

1. COVID-19 パンデミック下の SARS-CoV-2 変異株の特徴 および日本における市中流行株の遷移

助川 明香, 武内 寛明

東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 ウイルス制御学

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の原因病原体である SARS-CoV-2 は, 世界各地において多様な変異株が感染拡大を続けている。WHO は, これら変異株を懸念される変異株 (Variants of Concern; VOCs) または注目すべき変異株 (Variants of Interest; VOIs) に分類しそれらの動向を注視している。特に VOC に分類されている B.1.1.7 系統株に加え, 新たに VOC に加えられた B.1.617.2 系統株は, 感染伝播性の増大や免疫逃避への関与が示唆される変異株として各国での流行が懸念されている。本邦では B.1.1.214/B.1.1.284 系統株に加え, 2021 年 1 月以降, B.1.1.7 系統株による市中感染事例が急速に増加している。更には 2021 年 4 月以降では「L452R」変異を有する B.1.617 系統株の国内検出事例が報告される中, 5 月上旬には B.1.617.2 系統株の市中感染事例が確認された。本稿では「病原体と宿主とのせめぎあい」により出現している様々な SARS-CoV-2 系統株の特徴および本邦における市中流行株の遷移について概説したい。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の原因病原体である SARS-CoV-2 (ベータコロナウイルス属のコロナウイルス) は, 2019 年末の中国・武漢で確認されてから 1 年半近く経過したにもかかわらず, 現時点においても「病原体と宿主とのせめぎあい」の渦中であるといえる。ウイルスの生存は宿主集団における効率的な増殖と伝播に依存する。そして, ウイルス側の長期生存戦略は, 「宿主免疫反応からの逃避」であり, その逃避法としてもっとも有効なのは「遺伝子変異」である。コロナウイルスは, 自身のエキソヌクレアーゼによる遺伝子校正機能を有していることから¹⁾, 自己複製におけるランダム変異率は比較的低いと想定され, またウイルスゲノムはインフルエンザウイルスのように分節化されていないことから遺伝子分節の混ぜ合わせ (遺伝子再集合) はなく, 複製過程における遺伝子

組換え率も低いと考えられていた。ところが実際には, 世界各国で SARS-CoV-2 ゲノムの様々な部位に新たな遺伝子変異が蓄積し, 多数の変異株の出現と拡大が報告されている (<https://nextstrain.org/ncov/global>, <https://cov-lineages.org/>) (図 1)。これら変異株において認められる多数の遺伝子変異は, 限られた集団ないしは個体内における SARS-CoV-2 長期持続感染による遺伝子変異蓄積能および SARS-CoV-2 のすみやかな免疫逃避変異の獲得能が関与していることが考えられる。それらを支持する事例としては, 免疫不全 (抑制) 患者等の SARS-CoV-2 長期感染例におけるウイルス遺伝子変異蓄積が複数報告されており, その変異の多くがスパイクタンパク質で生じたことが示唆されている^{2,4)}。また培養細胞を用いた実験結果では, スパイクタンパク質の非同義置換 (アミノ酸変異) が, SARS-CoV-2 の治療用中和モノクローナル抗体からの逃避変異として報告されており⁵⁾, 実際に回復者血漿からの逃避変異株においても同様のアミノ酸変異が確認されている⁶⁾。

2021 年 5 月 25 日時点において, WHO は「注目すべき変異株 (Variants of Interest; VOIs)」、「懸念される変異株 (Variants of Concern; VOCs)」を以下の通り定義し, SARS-CoV-2 変異株を分類している⁷⁾。本稿では, WHO による VOI および VOC の定義およびそれらに分類される SARS-CoV-2 変異株の特徴について述べるとともに,

連絡先

〒113-8519

東京都文京区湯島 1-5-45

東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 ウイルス制御学

TEL: 03-5803-4704

FAX: 03-5803-0124

E-mail: sukemolv@tmd.ac.jp, htake.molv@tmd.ac.jp

全世界系統株

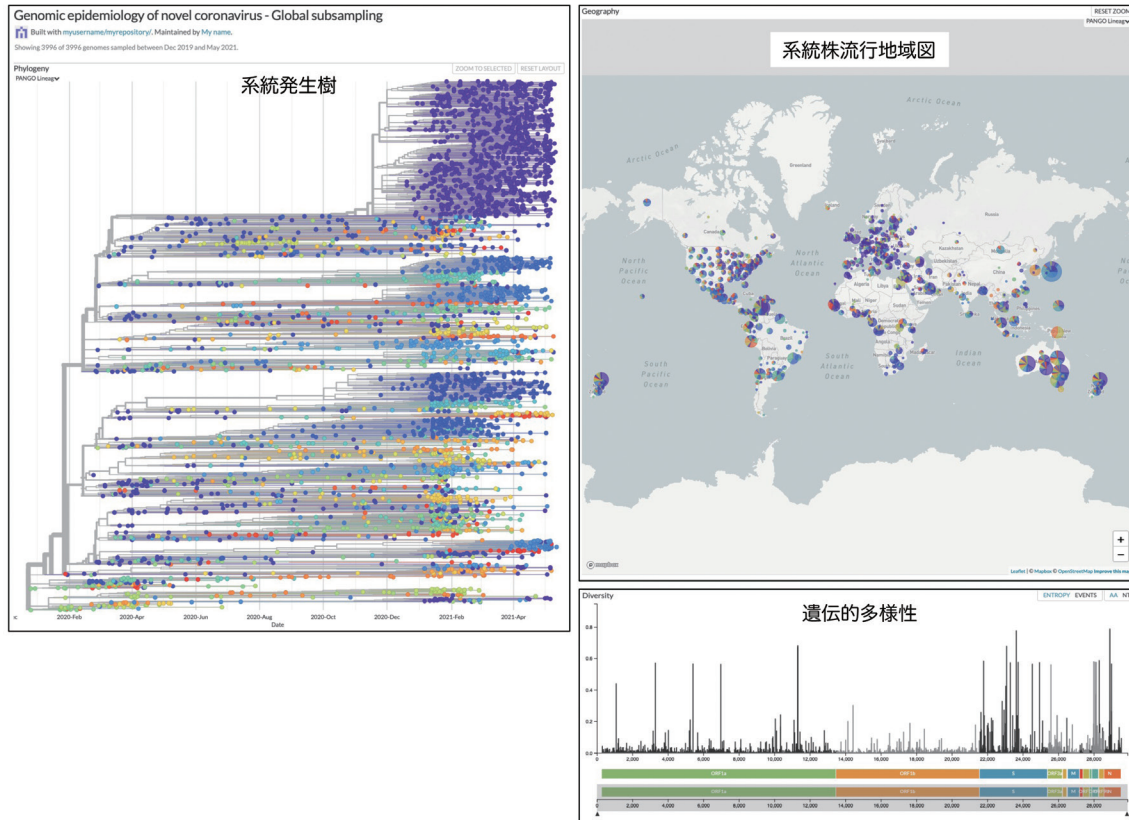


図1 SARS-CoV-2 全世界系統株。

左側：標準株（Wuhan/WH01/2019）を起点とし、2021年5月上旬までの系統発生樹を示している。右上：系統株の流行地域および各地域での流行株割合を円グラフで示している。右下：系統株の非同義置換（アミノ酸変異）による遺伝的多様性をエントロピーとして明示している。これらは系統発生学および系統地理学データを表示するwebベースの視覚化プログラム（Auspice）を用いて作製したものである。

本邦における SARS-CoV-2 市中流行株の遷移概要について触れる。

1. VOIs (Variants of Interest)：注目すべき変異株

SARS-CoV-2 分離株が、(1) 標準株 (reference isolate) と比較して表現型が変化している場合、表現型への影響に関連することが明らかまたは疑われるアミノ酸の変化につながる突然変異を有するゲノムを有する場合、市中における散発例、複数の COVID-19 症例またはクラスターを引き起こすことが確認されているか複数の国で検出されている場合、または (2) それ以外に WHO SARS-CoV-2 ウイルス進化作業部会 (Virus Evolution Working Group) によるコンサルテーションのもと WHO により VOI としてアセスメントされる場合、の 2 項目のいずれかに該当する場合に注目すべき変異株 (VOI) と定義しており、現時点 (2021年5月25日時点) においては以下の 6 系統が VOIs として分類されている⁷⁾(表)(図2)。

1-1. B.1.525 系統¹⁾：20A/S.484K²⁾

2020年12月に英国及びナイジェリアで検出された変異株であり、スパイクタンパク質領域内に「E484K」変異を有する。感染回復患者、ワクチン接種後血清 (Moderna; mRNA-1273) における中和活性の低下を示唆する報告がある⁸⁾。

1-2. B.1.427/B.1.429 系統¹⁾：20C/S.452R²⁾

2020年12月に米国カリフォルニア州で検出された変異株である。米疾病対策センター (CDC) は、2021年3月16日、B.1.427/B.1.429 系統株が、感染力の拡大、一部の治療薬やワクチン効果が低下するという特徴を有することから、VOC に認定した^{9,10)}。米国内 (2021年5月11日時点) では、カリフォルニア州で 21.8%、アリゾナ州で 15.9%、オレゴン州で 27.3%、コロラド州で 17.4% を占める¹¹⁾。本変異株は、スパイクタンパク質において「L452R, D614G」変異を共に有しており、感染・伝播性の増加 (20% 程度) と、米国食品医薬品局 (FDA) による緊急時使用

表 SARS-CoV-2 系統株一覧 (VOIs および VOCs)

	呼称 (Pangolin lineage)	呼称 (NEXTSTRAIN)	検出された 地域・時期	S タンパク質の 主要変異	ウイルス学的特徴			確認されている国 の数 (2021年5月25 日時点)
					感染性または基 本再生産数 (標準株との比較)	重症化リスク (標準株との比較)	再感染・ワクチン 効果への影響	
V O I s	B.1.525	20A/S.484K	英国・ナイジェリア (2020年12月～)	Q52R, A67V, deletion 69-70, deletion 144, E484K, D614G, Q677H, F888L	不明	不明	ワクチン効果の 低下 ⁸⁾	詳細不明
	B.1.427/ B.1.429	20C/S.452R	アメリカ西部 (カリフォルニア) (2020年12月～)	B.1.427 : L452R, D614G B.1.429 : S13L, W152C, L452R, D614G	20% 増加 ¹²⁾	不明	ワクチン効果の 低下 ^{12,13)}	詳細不明
	P.2	20B/S.484K	ブラジル (2020年4月～)	E484K, (F565L*), D614G, V1176F	不明	不明	ワクチン効果の 低下 ^{8,15)}	詳細不明
	P.3	-	フィリピン (2021年3月～)	deletion 141-143, E484K, N501Y, D614G, P681H, E1092K, H1101Y, V1176F	不明	不明	不明	詳細不明
	B.1.526 (+E484K/ S477N)	20C	アメリカ (ニューヨーク) (2020年11月～)	(L5F*), T95I, D253G, D614G, (A701V*), (+E484K*, S477N*)	不明	不明	ワクチン効果の 低下 ^{8,19)}	詳細不明
	B.1.616	-	フランス (ブルターニュ) (2021年1月～)	H66D, G142V, deletion 144, D215G, V483A, D614G, H655Y, G669S, Q949R, N1187D	不明	不明	不明	詳細不明
V O C s	B.1.1.7	20L/501Y.V1	英国～世界中 (2020年12月～)	deletion 69- 70, deletion 144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716L, S982A, D1118H, (K1191N*)	43-90% 増加 ²³⁾	致死率が ^{61-64%} 高い ^{25,26)}	ワクチン効果の 低下(小) ^{28,29,30)}	149ヶ国
	B.1.351	20H/501.V2	南アフリカ (2020年5月～)	D80A, D215G, deletion 241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	50% 増加 ^{33,34)}	不明	ワクチン効果 の低下(大) ^{13,28,30,37,38,39)}	102ヶ国
	P.1	20J/501Y.V3	ブラジル (2020年11月～)	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027L, V1176F	1.7-2.4 倍増加 ⁴¹⁾	不明	再感染リスクが ^{21-46%} 増加 ^{41)/} ワクチン効果の 低下(小) ^{39,42)}	60ヶ国
	B.1.617	-	インド (2020年10月～)	L452R, D614G, P681R, ± (T19R, E484Q, Q107H, deletion 157-158, T478K, D950N)	B.1.1.7 系統株と 同程度かそれ以 上 ⁴⁹⁾	不明	ワクチン効果の 低下(小) ^{51,52,53)}	49ヶ国

許可 (EUA) が与えられている一部治療薬による中和能の低下、回復期血清における中和抗体価の低下やワクチン接種後血清 (Pfizer; BNT162b2, Moderna; mRNA-1273, Novavax; NVX-Cov2373) における中和抗体価が 2-3 倍低下する可能性が示唆されている^{12,13)}。また当該変異株が有する「L452R」変異は、日本人の 6 割が持つ白血球の型である HLA-A24 による細胞性免疫から逃避し、また感染力の増大にも寄与する可能性が示唆されている¹⁴⁾。

1-3. P.2 系統 *1 : 20B/S.484K*2

2020年4月にブラジルで検出された変異株であり、スパイクタンパク質の「E484K」変異を有する。感染回復患者、ワクチン接種後血清における中和活性の低下が示唆されている^{8,15)}。

1-4. P.3 系統 *1

2021年2月に初めて検出された変異株であり、同年1月下旬からフィリピン中部のビサヤ地方で感染患者が急増したことからゲノム解析をおこなったところ、陽性検体のうち半数が当該変異株であった (33/60 陽性検体)。本変

注目すべき系統株：VOIs

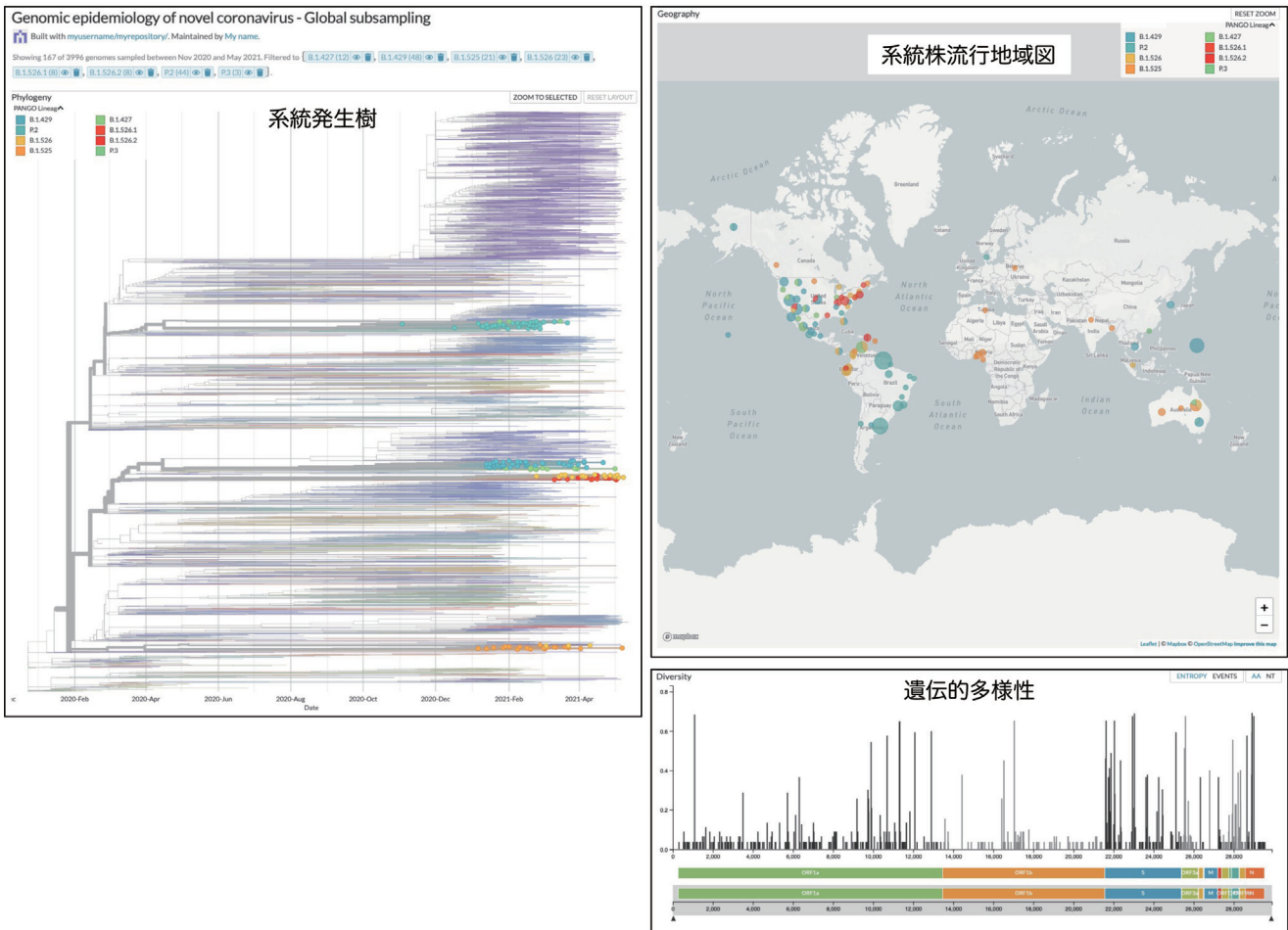


図2 注目すべき系統株 (VOIs)。

左側：標準株 (Wuhan/WH01/2019) を起点とし、2021年5月上旬までの系統発生樹を示している。右上：系統株の流行地域および各地域での流行株割合を円グラフで示している。右下：系統株の非同義置換 (アミノ酸変異) による遺伝的多様性をエントロピーとして明示している。これらは系統発生学および系統地理学データを表示する web ベースの視覚化プログラム (Auspice) を用いて作製したものである。

異株は、首都地域だけでなく南部のダバオ地域でも同年1月下旬から2月初旬に検出されている¹⁶⁾。フィリピンでは公衆衛生的な意義がまだ明らかでないことから VOC とはみなさないとしている (2021年5月4日時点)¹⁷⁾。

1-5. B.1.526 with E484K or S477N 系統^{*1}：20C^{*2}

2020年11月にニューヨークで検出された変異株であり、中和抗体からの逃避変異への関与が指摘されている「E484K」および「S477N」変異をもつ^{8, 18)}。感染回復患者、ワクチン接種後血清における中和活性の低下が報告されている^{8, 19)}。

1-6. B.1.616 系統^{*1}

2021年1月にフランスで検出された変異株である。フ

ランス西部ブルターニュ地域で確認された変異株であり、現時点のスクリーニング PCR 検査では検出されにくい可能性がある。重症化率や感染力が著しく高いとは考えられていないが⁹⁾、詳細は不明である。

2. VOCs (Variants of Concern) : 懸念される変異株

VOI が比較アセスメントにより、(1) 感染・伝播性の増加又は COVID-19 の疫学に有害な変化、(2) 病原性 (virulence) の増大又は臨床像の変化、(3) 公衆衛生・社会的措置又は流通する診断法、ワクチンおよび治療薬の有効性の低下への関与が実証された場合、のいずれかに該当する場合、または (4) WHO-SARS-CoV-2 ウイルス進化作業部会 (Virus Evolution Working Group) によるコンサルテーションのもと WHO により VOC としてアセスメ

懸念される系統株：VOCs

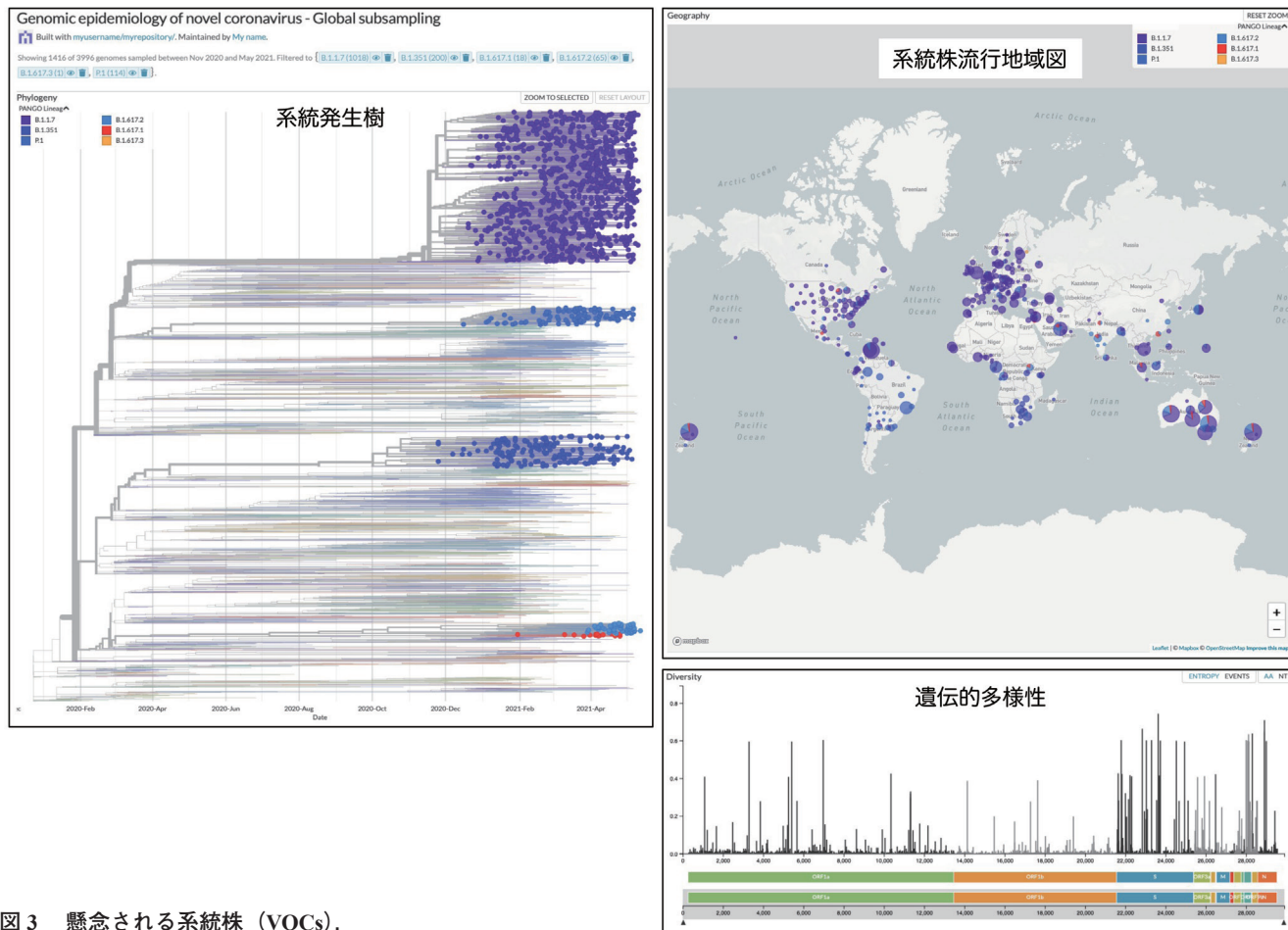


図3 懸念される系統株 (VOCs).

左側：標準株 (Wuhan/WH01/2019) を起点とし、2021年5月上旬までの系統発生樹を示している。右上：系統株の流行地域および各地域での流行株割合を円グラフで示している。右下：系統株の非同義置換 (アミノ酸変異) による遺伝的多様性をエントロピーとして明示している。これらは系統発生学および系統地理学データを表示する web ベースの視覚化プログラム (Auspice) を用いて作製したものである。

ントされた場合を懸念される変異株 (VOC) と定義しており、現時点 (2021年5月25日時点) においては以下4系統の変異株が分類されている⁷⁾(表)(図3)。

2-1. B.1.1.7 系統¹⁾: 20I/501Y.V1²⁾

2020年9月に初確認され、同年12月上旬頃からロンドンを含むイングランド南東部ケント州でCOVID-19症例が急速に増加した。これら症例の多くが新しい単一の系統に属していることが確認され^{20, 21)}、2020年12月18日のリスクアセスメントの結果 VOC に認定された。2021年5月25日時点で、149カ国で確認されている⁷⁾。また、免疫逃避が指摘されている「E484K」変異を認める VOC-202012/01 が2020年12月に報告されており、英国は、2021年2月5日に VOC-202102/02 と命名している²²⁾。

当該変異株は、感染・伝播性の増加が懸念される「N501Y」変異を有しており、標準株と比較すると、基本

再生産数が高い (43-90%) ことが報告されている²³⁾。更にケント州およびロンドン市で収集された当該変異株においては、標準株と比較して感染者体内におけるウイルス量が高い (3倍程度) ことや、当該変異株が急速に拡大したケント州における変異株のウイルス量はロンドン市内と比較して有意に高かったことが報告されている²⁴⁾。また致死率は標準株よりも高い (61-64% 前後) との報告があるが^{25, 26)}、再感染リスクは低いことが示唆されている²⁷⁾。さらにはワクチン効果の低下が懸念されており、mRNA-1273 (Moderna) によるワクチン効果に有意な減弱は認められていないが、BNT162b2 (Pfizer)、AZD1222 (AstraZeneca) のワクチン接種後血清において、標準株に比べて中和能が24倍程度の低下^{28, 29)}、AZD1222 および NVX-CoV2373 (Novavax) ワクチンの暫定的な有効性はそれぞれ 74.6%、86.3% (標準株に対しては 96.4%) であったと報告されている³⁰⁾。

英国内においては、B.1.1.7系統に次いで、世界各国で感染拡大を続けるB.1.617系統のうちB.1.617.2系統が急速に増加しており、英国保健省(GOV.UK)は、B.1.617.2系統をVOC(VOC-21 APR-02)、B.1.617.1系統およびB.1.617.3系統をVUI*3(VUI-21 APR-01, VUI-21 APR-03)に位置づけ今後の動向を注視している³¹⁾。

2-2. B.1.351 系統¹: 20H/501.V2²

南アフリカ共和国では、2020年8月下旬に発生し、同年12月18日に南アフリカ保健省は、COVID-19患者の急増と共に当該変異株の割合が80-90%に増加したと報告した^{32, 33)}。2021年5月25日時点で、102カ国で確認されている⁷⁾。当該変異株は、感染・伝播性の増加が懸念される「N501Y」変異を有しており、標準株と比較すると、感染性は50%増加しているとの報告がある^{33, 34)}。B.1.1.7系統と同様のN501Yを認めるが、系統としては進化的関連を認めないとされる^{32, 33, 35, 36)}。更に中和抗体からの逃避変異への関与が指摘されている「E484K」変異も有しており、感染性の増加がないと仮定すると、過去の感染で獲得した免疫の21%から逃避すると推定されている³⁴⁾。さらには中和活性の低下が示唆され、ワクチン効果の減弱が指摘されている³⁷⁾。実際、ワクチン接種後血清における中和抗体価は、標準株と比較してBNT162b2(Pfizer)、AZD1222(AstraZeneca)ワクチンでは8-11倍程度低下、mRNA-1273(Moderna)ワクチンでは124倍、NVX-CoV2373(Novavax)では2-3倍程度低下すると報告されている^{13, 28, 38, 39)}。また、NVX-CoV2373およびAd26.COV2.S(Johnson & Johnson/Janssen)の暫定的なワクチン効果はそれぞれ48.6%および57%とワクチン有効性の低下が懸念され、AZD1222は当該変異株に有効性を示さなかったとの報告もある³⁰⁾。

2-3. P.1 系統¹: 20J/501Y.V3²

2020年12月に初めて検出されたが、感染拡大の発端となったマナウスでは、住民の76%が当該変異株に感染したと報告されている(2020年10月時点)⁴⁰⁾。2021年5月25日時点で、59カ国で確認されている⁷⁾。当該変異株は、B.1.1.7系統およびB.1.351系統同様に、感染・伝播性の増加が懸念される「N501Y」変異および中和抗体からの逃避が指摘されている「E484K」変異を有しており、標準株よりも感染性が1.7-2.4倍増加、さらには再感染リスクが21-46%程度高いことが報告されている⁴¹⁾。BNT162b2(Pfizer)およびAZD1222(AstraZeneca)ワクチン接種後血清における中和活性は、標準株と比較して2-5倍程度低下すると報告されている^{39, 42)}。

2-4. B.1.617 系統^{*1}

2020年10月に、インド西部のマハラシュトラ州で初めて検出された変異株であり、現時点においてインド国内で

の急速な感染拡大の一途を辿る変異株である。イギリスでは2021年2月22日、アメリカでは2021年2月23日、本国でも2021年4月20日に確認された⁴³⁾。

B.1.617系統は、更にB.1.617.1、B.1.617.2およびB.1.617.3の3つの亜系統に分類され、インド国内の過去60日間に遺伝子配列が決定された変異株において、B.1.617.1が27%、B.1.617.2が22%を占めており(2021年5月14日時点)、特にB.1.617.2系統が増加傾向にある⁴⁴⁾。2021年5月25日時点でB.1.617.1系統は41カ国、B.1.617.2系統は54カ国、B.1.617.3系統は6カ国において感染が確認されている⁷⁾。

当該変異系統株については、WHOはVOCに位置づけ、英国保健省は、B.1.617.2系統をVOC、B.1.617.1およびB.1.617.3系統をVUI*3に位置づけている。また、米疾病対策センター(CDC)はVOIとしており、各国で今後の動向を注視している(2021年5月17日時点)^{7, 31, 45)}。日本においては、国立感染症研究所が2021年4月時点ではVOIとしていたが、感染・伝播性や抗原性の変化等をふまえたリスク評価に基づき、5月にVOCに位置づけ、監視体制の強化対象としている⁴⁶⁾。2021年5月14日時点で国内検疫におけるB.1.617系統株の検出事例が増加しており、感染・伝播性の増加が懸念される「L452R」変異を有するB.1.617.2系統株の新たな市中感染事例も確認されている⁴⁷⁾。

インド国内では、2021年4月時点で、8割以上(ゲノム解析を実施した感染者における割合)が当該変異系統株に置き換わっているとされる。本変異株は、多くの変異株が有する「D614G」変異を有するが、ゲノム解析の結果では、B.1.1.7系統、B.1.351系統、P.2系統とは独立にインド国内で発生したことが示唆されている⁴⁸⁾。本系統の症例報告や疫学的知見に関する報告はなく、インド政府は、本系統が患者の急増に寄与しているのかについては現時点では述べていない。現段階において、インドにおける感染者数の急増と当該系統株の関係は不明であるが、B.1.1.7系統やB.1.351系統も増加傾向にあることから、インド国内でのイベント等による人流の増加も影響している可能性が考えられている⁴³⁾。

当該系統株は、スパイクタンパク質に「E484Q、L452R」の2つの特徴的なアミノ酸変異をもつB.1.617.1およびB.1.617.3系統株と、「L452R」変異を有するB.1.617.2系統株が存在する。英国公衆衛生庁(PHE: Public Health England)によると、B.1.617.2系統株の感染・伝播性はB.1.1.7系統株と同等かそれ以上であることが示唆されている⁴⁹⁾。また、スパイクタンパク質の受容体結合部位の構造解析結果から、「E484Q、L452R、P681R」変異を有する当該系統株は、ウイルス受容体(ACE2)との結合力が高く、感染・伝播性の増加、モノクローナル抗体の中和能の低下が示唆されている⁵⁰⁾。さらには、「E484Q、L452R」の両変異を保有する系統株は、回復者血漿における中和抗体価が標準

日本の市中流行系統株（東京医科歯科大学の一例）

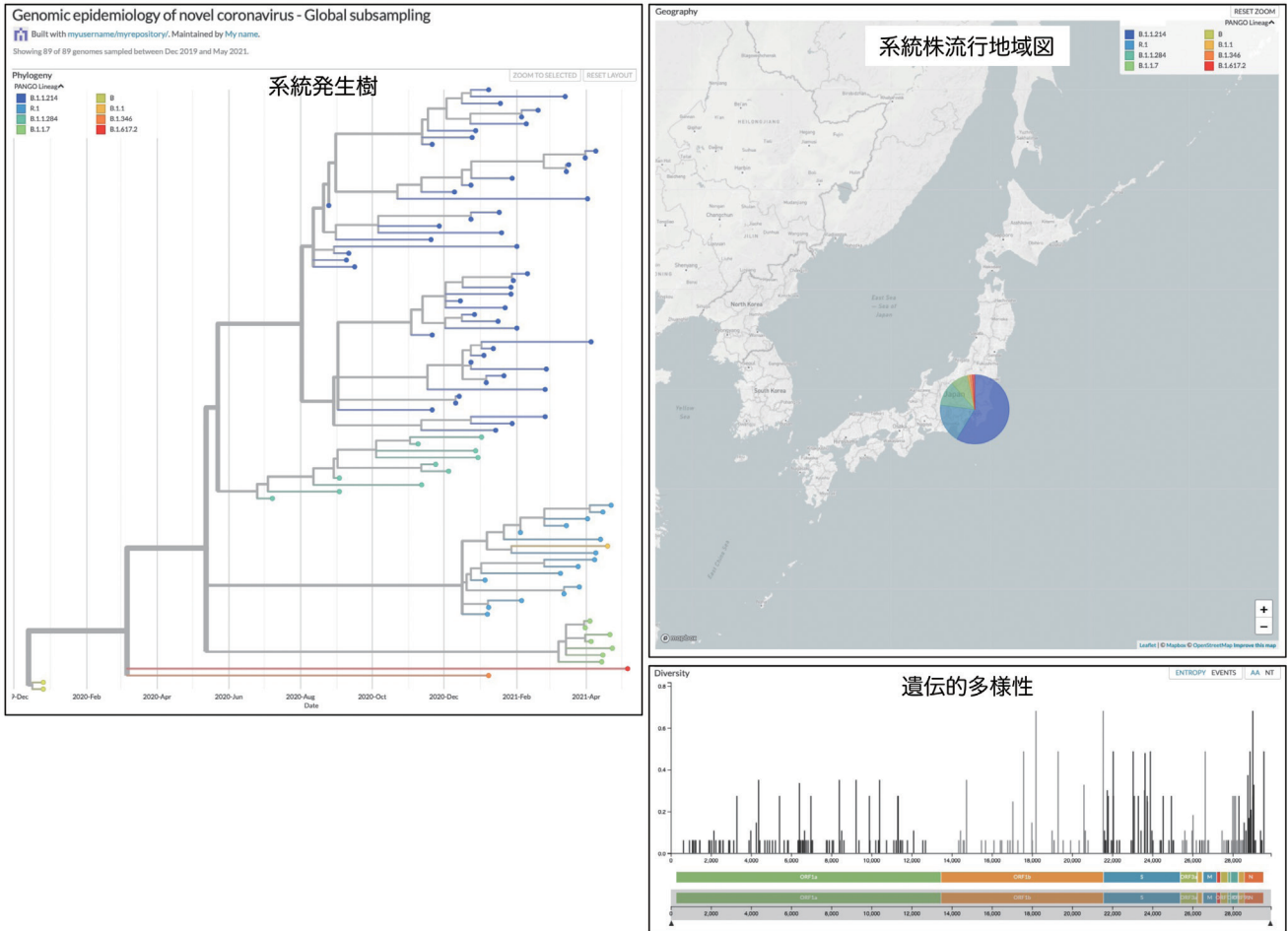


図4 日本の市中流行系統株（東京医科歯科大学に入院歴のある COVID-19 患者検体由来 SARS-CoV-2 全長ゲノム配列による一例）。左側：標準株（Wuhan/WH01/2019）を起点とし、2021年5月上旬までの系統発生樹を示している。右上：系統株の流行地域および各地域での流行株割合を円グラフで示している。右下：系統株の非同義置換（アミノ酸変異）による遺伝的多様性をエントロピーとして明示している。これらは系統発生学および系統地理学データを表示する web ベースの視覚化プログラム（Auspice）を用いて作製したものである。

株よりも2倍程度低く、BNT162b2（Pfizer）や mRNA-1273（Moderna）ワクチン接種後血清における中和抗体価は3-7倍程度低下することが報告されている^{51, 52)}。また BNT162b2 ワクチン接種者血清における中和抗体価は、「E484K」変異を有するウイルスでは10倍程度低下し、「E484Q」変異を有するウイルスについても有意な低下が認められたものの、「E484K」変異と比較するとその低下率は低いことが報告されている⁵³⁾。なお当該変異系統株が有する「L452R」変異は、B.1.427 および B.1.429 系統株も有している特徴的なアミノ酸変異であり、感染・伝播性の増大が懸念されるとともに、白血球型「HLA-A24」に対する免疫逃避やワクチン効果の低下が懸念されている^{12, 14)}。

3. 本邦における SARS-CoV-2 市中流行株の遷移状況について

世界レベルの感染者の拡大とともに優勢を占めるウイルス株の変遷として、まずスパイクタンパク質の D614G 変異株が欧米で検出され、このウイルスの世界レベルの感染拡大がはじまった。本邦においては、2020年3月以降 D614G 変異株の市中感染事例が確認されるようになり、2021年5月までに確認した様々な市中流行株は、その全てにおいて D614G 変異を有している (<https://www.gisaid.org>)。このことは、D614G 変異が SARS-CoV-2 市中流行株のパラダイムチェンジに関わった大きな要因の一つと考えられる。

本邦の COVID-19 流行状況は、2020年11月以降 COVID-19 の急速な症例数の増加に加えて、2020年12月からは感染性が増強していると示唆されている B.1.1.7 系統株や B.1.351 系統株などの国内流入は、市中流行株のパラダイムチェンジを加速させる要因となりうると懸念され

ていた。実際に2021年1月以降、B.1.1.7系統株の市中感染事例が増加傾向の一途を辿るだけでなく、前述2種類の系統株と共通変異部位を有する新たなP.1系統株が、ブラジルからの渡航者から検出された⁵⁴⁾。

これらのことから、様々な海外由来SARS-CoV-2系統株の国内流入阻止は非常に難しい状況にあると考えられる。2021年1月末の時点において日本国内における市中流行株は、B.1.1.214およびB.1.1.284系統株が主流であったが^{55, 56)}、海外からの流入が疑われる系統株が次々と検出された^{55, 56)}。これらは、B.1.1.7やB.1.351系統株のようなスパイクタンパク多重変異は認められていないことから、市中流行株の変遷に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。関東圏においては、2021年1月上旬から免疫逃避型変異(E484K)を有するR.1系統株の新規感染事例が確認された^{57, 58)}。さらに2021年2月から3月末頃までにR.1系統株への急激な遷移が認められた^{59, 60)}(図4)。このことは、R.1系統株がB.1.1.214/B.1.1.284系統株と比較して、相対的に感染・伝播性が高いことを示唆するものと考えられる。ところが2021年4月以降、R.1系統株は、感染・伝播性の増大に関与することが明らかになっているN501Y変異を有するB.1.1.7系統株の市中感染事例が増大するとともに減少の一途を辿っている⁶¹⁾(図4)。このことは、市中流行株のR.1系統株からB.1.1.7系統株への遷移が進んでいることを示している。また2021年5月に入ると、感染・伝播性の増加および中和能への影響が懸念されるB.1.617系統株の国内感染事例が確認されたことから^{46, 47)}(図4)、米国や英国で見られているB.1.1.7系統株からB.1.617系統株への急激な遷移が、本邦においても起こりうる懸念が生じている。今後も市中流行株や海外流入株のヒトからヒトへの感染が維持されることで、新たな本邦由来の系統株が発生する可能性は十分考えられることから更なる注意が必要である。

謝辞

本稿で紹介した東京医科歯科大学に入院歴のあるCOVID-19患者検体由来SARS-CoV-2全長ゲノム配列解析は、東京医科歯科大学をあげて実施したものであり、田中雄二郎学長の学長裁量経費などにより遂行されました。医学部附属病院検査部の東田修二部長および感染制御部の貫井陽子部長には、COVID-19患者由来検体の採取および分与にご協力頂きました。またSARS-CoV-2全ゲノム解析は、難治疾患研究所ゲノム解析室の谷本幸介先生およびリサーチコアセンターの田中ゆきえ先生とともに遂行されたものです。木村彰方理事・副学長・特任教授には有益な助言をいただきました。この場をお借りして深く御礼申し上げます。最後に本特集執筆の機会をお与えいただきました荻和宏明先生はじめ編集委員の先生方に感謝いたします。

利益相反の開示

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

- *1 新型コロナウイルスに関して世界共通の系統分類方法である Pangolin (COVID-19 Lineage Assigner Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak LINEages, <https://cov-lineages.org/index.html>) による分類系統IDによる分類系統名である。
- *2 Nextstrain 【GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data, <https://www.gisaid.org>) を主なデータ情報源とした、COVID-19, エボラ出血熱, デング熱, 結核, 季節性インフルエンザウイルス等をはじめとする様々な感染症の進化を追跡するオープンソースアプリケーション (<https://nextstrain.org/sars-cov-2>)】による分類系統名である。
- *3 VUIは、「調査中の変異株 (Variant Under Investigation)」を意味しており、リスクアセスメント後 VOC に変更になり得る変異株を指す。

参考文献

- 1) Minskaia E, Hertzog T, Gorbalenya AE, Campanacci V, Cambillau C, Canard B, Ziebuhr J. Discovery of an RNA virus 3'->5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006. 103 (13): p. 5108-13.
- 2) Kemp SA, Collier DA, Datir RP, Ferreira IATM, Gayed S, Jahun A, Hosmillo M, Rees-Spear C, Mlcochova P, Lumb IU, Roberts DJ, Chandra A, Temperon N; CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Sharrocks K, Blane E, Modis Y, Leigh KE, Briggs JAG, van Gils MJ, Smith KGC, Bradley JR, Smith C, Doffinger R, Ceron-Gutierrez L, Barcenas-Morales G, Pollock DD, Goldstein RA, Smielewska A, Skittrall JP, Gouliouris T, Goodfellow IG, Gkrania-Klotsas E, Illingworth CJR, McCoy LE, Gupta RK. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature*. 2021 Apr;592(7853):277-282. doi: 10.1038/s41586-021-03291-y.
- 3) Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, Solomon IH, Kuo HH, Boucau J, Bowman K, Adhikari UD, Winkler ML, Mueller AA, Hsu TY, Desjardins M, Baden LR, Chan BT, Walker BD, Lichtenfeld M, Brigl M, Kwon DS, Kanjilal S, Richardson ET, Jonsson AH, Alter G, Barczak AK, Hanage WP, Yu XG, Gaiha GD, Seaman MS, Cernadas M, Li JZ. 2020. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2291-2293. doi: 10.1056/NEJMc2031364.
- 4) Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, Barbian K, Judson SD, Fischer ER, Martens C, Bowden TA, de Wit E, Riedo FX,

- Munster VJ. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immuno-compromised Individual with Cancer. *Cell*. 2020 Dec 23;183(7):1901-1912.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.049.
- 5) Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, Muecksch F, Rutkowska M, Hoffmann HH, Michailidis E, Gaebler C, Agudelo M, Cho A, Wang Z, Gazumyan A, Cipolla M, Luchsinger L, Hillier CD, Caskey M, Robbiani DF, Rice CM, Nussenzweig MC, Hatzioannou T, Bieniasz PD. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*. 2020 Oct 28;9:e61312. doi: 10.7554/eLife.61312.
 - 6) Andreano E, Piccini G, Licastro D, Casalino L, Johnson NV, Paciello I, Monego SD, Pantano E, Mangano N, Manenti A, Manna R, Casa E, Hyseni I, Benincasa L, Montomoli E, Amaro RE, McLellan JS, Rappuoli R. SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. *bioRxiv*. 2020.12.28.424451; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.28.424451>
 - 7) World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 25 May 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--25-may-2021>
 - 8) Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R, Stadlbauer D; Personalized Virology Initiative study group, Krammer F, Simon V, Martinez-Sobrido L, Garcia-Sastre A, Schotsaert M. SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralization. *The Lancet Microbe*. 2021. doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00068-9)
 - 9) CDC. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. updated May 17, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>
 - 10) Martin Webb L, Matzinger S, Grano C, Kawasaki B, Stringer G, Bankers L, Herlihy R. Identification of and Surveillance for the SARS-CoV-2 Variants B.1.427 and B.1.429 - Colorado, January-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly rep*. 2021 May.
 - 11) CDC. Variant proportions in the U.S. updated May 11, 2021. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>
 - 12) Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK, Sotomayor-González A, Glasner DR, Reyes KR, Gliwa AS, Reddy NP, Sanchez San Martin C, Federman S, Cheng J, Balcerak J, Taylor J, Streithorst JA, Miller S, Sreekumar B, Chen PY, Schulze-Gahmen U, Taha TY, Hayashi JM, Simoneau CR, Kumar GR, McMahon S, Lidsky PV, Xiao Y, Hemarajata P, Green NM, Espinosa A, Kath C, Haw M, Bell J, Hacker JK, Hanson C, Wadford DA, Anaya C, Ferguson D, Frankino PA, Shivram H, Lareau LF, Wyman SK, Ott M, Andino R, Chiu CY. Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant. *Cell*. April,2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.025>
 - 13) Shen X, Tang H, Pajon R, Smith G, Glenn GM, Shi W, Korber B, Montefiori DC. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351. *N Engl J Med*. Apr 7, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2103740>.
 - 14) Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Ikeda T, Saito A, Tan TS, Ngare I, Nasser H, Kimura I, Uriu K, Kosugi Y, Torii S, Yonekawa A, Shimono N, Nagasaki Y, Minami R, Toya T, Sekiya N, Fukuhara T, Matsuura Y, Schreiber G, G2P-Japan consortium, Nakagawa S, Ueno T, Sato K. An emerging SARS-CoV-2 mutant evading cellular immunity and increasing viral infectivity. *bioRxiv*, 2021, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.02.438288>.
 - 15) Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, Feldman J, Pavlovic MN, Gregory DJ, Poznansky MC, Sigal A, Schmidt AG, Iafrate AJ, Naranbhai V, Balazs AB. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell* 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>
 - 16) Tablizo FA, Kim KM, Lapid CM, Castro MJR, Yangzon SL, Maralit BA, Ayes ME, Paz EMC, Guzman ARD, Yap JMC, Llamas JHS, Araiza SMM, Punayan KP, Asin CA, Tambaoan CFB, Chong ALU, Padilla KSAR, Cruz RP, Morado EKD, Dizon JGA, Hao RNM, Zamora AA, Pacial DR, Magalang JAR, Alejandria M, Carlos C, Lim AO, Salvana EM, Wong JQ, Montoya JC, Vergeire MRS, Saloma CP. Genome sequencing and analysis of an emergent SARS-CoV-2 variant characterized by multiple spike protein mutations detected from the Central Visayas Region of the Philippines. *medRxiv*. 2021.3.6 <https://doi.org/10.1101/2021.03.03.21252812>.
 - 17) Department of Health, Republic of the Philippines. DOH, UP-PGC, and UP-NIH biosurveillance detects additional cases of COVID-19 variants. 4 May 2021. <https://doh.gov.ph/press-release/DOH-UP-PGC-AND-UP-NIH-BIOSURVEILLANCE-DETECT-ADDITIONAL-CASES-OF-COVID-19-VARIANT>
 - 18) Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet LM, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S, Zhao H, Errico JM, Theel ES, Liebeskind MJ, Alford B, Buchser WJ, Ellebedy AH, Fremont DH, Diamond MS, Whelan SPJ. Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *Cell Host Microbe*. 2021 Mar 10;29(3):477-488.e4.
 - 19) Annavajhala MK, Mohri H, Zucker JE, Sheng Z, Wang P, Gomez-Simmonds A, Ho DD, Uhlemann AC. A Novel SARS-CoV-2 Variant of Concern, B.1.526, Identified in New York. *MedRxiv* 2021. DOI: 10.1101/2021.02.23.21252259
 - 20) European Centre for Disease Prevention and Control. Threat assessment Brief: Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom. December 20, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf>
 - 21) World Health Organization. SARS-CoV-2 Variant - United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. Disease outbreak news. December 21, 2020.

- <https://www.who.int/csr/don/21-december-2020-sars-cov2-variant-united-kingdom/en/>.
- 22) Public Health England. Variants: distribution of cases data: Variants of concern or under investigation: data up to 19 May 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-cases-data>
 - 23) Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, Pearson CAB, Russell TW, Tully DC, Washburne AD, Wenseleers T, Gimma A, Waite W, Wong KLM, van Zandvoort K, Silverman JD; CMMID COVID-19 Working Group; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Diaz-Ordaz K, Keogh R, Eggo RM, Funk S, Jit M, Atkins KE, Edmunds WJ. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021 Apr 9;372(6538):eabg3055. doi: 10.1126/science.abg3055.
 - 24) Golubchil T, Lythgoe KA, Hall M, Ferretti L, Fryer HR, Cockett GM, Cesare MD, Trebes A, Piazza P, Buck D, Todd JA, COG-UK consortium, Fraser C, Bonsall D. Early analysis of a potential link between viral load and the N501Y mutation in the SARS-CoV-2 spike protein. *MedRxiv*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.12.20249080>
 - 25) Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 2021 Mar 9;372:n579. doi: 10.1136/bmj.n579.
 - 26) Davies NG, Jarvis CI; CMMID COVID-19 Working Group, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature*. 2021 Mar 15. doi: 10.1038/s41586-021-03426-1.
 - 27) Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T, Kläser K, Canas LS, Molteni E, Modat M, Drew DA, Nguyen LH, Polidori L, Selvaichandran S, Hu C, Capdevila J; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Hammers A, Chan AT, Wolf J, Spector TD, Steves CJ, Ourselin S. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. *Lancet Public Health*. 2021 May;6(5):e335-e345. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00055-4.
 - 28) Collier DA, De Marco A, Ferreira IATM, Meng B, Datir RP, Walls AC, Kemp SA, Bassi J, Pinto D, Silacci-Fregni C, Bianchi S, Tortorici MA, Bowen J, Culap K, Jaconi S, Camerani E, Snell G, Pizzuto MS, Pellanda AF, Garzoni C, Riva A; CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration, Elmer A, Kingston N, Graves B, McCoy LE, Smith KGC, Bradley JR, Temperton N, Ceron-Gutierrez L, Barcenas-Morales G; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Harvey W, Virgin HW, Lanzavecchia A, Piccoli L, Doffinger R, Wills M, Velesler D, Corti D, Gupta RK. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*. 2021 May;593(7857):136-141. doi: 10.1038/s41586-021-03412-7.
 - 29) Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa DZP, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, Zhao Y, Duyvesteyn HME, Tuekprakhon A, Nutalai R, Wang B, Paesen GC, Camacho CL, Campos JS, Walter TS, Skelly D, Clemens SAC, Naveca FG, Nascimento V, Nascimento F, Costa CF, Resende PC, Correa AP, Siqueira MM, Dold C, Levin R, Dong T, Pollard AJ, Knight JC, Crook D, Lambe T, Clutterbuck E, Bibi S, Flaxman A, Bit-taye M, Rammerstorfer SB, Gilbert S, Carroll MW, Klennerman P, Barnes E, Dunachie SJ, Paterson NG, Williams MA, Hall DR, Hulswit RJG, Bowden TA, Fry EE, Mongkolsapaya J, Ren J, Stuart DI, Screaton GR. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2021.03.12.435194; <https://doi.org/10.1101/2021.03.12.435194>.
 - 30) Novavax - Novavax Confirms High Levels of Efficacy Against Original and Variant COVID-19 Strains in United Kingdom and South Africa Trials. 11 March, 2021. <https://novavax.reportablenews.com/pr/novavax-confirms-high-levels-of-efficacy-against-original-and-variant-covid-19-strains-in-united-kingdom-and-south-africa-trials>
 - 31) Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: data up to 27 May 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990339/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_13_England.pdf
 - 32) COVID-19 Corona Virus South African Resource Portal. New COVID-19 variant identified in SA. December 18, 2020. <https://sacoronavirus.co.za/2020/12/18/new-covid-19-variant-identified-in-sa/>.
 - 33) Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, Doolabh D, Pillay S, San EJ, Msomi N, Mlisana K, von Gottberg A, Walaza S, Allam M, Ismail A, Mohale T, Glass AJ, Engelbrecht S, Van Zyl G, Preiser W, Petruccione F, Sigal A, Hardie D, Marais G, Hsiao NY, Korsman S, Davies MA, Tyers L, Mudau I, York D, Maslo C, Goedhals D, Abrahams S, Laguda-Akingba O, Alisoltani-Dehkordi A, Godzik A, Wibmer CK, Sewell BT, Lourenço J, Alcantara LCJ, Kosakovsky Pond SL, Weaver S, Martin D, Lessells RJ, Bhiman JN, Williamson C, de Oliveira T. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021 Apr;592(7854):438-443. doi: 10.1038/s41586-021-03402-9.
 - 34) Pearson CA, Russell TW, Davis N, Kucharski AJ, CMMID COVID-19 working group, Edmunds WJ, Eggo RM. Estimates of severity and transmissibility of novel SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 in South Africa. *CMMID Repository*. 2020. <https://cmmid.github.io/topics/covid19/sa-novel-variant.html>
 - 35) Genomic epidemiology of hCoV-19. <https://www.gisaid.org>.
 - 36) SARS-CoV-2 lineages. <https://cov-lineages.org>.
 - 37) Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, Cai H, Sarkar R, Chen W, Cutler M,

- Cooper D, Weaver SC, Muik A, Sahin U, Jansen KU, Xie X, Dormitzer PR, Shi PY. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med*. 2021 Apr 15;384(15):1466-1468. doi: 10.1056/NEJMc2102017.
- 38) Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, Wang M, Yu J, Zhang B, Kwong PD, Graham BS, Mascola JR, Chang JY, Yin MT, Sobieszczyk M, Kyratsous CA, Shapiro L, Sheng Z, Huang Y, Ho DD. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021 May;593(7857):130-135. doi: 10.1038/s41586-021-03398-2.
- 39) Hoffmann M, Arora P, Groß R, Seidel A, Hörnich BF, Hahn AS, Krüger N, Graichen L, Hofmann-Winkler H, Kempf A, Winkler MS, Schulz S, Jäck HM, Jahrsdörfer B, Schrezenmeier H, Müller M, Kleger A, Münch J, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*. 2021 Apr 29;184(9):2384-2393.e12. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.036.
- 40) Buss LF, Prete CA Jr, Abraham CMM, Mendrone A Jr, Salomon T, de Almeida-Neto C, França RFO, Belotti MC, Carvalho MPSS, Costa AG, Crispim MAE, Ferreira SC, Fraiji NA, Gurzenda S, Whittaker C, Kamaura LT, Takecian PL, da Silva Peixoto P, Oikawa MK, Nishiya AS, Rocha V, Salles NA, de Souza Santos AA, da Silva MA, Custer B, Parag KV, Barral-Netto M, Kraemer MUG, Pereira RHM, Pybus OG, Busch MP, Castro MC, Dye C, Nascimento VH, Faria NR, Sabino EC. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science*. 2021 Jan 15;371(6526):288-292. doi: 10.1126/science.abe9728.
- 41) Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, Crispim MAE, Sales FCS, Hawryluk I, McCrone JT, Hulswit RJG, Franco LAM, Ramundo MS, de Jesus JG, Andrade PS, Coletti TM, Ferreira GM, Silva CAM, Manuli ER, Pereira RHM, Peixoto PS, Kraemer MUG, Gaburo N Jr, Camilo CDC, Hoeltgebaum H, Souza WM, Rocha EC, de Souza LM, de Pinho MC, Araujo LJ, Malta FSV, de Lima AB, Silva JDP, Zauli DAG, Ferreira ACS, Schneckenberg RP, Laydon DJ, Walker PGT, Schlüter HM, Dos Santos ALP, Vidal MS, Del Caro VS, Filho RMF, Dos Santos HM, Aguiar RS, Proença-Modena JL, Nelson B, Hay JA, Monod M, Miscouridou X, Coupland H, Sonabend R, Vollmer M, Gandy A, Prete CA Jr, Nascimento VH, Suchard MA, Bowden TA, Pond SLK, Wu CH, Ratmann O, Ferguson NM, Dye C, Loman NJ, Lemey P, Rambaut A, Fraiji NA, Carvalho MDPSS, Pybus OG, Flaxman S, Bhatt S, Sabino EC. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021 May 21;372(6544):815-821. doi: 10.1126/science.abh2644.
- 42) Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, Zhao Y, Duyvesteyn HME, Tuekprakhon A, Nutalai R, Wang B, López-Camacho C, Slon-Campos J, Walter TS, Skelly D, Costa Clemens SA, Naveca FG, Nascimento V, Nascimento F, Fernandes da Costa C, Resende PC, Pauvid-Correa A, Siqueira MM, Dold C, Levin R, Dong T, Pollard AJ, Knight JC, Crook D, Lambe T, Clutterbuck E, Bibi S, Flaxman A, Bittaye M, Belij-Rammerstorfer S, Gilbert SC, Carroll MW, Klenerman P, Barnes E, Dunachie SJ, Paterson NG, Williams MA, Hall DR, Hulswit RJG, Bowden TA, Fry EE, Mongkolsapaya J, Ren J, Stuart DI, Sreaton GR. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell*. 2021 May 27;184(11):2939-2954.e9. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.055.
- 43) 国立感染症研究所, SARS-CoV-2 の変異株 B.1.617 系統の検出について April 26, 2021. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2551-lab-2/10326-covid19-43.html>
- 44) India Mutation Report. [outbreak.info](https://outbreak.info/location-reports?loc=IND). Accessed 14 May 2021.
- 45) CDC, SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. updated May 17, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>
- 46) 国立感染症研究所, SARS-CoV-2 の変異株 B.1.617 系統の検出について (第 2 報) May 12, 2021. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2551-lab-2/10353-covid19-44.html>
- 47) 東京医科歯科大学, 「インド型 SARS-CoV-2 系統株 (B.1.617 系統) の新たな市中感染事例を確認」. 医科歯科大 新型コロナウイルス全ゲノム解析プロジェクト 第 6 報. May 14, 2021. https://www.tmd.ac.jp/files/topics/54951_ext_04_2.pdf
- 48) Yadav PD, Sapkal GN, Abraham P, Ella R, Deshpande G, Patil DY, Nyayanit DA, Gupta N, Sahay RR, Shete AM, Panda S, Bhargava B, Mohan VK. Neutralization of variant under investigation B.1.617 with sera of BBV152 vaccinees. *Clin Infect Dis*. 2021 May 7:ciab411. doi: 10.1093/cid/ciab411.
- 49) Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: data up to 7 May 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/984274/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_10_England.pdf
- 50) Cherian S, Postdar V, Jadhav S, Yadav P, Gupta N, Das M, Rakshit P, Singh S, Abraham P, Panda S, NIC team. Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *bioRxiv*. 2021.04.22.440932. <https://doi.org/10.1101/2021.04.22.440932>
- 51) Hoffmann M, Winkler HH, Krüger N, Nehlmeier I, Graichen L, Sidarovich A, Moldenhauer AS, Winker MS, Schulz S, Jack HM, Stankov MV, Behrens GM, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 variant B.1.617 is resistant to Bamlanivimab and evades antibodies induced by infection and vaccination. *bioRxiv*. 2021.05.04.442663; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.442663>.
- 52) Edara VV, Lai L, Sahoo MK, Floyd K, Sibai M, Solis D, Flowers MW, Hussaini L, Ciric CR, Bechnack S, Stephens K, Mokhtari EB, Mudvari P, Creanga A, Pegu A, Derrien-Coleman A, Henry AR, Gagne M, Graham BS, Wrarmert J, Douek DC, Boritz E, Pin-

- sky BA, Suthar MS. Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant. *bioRxiv* 2021.05.09.443299. <https://doi.org/10.1101/2021.05.09.443299>
- 53) Ferreira I, Datir R, Kemp S, Papa G, Rakshit P, Singh S, Meng B, Pandey R, Ponnusamy K, Radhakrishnan VS, INSACOG, The CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration, Sato K, James L, Argawal A, Gupta RK. SARS-CoV-2 B.1.617 emergence and sensitivity to vaccine-elicited antibodies. *bioRxiv* 2021.05.08. 443253; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.08.443253>
- 54) 国立感染症研究所, 感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の新規変異株について (第5報). January 25, 2021.
- 55) 武内 寛明, 「英国 SARS-CoV-2 系統株の新たな市中感染事例を確認」—市中流行株の変遷に影響をおよぼす可能性—. January 29, 2021. <http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20210129-1.pdf>.
- 56) 関塚 剛史, et al., 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 ゲノム情報による分子疫学調査 (2021年1月14日現在). 病原微生物検出情報 (IASR), January 29, 2021.
- 57) 武内 寛明, 「免疫逃避型変異 (E484K 変異) を有する海外 (カナダ) 系統株の新たな市中感染事例を確認」. 医科歯科大 新型コロナウイルス全ゲノム解析プロジェクト 第2報. February 18, 2021. <http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20210218-1.pdf>.
- 58) 関塚 剛史, et al., 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 Spike タンパク質 E484K 変異を有する B.1.1.316 系統の国内流入 (2021年2月2日現在). 病原微生物検出情報 (IASR), February 19, 2021.
- 59) 武内 寛明, 「免疫逃避型 (E484K 変異) 変異株を含む多様な市中流行株の感染事例を確認」. 医科歯科大 新型コロナウイルス全ゲノム解析プロジェクト 第4報. April 8, 2021. https://www.tmd.ac.jp/files/topics/54630_ext_04_2.pdf
- 60) Nagano K, Tani-Sassa C, Iwasaki Y, Takatsuki Y, Yuasa S, Takahashi Y, Nakajima J, Sonobe K, Ichimura N, Nukui Y, Takeuchi H, Tanimoto K, Tanaka Y, Kimura A, Tohda S. SARS-CoV-2 R.1 lineage variants prevailed in Tokyo in March 2021. *medRxiv*. 2021.05.11.21257004. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.11.21257004v2>
- 61) 武内 寛明, 「免疫逃避型 (E484K 変異) 系統株と英国型 (N501Y 変異) 系統株の市中感染共存事例を確認」. 医科歯科大 新型コロナウイルス全ゲノム解析プロジェクト 第5報. April 22, 2021. https://www.tmd.ac.jp/files/topics/54774_ext_04_2.pdf

Genomics and epidemiology of SARS-CoV-2 lineage

~ Current update on SARS-CoV-2 Variants of Interest (VOIs)

and Variants of Concern (VOCs) ~

Sayaka SUKEGAWA, Hiroaki TAKEUCHI

Department of Molecular Virology, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a newly emerging human infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). It had been first identified in Wuhan at the end of 2019 and the spread of SARS-CoV-2 variants has become a crucial issue worldwide.

WHO categorized SARS-CoV-2 variants as “Variants of Concern; VOCs” and “Variants of Interest; VOIs” based on transmissibility, disease severity or their susceptibility to vaccines. Especially, the spread of SARS-CoV-2 variant categorized in VOCs, such as B.1.1.7 and B.1.617.2, has been a serious concern worldwide.

In Japan, in addition to the B.1.1.214/B.1.1.284 variants, the B.1.1.7 variant has been rapidly spreading in Osaka and Tokyo. The B.1.617 variant was first identified in April 2021 in a patient who was under domestic quarantine and cases of community-acquired infections of the B.1.617.2 variant were first observed in May 2021.

Amino acid changes in the spike protein, such as the N501Y, E484K or L452R mutations mainly observed in VOCs in addition to the D614G mutation are thought to affect the transmissibility and immune escape of the virus as well as the disease severity and this may be contributory to the rapid spread of SARS-CoV-2 variants.

Now, several SARS-CoV-2 variants with additional mutations are continuously emerging worldwide and the prevailing SARS-CoV-2 variants are rapidly changing.

