

---

# 東京都微生物検査情報

## MONTHLY MICROBIOLOGICAL TESTS REPORT, TOKYO

---

第45巻 第2号  
2024年2月号  
月 報



東京都健康安全研究センター

<https://idsc.tmiph.metro.tokyo.lg.jp/>

---

ISSN 1883-2636

## SARS-CoV-2 の薬剤耐性変異と EG.5.1 系統 M49L 変異株の分子系統樹解析

### 1. はじめに

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は、主にスパイクタンパク質の遺伝子変異を繰り返すことで、様々な変異株が発生してきた。現在、厚生労働省の承認を受けている SARS-CoV-2 に対する治療薬には、中和抗体薬、抗ウイルス薬等がある。このうち、中和抗体薬はウイルス表面にあるスパイクタンパク質上の受容体結合部位に結合して細胞への侵入を防ぐことでウイルス感染を抑制し、抗ウイルス薬はウイルスの増殖過程における特定の段階を阻害する。ウイルス表面のスパイクタンパク質を標的とする中和抗体薬は、スパイクタンパク質の変異により効果が減弱し、特にオミクロン株に対して中和抗体薬の活性が低下する可能性がある。一方、抗ウイルス薬はスパイクタンパク質の変異は関係ないとされており、抗ウイルス薬の使用が可能であれば、それを検討することが望ましいとされている<sup>1)</sup>。

現在日本で承認されている SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス薬は 4 剤ある。そのうち、ニルマトレルビル・リトナビル及びエンシトレルビルは 3-キモトリプシン様プロテアーゼ (3-chymotrypsin like protease: 以下、3CLpro) 阻害薬に分類され、ウイルスタンパク質の複製に重要な酵素を阻害し、ウイルス増殖を抑制する。モルヌピラビル及びレムデシビルは RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RNA-dependent RNA polymerase: 以下、RdRp) 阻害薬に分類され、ウイルスゲノムの複製に必要な酵素を阻害し、抗ウイルス活性を示す。

SARS-CoV-2 に対する治療薬は重症患者や重症化リスクのある患者の治療に用いられる一方で、その使用により治療薬の作用を逃避する変異ウイルスの出現が懸念されている。薬剤耐性ウイルスの出現は、その感染症の予防や治療が困難になる可能性があり、薬剤耐性変異を持つウイルスの感染状況を把握することは公衆衛生上重要である。

### 2. 薬剤耐性変異検出状況 (2023 年 9 月から 11 月)

SARS-CoV-2 における特有のアミノ酸変異が治

療薬に対して耐性を示すことは、現時点では確認されていないが、治療薬の効果に影響を及ぼす可能性のあるアミノ酸変異は多数報告されている<sup>2,3)</sup>。2024 年 1 月現在、Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database<sup>2)</sup> (以下、Stanford データベース) には、3CLpro 阻害薬、RdRp 阻害薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸変異はそれぞれ 69 ヶ所、19 ヶ所登録されている。また、国立感染症研究所の報告<sup>3)</sup>では、抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼし得るアミノ酸変異は、3CLpro 阻害薬のニルマトレルビル、エンシトレルビルに対してそれぞれ 29 ヶ所、10 ヶ所、RdRp 阻害薬のレムデシビルに対して 9 ヶ所報告されており、モルヌピラビルに対するアミノ酸変異の報告はない。

Stanford データベース内の抗ウイルス薬に影響を及ぼし得るアミノ酸変異のうち、2023 年 9 月から 11 月までの期間に Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data (GISAID) に登録された国内株の中で、株数の多かったものは順に nsp5 領域の M49L 変異が 97 件、nsp12 領域の A526V 変異が 8 件、nsp5 領域の G15S 変異が 5 件であった。また東京都登録株では、nsp5 領域の M49L 変異が 4 件、nsp5 領域の L50F 変異が 1 件検出された。最も株数の多かった M49L 変異は、3CLpro をコードする nsp5 領域の 49 番目のアミノ酸がメチオニン (M) からロイシン (L) に変異したものである。最近の報告では、M49 が変異した場合、3CLpro 阻害薬であるニルマトレルビル・リトナビルの効果が低下することが示唆されている<sup>4)</sup>。また同期間において GISAID に登録された M49L 変異を有する全ての株の約 90% を国内株が占めていた。

### 3. EG.5.1 系統株の分子系統樹解析

2023 年 9 月から 11 月までの期間に GISAID に登録された M49L 変異を有する国内株は、多い順に EG.5.1 系統、HF.1 系統、FL 系統と続き、最も多かった EG.5.1 系統は全体の 50% 以上を占めていた。最新のゲノムデータを解析し、SARS-

CoV-2の変異株を調べることを目的としたサイトである covSPECTRUM によると、EG.5.1 系統株は同期間に国内で登録されたゲノムデータの約半数であった。検体採取日 2023 年 9 月 1 日から 11 月 30 日までの期間に GISAID に登録された国内株の全ゲノム配列データを用いて、M49L 変異を有する EG.5.1 系統株のうち東京都登録株 4 株を含む計 13 株について、近隣接合法により系統樹を作成した。系統樹解析の結果、M49L 変異を有する株は EG.5.1.1 系統内のクラスター (①) 及び EG.5.1 系統内のクラスター (②) を形成した (図)。今回解析した株については、薬剤投与歴に関する情報がないため、この変異が薬剤投与によって獲得されたものかは不明である。系統樹解析の結果、M49L 変異を有する株が各系統内でクラスターを形成したが、クラスターを形成する株の検体採取月及び採取地域を見てみると、それぞれ異なっており、クラスターを形成する株間の疫学的関連性は低いと考えられた。おそらく、ウイルス自体が感染の過程で M49L 変異を獲得し、伝播した可能性が推定された。

#### 4. M49L 変異との重複アミノ酸変異

3CLpro 阻害薬の効果に影響を及ぼし得るアミノ酸変異は前述の M49L 変異以外にも、E166A 変異等、多数報告されている。最近の研究では、3CLpro 阻害薬であるエンシトレルビル投与下において、M49L と E166A の 2 つのアミノ酸変異を有するウイルスは増殖を抑制されず、治療効果が低下する可能性があることが報告されている<sup>5)</sup>。このように 1 つのアミノ酸変異では治療薬の効果に影響を及ぼさない場合でも、複数のアミノ酸変異を有することにより薬剤耐性に寄与する可能性がある。M49L 変異を有する東京都登録株 4 株について、Stanford データベースに登録されている抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼし得るアミノ酸

変異 88 ヶ所の有無を検索したが、いずれも M49L 変異のみを有しており、E166A 変異を含め、アミノ酸変異を複数保有するものはなかった。

#### 5. おわりに

SARS-CoV-2 は遺伝子変異を繰り返すことで変異株が出現する。薬剤に起因する薬剤耐性ウイルスの出現は、治療の難渋や感染拡大のきっかけとなり得るため、引き続き、アミノ酸変異の検出状況等の薬剤耐性変異の動向を注意深く監視する必要があると考える。

文献

- 1) 日本感染症学会：COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 15.1 版  
[https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_drug\\_230217.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_230217.pdf)
- 2) Stanford University: <https://covdb.stanford.edu/>
- 3) 国立感染症研究所：新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対する治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるウイルスゲノム変異によるアミノ酸置換について (第 4 版)  
[https://www.niid.go.jp/niid/images/flu/flu2/mutation/20230623\\_SARS-CoV-2\\_mutation\\_4.pdf](https://www.niid.go.jp/niid/images/flu/flu2/mutation/20230623_SARS-CoV-2_mutation_4.pdf)
- 4) Sjaarda CP, *et al.*: Prevalence of Low-Frequency, Antiviral Resistance Variants in SARS-CoV-2 Isolates in Ontario, Canada, 2020-2023. *JAMA Netw. Open.* **6**, e2324963 (2023).
- 5) Kiso M, *et al.*: In vitro and in vivo characterization of SARS-CoV-2 resistance to ensitrelvir. *Nat. Commun.* **14**, 4231 (2023).

(ウイルス研究科 小泉 美優)

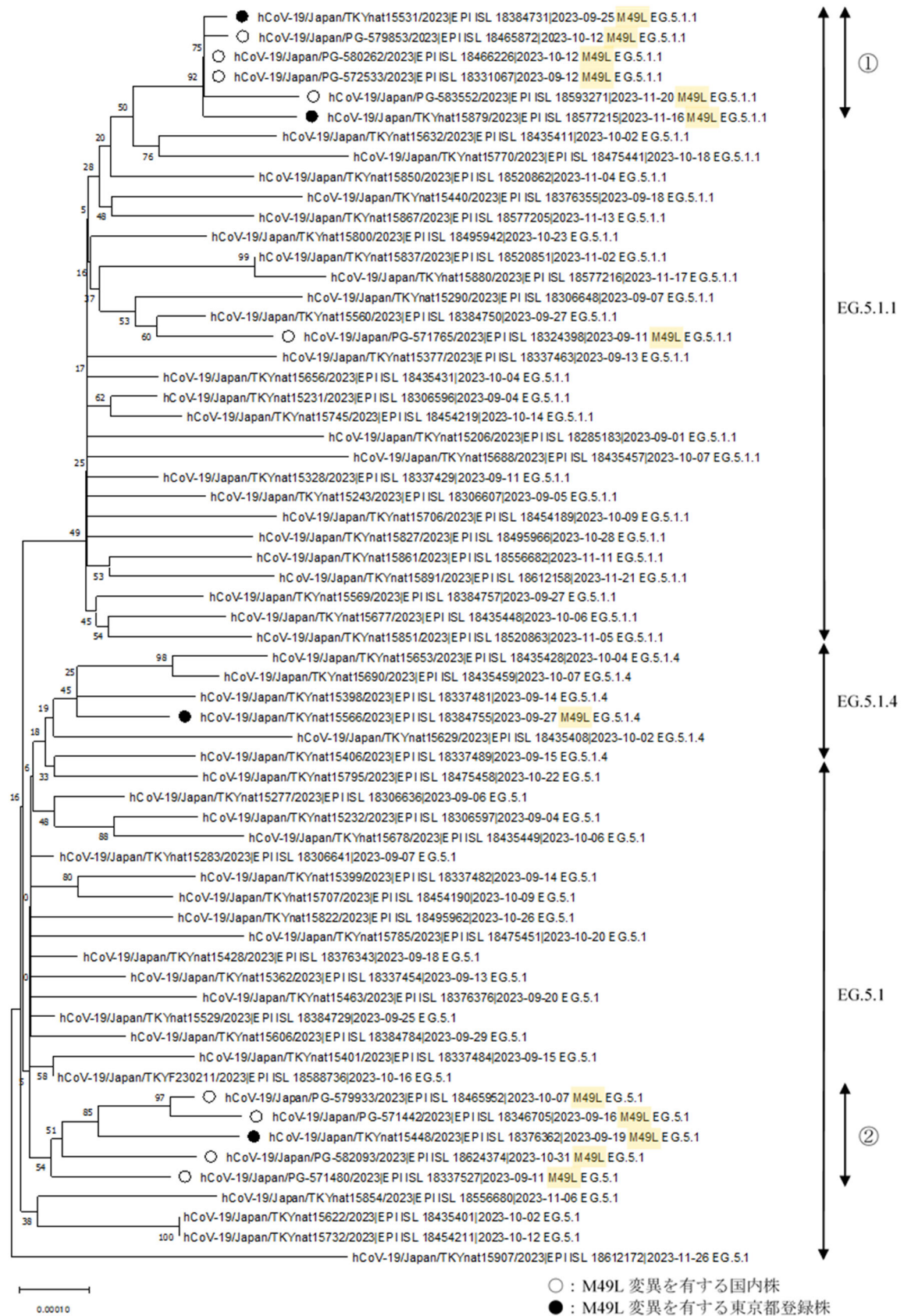


図. 日本国内で検出されたオミクロン株 EG.5.1 系統株の系統樹  
(検体採取期間: 2023 年 9 月 1 日~11 月 30 日)

表1 病原体搬入・検出状況(4種等)\*

2024年2月分

機関名		コレラ菌	赤痢菌	チフス菌	パラチフス A菌	腸管出血性 大腸菌	結核菌
区	千代田区						
	中央区						
	港区						1
	新宿区						4
	文京区					1	
	台東区						1
	墨田区						3
	江東区						
	品川区						
	目黒区						1
	大田区					1	4
	世田谷区						1
	渋谷区					2	2
	中野区						
	杉並区						
	豊島区						
	北区					2	
	荒川区						
	板橋区					1	3
	練馬区						1
足立区							
葛飾区						1	
江戸川区							
市	町田市						
	八王子市						1
小 計						7	23
都	西多摩		1			1	1
	多摩立川					1	1
	南多摩						
	多摩府中						2
	多摩小平						1
	島しょ						
小 計			1			2	5
合 計			1			9	28
健康安全研究センター 検出分			3			1	

※2016年4月より、各保健所から搬入された検体を集計することとした

表2 検体搬入状況(全数把握対象疾患-五類)\*

2024年2月分

	検体数	2024年累計
侵襲性インフルエンザ菌感染症(菌)	1	6
侵襲性髄膜炎菌感染症(菌)		
侵襲性肺炎球菌感染症(菌)	7	16
カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症(菌)**	11	20
播種性クリプトコックス症(菌)	1	6
合計	20	48

\*2016年4月(第37巻・第4号)から追加 \*\*2023年5月本庁通知による名称変更

表3 病原微生物検出状況(食中毒関連)

2024年2月分

	菌種名	検体数	2024年累計
細菌	大腸菌		
	毒素原性		
	組織侵入性		
	病原血清型		
	腸管出血性		
	その他・不明		
	サルモネラ		
	O4	1	5
	O7		
	O8		
	O9		
	その他		
	不明		
	腸炎ビブリオ		
	その他のビブリオ		
	エロモナス		
	ブレジオモナス・シゲロイデス		
	カンピロバクター	9	15
	黄色ブドウ球菌		
	F型ウエルシュ菌		21
ボツリヌス菌			
F型ボツリヌス毒素産生 クロストリジウム・バラティイ			
リステリア・モノサイトゲネス			
セレウス菌		1	
ウイルス	ノロウイルス(G I)	87	104
	ノロウイルス(G II)	203	492
	ノロウイルス(G I,G II)	7	12
	ロタウイルス		
	サポウイルス		
寄生虫	アニサキス	1	4
	クドア		
合計		308	654

**表4 HIV 検査数及び陽性数**

2024年2月分

	男性		女性		性別不明		合計	
	検査数	陽性数	検査数	陽性数	検査数	陽性数	検査数	陽性数
東京都新宿東口検査・相談室※	707	4	190	0	0	0	897	4
保健所等	171	1	61	0	1	0	233	1
合計	878	5	251	0	1	0	1,130	5
2024年累計	1,788	9	508	0	3	0	2,299	9

※2021年3月より名称変更

**表5 性感染症検査数及び陽性数**

2024年2月分

	梅毒検査		クラミジア遺伝子検査		淋菌遺伝子検査	
	検査数	陽性	検査数	陽性	検査数	陽性
東京都新宿東口検査・相談室※	908	97	0	0	0	0
保健所等	182	11	168	7	75	0
合計	1,090	108	168	7	75	0
2024年累計	2,164	210	337	14	151	1

※2021年3月より名称変更

**表6 定点把握疾患別病原体分離状況（ウイルス）**

2023/2024 過去3か月

定点種別	対象疾患名	検出病原体	12月	1月	2月	合計
小児科	咽頭結膜熱	アデノウイルス	4	1		5
インフルエンザ	インフルエンザ及びインフルエンザ様疾患 (ILI)	インフルエンザウイルスAH1pdm09	19	10	3	32
		インフルエンザウイルスAH3	41	21	6	68
		インフルエンザウイルスB型Victoria系統	2	16	51	69
眼科	流行性角結膜炎	アデノウイルス	2			2

◆東京都微生物検査情報◆

2024年3月29日

編集・発行

東京都健康安全研究センター

〒169-0073

東京都新宿区百人町 3-24-1

TEL:03-3363-3213

FAX:03-5332-7365

S1153803@section.metro.tokyo.jp

<https://idsc.tmiph.metro.tokyo.lg.jp/>

(2023年7月1日よりURLを変更しました)