリ	ヒトコブラクダ	不明 ^[23]
感染者数	無数	8,098人 (終息)	2,521人 (2020年3月5日現在) ^[24]	106,797,721人 (2021年2月11日現在) ^[25]
死者数	不明 ^[注6]	774人	866人 (2020年3月5日現在) ^[24]	2,341,145人 (2021年2月11日現在) ^[25]
致命率	まれ ^[注6]	9.4%	34.4%	2.2% ※上記死者数/感染者数の単純計算)
感染経路	飛沫感染、接触感染	飛沫感染、接触感染、経口糞口感染	飛沫感染、接触感染	飛沫感染、接触感染
感染力 (基本再生産数)	1 -	2 - 5		多数論では 1.4 - 3.9
潜伏期間	2 - 4日	2 - 10日	2 - 14日	1 - 14日
感染症法	非指定	2類感染症	2類感染症	指定感染症 ^[26]

https://www.weblio.jp/wkpja/content/ヒトコロナウイルス_ヒトコロナウイルスの概要

2019年に発生したCOVID-19は2002年に発生したSARSよりも世界中に影響を及ぼしている

結果的に、SARS発生以来20年の間に、**3回のコロナウイルスによるエピソードあるいはパンデミック**と対峙

2012年に発生したMERS コロナウイルスは中東地域での限局的な発生に留まっているが、現在も中東でMERS コロナウイルスの発生

コロナウイルスに限らず、今後も新興あるいは再興感染症と呼ばれるウイルス性疾患は発生するであろう

VII群. Unassigned Viruses (未分類ウイルス)

VIII群. Subviral Agents (亜ウイルス) :

サテライト

各種形状のRNA, DNAを持つ
単独では増殖できずヘルパーウイルスの
存在に依存して増殖

ウイロイド

殻タンパク質を持たず、1本鎖RNAからなり、
植物に感染する。
ゲノムRNAはリボザイム活性がある。
D型肝炎ウイルスの一部はウイロイド様構造をとる

プリオン

プリオンは宿主ゲノムにコードされているタンパク質
タンパク質の折りたたみの異常により β シートの
積み重なったアミロイドと呼ばれる繊維上構造を作る。
これが細胞に蓄積して神経変遷疾患などの異常を引き起こす。