

総説

# 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) と その生活環

関根勇一, 藤室雅弘\*

京都薬科大学 細胞生物学分野

現在までにヒトに感染する4種類のコロナウイルスが見つかるが、これらは風邪を引き起こすウイルスとして知られてきた。しかし、2002年中国広東省で発生した重症急性呼吸器症候群(SARS)により、コロナウイルスの病原性に対する世間の考えは一変した。また、2012年にはアラビア半島でコロナウイルスによる中東呼吸器症候群(MERS)が報告された。そして、2019年12月には中国武漢市で発生した原因不明の新型肺炎は、翌年1月には新型コロナウイルスが原因であることが判明したことにより、コロナウイルスの強い病原性を再認識することになった。2月には新型コロナウイルスの全ゲノムが解読され、SARSコロナウイルスと類似していることが分かった。そして、国際ウイルス分類委員会により、新型コロナウイルスはSARSコロナウイルス2型(SARS-CoV-2)と名付けられた。WHOはSARS-CoV-2による感染症をcoronavirus diseases 19(COVID-19)と命名し、3月にはパンデミックを宣言した。現時点(2021年3月1日)でのCOVID-19による世界での累計死者数は約250万人、日本での累計死者数は約8千人と報告されている。本総説では、2021年2月末までに学術論文として報告されている知見に基づいて、SARS-CoV-2のウイルス学的特徴と生活環、臨床症状、現時点での抗ウイルス薬とワクチン開発について解説したい。

キーワード：コロナウイルス, COVID-19, SARS-CoV-2, 生活環, 抗ウイルス薬

受付日：2021年3月15日, 受理日：2021年3月29日

## 1. はじめに

2019年12月に中国の武漢で報告された新型肺炎はコロナウイルスが原因であることが明らかにされた<sup>1,2)</sup>。また、原因ウイルスは重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)、新型肺炎は新型コロナウイルス感染症(coronavirus diseases 19: COVID-19)と命名された。なお、2021年3月1日付のJohns Hopkins

大学 Coronavirus Resource Center から COVID-19 による世界での累計死者数は約 250 万人、日本での累計死者数は約 8 千人と報告されている。

2002年までは、コロナウイルスはヒトに風邪を起こす風邪症候群ウイルスとして認識されていた。また、コロナウイルスはヒト以外にも、コウモリやトリ、イヌ、ブタなどの動物に感染するので、コロナウイルス感染症は人獣共通感染症と言える。2002年11月、中国広東省において発生した重症急性呼吸器症候群(severe acute respiratory syndrome: SARS)により、人類は史上初のコロナウイルスのアウトブレイクを経験した。そして、このSARSを起こす原因ウ

\*連絡先：

〒607-8412 京都府京都市山科区御陵四丁野町1  
京都薬科大学 細胞生物学分野

イルスは SARS コロナウイルス (SARS-CoV) と名付けられ<sup>3)</sup>、2003 年 7 月に終息宣言が出されるまで、北半球で約 8,000 人以上の SARS 感染者が発生した。なお、SARS-CoV はコウモリを主な宿主とするコロナウイルスがハクビシンを介してヒトに感染し、ヒト-ヒト間の感染能を獲得した変異型コロナウイルスだと考えられている。さらに、その約 10 年後、2012 年には中東・アラビア半島を中心に中東呼吸器症候群 (Middle East respiratory syndrome; MERS) の発生が報告され、その原因ウイルスは MERS コロナウイルス (MERS-CoV) と名付けられた<sup>4)</sup>。この MERS-CoV はヒトコブラクダを宿主としていたコロナウイルスがヒトへの感染能を獲得した変異型だと考えられている。そして現在、人類は 3 度目の新型コロナウイルスのパンデミックに直面している。この新型コロナウイルス、SARS-CoV-2 の遺伝子配列は SARS-CoV とホモロジーが高く<sup>5,6)</sup>、さらにコウモリ由来の SARS 様コロナウイルスにも相同性があることから、コウモリがこの SARS-CoV-2 の起源ウイルスを保持していたと推測されている。

COVID-19 は多様な臨床症状を示すが、主要な病態は肺炎である。また不顕性感染を示すケースもあれば、時には重症肺炎からより重篤な急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) や多臓器不全を起し致死となるケースも多い<sup>7)</sup>。COVID-19 のパンデミック発生当初、既存の他の薬物を COVID-19 治療薬として利用することが検討され、試験適用された<sup>8,9)</sup>。そして現在 (2021 年 3 月)、抗エボラウイルス薬として開発されたレムデシビルとステロイド剤のデキサメタゾン<sup>10)</sup> は日本国内で正式な COVID-19 治療薬として承認されている。さらに、2020 年 12 月からは米国と EU、英国において新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチンの臨床使用が開始され、本邦では 2021 年 2 月以降から医療従事者を中心に臨床使用が

開始された。

COVID-19 禍の今、抗ウイルス薬開発の難しさを知った人は多いのではないだろうか。前述のレムデシビルや抗マラリア薬のクロロキン、抗インフルエンザウイルス薬のファビピラビル (アビガン) は SARS-CoV-2 の感染や増殖を抑制し、COVID-19 患者の症状を改善するとされているが、有効性を否定する報告もある。やはり、有効で選択性の高い抗ウイルス薬の開発には、原因ウイルスに特徴的な生活環 (感染、ゲノム複製、ウイルスの組立て等) の解明と、それらを特異的に阻害する薬物開発が必要だと考えられる。次項では、現在までに明らかにされている SARS-CoV-2 のウイルス学的特徴と生活環、さらに、COVID-19 の臨床症状と治療薬やワクチンについて順に解説する。

---

## 2. ウイルス学的特徴

---

ウイルスゲノムの遺伝子構成とウイルスの性状により、コロナウイルスは、ニドウイルス目コロナウイルス科に分類される<sup>10-12)</sup>。コロナウイルス科は、さらに、レトウイルス亜科とオルトコロナウイルス亜科に分類され、後者のオルトコロナウイルス亜科は、さらに、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  コロナウイルス属に分類される。現在知られている風邪症状を引き起こす 4 種類のコロナウイルス (ヒトコロナウイルス 229E、OC43、NL63、HKU1) は  $\alpha$  と  $\beta$  コロナウイルス属のどちらかに含まれるが、より重篤な症状を示す SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2 は  $\beta$  コロナウイルス属に分類される<sup>5,6,10,11)</sup>。 $\alpha \sim \delta$  コロナウイルス属のウイルスはコウモリやブタ、マウスなどの哺乳類や鳥類を宿主とするが、ヒトも宿主に含むのは  $\alpha$  と  $\beta$  コロナウイルス属である<sup>10-12)</sup>。今回流行している SARS-CoV-2 は、20 年前に流行した SARS-CoV と遺伝子の相同性が

約 80% と高く<sup>5,6,13)</sup>, また SARS-CoV と SARS-CoV-2 は共に同じヒト細胞の膜タンパク質 (アンジオテンシン変換酵素: ACE2) に結合する点も一致している<sup>14,15)</sup>.

コロナウイルスは、1968 年に Tyrell らによって電子顕微鏡により特徴的な突起 (スパイクタンパク質) を持つウイルスとして報告された<sup>16)</sup>. その電子顕微鏡像から、約 20 nm の王冠様スパイク分子を含む直径 100 ~ 200 nm の円形や楕円形粒子が観察されたことから、コロナウイルス (ラテン語で王冠はコロナ) と命名された. コロナウイルスは宿主細胞の小胞体膜由来の脂質膜 (ウイルスエンベロープ) と 1 本のセンス鎖 (プラス鎖) RNA をウイルスゲノムとして有し、この RNA ゲノムはヌクレオ (N) タンパク質で形成された螺旋状のヌクレオキャプシドに結合している<sup>10-12)</sup> (図 1A). N タンパク質はウイルス粒子内に大量に含まれ、コロナウイルスの抗原検査では N タンパク質を検出することが多い. RNA ゲノムが巻きついたヌクレオキャプシドはエンベロープに包まれており、エンベロープには標的細胞と結合するためのスパイク (S) タンパク質や膜 (M) タンパク質、エンベロープ (E) タンパク質が存在する. 30 kb からなる RNA ゲノムの 5' 末端には cap 構造、3' 末端には polyA 配列が存在する. RNA ゲノムの 5' 末端には約 70 b のリーダー配列があり、その下流 (3' 末端側) に非構造タンパク質の RNA ポリメラーゼやヌクレアーゼ、プロテアーゼ等がタンデムに融合した ORF1a と ORF1b が存在し、続いて構造タンパク質の S, E, M, N タンパク質をコードする ORF が存在する (図 1B). 構造タンパク質遺伝子の間にはアクセサリ遺伝子が複数存在し、ウイルス複製の促進因子などをコードしている. なお、国立感染症研究所や地方衛生研究所で行っている SARS-CoV-2 の PCR 検査は、国立感染症研究所の作成した検出マニュアル<sup>17)</sup>、または、アメリ

カ疾病予防管理センター (CDC) のマニュアル<sup>18)</sup>に従っている. なお、国立感染症研究所のマニュアルでは、SARS-CoV-2 の ORF1a 遺伝子と S 遺伝子の 2 箇所を標的にして PCR で検出する. 一方、CDC のマニュアルでは N 遺伝子の内部 2 箇所を標的にしている.

---

### 3. ウイルスの伝播と感染予防

---

SARS-CoV-2 のヒト - ヒト間の感染経路は飛沫感染が主で、換気の悪い環境では、咳やくしゃみなどがなくても感染すると考えられる<sup>19)</sup>. また、ウイルスを含む飛沫などによって汚染された環境表面からの接触感染もあると考えられる. SARS-CoV-2 は空気感染 (飛沫核感染) しないと考えられているが、密閉空間において短距離での空気感染を示唆する報告があり、現状では明らかではない. 少なくとも、医療機関ではエアロゾルを発生する処置が行われる場合には、N95 マスク装着などの空気感染予防策が推奨されている<sup>19)</sup>. また、感染予防のため、行政はアルコールや石けんでの手洗いや手指消毒を推奨している. これは SARS-CoV-2 のエンベロープがヒト細胞の小胞体膜由来の脂質膜であるから、アルコールや石けんは容易にウイルスエンベロープを破壊し、ウイルスを不活化するためである.

---

### 4. SARS-CoV-2 の生活環 (図 2)

---

#### 4.1 細胞吸着と侵入

SARS-CoV-2 は、ヒト細胞に結合するためスパイク (S) タンパク質をウイルス外膜のエンベロープ上に持つ. S タンパク質の受容体結合ドメイン (RBD) を介して、ウイルスはヒト気

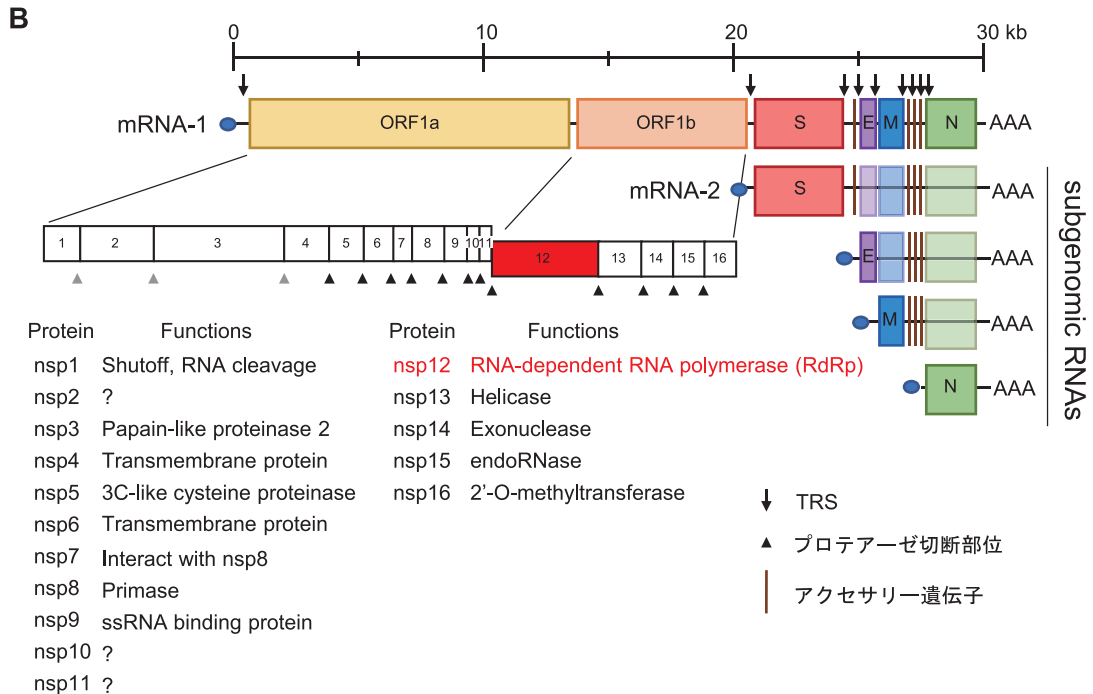
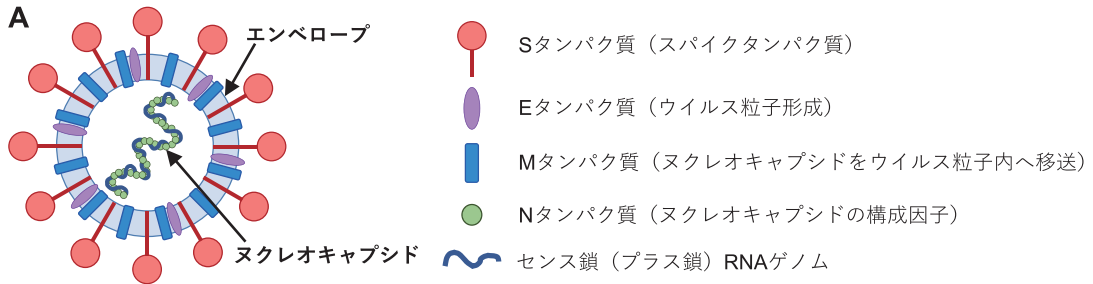


図1 SARS-CoV-2の形態とウイルスゲノム

(A) SARS-CoV-2の形態。ウイルスは宿主細胞の小胞体膜由来の脂質膜（ウイルスエンベロープ）と1本鎖のRNAをウイルスゲノムとして有している。このRNAゲノムとヌクレオ(N)タンパク質は螺旋状のヌクレオキャプシドを形成している。外膜のエンベロープにはスパイクのSタンパク質が存在し、ウイルスはSタンパク質を介してヒト気管支や肺の上皮細胞のアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)と結合する。

(B) SARS-CoV-2ゲノム(模式図)。SARS-CoV-2ゲノムは約30kbpの1本のセンス鎖(+鎖)RNAである。RNAゲノムの5'末端には約70bのリーダー配列があり、その下流に非構造タンパク質をコードするORF1aとORF1bが存在し、続いて構造タンパク質をコードするS、E、M、N遺伝子やアクセサリ遺伝子が存在する。ゲノムRNAは感染細胞内で、そのままmRNAとして機能しリボソームでタンパク質に翻訳される。このmRNAとして働く完全長のセンス鎖RNAゲノムはmRNA-1と呼ばれる。ゲノムRNAのORF1aとORF1bの間にはフレーム・シフト(pseudoknot)がある。ORF1aとORF1bは非構造遺伝子産物群(ウイルス性酵素群)をコードしており、融合タンパク質として翻訳される。翻訳されたORF1aと1bタンパク質は細胞性やウイルス性のプロテアーゼにより切断され、RNA依存性ポリメラーゼ(nsp12)やエキソヌクレアーゼ(nsp14)、ウイルス性プロテアーゼ(nsp3、nsp5)等が生成する。

管支上皮細胞や肺胞上皮細胞の膜タンパク質ACE2に結合する<sup>15,20)</sup>。すると、細胞性の膜貫通セリンプロテアーゼ2(transmembrane protease,

serine 2: TMPRSS2)はSタンパク質を開裂し、Sタンパク質にプライミング(初回刺激)を与える。開裂したSタンパク質はウイルスエンベ

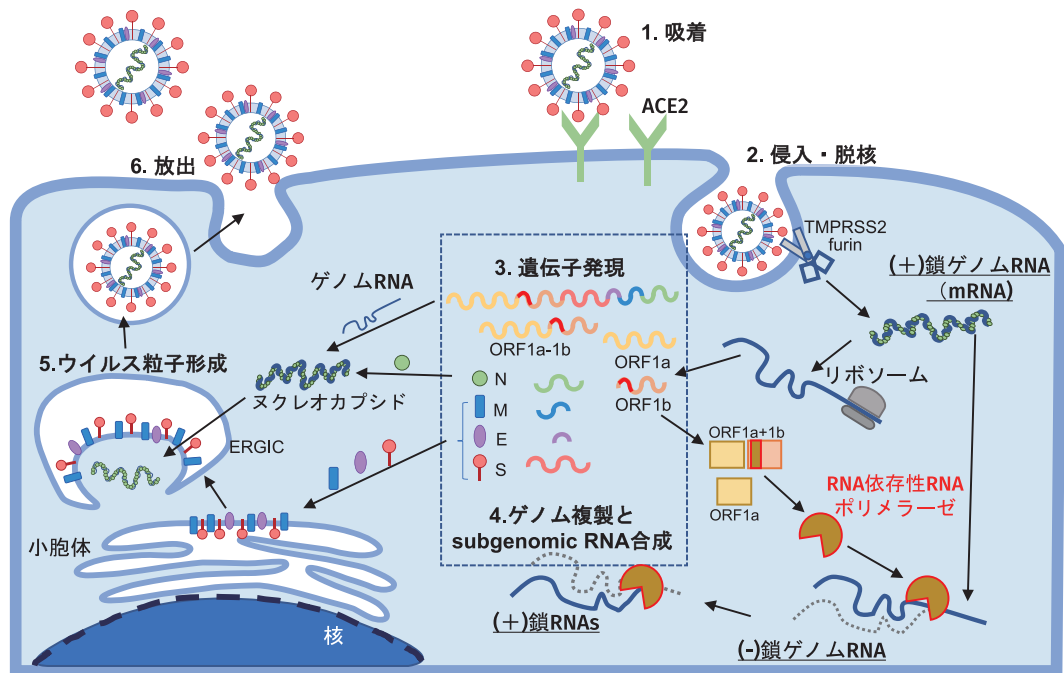


図2 SARS-CoV-2 の生活環

(1. 吸着) SARS-CoV-2 はエンベロープ上の S タンパク質を介して宿主細胞の ACE2 と結合する。(2. 侵入) 細胞性のプロテアーゼ (TMPRSS2) やフルリン (furin) が S タンパク質を開裂すると、ウイルスエンベロープと細胞膜の膜融合を起こし、ウイルスは細胞内へ侵入する。(3. 遺伝子発現) ウイルスは宿主細胞に感染するとゲノム RNA は細胞の中でそのまま mRNA として機能し、リボソームと結合してタンパク質に翻訳され、非構造タンパク質をコードする ORF1a と ORF1b からは nsp1-nsp11 融合タンパク質と nsp12-nsp16 融合タンパク質が翻訳される。融合タンパク質はプロテアーゼにより切断され、RNA 依存性ポリメラーゼ (nsp12) やエキソヌクレアーゼ (nsp14)、プロテアーゼ (nsp3, 5) が生成される。(4. 遺伝子発現) 感染後にウイルスから放出されたセンス鎖 (+鎖) RNA ゲノムを鋳型として、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼがアンチセンス鎖 (-鎖) RNA を複製する。さらに、-鎖 RNA を鋳型にして、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼがセンス鎖 RNA ゲノムを複製する。複製された +鎖 RNA ゲノムはウイルス粒子に取り込まれるが、一部は mRNA として翻訳される。なお、コロナウイルスの遺伝子発現では、-鎖 RNA を鋳型にして、完全長の mRNA-1 の他に数本のサブ・ジェノミック RNAs が転写され、これらも翻訳される。(5. ウイルス粒子形成) ウイルスの粒子形成は、小胞体からゴルジ装置の間の小胞 (ER-Golgi intermediate compartment: ERGIC) 内へ出芽することで達成される。翻訳された N タンパク質はセンス鎖のゲノム RNA と結合し、ヌクレオキャプシドを構築する。また、M、S、E タンパク質が ERGIC 小胞膜上に局在化する。M タンパク質の細胞質内ドメインはヌクレオキャプシドを小胞にリクルートし結合する。M と E タンパク質はウイルス粒子の出芽を誘導し、ERGIC の小胞内腔に孫ウイルスが出芽する。ウイルスを内封した小胞はエキソサイトーシスで細胞膜まで移送され、ウイルスは細胞外へ放出される。

ロープと細胞膜の膜融合を起こし、ウイルスの細胞内への侵入が達成できると考えられている<sup>20,21)</sup>。なお、インフルエンザウイルスは TMPRSS2 によるスパイクタンパク質 (ヘマグルチニン) の開裂をウイルス粒子組立て後の細胞膜から出芽する際の輸送小胞内で行う。SARS-CoV-2 の受容体結合後の侵入機構としては、S タンパク質による細胞融合活性が pH 非

依存性であることから、エンドソーム-リソソーム経路が関与しない細胞膜から直接細胞質に侵入する経路であると考えられている。しかし、SARS-CoV-2 はエンドソーム-リソソーム経路で細胞内に侵入するという報告もある<sup>22)</sup>。この場合、TMPRSS2 による開裂を受けずにエンドサイトーシスで取り込まれたウイルス粒子は、エンドソーム内のカテプシン L による S タ

ンパク質の開裂を受けて感染を成立させる<sup>22)</sup>. さらに, TMPRSS2 の他に細胞性プロテアーゼのフーリン (furin) による S タンパク質の開裂がウイルスの侵入過程に重要であるという報告もある<sup>23)</sup>. フーリンはトランスゴルジ網や小胞体, それらと細胞表面との間を行き来する輸送小胞のオルガネラ膜に局在する 1 回膜貫通型プロテアーゼである. SARS-CoV-2 やコロナウイルスのフーリンによる S タンパク質の開裂はインフルエンザウイルスと同様に細胞膜から出芽する間の輸送小胞内で行われているという説を提唱する研究者も多い. また, SARS-CoV-2 のウイルス受容体 ACE2 は気管支や肺の他, 心臓や腎臓, 血管内皮細胞でも発現している. つまり, SARS-CoV-2 が血中に移行した場合は, 血管内皮細胞にも感染する可能性があり, それを示す病理所見も報告されている<sup>24)</sup>. なお, SARS-CoV-2 のウイルス受容体は ACE2 の他に, 中枢神経細胞のウイルス受容体としてニューロピリン-1 (neuropilin-1) が<sup>25)</sup>, 脳神経細胞のウイルス受容体として CD147 も関与するという報告もなされている<sup>26)</sup>.

## 4.2 感染後のタンパク質発現

SARS-CoV-2 を含むコロナウイルス科の特徴は, そのウイルスゲノムが DNA ではなく約 30 kb のセンス鎖 (+鎖) RNA であることと, RNA ウイルスでは最長のゲノムサイズである. さらに, ウイルスは宿主細胞に感染するとゲノム RNA は細胞の中でそのまま mRNA として機能し, リボソームと結合して 5' 末端側からタンパク質に翻訳される. この mRNA として働く完全長のセンス鎖 RNA ゲノムは mRNA-1 と呼ばれる<sup>10-12)</sup>. ゲノム RNA の ORF1a と ORF1b の間にはフレーム・シフトがあり, そのまま翻訳されると ORF1b 部分は翻訳されないが, ORF1a と ORF1b が融合して翻訳される場合もある. これは, ORF1a と 1b 間に存在するシュー

ドノット (pseudoknot) と呼ばれる核酸の特殊な 3 次元構造により, RNA の 1 塩基のフレーム・シフトが起こることで ORF1a と 1b の融合タンパク質が翻訳される<sup>27)</sup>. これら翻訳された ORF1a と 1b タンパク質は, 細胞性やウイルス性のプロテアーゼにより, 細かく切断され, RNA 依存性ポリメラーゼ (nsp12) やエキソヌクレアーゼ (nsp14), プロテアーゼ (nsp3, 5) 等の非構造遺伝子産物群 (ウイルス性酵素群) が切り出される<sup>10-12)</sup>. 特に, RNA 依存性ポリメラーゼはウイルスの RNA ゲノムの複製過程において主役となる酵素である. RNA 依存性ポリメラーゼは DNA ポリメラーゼと異なり mismatch 塩基の校正機能を持たないというのに, RNA ウイルスは DNA ウイルスと異なり宿主の変異校正機構も利用できない. そのため, 一般的な RNA ウイルスは DNA ウイルスと比べて 100 倍程度の頻度でゲノム RNA に変異が発生すると考えられている. しかし, SARS-CoV-2 を含むコロナウイルスは例外的に校正機能を持ち, それを担う酵素がエキソヌクレアーゼ (nsp14) である<sup>28)</sup>.

## 4.3 ウイルスゲノム複製とサブ・ジェノミック RNA の合成

コロナウイルスのゲノム複製では, 感染後にウイルスから放出されたセンス鎖 RNA ゲノム (mRNA-1) を鋳型として, RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (nsp12) はアンチセンス鎖 (-鎖) RNA を転写 (複製) する<sup>10-12)</sup>. さらに, アンチセンス鎖 (-鎖) RNA を鋳型にして, 再度, RNA 依存性 RNA ポリメラーゼがセンス鎖 RNA ゲノムを複製する. 複製されたセンス鎖 RNA は孫ウイルス産生のためにウイルス粒子に取り込まれるが, 一部は mRNA-1 として機能するので翻訳され各ウイルスタンパク質を産生する. なお, コロナウイルスの遺伝子発現では, 完全長の mRNA-1 の他に, 数本から数十本の

サブ・ジェノミック RNAs が存在し、これらもアンチセンス鎖 RNA ゲノムから転写され、タンパク質へと翻訳されることが知られている。これらサブ・ジェノミック RNAs (subgenomic RNAs) は 5' 末端にキャップ構造とリーダー配列を共通して持つが、コードする ORF が 5' 末端から各 ORF が削除された短い形をしている (図 1B)。例えば、mRNA-2 は ORF1a と 1b が削除され、5' 末端のリーダー配列の下流に構造タンパク質の S, E, M, N 遺伝子が存在するが、S 遺伝子のみ翻訳される。このサブ・ジェノミック RNAs の合成反応は複数の説が提唱されており明確ではないが、transcription regulatory sequence (TRS) が転写開始点を決定していると考えられている<sup>12, 28)</sup>。1 目目の仮説は、完全長のアンチセンス鎖ゲノム RNA から TRS を介して各長さのサブ・ジェノミック RNAs が合成される説である<sup>12, 29)</sup>。しかし、アンチセンス鎖のサブ・ジェノミック RNAs がウイルス感染細胞から見つかり<sup>30)</sup>、完全長のセンス鎖ゲノム RNA を鋳型にした転写反応時にアンチセンス鎖のサブ・ジェノミック RNAs が合成されるという可能性も考えられることから、この問題の解決にはあと数年が必要だと思われる。

#### 4.4 サブ・ジェノミック RNA の翻訳とウイルス粒子形成

完全長の mRNA-1 からは、非構造タンパク質の ORF1a と ORF1b、さらに非構造遺伝子がコードするウイルス性酵素群が発現する。一方で、それぞれのサブ・ジェノミック RNA からは、原則としてその 5' 末端の ORF がコードするタンパク質のみが翻訳される<sup>10-12)</sup>。S タンパク質が翻訳されるサブ・ジェノミック mRNA-2 は、その下流に E, M, N 遺伝子を持つが、これら遺伝子が翻訳されることはない。コロナウイルス mRNA は構造的には原核生物の mRNA の特徴であるポリシストロン性であるが、機能的に

は 5' 末端のシストロンのみ働くモノシストロン性である。構造遺伝子産物の S タンパク質は、粒子表面のスパイクを構成する糖タンパク質で、標的細胞の膜局在性の ACE2 と結合する。膜糖タンパク質の M タンパク質は、N 末端領域が粒子外部に突き出ており、M タンパク質と E タンパク質はウイルス粒子形成に重要であると考えられている。N タンパク質はヌクレオキャプシドを形成し、ウイルス RNA ゲノムと結合する。また、ゲノム RNA の複製や RNA 合成に関与する。

コロナウイルスの粒子形成の過程は、インフルエンザウイルスのように細胞膜直下でおきるのではなく、小胞体からゴルジ装置の間の小胞 (ER-Golgi intermediate compartment: ERGIC) 内へ出芽することで達成される<sup>12, 31)</sup>。翻訳された N タンパク質はセンス鎖のゲノム RNA と結合し、ヌクレオキャプシドを構築する。また、翻訳された M, S, E タンパク質が ERGIC 小胞膜上に局在化する。M タンパク質の細胞質内ドメインは N タンパク質と親和性があるのでヌクレオキャプシドを小胞膜上にリクルートし結合する。また、S と M タンパク質は互いの細胞質内ドメインで相互作用し、M タンパク質と E タンパク質は小胞膜から内腔へのウイルス出芽を誘導すると考えられている。このように ERGIC の小胞内腔に孫ウイルスは出芽し、小胞がエキソサイトーシスで細胞膜まで移送されることで、ウイルスは細胞外へ放出される<sup>10-12)</sup>。

---

## 5. COVID-19 の臨床症状

---

2021 年 3 月 1 日時点で、COVID-19 の累計罹患患者数は、世界全体で約 1 億 1 千万人 (死者数は約 250 万人)、日本では 44 万人 (死者数は約 8 千人) と報告されている。SARS-CoV-2 感染者は頭痛、高熱、倦怠感、咳、風邪様症状、イ

ンフルエンザ様症状などの様々な臨床症状を示す。また、不顕性感染を示すケースもあれば、重症例では呼吸困難を伴う肺炎に進行し、より重篤な急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome: ARDS）や多臓器不全を起こし致死となるケースもある<sup>1,2)</sup>。SARS-CoV-2 がヒトに感染すると1～14日間の潜伏期間を経て臨床症状を発症するが、通常は初感染から5日程度で発症することが多い。ただし、ウイルス保持者は臨床症状の発症前から感染性ウイルスを体外に排出するので、発症から間もない時期に他者に感染させることが市中感染者数増加の原因となっている。これはSARS-CoV-2感染者に見られる特徴で、SARS-CoVやMERS-CoVと異なる特徴である。なお、SARS-CoV-2感染者が感染性ウイルスの体外への排出可能期間は発症2日前から発症後7～10日間と考えられている<sup>17)</sup>。また、SARS-CoV-2感染者の血液、尿、便から感染性ウイルスが検出されることはまれである。

日本国内では、COVID-19で死亡する症例は呼吸不全が多いため、COVID-19の重症度は呼吸器症状や酸素飽和度が重症度の指標となっている<sup>17)</sup>。また、呼吸不全には体外式膜型人工肺（ECMO）が有効とされたが、COVID-19の第1波と第2波の到来時には、ECMOとその取扱い医療従事者が不足することになった。なお、COVID-19患者が呼吸不全を起こす原因は以下の三つと考えられている。①肺炎の増悪による呼吸器不全、②サイトカインストームによる急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、③血栓・塞栓症による肺血流障害、これらのうち①と②は他のウイルス性呼吸器疾患でもよく起きるが、③はCOVID-19に特徴的である。COVID-19では、血液凝固により形成されるフィブリンの分解産物（Dダイマー）が高値を示すことが多く、血中のDダイマー値はCOVID-19の重症化マーカーとなっている。事実、COVID-19で死亡し

た患者の肺胞血管や深部静脈において血栓の形成が確認されている<sup>32,33)</sup>。これらの病理所見から、COVID-19は血管内血液凝固を引き起こすことが示唆されている。原因としては、COVID-19が起こすサイトカインストームによる血管内皮細胞の傷害、SARS-CoV-2が血管内皮細胞へ感染することで起きる血管炎などで、血管内血栓が発生すると考えられている<sup>34)</sup>。また、COVID-19により血管内血栓が肺で発生すれば肺梗塞を、脳で発生すれば脳梗塞を、心臓で発生すれば心筋梗塞を引き起こすことが容易に推測できる。なお、Dダイマーが正常上限を超えるような場合には、血管内血栓の予防治療としてヘパリンなどを用いた抗凝固療法を行うことが推奨されている<sup>35)</sup>。

COVID-19パンデミックの初期の報告では、成人に比べ小児でのSARS-CoV-2感染者は少なく重症化しにくいとされていた。しかし、2020年の春、EU諸国、英・米国でのCOVID-19患者数の増加に伴い、年齢が10代前後のCOVID-19重症化小児が川崎病に似た臨床症状を示す（または、川崎病を発症する）と欧米諸国から相次いで報告された<sup>36)</sup>。そして、川崎病とCOVID-19との関係が大きく注目されたが、その実態は未だ不明である。なお、発症するのはアフリカ系とヒスパニックが多く、アジア人は少ない傾向がある。複数臓器が炎症を起こす多臓器炎症症候群を併発したCOVID-19重症化小児が胃腸症状や血圧低下、心筋炎、マクロファージ活性化症候群、関節痛症状を示すことが多くのケースで見られ、川崎病の概念とは完全には一致していない。欧米諸国では治療に免疫グロブリン治療が実施されたが不応例が多かった。なお、現時点では、COVID-19発症小児が併発する川崎病類似の症状は、典型的な川崎病とは異なると考えられている。



## 6. COVID-19 の治療薬の現状

現在、臨床使用されている抗ウイルス薬は標的とするウイルスの複製や感染機構を特異的に阻害する。もし、SARS-CoV-2 がその標的ウイルスと同様の複製機構や感染機構を持っていた場合、その抗ウイルス薬が SARS-CoV-2 に対しても同様の抗ウイルス効果を持つことが期待できる。そして、既存の抗ウイルス薬が抗 SARS-CoV-2 薬として有効か否か、それを試す多くの薬剤転用研究が実施された。また、サイトカインストームが ARDS を増悪することから、重症 COVID-19 患者への既存のステロイド剤の薬剤転用研究が実施され、一部は有効性が示されている。アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) に制限付き使用の承認を受けたものから調査段階の薬物まで、抗 SARS-CoV-2 薬や COVID-19 治療薬として期待されている候補薬を以下に列挙し説明を加えた。ただし、抗 SARS-CoV-2 薬に関しては他の研究グループでは同じ結果が得られなかった、また、細胞レベルでは効果があったが、ヒトへの臨床使用では効果が認められなかったという効果を否定する報告も、各薬物について幾つか出されていることに留意していただきたい。やはり、有効な抗 SARS-CoV-2 薬や COVID-19 治療薬の開発には、SARS-CoV-2 の生物学的特徴に基づいた薬物開発が必要だろうと考えられる。

### 6.1 クロロキン (chloroquine: CQ), ヒドロキシクロロキン (hydroxychloroquine: HCQ)

有効な抗マラリア薬として使用されている。一般的に、弱塩基性薬物の CQ と HCQ は、リソソームやエンドソームなどの酸性小胞に蓄積し小胞内部の pH を上昇させ、これらのリソソームやエンドソームを阻害する<sup>37)</sup>。したがっ

て、HCQ は SARS-CoV-2 のエンドサイトーシスを利用した細胞内への侵入阻害と、ウイルス粒子の形成と出芽機構阻害すると考えられている<sup>38, 39)</sup>。また、HCQ は ACE2 のグリコシル化修飾を抑制して、SARS-CoV-2 の宿主細胞への吸着を阻害する可能性も報告されている<sup>38, 39)</sup>。一方、HCQ が IL-6 等の炎症誘発性サイトカインの産生を減少させ、それによって急性呼吸窮迫症候群を抑制する可能性も示されている<sup>40)</sup>。現在、HCQ と CQ は、他の抗ウイルス薬や治療薬と組み合わせた多くの COVID-19 治療プロトコルが開発されている。FDA から緊急時における臨時的使用の承認を受けており、期待されている薬物の 1 つである<sup>41, 42)</sup>。

### 6.2 レムデシビル / Remdesivir

レムデシビルは、エボラウイルスに対して培養細胞やサルを用いた評価系で抗ウイルス活性を示す<sup>43)</sup>。その後、マールブルグウイルス、一部の一本鎖 RNA ウイルス (RS ウイルス、フニンウイルス、ラッサ熱ウイルス、ニパウイルス、MERS および SARS ウイルスを含むコロナウイルス) にも同様のアッセイ系で抑制効果を有することが報告されている<sup>44)</sup>。レムデシビルはアデノシンヌクレオシド誘導体で、ウイルスが産生する RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害することでウイルス複製を抑制する<sup>45)</sup>。培養細胞を用いた抗 SARS-CoV-2 評価で、レムデシビルとクロロキンは、ファビピラビル、ナファモスタット、リバビリンよりも、EC50 値で 20 ~ 50 倍強い抗ウイルス効果を持つことが報告された<sup>46)</sup>。レムデシビルは FDA や日本の厚生労働省から COVID-19 治療薬として、世界で初めて限定的使用の条件付きで承認を受けた。世界中の医療機関で治療薬として試されているがその効果を否定する報告も出ているため、この薬物はより注目を集めることとなった。

### 6.3 ファビピラビル /Favipiravir

ファビピラビルは化合物ライブラリーからインフルエンザウイルスに対する薬効スクリーニングにより同定・開発された抗インフルエンザウイルス薬である。日本でのみ条件付きで承認されている（商品名：アビガン）。動物実験において胎児に対する催奇形性の可能性が認められたため、新型インフルエンザが流行した時に日本国政府が必要と判断した場合に製造と使用が許可されるという条件付きの承認である。ファビピラビルはプリン塩基誘導体であり、細胞内でグリコシル化と3リン酸化され、ファビピラビル・リボフラノシル-5'-三リン酸となり、インフルエンザウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。また、ファビピラビルはインフルエンザウイルスだけでなく、コロナウイルスやジカウイルス、狂犬病ウイルス、エボラウイルス等のアンチセンス鎖およびセンス鎖RNAウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼに対しても有効で、それらのウイルス複製を阻害することがin vitro試験で報告されている<sup>47)</sup>。ファビピラビルはFDAの承認は受けておらず、COVID-19患者に対する臨床試験が継続中であるが、治療効果への評価は一致していない<sup>48, 49)</sup>。

### 6.4 カモスタットメシル酸塩 /Camostat mesilate, ナファモスタットメシル酸塩 /Nafamostat mesilate

カモスタットメシル酸塩とナファモスタットメシル酸塩はプロテアーゼ阻害剤で肺炎治療薬として使用されている。両薬剤はトリプシン、プラスミン、トロンピン、エステラーゼ、TMPRSS2に対し阻害作用を示し、血液凝固系に対する阻害作用も有している<sup>50)</sup>。SARS-CoV-2は、標的細胞膜上のACE2に結合した後、膜貫通型セリンプロテアーゼのTMSPSS2 (type II

transmembrane serine protease: TMSPSS2とも呼ばれる)によりスパイクタンパク質を切断させることでウイルス膜と細胞膜を融合させて侵入する。最近の研究で、カモスタットメシル酸塩とナファモスタットメシル酸塩はTMSPSS2のプロテアーゼ活性を阻害することで、SARS-CoV-2の細胞への侵入を阻害することが報告された<sup>51, 52)</sup>。日本では、カモスタットメシル酸塩はCOVID-19治療薬として第Ⅲ相試験中である。また、カモスタットとナファモスタットメシル酸塩は血液凝固系を阻害することから、COVID-19により引き起こされる血管内血栓と梗塞を予防する効果も期待されている。

### 6.5 バリチニブ /Baricitinib

バリチニブは、臨床使用されている関節リウマチの治療薬で、JAK/STAT経路のヤヌスキナーゼを抑制する。バリチニブによるJAK/STAT経路の抑制によりエンドサイトーシスなどの小胞輸送機構も抑制され、ウイルスの侵入とウイルス粒子形成が阻害されると考えられている<sup>53)</sup>。COVID-19治療薬としてFDAの承認は受けておらず、臨床試験が継続中である。

### 6.6 ロピナビル+リトナビル /Lopinavir + Ritonavir

ロピナビルとリトナビルはともにHIVプロテアーゼ酵素を阻害し、合剤としてHIV患者の治療と予防に臨床使用されている<sup>54)</sup>。COVID-19の発生初期に主に中国で試験的に臨床使用され、体内のSARS-CoV-2ウイルス量の減少とCOVID-19患者の治療中の臨床症状の改善が報告された<sup>55)</sup>。

### 6.7 SARS-CoV-2 特異的抗体 (CR3022)

SARS-CoVとSARS-CoV-2に結合するヒトモノクローナル抗体を用いた受動免疫 (Passive immunization: PI) 療法である。CR3022は、回

復期の SARS 患者から単離された B 細胞が産生するヒトモノクローナル抗体であり, SARS-CoV と SARS-CoV-2 のスパイク分子である S タンパク質の受容体結合ドメイン (RBD) をエピトープとする<sup>56)</sup>. CR3022 は, 特に感染者の緊急状況下において, COVID-19 の重篤な臨床症状を緩和する可能性が報告されている<sup>57)</sup>.

## 6.8 デキサメタゾン /Dexamethasone

ステロイド (合成副腎皮質ホルモン) であるデキサメタゾンは, 抗炎症作用や抗アレルギー作用などを持つ免疫抑制剤であり, ウイルス産生は阻害しない. デキサメタゾンは ARDS を発症した重症化 COVID-19 患者に対して呼吸障害の改善効果と死亡率減少が報告されている<sup>58)</sup>. SARS-CoV-2 感染が原因で起きるサイトカインストームは血管炎や血栓, ARDS を増悪することから, デキサメタゾンの免疫抑制効果はこれら症状を改善すると考えられる. 既に, FDA と厚生労働省から承認を受けており, 人工呼吸や酸素投与を必要とする COVID-19 重症患者への使用が推奨されている. デキサメタゾンはレムデシビルに続く, 日本国内で 2 例目の正式な COVID-19 治療薬である.

## 6.9 トシリズマブ /Tocilizumab

COVID-19 の重症化には過剰な炎症反応やサイトカインストームがトリガーとなることが示唆されており, サイトカインストームを抑制可能な免疫抑制剤が有効と考えられている<sup>59)</sup>. 患者血液中の IL-6 濃度は COVID-19 の重症度と正の相関関係を示すことから, 抗 IL-6 受容体抗体を用いた IL-6 受容体遮断が COVID-19 治療へ有効か否か検討された. その結果, CAR-T (chimeric antigen receptor-modified T cell) 療法で好発するサイトカイン放出症候群に対する治療薬として臨床使用されているヒト化抗 IL-6 受容体抗体 (トシリズマブ) が重症 COVID-19

患者の死亡率減少を示すことが報告され<sup>60)</sup>, FDA から COVID-19 治療薬としての承認を受けている.

## 6.10 イベルメクチン /Ivermectin

イベルメクチンは, ノーベル生理学・医学賞を受賞した大村智先生が開発に携わった抗マラリア薬である. オーストラリアのグループから培養細胞を用いた *in vitro* の感染実験でイベルメクチンが SARS-CoV-2 の増殖を劇的に抑制するという報告を出した<sup>61)</sup>. その後, COVID-19 患者に対する臨床試験でも治療効果を示す複数の論文がサージスフィア社と米ハーバード大学所属の医師から出された. しかし, サージスフィア社が関与した論文が撤回されるなどして, イベルメクチンの抗 SARS-CoV-2 効果の真偽は世界で注目を集めることとなった.

## 6.11 シクレソニド /Ciclesonide

ステロイド剤のシクレソニドは, 気管支喘息の吸入型治療薬として広く使用されている. 細胞レベルでの評価系で, シクレソニドの SARS-CoV-2 ゲノム複製に対する阻害活性が報告されている<sup>62)</sup>. しかし, 日本国内における臨床研究では, COVID-19 肺炎初期から中期にシクレソニド吸入を使用し改善したとの症例報告<sup>63)</sup> や, 有効性を否定する報告<sup>64)</sup> もある.

---

## 7. ワクチン開発の現状

---

COVID-19 感染者が急増した 2020 年初春から, SARS-CoV-2 に対するワクチン開発が医療先進国で開始され, 2020 年 12 月には北米と英国, EU で mRNA ワクチン<sup>65)</sup> の臨床使用が開始された. 本項では, SARS-CoV-2 に対するワクチン開発の現状と mRNA ワクチンの仕組みについて解説する.

2020年5～7月にかけて、米国のファイザー社とモデルナ社、英国アストラゼネカ社が開発したSARS-CoV-2に対するワクチンの第Ⅲ相の大規模臨床試験が開始された<sup>66)</sup>。安全性と有効性が確認されたことから、2020年12月から翌年1月にかけて北米、EU、英国においてこれらワクチンの臨床使用が開始された。なお、モデルナ社はウイルスベクターワクチンを、ファイザー社とアストラゼネカ社はmRNAワクチンを開発している。日本政府は、ワクチン開発で先行するファイザー社、モデルナ社、アストラゼネカ社と2020年10月から2021年1月にかけてワクチンの大規模供給に関する契約を締結し、日本では2021年2月以降から医療従事者を中心にコロナワクチンの臨床使用が開始された<sup>66)</sup>。日本におけるワクチン開発に関しては、塩野義製薬とUMNファーマが遺伝子組換えタンパク質ワクチンを、第一三共と東京大学医科学研究所がmRNAワクチンを、アンジェス社と大阪大学がDNAワクチンを2020年度内に第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始した。国内産のワクチン開発は、2021年度内の第Ⅲ相の大規模臨床試験の開始を目指しており、米・英国と比べ遅れている。その理由の一つは、日本国内の感染者数が、米・英国と比べて少ないため大規模臨床試験の実施が困難であるためである。これら世界各国で開発されているワクチンの標的部位（ワクチン抗原）やその作動原理などは公開されていないので、それら詳細は不明である。また、2021年3月の時点において、コロナワクチンに関する有効性と副作用の報告は世界各国からニュースとして発出されているが、科学的根拠（学術論文）はもう少し待たなければならない状況である。次に、コロナワクチンで一躍有名になったmRNAワクチンについて説明する。

現在、臨床使用されている多くのワクチンは、体液性免疫（B細胞が主体）が獲得できる不活化ワクチンと、体液性免疫と細胞性免疫（細胞

傷害性T細胞が主体）の両方が獲得できる弱毒生ワクチンに二分できる。不活化ワクチンと弱毒生ワクチンの最大の違いは、生きたウイルスを体内に入れるか否か、つまり、ワクチン接種者に感染細胞が出来るか出来ないかである。弱毒生ワクチンの場合は、弱毒化した感染性ウイルスが接種者の細胞に感染する。よって、接種者の体内では樹状細胞によるウイルスタンパク質の貪食とヘルパーT細胞への抗原提示、ヘルパーT細胞の増殖とサイトカイン産生、感染細胞から細胞傷害性T細胞への抗原提示と細胞傷害性T細胞による細胞傷害などが起きるとともに、体液性免疫（B細胞とT<sub>H</sub>型ヘルパーT細胞の増殖）も惹起される。そして、記憶ヘルパーT細胞、記憶細胞傷害性T細胞、記憶B細胞がワクチン接種者のリンパ器官に長期間残存することになる。新型コロナウイルスワクチンは、SARS-CoV-2のウイルスタンパク質の一部（ウイルスのスパイクタンパク質と推測されている）をコードするRNAが成分となっていることから、不活化ワクチン（成分ワクチン）に分類される。しかし、新型コロナウイルスのRNAワクチンは、弱毒生ワクチンと同じ体液性免疫と細胞性免疫を獲得できると考えられている<sup>67)</sup>。何故なら、筋肉注射により注射されたワクチン成分のRNAは周辺の筋細胞に取り込まれ、mRNAとして翻訳されウイルスタンパク質（ワクチン抗原）を発現することで、ウイルス感染細胞と同じ免疫応答を惹起するからである。すなわち、ワクチン抗原を発現した筋細胞の細胞死や抗原放出により、樹状細胞はワクチン抗原を貪食し抗原ペプチドをMHC-クラスⅡを介してヘルパーT細胞へ抗原提示する。また、ワクチン抗原を発現した筋細胞の一部は、抗原タンパク質を分解しMHC-クラスⅠを介して細胞傷害性T細胞へ抗原提示を行い、細胞傷害性T細胞からの傷害を受けることになる。つまり、RNAワクチンやDNAワク

チンは取り込まれた細胞内で抗原ウイルスタンパク質を発現・放出するので、この抗原発現細胞はウイルス感染細胞と同じように免疫系に働きかけ、体液性免疫と細胞性免疫の両方を惹起する。なお、DNA ワクチンの場合、抗原タンパク質をコードする DNA は細胞内で転写され mRNA となり、翻訳され抗原を発現するが、一部のワクチン由来 DNA は細胞のゲノム DNA に組み込まれるため、その臨床使用のハードルが高くなる。一方で、DNA と比べて RNA は非常に不安定なため、RNA ワクチンは超低温での保管が必要となる。また、RNA ワクチン成分の mRNA は細胞内で翻訳された後に直ちに細胞内で分解され、ゲノム DNA に組み込まれることも無いと考えられている。

## 8. おわりに

2020 年は年間を通して、ニュースでは必ず新型コロナウイルスの感染者数の増減を伝え、コメンテーターと呼ばれる方々は抗ウイルス薬やワクチン開発の必要性和、医師、看護師、受入れ病院、体外式人工肺 (ECMO) の不足を連日訴えていた。ウイルス研究領域でも、SARS-CoV-2 や COVID-19 治療関連の論文数はこの 1 年間で急激に増加した。国や AMED が公募する関連グラント数も急増した。しかし過去を振り返ると、SARS と MARS コロナウイルスのアウトブレイクが起きるまでは、コロナウイルスの研究者は世界でも日本でも非常に少なかった。それでも、彼らはコロナウイルスに特徴的で複雑なサブ・ジェノミック RNA という遺伝子発現や小胞体内でのウイルス粒子形成を解明したが、それらの一部は未だ不明である。また、SARS-CoV-2 はウイルス受容体とウイルス侵入機構の一部しか明らかにされていない。本総説でも、ウイルス吸着・侵入のセクションは

SARS-CoV-2 の論文を引用しているが、他のウイルス生活環は一般的なコロナウイルスに関する論文を基に解説した。世界では毎日数千人から 1 万人が亡くなっている状況なので、薬剤転用研究で早急に抗ウイルス薬を見つけ出すという戦略は理解できる。しかし、少なくともコロナウイルスや SARS-CoV-2 のウイルス複製や遺伝子発現、出芽の機構が未知のままでは、選択的で有効な抗 SARS-CoV-2 薬開発は難しいのではないだろうか。今後、SARS-CoV-2 の生活環の全貌が解明され、そのステップを特異的に阻害する選択性を持った抗 SARS-CoV-2 薬が必ず開発されると信じたい。喜ばしいことに、SARS-CoV-2 に対する RNA ワクチンは既に開発され、臨床使用が開始された。日本でも医療従事者へのワクチン接種が始まった、その効果に期待したい。

### 【利益相反】

開示すべき利益相反はない。

### 【引用文献】

- 1) Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* **2020**, 579, 265–269.
- 2) Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **2020**, 579, 270–273.
- 3) Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, Peñaranda S, Bankamp B, Maher K, Chen MH, Tong S, Tamin A, Lowe L, Frace M, DeRisi JL, Chen Q, Wang D, Erdman DD, Peret TC, Burns C, Ksiazek TG, Rollin PE, Sanchez A, Liffick S, Holloway B, Limor J, McCaustland K, Olsen-Rasmussen M, Fouchier R, Günther S, Osterhaus AD,

- Drosten C, Pallansch MA, Anderson LJ, Bellini WJ. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* **2003**, 300, 1394–1399.
- 4) Bermingham A, Chand MA, Brown CS, Aarons E, Tong C, Langrish C, Hoschler K, Brown K, Galiano M, Myers R, Pebody RG, Green HK, Boddington NL, Gopal R, Price N, Newsholme W, Drosten C, Fouchier RA, Zambon M. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Euro Surveill.* **2012**, 17, 20290.
  - 5) Zhao WM, Song SH, Chen ML, Zou D, Ma LN, Ma YK, Li RJ, Hao LL, Li CP, Tian DM, Tang BX, Wang YQ, Zhu JW, Chen HX, Zhang Z, Xue YB, Bao YM. The 2019 novel coronavirus resource. *Yi Chuan.* **2020**, 42, 212–221.
  - 6) Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* **2020**, 9, 221–236.
  - 7) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **2020**, 395, 497–506.
  - 8) Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 Coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.* **2020**, 64, e00399-20.
  - 9) Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, Wang T, Sun Q, Ming Z, Zhang L, Ge J, Zheng L, Zhang Y, Wang H, Zhu Y, Zhu C, Hu T, Hua T, Zhang B, Yang X, Li J, Yang H, Liu Z, Xu W, Guddat LW, Wang Q, Lou Z, Rao Z. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science* **2020**, 368, 779–782.
  - 10) Lai MMC, Perlman S, Anderson LJ. Nidovirales: Coronaviridae and Ateriviridae. In *Fields Virology* (Knipe DM, H. P., ed.) 5th Ed., **2007**, 1305–1336, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
  - 11) Cavanagh D. Nidovirales. A new order comprising Coronaviridae and Arteriviridae. *Arch Virol.* **1997**, 142, 629–633.
  - 12) Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* **1997**, 48, 1–100.
  - 13) Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YS, Khattra J, Asano JK, Barber SA, Chan SY, Cloutier A, Coughlin SM, Freeman D, Girn N, Griffith OL, Leach SR, Mayo M, McDonald H, Montgomery SB, Pandoh PK, Petrescu AS, Robertson AG, Schein JE, Siddiqui A, Smailus DE, Stott JM, Yang GS, Plummer F, Andonov A, Artsob H, Bastien N, Bernard K, Booth TF, Bowness D, Czub M, Drebot M, Fernando L, Flick R, Garbutt M, Gray M, Grolla A, Jones S, Feldmann H, Meyers A, Kabani A, Li Y, Normand S, Stroher U, Tipples GA, Tyler S, Vogrig R, Ward D, Watson B, Brunham RC, Krajden M, Petric M, Skowronski DM, Upton C, Roper RL. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* **2003**, 300, 1399–1404.
  - 14) Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* **2003**, 426, 450–454.
  - 15) Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, Zhang Q, Shi X, Wang Q, Zhang L, Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* **2020**, 581, 215–220.
  - 16) Tyrell DA, Almeida JD, Berry DM, Cunningham CH, Hamre D, Hofstad MS, Mullucci L, McIntosh K. Coronaviruses. *Nature* **1968**, 220: 650.
  - 17) 国立感染症研究所 病原体検出マニュアル 2019-nCoV Ver. 2.9.1. <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/2019-nCoV20200319.pdf> (閲覧日 2021年3月1日)。
  - 18) Centers for Disease Control and Prevention (CDC), U.S. Department of Health & Human Services. 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-time rRT-PCR Panel Primers and Probes, updated: 29 May 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-primer-probes.pdf> (閲覧日 2021年3月1日)。
  - 19) 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第4.1版. <https://www.mhlw.go.jp/content/000712473.pdf> (閲覧日 2021年3月1日)。
  - 20) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and

- TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* **2020**, 181, 271–280.
- 21) Matsuyama S, Nao N, Shirato K, Kawase M, Saito S, Takayama I, Nagata N, Sekizuka T, Katoh H, Kato F, Sakata M, Tahara M, Kutsuna S, Ohmagari N, Kuroda M, Suzuki T, Kageyama T, Takeda M. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **2020**, 117, 7001–7003.
  - 22) Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, Guo L, Guo R, Chen T, Hu J, Xiang Z, Mu Z, Chen X, Chen J, Hu K, Jin Q, Wang J, Qian Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 1620.
  - 23) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol. Cell* **2020**, 78, 779–784.
  - 24) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* **2020**, 395, 1417–1418.
  - 25) Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivaneen S, van der Meer F, Kallio K, Kaya T, Anastasina M, Smura T, Levanov L, Szirovicza L, Tobi A, Kallio-Kokko H, Österlund P, Joensuu M, Meunier FA, Butcher SJ, Winkler MS, Mollenhauer B, Helenius A, Gokce O, Teesalu T, Hepojoki J, Vapalahti O, Stadelmann C, Balistreri G, Simons M. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science* **2020**, 370, 856–860.
  - 26) Zamorano Cuervo N, Grandvaux N. ACE2: Evidence of role as entry receptor for SARS-CoV-2 and implications in comorbidities. *Elife* **2020**, 9, e61390.
  - 27) Brierley I, Digard P, Inglis SC. Characterization of an efficient coronavirus ribosomal frameshifting signal: requirement for an RNA pseudoknot. *Cell* **1989**, 57, 537–547.
  - 28) Robson F, Khan KS, Le TK, Paris C, Demirbag S, Barfuss P, Rocchi P, Ng WL. Coronavirus RNA Proofreading: Molecular Basis and Therapeutic Targeting. *Mol. Cell* **2020**, 79, 710–727.
  - 29) Lai MMC. Coronavirus leader-RNA-primed transcription: An alternative mechanism to RNA splicing. *Bioessays* **1986**, 5, 257–260.
  - 30) Sethna PB, Hung SL, Brian DA. Coronavirus subgenomic minus-strand RNAs and the potential for mRNA replicons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **1989**, 86, 5626–5630.
  - 31) Tooze J, Tooze S, Warren G. Replication of coronavirus MHV-A59 in sac-cells: determination of the first site of budding of progeny virions. *Eur. J. Cell. Biol.* **1984**, 33, 281–293.
  - 32) Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, 383, 120–128.
  - 33) Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, Klein A, Langenwalder F, Lütgehetmann M, Meißner K, Püschel K, Schädler J, Steurer S, Mushumba H, Sperhake JP. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int. J. Legal Med.* **2020**, 134, 1275–1284.
  - 34) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* **2020**, 395, 1417–1418.
  - 35) Sato R, Ishikane M, Kinoshita N, Suzuki T, Nakamoto T, Hayakawa K, Bekki N, Hara H, Ohmagari N. A new challenge of unfractionated heparin anticoagulation treatment for moderate to severe COVID-19 in Japan. *Glob. Health Med.* **2020**, 2, 190–192.
  - 36) Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, Nguyen EL, Barsh GR, Maskatia S, Mathew R. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp. Pediatr.* **2020**, 10, 537–540.
  - 37) Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, 105938.
  - 38) Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J. Med. Virol.* **2020**, 92, 479–490.
  - 39) Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, 55, 105932.
  - 40) Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of

- hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2020**, 16, 155–166.
- 41) Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.* **2020**, 71, 732–739.
  - 42) Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, 55, 105932.
  - 43) Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, Siegel D, Perron M, Bannister R, Hui HC, Larson N, Strickley R, Wells J, Stuthman KS, Van Tongeren SA, Garza NL, Donnelly G, Shurtleff AC, Retterer CJ, Gharaibeh D, Zamani R, Kenny T, Eaton BP, Grimes E, Welch LS, Gomba L, Wilhelmsen CL, Nichols DK, Nuss JE, Nagle ER, Kugelman JR, Palacios G, Doerfler E, Neville S, Carra E, Clarke MO, Zhang L, Lew W, Ross B, Wang Q, Chun K, Wolfe L, Babusis D, Park Y, Stray KM, Trancheva I, Feng JY, Barauskas O, Xu Y, Wong P, Braun MR, Flint M, McMullan LK, Chen SS, Fearn R, Swaminathan S, Mayers DL, Spiropoulou CF, Lee WA, Nichol ST, Cihlar T, Bavari S. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* **2016**, 531, 381–385.
  - 44) Lo MK, Jordan R, Arvey A, Sudhamsu J, Shrivastava-Ranjan P, Hotard AL, Flint M, McMullan LK, Siegel D, Clarke MO, Mackman RL, Hui HC, Perron M, Ray AS, Cihlar T, Nichol ST, Spiropoulou CF. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Sci. Rep.* **2017**, 7, 43395.
  - 45) Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, Case JB, Feng JY, Jordan R, Ray AS, Cihlar T, Siegel D, Mackman RL, Clarke MO, Baric RS, Denison MR. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* **2018**, 9, e00221-18.
  - 46) Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* **2020**, 30, 269–271.
  - 47) Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* **2017**, 93, 449–463.
  - 48) Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, Liao X, Gu Y, Cai Q, Yang Y, Shen C, Li X, Peng L, Huang D, Zhang J, Zhang S, Wang F, Liu J, Chen L, Chen S, Wang Z, Zhang Z, Cao R, Zhong W, Liu Y, Liu L. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)* **2020**, 6, 1192–1198.
  - 49) Prakash A, Singh H, Kaur H, Semwal A, Sarma P, Bhattacharyya A, Dhbar DP, Medhi B. Systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety of favipiravir in the management of novel coronavirus (COVID-19) patients. *Indian J. Pharmacol.* **2020**, 52, 414–421.
  - 50) Kawase M, Shirato K, Van Der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J. Virol.* **2012**, 86, 6537–6545.
  - 51) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **2020**, 181, 271–280.
  - 52) Hoffmann M, Schroeder S, Kleine-Weber H, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. Nafamostat Mesylate Blocks Activation of SARS-CoV-2: New Treatment Option for COVID-19. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2020**, 64, e00754-20.
  - 53) Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, Rawling M, Savory E, Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* **2020**, 395, e30–e31.
  - 54) Sham HL, Kempf DJ, Molla A, Marsh KC, Kumar GN, Chen CM, Kati W, Stewart K, Lal R, Hsu A, Betebenner D, Korneyeva M, Vasavanonda S, McDonald E, Saldivar A, Wideburg N, Chen X, Niu P, Park C, Jayanti V, Grabowski B, Granneman GR, Sun E, Japour AJ, Leonard JM, Plattner JJ, Norbeck DW. ABT-378, a highly potent inhibitor of the human



- immunodeficiency virus protease. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 3218–3224.
- 55) Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* **2020**, 382, 1787–1799.
- 56) Yuan M, Wu NC, Zhu X, Lee CD, So RTY, Lv H, Mok CKP, Wilson IA. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science* **2020**, 368, 630–633.
- 57) Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, Lu L, Jiang S, Yang Z, Wu Y, Ying T. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect.* **2020**, 9, 382–385.
- 58) Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV, Moura RAB, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Righy C, Amendola CP, Roepke RML, Freitas DHM, Forte DN, Freitas FGR, Fernandes CCF, Melro LMG, Junior GFS, Morais DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LCP. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* **2020**, 324, 1307–1316.
- 59) Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* **2020**, 395, 1033–1034.
- 60) Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Schragger H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Halvorsen YD, Thurber TK, Dagher Z, Scherer A, Wallwork RS, Kim AY, Schoenfeld S, Sen P, Neilan TG, Perugino CA, Unizony SH, Collier DS, Matza MA, Vinh JM, Bowman KA, Meyerowitz E, Zafar A, Drobnik ZD, Bolster MB, Kohler M, D'Silva KM, Dau J, Lockwood MM, Cubbison C, Weber BN, Mansour MK. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, 383, 2333–2344.
- 61) Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* **2020**, 178, 104787.
- 62) Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, Shimojima M, Fukushi S. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. *J. Virol.* **2020**, 95, e01648-20.
- 63) Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, Takahashi K, Kato Y, Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J. Infect. Chemother.* **2020**, 26, 625–632.
- 64) Terada-Hirashima J, Suzuki M, Uemura Y, Hojo M, Mikami A, Sugiura W, Ohmagari N, Sugiyama H. The RACCO trial to assess the efficacy and safety of inhaled Ciclesonide for asymptomatic and mild patients with Covid-19: A study protocol for a multi-center, open-labeled, randomized controlled trial. *JMIR Res. Protoc.* **2020**, 9, e23830.
- 65) Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, Gurnathan S, DeRosa F. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *NPJ Vaccines* **2020**, 5, 11.
- 66) 厚生労働省 新型コロナワクチンについて. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_00184.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html) (閲覧日 2021年3月19日).
- 67) Bettini E, Locci M. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological Mechanism and Beyond. *Vaccines (Basel)* **2021**, 9, 147.