

オミクロン株の変異プロセスを数理モデルで評価

新型コロナウイルスのオミクロン株には、ヒトの細胞に結合するスパイクタンパク質と呼ばれる部位に、原株に対して30以上の変異があります。他の変異株の変異は10前後以下であるのに比べて、オミクロン株だけに多くの変異が発生した原因が議論されています。これまで、①モニタリングされていないヒトの集団で変異を繰り返した、②ヒトから動物に感染し、そこで変異を繰り返した後、ヒトに再感染した、③免疫不全の患者の体内で免疫逃避の変異を繰り返した、という3つの仮説が提唱されてきましたが、いずれの仮説も、十分に説明ができない点がありました。

本研究では、オミクロン株のスパイクタンパク質に含まれる同義変異（アミノ酸を変化させない変異）と非同義変異（アミノ酸を変化させる変異）の比率に着目し、変異の平衡を仮定した数理モデルを用いて、オミクロン株に見られる29の非同義変異が生じる間に同義変異が1つ以下しか生じない確率を計算しました。その結果、オミクロン株のスパイクタンパク質に見られる変異の偏りが自然に生じる確率は0.2%となりました。これは、オミクロン株のスパイクタンパク質の変異が、人工的な遺伝子組換えなどの、自然界にない何らかのプロセスを経ている可能性を強く示唆しています。

新型コロナウイルスを人工的に変異させ、その特性を調べる研究は、世界中で盛んに行われていますが、同時に、それらが実験室から流出した場合の影響が危惧されています。ウイルスを人工的に操作する研究の規制と監視の仕組みを構築する必要があると考えられます。

研究代表者

筑波大学システム情報系

掛谷 英紀 准教授

研究の背景

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は一般に、原株、変異株とも天然起源であると考えられてきました。しかしながら、2022年9月に医学雑誌ランセットのCOVID-19委員会が発表した報告書では、原株が研究所起源である可能性も十分あると指摘しています。

原株については、祖先となったウイルスが見つかっておらず、その起源を数理的に調べることは困難です。一方、変異株は、原株とゲノム（遺伝情報）を比較することで、その変異が天然に生じる確率を計算することができます。とりわけオミクロン株は、他の変異株よりも原株に対するスパイクタンパク質部分の変異数が突出して多く、また変異の内容に偏りがあることから、その起源についてさまざまな仮説が提案されてきました。本研究では、オミクロン株について、その変異が自然に生じる確率を数理モデルに基づいて評価しました。

研究内容と成果

ゲノム（遺伝情報）の変異に占める非同義変異（アミノ酸を変化させる変異）と同義変異（アミノ酸を変化させない変異）の比率を評価する指標として dN/dS ^{注1)} が広く使われています。しかし、この指標では、非同義変異と同義変異の発生頻度の偏りの程度を見ることはできません。そこで本研究では、塩基配列における各コドン（遺伝暗号）の数と変異スペクトル ^{注2)} をもとに、変異の偏りが生じる確率を具体的に算出する方法を示すとともに、変異スペクトルが得られない場合の近似式を導出しました。この式をもとにオミクロン株のスパイクタンパク質に見られる非同義変異と同義変異がランダムプロセスで生じる確率を計算したところ、その確率は0.2%であることが分かりました。

実際には、ランダムに発生した変異の中に、自然淘汰により生き残る変異と生き残らない変異が含まれます。非同義変異はアミノ酸を変化させ、その多くは機能を低下させるため生き残る確率は低く、同義変異はアミノ酸および機能を変化させないので生き残る確率が高い傾向にあります。適応が十分進んでいない段階では、アミノ酸を変化させる変異に機能を上昇させ、増殖能力を大幅に向上させるものが複数あるため、 dN/dS が1を上回る場合がありますが、非同義変異の生き残り確率が同義変異の1.5倍というような極端な状況を想定しても、オミクロン株のスパイクタンパク質に見られる偏りが生じる確率は1.9%にとどまると算出されました。

これらの結果は、オミクロン株のスパイクタンパク質の変異が、人工的な組換えを含む、自然界にはない何らかのプロセスを経ている可能性を強く示唆しています（参考図）。オミクロン株が人工的に合成された可能性についてはさまざまな議論がありましたが、その確率を定量的に評価した例は、本研究が世界で初めてです。

今後の展開

数理モデルを用いた解析は、採用したモデルにより結果が大きく左右されることがあります。そこで、オミクロン株の変異に対して4種類の解析を追加で行っており、いずれにおいても自然進化の期待から外れた数値が、統計的有意差をもって得られています。今後、生物学的な側面からの検証も進めるとともに、病原体などを人工的に合成・操作する研究に関して、規制や監視の仕組みの構築に向けた国際的な検討が必要になると考えられます。

参考図

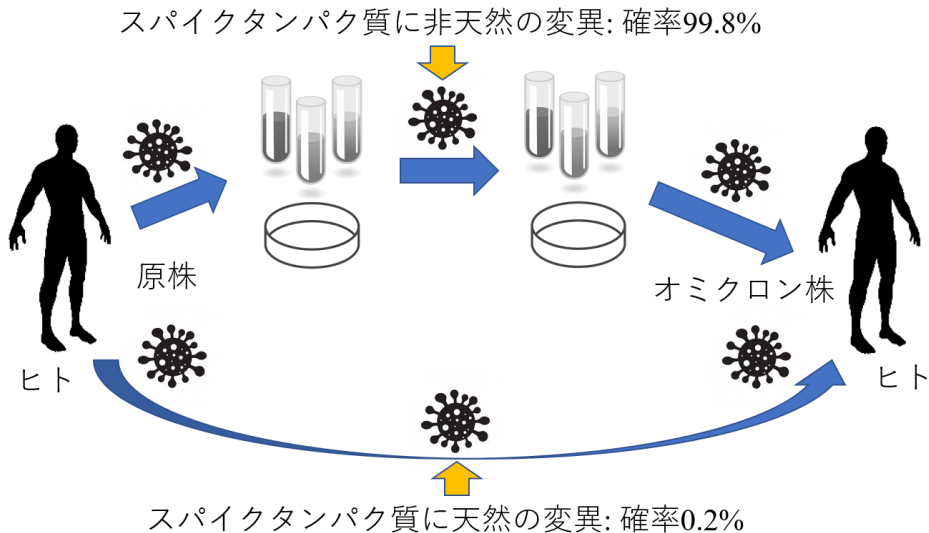


図 オミクロン株の変異プロセスに関する計算の結果。スパイクタンパク質に非同義変異が集中していることから、人工的操作による変異の可能性が考えられる。

用語解説

注1) dN/dS

非同義置換変異率／同義置換変異率の比を表す指標。両者が等確率の場合に1になる。通常は1より小さい値をとるが、強い選択圧が働く場合は1を超えることがある。 K_a/K_s とも表記される。

注2) 変異スペクトル

遺伝子変異において塩基が置換される突然変異は、RNA (DNA) を構成する4種類の塩基から残り3種類の塩基に変異しうるので、全部で12種類ある。その12種類が起きる頻度を並べたものが変異スペクトル。

研究資金

本研究は、筑波大学の運営費交付金を使って実施されました。

掲載論文

【題名】 A probabilistic approach to evaluate the likelihood of artificial genetic modification and its application to SARS-CoV-2 Omicron variant

(人工的遺伝子改変の確率評価手法とその SARS-CoV-2 オミクロン株への応用)

【著者名】 Hideki Kakeya (筑波大学システム情報系) and Yoshihisa Matsumoto (東京工業大学科学技術創成研究院)

【掲載誌】 IPSJ Transactions on Bioinformatics

【掲載日】 2022年11月16日

【DOI】 10.2197/ipsjtbio.15.22

問い合わせ先

【研究に関すること】

掛谷 英紀 (かけや ひでき)

筑波大学システム情報系 准教授

URL: <https://visual-media-lab.github.io/jp/index.html>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp