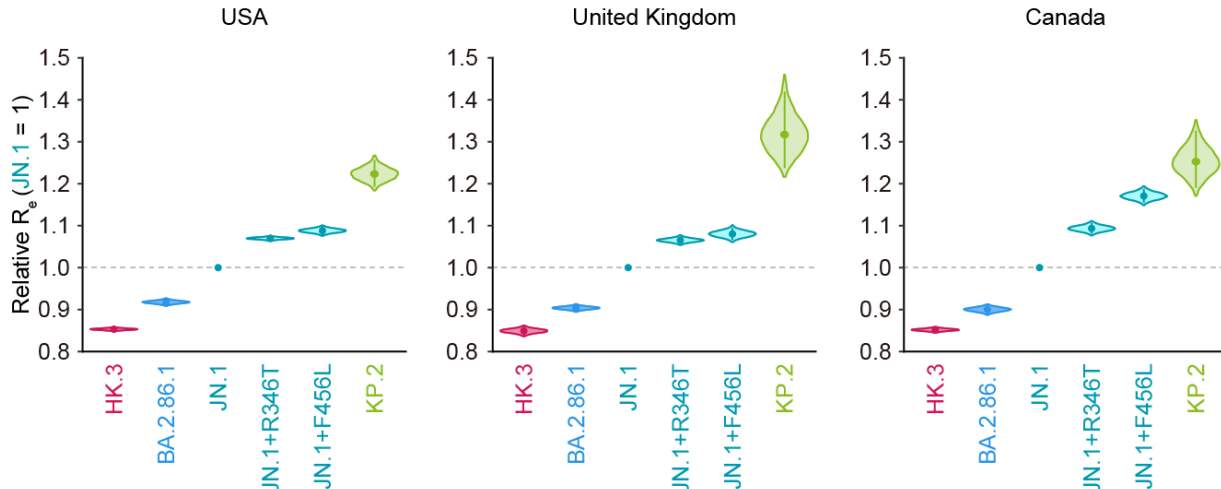


2024年5月22日
 国立大学法人東京大学医科学研究所

SARS-CoV-2 オミクロン KP.2 株のウイルス学的特性の解明

発表のポイント

- ◆ 2024年5月現在、オミクロン JN.1 株の子孫株である「オミクロン KP.2 株」が世界各地で流行を拡大しつつある。
- ◆ 本研究は、オミクロン KP.2 株の伝播力、培養細胞における感染性、液性免疫への逃避能を明らかにした。
- ◆ オミクロン KP.2 株は、自然感染やワクチン接種により誘導される中和抗体に対して高い逃避能を有し、現在の主流株の一つであるオミクロン JN.1 株より高い伝播力（実効再生産数）を有することが分かった。



図：オミクロン KP.2 株は既存の流行株よりも高い伝播力を示す

発表概要

東京大学医科学研究所システムウイルス学分野の佐藤佳教授が主宰する研究コンソーシアム「The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan)」(注1)は、世界保健機関(WHO)により「注目すべき変異株(variants of interest, VOI)」(注2)に分類されている「オミクロン JN.1 株」から派生した「オミクロン KP.2 株」の流行動態や免疫抵抗性等のウイルス学的特性を明らかにしました。

統計モデリング解析により、オミクロン KP.2 株は、現在の流行株であるオミクロン JN.1 株やその先祖株である BA.2.86 株よりも高い実効再生産数(注3)を示すことを複数の地域において確認しました。また、オミクロン KP.2 株は、オミクロン XBB 系統株(XBB.1.5 株、EG.5 株、HK.3 株)およびオミクロン JN.1 株のブレイクスルー感染(breakthrough infection, BTI)(注4)やオミクロン XBB.1.5 株対応1価ワクチン(注5)接種によって誘導される中和抗体(注6)に対してオミクロン JN.1 株より強い抵抗性を示すことが分かりました。

本研究成果は2024年5月20日、英国科学雑誌「*The Lancet Infectious Diseases*」オンライン版で公開されました。

発表内容

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は、2024年5月現在、全世界において7.7億人以上が感染し、700万人近くを死に至らしめています。これまでにワクチン接種が進み、世界的にも感染者数や死亡者数は減少傾向にあるものの、現在も種々の変異株の出現が相次いでおり、2019年末に突如出現したこのウイルスの収束の兆しは未だ見えていません。

2023年8月中旬に、それまでの流行株であるオミクロン XBB 系統の変異株とは系統的に大きく異なるオミクロン BA.2.86 株が同定され、複数の地域から検出されるようになりました。オミクロン BA.2.86 株は、オミクロン BA.2 株の子孫株であるものの、オミクロン BA.2 株と比較して、スパイク（S）タンパク質（注7）に30ヶ所以上もの変異が認められます。その後オミクロン BA.2.86 株は世界各地で緩やかに流行を拡大していったことから、2023年11月にオミクロン XBB 系統の変異株である EG.5.1 株とその子孫株である HK.3 株とともに WHO より注目すべき変異株（variants of interest, VOI）に指定されています。

同月からはオミクロン BA.2.86 株の子孫株で S タンパク質の455番目のアミノ酸がロイシン（L）からセリン（S）に置換された変異（S:L455S 変異）を持つオミクロン JN.1 株（別名：BA.2.86.1.1）の感染が世界中で急速に拡大し、2024年3月にはオミクロン JN.1 株の派生株オミクロン KP.2 株（別名：JN.1.11.1.2）が検出されるようになりました。そして、検出数が徐々に増えたことより5月3日には WHO より監視下の変異株（variants under monitoring, VUM）（注8）に指定されています。

オミクロン KP.2 株は S:L455S 変異に加え、S タンパク質の346番目のアミノ酸がアルギニン（R）からトレオニン（T）に置換された変異（S:R346T 変異）および456番目のアミノ酸がフェニルアラニン（F）からロイシン（L）に置換された変異（S:F456L 変異）を有しており、これらのアミノ酸変異がオミクロン KP.2 株の流行拡大に重要であると予想されます。

本研究ではオミクロン KP.2 株の流行拡大のリスク、およびウイルス学的特性を明らかにするため、まずウイルスゲノム疫学調査情報を基に、ヒト集団内におけるオミクロン KP.2 株の実効再生産数を推定しました。その結果、オミクロン KP.2 株の実効再生産数は、現在の主流流行株であるオミクロン HK.3 株や JN.1 株よりも高いことが複数の地域において確認されました（図1）。これは、今後オミクロン KP.2 株が主流流行株のひとつになり得る可能性を示しています。

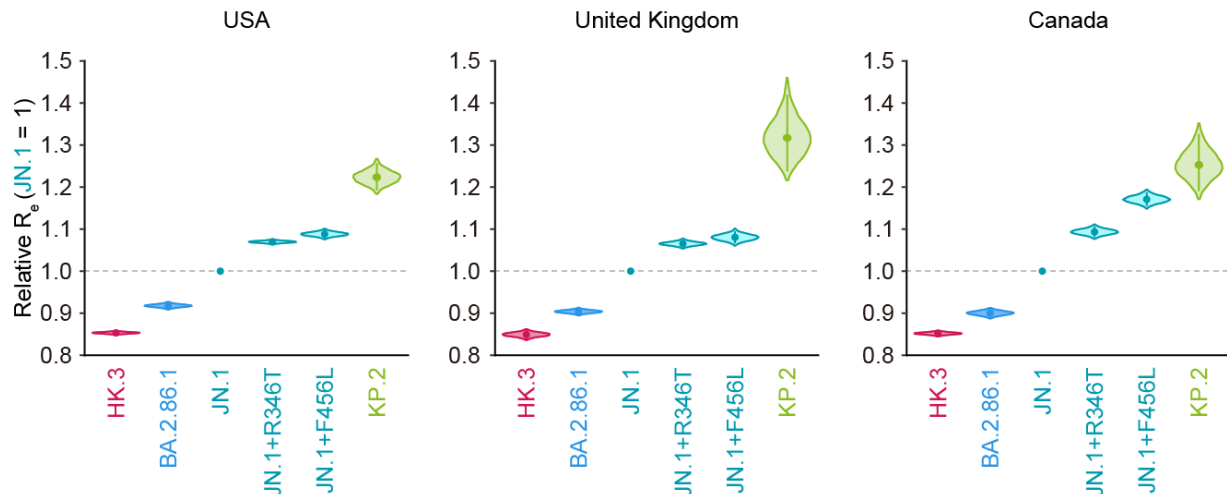


図1. オミクロン KP.2 株は既存の流行株よりも高い伝播力を示す

公共データベースに登録されたウイルスのゲノム配列から数理モデルを用いて各変異株の実効再生産数（伝播力の指標）を推定した。縦軸は変異株の実効再生産数を、オミクロン JN.1 株の値を基準として示している。値が大きいほどウイルスの伝播力が高いことを示す。

次に、培養細胞におけるウイルスの感染性を評価しました。オミクロン KP. 2 株は親系統株であるオミクロン JN. 1 株と比較して低い感染価を示しました（図 2）。

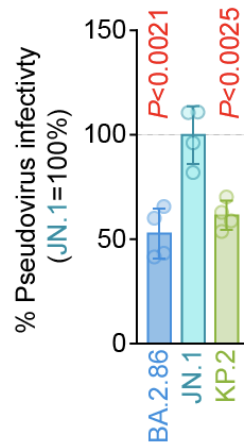


図 2. オミクロン KP. 2 株は親系統株のオミクロン JN. 1 株よりも低い感染価を示す
SARS-CoV-2 変異株それぞれの S タンパク質を発現したウイルスの感染価を評価した。縦軸はオミクロン JN. 1 株の感染価を 100%としたウイルスの感染価を示しており、値が高いほど感染価が強いことを意味する。グラフ上部に Student の t 検定（両側検定）による p 値を示している。

次に、オミクロン KP. 2 株に対する、オミクロン XBB. 1. 5 株対応 1 価ワクチン接種により誘導される中和抗体の中和活性について検証しました。さらに、オミクロン XBB 系統の変異株であるオミクロン XBB. 1. 5 株、オミクロン EG. 5. 1 株、オミクロン HK. 3 株、ならびにオミクロン JN. 1 株のブレイクスルー感染によって誘導される中和抗体の中和活性についても検証しました。その結果、オミクロン KP. 2 株は、いずれの中和抗体に対しても親系統株であるオミクロン JN. 1 株よりも高い中和抵抗性を示すことがわかりました（図 3, 4）。

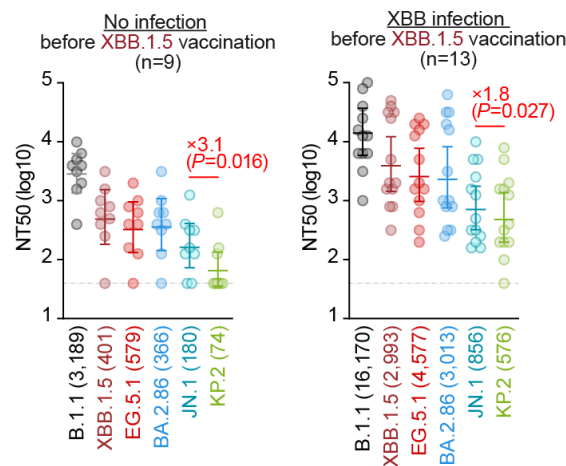


図 3. オミクロン KP. 2 株はオミクロン XBB. 1. 5 株対応 1 価ワクチンにより誘導される中和抗体に対してオミクロン JN. 1 株よりも抵抗性を示す

オミクロン株対応 1価ワクチンの接種前にオミクロン XBB 系統の変異株に感染歴のある群と無い群それぞれの対象者において、オミクロン XBB. 1. 5 株対応 1価ワクチンによって誘導される中和抗体の感染中和活性を評価した。縦軸はウイルス感染を 50%阻害する中和抗体の感染中和活性 (NT50) を示し、値が大きいほど中和活性が高いことを示す。横軸括弧内の数字はそれぞれの変異株に対する NT50 値の幾何平均を示している。また、図中にオミクロン JN. 1 株と比較した際の、オミクロン KP. 2 株の中和抗体に対する抵抗性倍率を、ウィルコクソンの符号順位検定結果の P 値とともに示している。

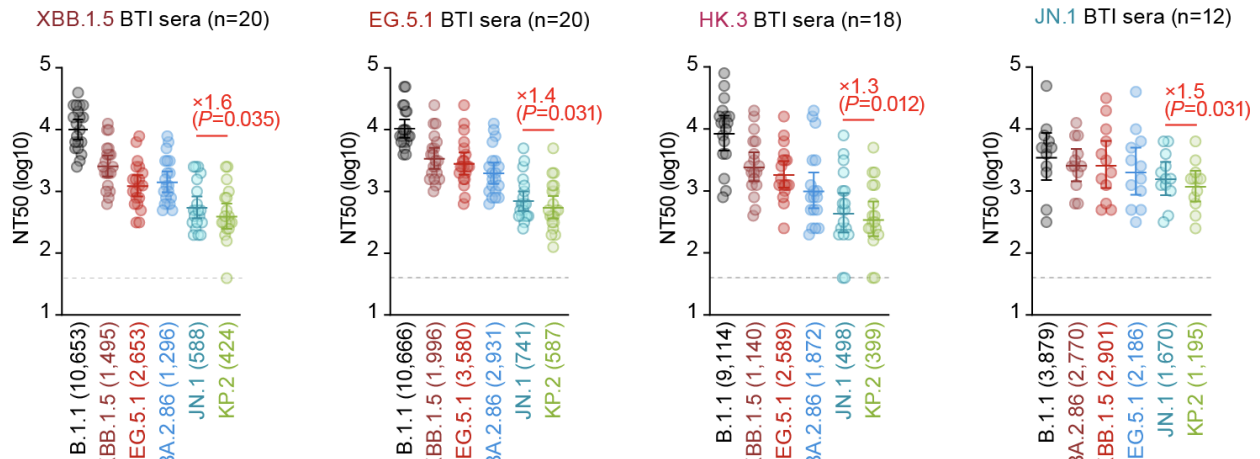


図4. オミクロン KP. 2 株はブレイクスルー感染 (BTI) により誘導される中和抗体に対してオミクロン JN. 1 株よりも抵抗性を示す

オミクロン XBB. 1. 5 株、オミクロン EG. 5. 1 株、オミクロン HK. 3 株、およびオミクロン JN. 1 株のブレイクスルー (BTI) 感染によって誘導される中和抗体の感染中和活性を評価した。縦軸はウイルス感染を 50%阻害する中和抗体の感染中和活性 (NT50) を示し、値が大きいほど中和活性が高いことを示す。横軸括弧内の数字はそれぞれの変異株に対する NT50 値の幾何平均を示している。また、図中にオミクロン JN. 1 株と比較した際の、オミクロン KP. 2 株の中和抗体に対する抵抗性倍率を、ウィルコクソンの符号順位検定結果の P 値とともに示している。

以上のことから、オミクロン KP. 2 株は現在流行中の変異株と比較して、より高い免疫逃避能を保持することが明らかとなりました。この変異株は今後全世界に拡大し、流行の主体になる可能性が懸念されています。そのため、有効な感染対策を講じることが肝要です。

現在、研究コンソーシアム「The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan)」では、出現が続くさまざまな変異株について、ウイルス学的な特性の解析や、中和抗体や治療薬への感受性の評価、病原性についての研究に取り組んでいます。G2P-Japan コンソーシアムでは、今後も、新型コロナウイルスの変異 (genotype) の早期捕捉と、その変異がヒトの免疫やウイルスの病原性・複製に与える影響 (phenotype) を明らかにするための研究を推進します。

発表者

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 システムウイルス学分野

佐藤 佳（教授）

郭 悠（特任助教）

瓜生 慧也（特任研究員）

小杉 優介（日本学術振興会特別研究員、大学院生）

奥村 佳穂（技術補佐員）

山岨 大智（客員研究員）

伊東 潤平（准教授）

研究コンソーシアム「The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan)」

論文情報

〈雑誌〉 The Lancet Infectious Diseases

〈題名〉 Virological characteristics of the SARS-CoV-2 KP.2 variant

〈著者〉 郭 悠#, 瓜生 慧也#, 小杉 優介#, 奥村 佳穂#, 山岨 大智, 上菘 義典, 倉持 仁, 貞升 健志, 吉村 和久, 浅倉 弘幸, 長島 真美, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, 伊東 潤平, 佐藤 佳*.
(#Equal contribution; *Corresponding author)

〈DOI〉 10.1016/S1473-3099(24)00298-6

〈URL〉 [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(24\)00298-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(24)00298-6/fulltext)

研究助成

本研究は、佐藤佳教授に対する日本医療研究開発機構（AMED）「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業（JP243fa727002）」、AMED 先進的研究開発戦略センター（SCARDA）「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業（UTOPIA, JP243fa627001h0003）」、AMED SCARDA「ワクチン・新規モダリティ研究開発事業（JP243fa727002）」、科学技術振興機構（JST）CREST（JPMJCR20H4）、日本学術振興会（JSPS）「国際共同研究加速基金（国際先導研究）（JP23K20041）」、JSPS「基盤研究（A）（JP24H00607）」、伊東 潤平准教授に対する JST「さきがけ（JPMJPR22R1）」、JSPS「若手研究（JP23K14526）」などの支援の下で実施されました。

用語解説

（注1）研究コンソーシアム「The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan)」

東京大学医科学研究所 システムウイルス学分野の佐藤佳教授が主宰する研究チーム。日本国内の複数の若手研究者・研究室が参画し、研究の加速化のために共同で研究を推進している。現在では、イギリスを中心とした諸外国の研究チーム・コンソーシアムとの国際連携も進めている。

（注2）注目すべき変異株（VOI : variants of interest）

SARS-CoV-2 の流行拡大によって出現した、顕著な変異を有する変異株のことであり、今後感染者の増加が懸念される変異株。

（注3）実効再生産数

特定の状況下において、1人の感染者が生み出す二次感染者数の平均。ここでは、変異株間の流行拡大能力の比較の指標として用いている。

（注4）ブレイクスルー感染（BTI：breakthrough infection）

新型コロナウイルスワクチンを2回接種したのち、2週間以上経ってから SARS-CoV-2 に感染すること。

（注5）オミクロン XBB.1.5 株対応 1価ワクチン

オミクロン XBB.1.5 株のスパイクタンパク質の設計図となるメッセンジャーRNA（mRNA）を有効成分とする1価ワクチン。

（注6）中和抗体

獲得免疫応答のひとつ。B細胞によって産生される抗体で SARS-CoV-2 の主にスパイクタンパク質の細胞への結合を阻害し、ウイルス感染を中和する作用がある。

（注7）スパイク（S）タンパク質

新型コロナウイルスが細胞に感染する際に、細胞に侵入するために必要な構造タンパク質。現在使用されている新型コロナウイルスワクチンの主な標的となっている。

（注8）監視下の変異株（variants under monitoring, VUM）

新型コロナウイルスの変異株のうち、世界保健機関（WHO）が指定する今後流行拡大の可能性が懸念される変異株。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

国立大学法人東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 システムウイルス学分野
教授 佐藤 佳（さとう けい）

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/lab/ggclink/section04.html>

〈報道に関する問合せ〉

国立大学法人東京大学医科学研究所 プロジェクトコーディネーター室（広報）

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/>