

2022 年度札幌市における 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 変異株の流行状況

大西麻実 島崎梨絵 尾口裕介
菊地正幸 三上 篤 伊藤 智

1. 緒 言

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は重症呼吸器症候群コロナウイルス 2 (以下、SARS-CoV-2) によって引き起こされる感染症である。SARS-CoV-2 は 2019 年 12 月に中国武漢市で出現して以来、世界中に感染を拡大し、感染・伝播性、病原性、抗原性を変化させながら、現在も蔓延している。SARS-CoV-2 は発生当初の武漢株より進化し、これまで多くの変異株が報告されている¹⁾。2021 年 11 月に南アフリカから報告された B. 1. 1. 529 は、世界保健機関 (以下、WHO) が同年 11 月 26 日に「オミクロン」と命名し、「懸念される変異株 (Variant of Concern: VOC)」に分類された。オミクロン株は従来株に比べ、ワクチンや抗体治療薬のターゲットであるスパイクタンパク質に多数のアミノ酸変異を獲得したことにより、免疫逃避が高くなり、感染・伝播性を増し、急速に世界中に広がった。オミクロン株は札幌市においても猛威を振るい、現在もその亜系統及び組換え体が流行している。一方で、オミクロン株は従来株に比べ重症度の低下が示唆されていること²⁻⁴⁾から、国は 2022 年 9 月 26 日より COVID-19 の全数届出の見直し (患者の発生届出対象を限定) を行い、さらに 2023 年 5 月 8 日より「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の位置づけが「新型インフルエンザ等感染症 (2 類相当)」から「5 類感染症」に移行し、感染対策などが緩和された。

本稿は既報⁵⁾に続き、2022 年度の札幌市における SARS-CoV-2 変異株の流行状況を報告する。

2. 方 法

2-1 検査材料

2022 年 4 月より 2023 年 3 月まで検出された SARS-CoV-2 陽性者の検体 (鼻咽頭・鼻腔ぬぐい液、唾液等) の中から、民間検査会社においてウイルス量が多い検体 (SARS-CoV-2 診断検査のリアルタイム RT-PCR 法により Ct 値が 30 以下) の一部を検査対象とした。また、クラスター対策などの対象となり、保健所より依頼された検体や、重症例、死亡例の検体について実施した。

2-2 検査方法

SARS-CoV-2 の核酸抽出は、QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN 社製) を用いて、メーカーのプロトコールに従い、または自動核酸抽出装置 QIAcube (QIAGEN 社製) を使用して行った。

SARS-CoV-2 のゲノム解析は国立感染症研究所が示す新型コロナウイルスゲノム解析マニュアル⁶⁾に従いライブラリー調製を行った。次世代シーケンサーは iSeq (illumina 社製)、MiSeq (illumina 社製) を用い、国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターが構築したツール「COG-JP」を使用してゲノム解析を実施した。また、Nextclade (<https://clades.nextstrain.org/>) により再解析を実施した。

3. 結果と考察

2022 年度に札幌市で検出された SARS-CoV-2 陽性検体のうち、2,470 検体についてゲノム解析を実施

した。

なお、ゲノム解析は陽性検体のうち一部のみ実施していること、持ち込まれる検体に偏りがある場合があることから、流行状況が正しく反映されていない可能性があり、結果の解釈には注意が必要である。

札幌市におけるSARS-CoV-2の陽性者数を図1に、ゲノム解析を実施した陽性者数の年代及び性別の内訳を表1に、2022年度に札幌市で検出されたSARS-CoV-2変異株の割合を図2に、2022年度に札幌市で検出されたSARS-CoV-2変異株の内訳を表2に示す。

SARS-CoV-2の系統分類命名法はPangolin系統⁷⁾を使用した。系統分類名については、今後新たな変異株の出現等により分類が変更される可能性がある。

2021年に南アフリカで流行していたオミクロン株（VOC、B.1.1.529、BA系統）は2021年末に国内で検出され始め、札幌市においても2022年1月初めにBA.1系統が検出された⁵⁾。BA.1系統は2022年1～3月まで優勢であったが、同年4月にはBA.2系統の割合が増加し、置き換わりが進んだ。BA.2系統はBA.2、BA.2.3系統、BA.2.10系統、BA.2.24及びBA.2.29などが検出され、6月後半にBA.2.12系統が検出され始めた。BA.2系統はさらに分岐し、BA.2.12系統やBA.2.75系統などに多様化した。

南アフリカでは2022年1月にBA.4が、同年2月にBA.5が初めて報告され、感染者が世界的に急増した。図2に示すとおり、札幌市においてもBA.5系統が2022年6月中旬（第24週）に、BA.4系統が6月下旬（第26

週）に初めて確認された。BA.5系統は7月にその割合を急増させ、BA.2系統から置き換わった。これは図1が示すように7月頃よりSARS-CoV-2の陽性者数が増加に転じており、BA.5系統の感染者の急増による流行と推測される。このピークは7月から10月頃まで続き、BA.1系統やBA.2系統の流行時に比べてさらに大きな流行となり、2022年8月19日には陽性者数が3,757人と最高値になった。その後、陽性者数が減少に転じたものの、ピークは下がりきらず、10月後半を境に再び増加に転じた。11月16日には陽性者数が過去最大の4,456人となり、2023年2月頃まで流行が続いた。

2022年7月から10月にかけての流行は図2のとおり、BA.5.2及びBA.5.2から派生したBA.5.2.1が主流になっていた。さらに、BA.5.2.1から派生したBF.5が多く検出され、他にBF.9、BF.21、BA.5.1系統、BA.5.3及びBA.5.3から派生したBA.5.3.1系統が検出された。BF.5は2023年8月21日現在、GISAID登録数87,156のうち日本から47,330と非常に多く登録されており、札幌市においても多数検出された。

2022年10月後半からの流行は引き続きBF.5が主流となり、他にBF.7系統、BF.11などが検出された。また、2022年6月にインドから報告され増加していたBA.2.75の亜系統が2022年第43週に検出され、その割合が徐々に増加した。さらに、2022年9月にナイジェリアから報告され、BA.5.3.1系統から派生したBQ.1が第45週に検出され、その検出割合が増

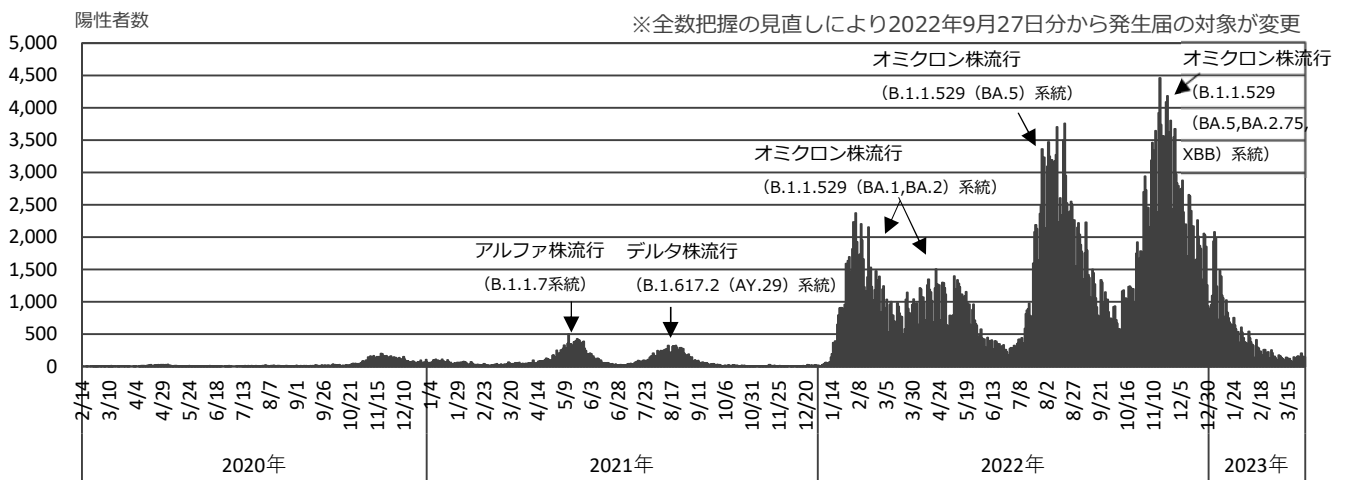


図1 札幌市におけるSARS-CoV-2陽性者数（2020.2.14～2023.3.31）

加した。これらの多様な変異株の出現により、流行が2022年10月後半から翌2023年2月頃まで長期間に及んだものと推測される。

2023年第3週には組換体であるXBFが1検体検出された。XBFはBA.5.2.3とCJ.1(BA.2.75系統)の組換体であり、オーストラリアやデンマークで検出され、2022年3月16日にWHOや欧州疾病予防管理センター(ECDC)により「現在流行中の監視下の変異株(Currently circulating variant under monitoring : VUM)」に分類された。

2022年8月にインドで確認され、米国やシンガポールで感染者数が増加していた組換体のXBB系統が札幌市において2023年第4週に検出され、その割合が増加した。札幌市ではXBB.1.5が2023年第4週から第13週までに16株、XBB.2が第9週に1株、XBB.1が第10週に1株、XBB.1.9及びその亜系統が第9週から第13週に10株、XBB.1.16が第12週に2株検出された。

XBB系統はBJ.1(BA.2.10系統)とBM.1.1.1(BA.2.75.3系統)の組換体であり、WHOは2023年1月にVUMに分類し、3月にはXBB.1.5を「現在流行

表1 2022年度SARS-CoV-2ゲノム解析を実施したSARS-CoV-2陽性者の年代及び性別の内訳

	男性	女性	性別不明	計
100歳以上	1	5		6
90代	25	110		135
80代	77	144		221
70代	124	137		261
60代	87	98		185
50代	120	130		250
40代	157	174		331
30代	187	179		366
20代	143	118		261
10代	119	113	1	233
10歳未満	102	91		193
年齢不詳	13	15		28
計	1,155	1,314	1	2,470

中の注目すべき変異株(Currently circulating variant of interest : VOI)」に分類し、他のXBB系統をVUMsに分類した。XBB.1.5を含むXBB系統は免疫逃避の可能性があり、感染・伝播性を増すことが示唆されているが、他のオミクロン株と比べ重症化リスクが増す傾向はみられていない⁸⁻¹¹⁾。

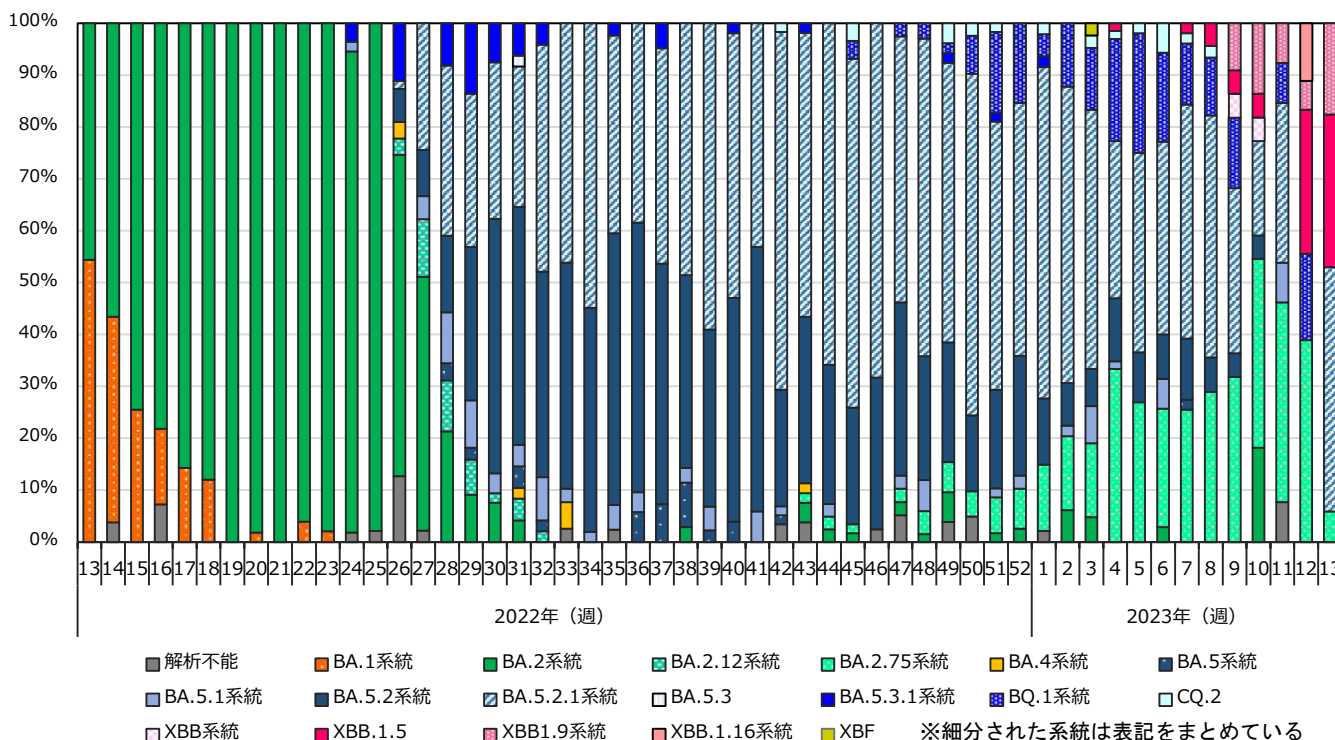


図2 札幌市におけるSARS-CoV-2変異株の割合(2022.4.01~2023.3.31)

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質はウイルスの表面に存在し、スパイクタンパク質にある受容体結合ドメイン (Receptor binding domain : RBD) を介してヒトの細胞表面にあるアンギオテンシン変換酵素 2 (Angiotensin-converting enzyme2 : ACE2) に結合し、ヒト細胞に侵入することが知られている¹²⁻¹⁴⁾。

図3は2022年度に札幌市で多数検出された SARS-CoV-2 株 (一部) のスパイクタンパク質の変異を示す。図3に示すとおり、オミクロン株 (BA 系統) は武漢株、アルファ株、デルタ株に比べスパイクタンパク質に多数の変異が加わったことにより、ACE2 に対する結合親和性が高くなり感染性が増し、免疫逃避を示すことにより伝播性を高めることが示唆されている^{8, 15-16)}。

2022年度に検出された BA. 4 系統及び BA. 5 系統は BA. 2 系統のスパイクタンパク質に類似しているが、H69-V70 の欠失、RBD 領域に L452R、F486V、R493Q の変異が確認された。2022 年 11 月より検出され始めた BA. 2. 75 系統 (BN. 1. 2、BN. 1. 3 系統、CH. 1. 1 系統) は BA. 2 系統から N-terminal domain (以下、NTD) 領域に K147E、W152R、F157L、I210V、G257S、RBD 領域に D339H、G446S、N460K、R493Q など多数の変異が確認された。さらに 2023 年 1 月後半より検出されている XBB 系統は NTD 領域に V83A、H146Q、Q183E、V213E、G252V または D253G など、RBD 領域 R346T、346T、N460K、F486S など多数のアミノ酸変異が確認され、従来のオミクロン株に比べてさらに中和抗体からの免疫逃避が高くなったと示唆されている^{8, 17-18)}。これらのスパイクタンパク質 (特に NTD 及び RBD 領域) の変異が自然感染やワクチン接種者が獲得した免疫から逃避するため、感染者が急増したものと推測され、次々出現する変異株により COVID-19 の流行が繰り返されている。2023 年 8 月現在、XBB 系統は亜系統の出現によりさらに多様化している。

4. 結 語

2022年度は世界的にオミクロン株の亜系統である

BA. 2 系統、BA. 4 系統、BA. 5 系統、XBB 系統が次々に出現し、札幌市においてもこれらの変異株が次々と置き換わり、その出現とともに感染者の増加が見られた。

SARS-CoV-2は2023年8月末現在、XBB系統が主流となり、感染者数を増加させている。現在のところ重症度は従来株に比べ低いとされているが、オミクロン株はその伝播性の強さから従来株に比べ感染者数の大幅な増加に伴い死亡者数が増加すること、医療提供体制への負荷、COVID-19との因果関係は不明であるが循環器系の合併症による死亡者数の増加や、国内では2021年以降超過死亡数増加の報告もあり¹⁹⁻²¹⁾、重症度が低下してもCOVID-19の急増による影響は大きいと考えられる。今後、抗原性が大きく変異した新たな変異株の出現、ワクチンや自然感染による獲得免疫の減弱により流行が繰り返される可能性が示唆されており、特に免疫不全患者や基礎疾患がある方、高齢者などハイリスクの方は注意が必要であり、ゲノム情報の監視が重要である。

今後も新たな変異株の探知、流行状況の把握など発生動向に注視していく必要がある。

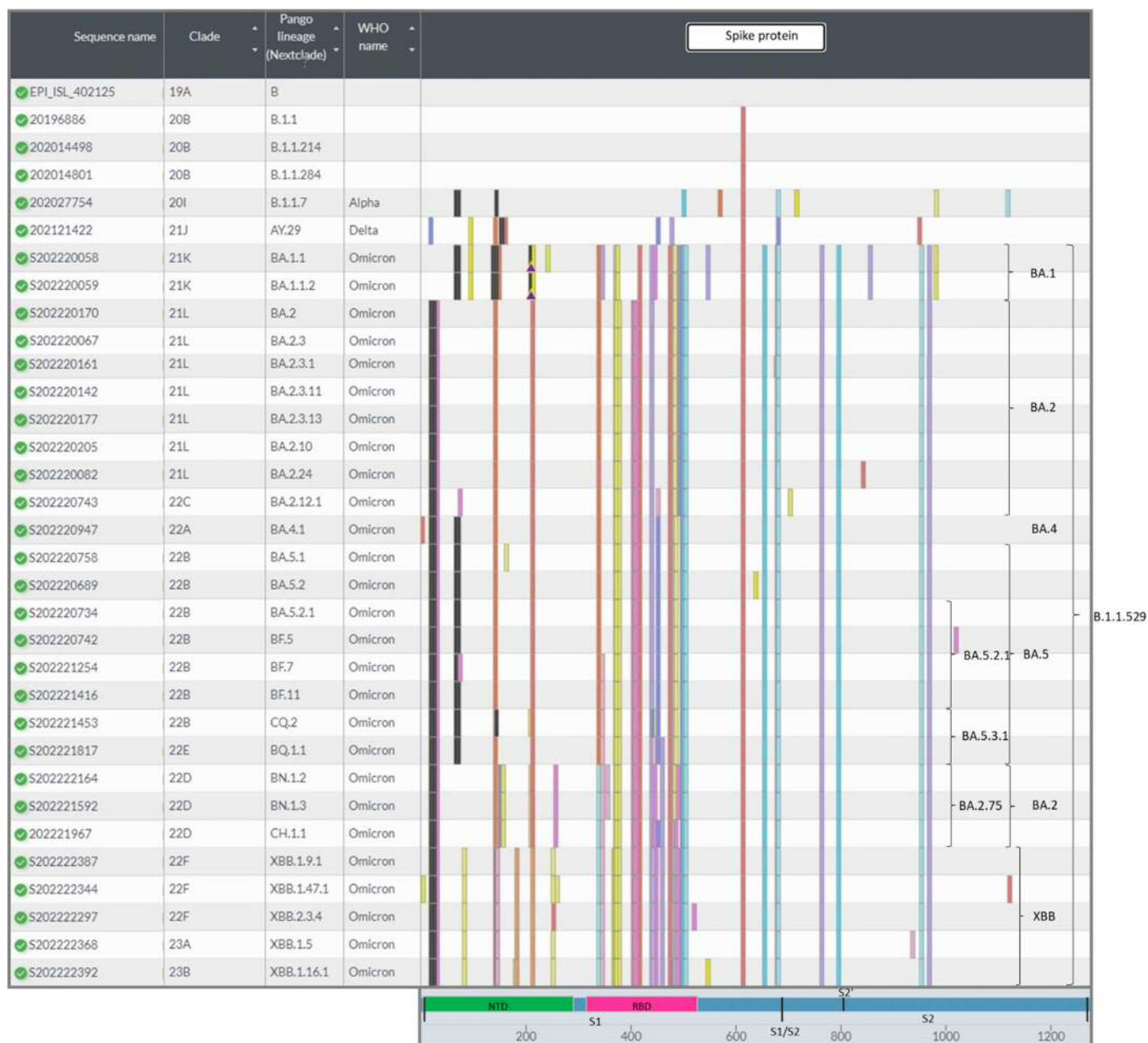
謝辞：ご協力頂きました国立感染症研究所病原体ゲノム解析センター、医療機関及び民間検査会社、保健所を含む医療対策室の皆さまに深謝致します。

5. 文 献

- 1) <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/all-time> (2023年8月21日閲覧)
- 2) 国立感染症研究所：SARS-CoV-2の変異株B. 1. 1. 529系統 (オミクロン株) について (第7報) , <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10945-sars-cov-2-b-1-1-529-7.html> (2023年8月21日閲覧)
- 3) Huiping Shuai, Jasper Fuk-Woo Chan, Bingjie Hu et al : Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529

- Omicron, *Nature*, **603**, 693-699, 2022
- 4) Nicole Wolter, Waasila Jassat, Sibongile Walaza et al : Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa : a data linkage study, *THE LANCET*, **399**, 437-446, 2022
 - 5) 大西麻実, 島崎梨絵, 尾口裕介 他 : 札幌市における新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の変異株の推移, *札幌市衛生研究所年報*, **49**, 47-54, 2022
 - 6) 国立感染症研究所: 新型コロナウイルスゲノム解析マニュアル 2022年2月版
 - 7) <https://www.pango.network/the-pango-nomenclature-system/statement-of-nomenclature-rules/> (2023年8月21日閲覧)
 - 8) Yunlong Cao, Fanchong Jian, Jing Wang, et al : Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution, *Nature*, **614**, 521-529, 2023
 - 9) Rachael Pung, Xin Peng Kong, Lin Cui et al : Severity of SARS-CoV-2 Omicron XBB subvariants in Singapore , *THE LANCET Regional Health Western Pacific*, **37**, 2023
 - 10) World Health Organization : XBB.1.5 Updated Risk Assessment, 20 June 2023
 - 11) World Health Organization : XBB.1.16 Updated Risk Assessment, 05 June 2023
 - 12) Peng Zhou, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang et al : A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, *Nature*, **579**, 270-273, 2020
 - 13) Markus Hoffmann, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder et al : SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor, *Cell*, **181**(2), 271-280, 2020
 - 14) William T. Harvey, Alessandro M. Carabelli, Ben Jackson et al : SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape, *Nature Reviews Microbiology*, **9**, 409-424, 2021
 - 15) Bo Meng, Adam Abdullahi, Isabella A.T.M. Ferreira et al : Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity, *Nature*, **603**, 706-714, 2022
 - 16) Delphine Planas, Nell Saunders, Piet Maes et al : Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization, *Nature* , **602**, 671-675, 2022
 - 17) Qian Wang, Sho Iketani, Zhiteng Li et al : Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants, *Cell*, 2022
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.018> (2023年8月21日閲覧)
 - 18) Chaitanya Kurhade, Jing Zou, Hongjie Xia et al : Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1 and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5 bivalent booster, *Nature Medicine*, **29**, 344-347, 2023
 - 19) 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザーレポート: 新型コロナウイルス感染症の特徴と中・長期的リスクの考え方, 資料3-11-①, ②, 第110回 (令和4年12月14日), <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001024262.pdf>, <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001024263.pdf> (2023年8月21日閲覧)
 - 20) 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザーレポート: オミクロン株による第8波における死亡者数の増加に関する考察, 資料3-8, 第117回 (令和5年2月22日), <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001062650.pdf> (2023年8月21日閲覧)
 - 21) Yan Xie, Evan Xu, Benjamin Bowe, Ziyad Al-

Aly : Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19, Nature Medicine, 28, 583-590, 2022



※Nextclade (<https://clades.nextstrain.org/>)にて作成

※EPI_ISL_402125は参照株(武漢)

※参照株からのスパイクタンパク質のアミノ変異(棒線)・欠失(黒棒線)・挿入(▲)の変異箇所

図3 SARS-CoV-2変異株(札幌株一部)のスパイクタンパク質の変異箇所

表2 2022年度札幌市で検出された SARS-CoV-2 変異株①

B.1.1.529	BA.1	BA.1.1				16
			BA.1.1.1	BC.1		11
			BA.1.1.2			54
		BA.1.15				3
		BA.1.19				1
	BA.2					65
		BA.2.2				2
		BA.2.3				63
			BA.2.3.1			46
			BA.2.3.2	BS.1	BS.1.1	1
			BA.2.3.7			2
			BA.2.3.11			100
			BA.2.3.13			104
			BA.2.3.18			2
			BA.2.3.20			13
				CM.8	CM.8.1	3
				CM.12		4
		BA.2.10				45
			BA.2.10.1			1
			BA.2.10.2			12
		BA.2.12	BA.2.12.1			19
			BA.2.12.2			1
		BA.2.13	BA.2.13.1			1
		BA.2.18				5
		BA.2.24				149
		BA.2.29				44
		BA.2.38				1
		BA.2.56				1
		BA.2.61				1
		BA.2.65				3
		BA.2.75	BA.2.75.1	BL.1		1
			BA.2.75.3	BM.4.1.1	CH.1 CH.1.1	5
			BA.2.75.4			1
				BR.2		2
					BR.2.1	3
			BA.2.75.5	BN.1		1
					BN.1.1 BN.1.1.1	4
					BN.1.2	51
					BN.1.3	67
					BN.1.3.2	1
		BA.2.85				1
	BA.4	BA.4.1				5
		BA.4.6				1
	BA.5					3
		BA.5.1				35
			BA.5.1.2			3
			BA.5.1.5			1
			BA.5.1.10			1
			BA.5.1.16			6
			BA.5.1.21	BT.1		1
			BA.5.1.22			1
			BA.5.1.30			2
		BA.5.5				5
			BA.5.5.1			10
		BA.5.6	BA.5.6.2			1
		BA.5.10	BA.5.10.1	DF.1	DF.1.1	1
XBB.1						1
		XBB.1.5				16
		XBB.1.9				1
			XBB.1.9.1			9
		XBB.1.16				2
XBB.2						1
XBF						1
解析不能						32

表 2 2022 年度札幌市で検出された SARS-CoV-2 変異株②

B.1.1.529	BA.5	BA.5.2		311
		BA.5.2.1		206
		BF.1		1
		BF.2		1
		BF.4		1
		BF.5		342
		BF.5.1		2
		BF.7		27
		BF.7.4		2
		BF.7.4.1		22
		BF.7.5		4
		BF.7.6		1
		BF.7.14		1
		BF.7.15		34
		BF.9		23
		BF.11		91
		BF.12		2
		BF.21		39
		BF.22		4
		BF.24		2
		BF.25		5
		BF.26		1
		BF.27		1
		BA.5.2.3		23
		BA.5.2.6		34
		BA.5.2.9		2
		BA.5.2.12		38
	CR.1	CR.1.1		1
		BA.5.2.19		1
		BA.5.2.20		10
		BA.5.2.21		1
		BA.5.2.22		1
		BA.5.2.24	CK.1	1
			CK.2 CK.2.1	3
		BA.5.2.26		7
		BA.5.2.27		1
		BA.5.2.28		6
		BA.5.2.35		6
		BA.5.2.43		6
		BA.5.2.48		1
		BA.5.2.55		14
	BA.5.3			1
		BA.5.3.1		14
		BE.1		2
		BE.1.1		18
		BE.1.1.1	BQ.1	2
			BQ.1.1	38
			BQ.1.1.3	3
			BQ.1.1.4	2
			BQ.1.1.13	2
			BQ.1.1.18	14
			BQ.1.1.22	2
			BQ.1.1.26	1
			BQ.1.1.31	1
			BQ.1.2	4
			BQ.1.11	1
			BQ.1.13 BQ.1.13.1	1
			BQ.1.14	1
			BQ.1.24	1
			BQ.1.25	13
		BE.1.1.2		1
		BE.4		1
		BE.4.1		1
		BE.4.1.1	CQ.2	15