

れていることから、nsp14 の校正機能が低下した新型コロナウイルスが存在するのではないかと考え、nsp14 変異株を探索しました。

nsp14 の機能に重要なアミノ酸サイトを調べるため、コロナウイルス科に属する 62 種類のコロナウイルスの nsp14 のアミノ酸配列をアライメントし、分子進化解析を行いました。その結果、コロナウイルスの nsp14 は進化的によく保存されており、強い負の自然選択を受けていることが明らかとなりました。次に、新型コロナウイルスの大規模ゲノムデータ解析を実施したところ、懸念すべき変異株（アルファ株、デルタ株、オミクロン株など）の出現前では、92%以上のウイルス株で同じアミノ酸配列の nsp14（野生型 nsp14）を持ち、一方で、コウモリ由来の多様なコロナウイルスにおいても、検出されていない nsp14 のアミノ酸置換をもつものもありました。このようなアミノ酸置換をもつ変異株に着目し、そのゲノム進化速度を解析したところ、nsp14-P203L を持つウイルス株はゲノム進化速度が大きい傾向があることを発見しました。

そこで、nsp14-P203L がウイルス性状に及ぼす影響を調べるために、リバーズジェネティクスを用いて、nsp14-P203L を持つウイルス（変異型 nsp14 ウイルス）または野生型 nsp14 を持つウイルス（野生型 nsp14 ウイルス）を作出しました。作出したウイルスをハムスターに感染させ、肺で増殖したウイルスのゲノム変異を解析したところ、変異型 nsp14 ウイルスは野生型 nsp14 ウイルスよりも多様なゲノム変異が見られることが分かりました。

本研究により、変異型 nsp14（例えば nsp14-P203L など）が新型コロナウイルスのゲノム多様性を増加させることが分かりました。同時に、このような校正機能が低下した変異型 nsp14（例えば nsp14-P203L など）を持つウイルスの出現は稀であることも分かりました。実際に、コウモリ由来の多様なコロナウイルスでも nsp14 は高く保存されているため、nsp14 のゲノム複製エラーを修正する機能は新型コロナウイルスでも重要であると考えています。また、現時点までに nsp14 の変異が要因となって公衆衛生上の影響が懸念される変異株が発生しているということは確認されていません。

本研究により、コロナウイルスの nsp14 が、コロナウイルス特有の大きなゲノムの維持に重要な役割を持つと同時に、nsp14 の機能を維持することは、コロナウイルスの適応と進化に重要であることが明らかになりました。

## ■ 感想（高田光輔）

2023 年 WBC（野球世界一決定戦）で、野球界の二刀流の大谷翔平選手が大活躍されたことを嬉しく思っているのは自分だけではないかと思えます。自分は、渡辺ラボでウイルスの生存戦略や進化を明らかにするため、ウイルス研究の二刀流（今回の研究で言えば、大規模データ解析とウイルス感染実験の二刀流）に挑戦しています。データ解析によって予想されたことが、実験で証明できた時の喜びは何とも表現できないものでした。これからも引き続き何かの二刀流に挑戦していき、一人前のウイルス研究者になれるように、一步一步頑張っていきます。

論文は以下のリンクよりご覧いただけます。

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004223002870>