

ノート

## SARS-CoV-2 (オミクロン株 : BA.2, BA.5, XBB 系統) のゲノム 分子疫学解析 (2022 年 11 月 ~ 2023 年 10 月) -三重県-

An epidemiological study of the SARS-CoV-2 (Omicron variant: BA.2, BA.5, XBB lineage) genome (November 2022 - October 2023) -Mie Prefecture, Japan-

矢野拓弥, 川合秀弘, 下尾貴宏

Takuya YANO, Hidehiro KAWAI and Takahiro SHIMOO

国内第 8 波および第 9 波の流行に関与した Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) の変異株であるオミクロン株におけるゲノム系統分類を実施した。

調査期間中における本株のゲノム系統分類の内訳は BA.2 系統 (42 件), BA.5 系統 (544 件), 組換え体の XBB 系統 (236 件) および recombinant (6 件) であった。第 8 波の流行に関与したオミクロン株は, BA.5 系統が主流であったものの BA.2 系統も僅かであるが検出され, その多くが派生株の BN.1 系統が大半を占めていた。一方で 2023 年 10 月には BA.2 系統の新たな変異株である BA.2.86.1 系統が検出された。BA.5 系統は, BA.5.1 系統や BA.5.2 系統から派生した亜系統の BF.5 系統と BA.5.3 系統の派生株である BQ.1.1 系統が多くを占めていた。

第 9 波は組換え体である XBB 系統が主流となったが, 本県では 2022 年 11 月に初めて検出され, 2023 年 5 月以降に増加傾向がみられた。XBB.1.9.1 系統や XBB.1.9.2 系統から派生した EG.5.1 あるいは XBB.1.16 系統の亜系統である HF.1 系統の検出率が高く, 複数の亜系統が流行に関与していた。

キーワード : 新型コロナウイルス, COVID-19, SARS-CoV-2, ゲノム解析, オミクロン株, 組換え体

### はじめに

2019 年 12 月に中国 (武漢市) で発生した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の原因ウイルスである Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) は, 2020 年 1 月以降, 我が国へウイルスが流入し感染拡大<sup>1-3)</sup>に至った。本県においては同年 1 月下旬に県内で初めて SARS-CoV-2 陽性者が確認され<sup>4)</sup>, その後, 世界的な流行<sup>5-7)</sup>となり現在に至っている。

国内において, COVID-19 は 2020 年 2 月 1 日より感染症法の指定感染症に分類された<sup>8)</sup>。国内では状況に応じ, 様々な感染拡大防止措置がなされるなかで, 2022 年 9 月には全国における COVID-19 の全数届出が見直された<sup>9)</sup>。さらに, 2023 年 5 月 8 日に感染症法上の位置付けが, 2 類感染症相当から 5 類感染症へ変更され, 現在は全国約 5,000 カ所のインフルエンザ/COVID-19 定点病院において, その発生状況が監視されている<sup>10)</sup>。また, これまでに

SARS-CoV-2 の動向監視と並行して実施されてきたゲノムサーベイランスにおいては, 公衆衛生上のリスク把握として変異株の早期察知や亜系統の動向が把握され, 感染拡大抑制対策や移動制限の緩和等の指標として活用されてきた。

現在の SARS-CoV-2 の流行は変異株であるオミクロン株 (B.1.1.529 系統) が 2021 年 11 月に南アフリカから報告<sup>11,12)</sup>され, 本県においても 2021 年 12 月末以降, ウイルス変異を遂げながら, 現在までに種々の亜系統<sup>13)</sup>や組換え体等<sup>10)</sup>を生じ, 2023 年末現在においても世界各地で, 持続的な COVID-19 の流行が形成されている。

そこで 2022 年 11 月 ~ 2023 年 10 月 (第 8 波および第 9 波) に当所で検出された SARS-CoV-2 (オミクロン株) について, Next Generation Sequencer (NGS) を用いてゲノム系統解析を実施した。本株のゲノム系統別の動向監視調査結果に基づき, 新たな変異株やそのアミノ酸変異状況について以下に報告する。

## 対象と方法

### 1. 調査対象

2022年11月～2023年10月に新型コロナウイルス行政検査において、SARS-CoV-2陽性となった患者検体（鼻咽頭拭い液、唾液等）および2023年5月以降は、SARS-CoV-2ゲノムサーベイランスで収集した患者検体を用いてゲノム解析を実施し、良好な解析結果の得られた828件を調査対象とした。

第8波および第9波の流行に該当する検体採取月別の解析数の内訳は、2022年11月198件、12月172件、2023年1月122件、2月64件、3月22件、4月2件、5月20件、6月36件、7月49件、8月100件、9月37件、10月6件である。

なお、SARS-CoV-2陽性者の検体は、COVID-19に対する積極的疫学調査実施要領に基づき採取され、その患者情報の使用にあたっては、倫理的配慮として、個人情報保護などに留意し実施した。

### 2. SARS-CoV-2の全長塩基配列解析

SARS-CoV-2陽性者の臨床検体からのウイルスRNA抽出には、QIAamp Viral RNA mini Kit (QIAGEN) およびMagMAX™ Viral/Pathogen II (MVP II) Nucleic Acid Isolation Kit (Thermo Fisher Scientific) を用いた。

SARS-CoV-2のゲノム解析には、糸川らの新型コロナウイルスのゲノム解析プロトコル<sup>14)</sup>に従い、NGSライブラリー調製を実施した。得られた全長

表1 採取年月別のSARS-CoV-2(オミクロン株)系統分類

採取年月	SARS-CoV-2(オミクロン株系統)							計
	BA.2	BA.5	XBB	recombinant				
				XBC	XBE	XBJ	XBL	
2022年11月	1	193	1	2	1			198
12月	3	167	2					172
2023年1月	15	106				1		122
2月	7	56		1				64
3月	1	15	6					22
4月		2						2
5月	5	3	12					20
6月	1	2	32				1	36
7月	1		48					49
8月	5		95					100
9月	1		36					37
10月	2		4					6
計	42	544	236	3	1	1	1	828

塩基配列を用いて、本ウイルスの系統分類およびハプロタイプ・ネットワーク図の作成を実施し、遺伝子情報の共通性について解析した。

## 結果

### 1. SARS-CoV-2系統別検出数

SARS-CoV-2陽性者828件のゲノム解析結果を示した(表1)。オミクロン株のゲノム系統分類の内訳数はBA.2系統(42件)、BA.5系統(544件)、組換え体のXBB系統(236件)およびrecombinant(6件)であった。

### 2. 検体採取月別のSARS-CoV-2系統別検出状況

検体採取月別のゲノム系統分類を表1に示した。2022年11月から2023年1月はBA.5系統が多数であった。2023年2月～4月においてもBA.5系統の検出が主流であったが、以降、同年5月～10月はXBB

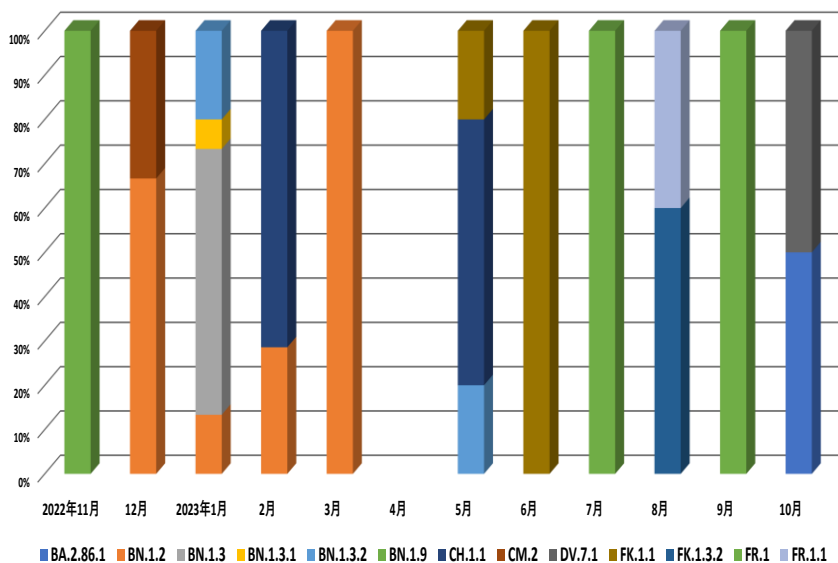


図1 SARS-CoV-2(オミクロン株:BA.2亜系統) 月別検出状況

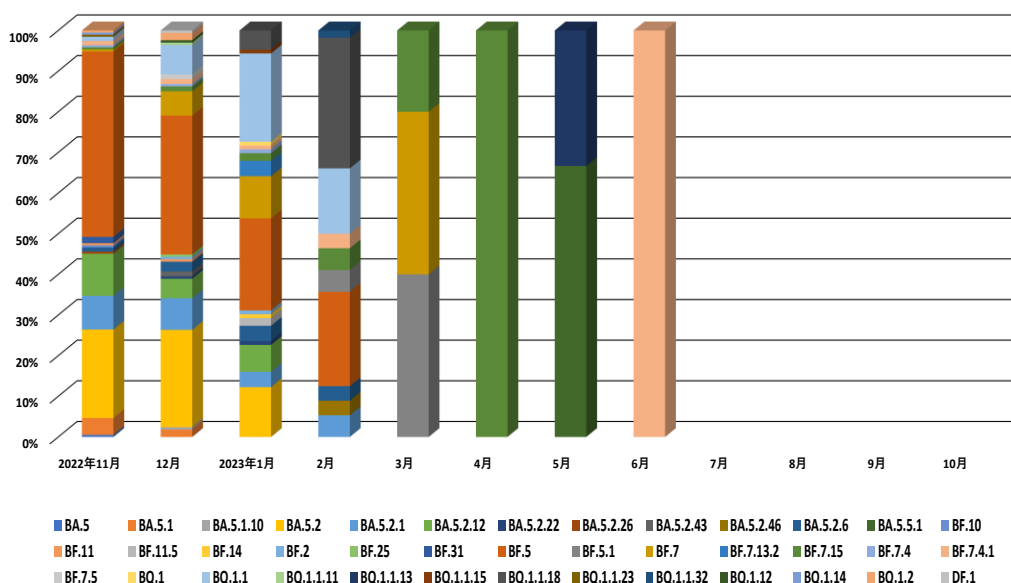


図2 SARS-CoV-2(オミクロン株:BA.5亜系統) 月別検出状況

系統が増加していた。

### 3. 系統別の採取月別ゲノム亜系統検出割合

SARS-CoV-2陽性者について、検体採取月別のゲノム亜系統検出割合を以下に示す(表1, 図1~3)。

#### 3.1 オミクロン株 (BA.2亜系統)

オミクロン株 (BA.2系統) は調査期間中に42件検出された(表1)。BA.2系統の検体採取月別の亜系統割合(図1)は、2022年11月~2023年3月にBA.2系統が27件検出された。そのうちBA.2.75.5系統の亜系統であるBN.1系統 (BN.1.2, BN.1.3, BN.1.3.1, BN.1.3.2, BN.1.9) が、21件 (77.8%) 検出された。

2023年1月にはBN.1系統が15件検出され、その亜系統の検出はBN.1.2 (13.3%), BN.1.3 (60%), BN.1.3.1 (6.7%) およびBN.1.3.2 (20%) であった。一方で2023年2月には、BA.2.75.3系統の亜系統であるCH1.1系統が最も多く5件 (71.4%) 検出された。その後、2023年3月以降はBA.2亜系統は減少したものの、同年5月に5件検出され、CH.1.1 (60%), BN.1.3.2 (20%) およびFK.1.1 (20%), であった。また、同年8月にはFK.1.3.2 (60%) とFR.1.1 (40%) が計5件検出された。さらに2023年10月には、本県での解析数は少ないが新たな変異系統であるBA.2.86.1系統が1件 (50%) 検出された。

#### 3.2 オミクロン株 (BA.5亜系統)

オミクロン株 (BA.5系統) は調査期間中に544件検出され、その多くが2022年11月~2023年3月に検出されていた(表1)。

2022年11月に検出された主なBA.5亜系統(図2)は、BA.5.2系統の派生であるBF.5 (45.6%) とBA.5.2 (21.8%) およびBA.5.2.12 (10.4%) の検出が多く、12月においてもBF.5 (34.1%) とBA.5.2 (24%) が主流であった。

2023年1月はBF.5 (22.6%) とBA.5.3系統の亜系統であるBQ1.1 (21.7%) が増加していた。他の系統はBA.5.2 (12.3%) およびBF.7 (10.4%) 等で同年2月にはBQ1.1.18 (32.1%) が増加し、前月に引き続きBF.5 (23.2%), BQ1.1 (16.1%) が多く検出された。

2023年3月の検出数は少ないがBF.7 (40%) とBF.5.1 (40%) が同数で、他はBF.7.15 (20%) が検出された。

#### 3.3 オミクロン株 (XBB系統およびrecombinant)

XBB系統とrecombinantは調査期間中に242件(内訳: XBB系統236件, recombinant 6件)検出された(表1)。このうちXBB系統は2023年5月~10月に227件検出された(表1)。

XBB系統およびrecombinantの検体採取月別の系統割合(図3)は、2023年5月はXBB.1.9.1 (25%), FL.4 (16.7%) およびXBB.1.16 (16.7%) 等であったが、同年6月には大半がXBB.1.9.2の亜系統のEG.5.1 (51.5%) となり、他はXBB.1.5 (12.1%) およびXBB.1.16 (9.1%) 等であった。2023年7月はXBB.1.9.1 (25%), EG.5.1 (16.7%), XBB.1.16 (14.6%) およびXBB.1.22.1 (12.5%) 等であった。

2023年8月はEG.5.1 (21.1%) とXBB.1.16の派生であるHF.1 (14.7%) およびXBB.1.16 (14.7%)

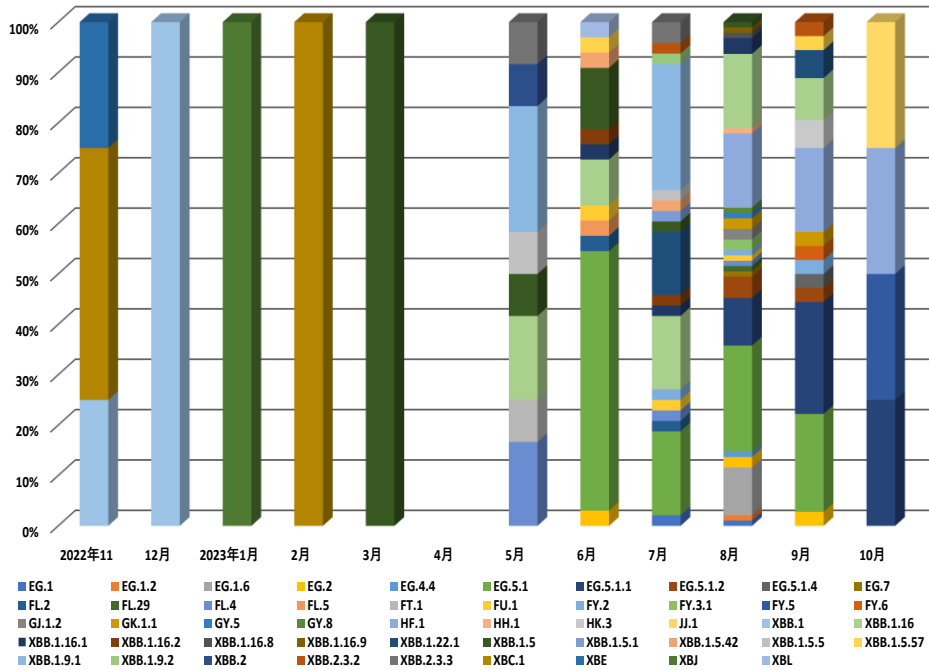


図3 SARS-CoV-2(オミクロン株:XBB系統等) 月別検出状況

が主に検出された。また、同年9月においても引き続きEG.5.1.1 (22.2%), EG.5.1 (19.4%) が主流で、他は HF.1 (16.7%) 等が確認された。その後、2023年10月の解析数は少数ではあるが、EG.5.1.1 (25%), HF.1 (25%), あるいは他の亜系統であるFY.5 (25%), JJ.1 (25%) が検出された。

なお, recombinantは2022年11月にXBC (50%), XBE (25%), 2023年1月XBJ (100%), 2月XBC (100%) および6月XBL (3%) の検出であった。但し, recombinantは計6件と少数の検出であるため、参考までの記載とする。

#### 4. オミクロン株の新たな変異株

##### 4.1 オミクロン株 (EG.5 系統)

2023年6月以降, 主流となったXBB1.9.2系統由来のEG.5系統の各亜系統は, Spike蛋白質のF456L変異とその他の共通のアミノ酸変異(以下; 共通変異)を有しているが, さらに特徴的なSpike蛋白質アミノ酸変異は以下のとおりであった。

EG.5.1系統は, 52件中31件がSpike蛋白質に共通変異を有し, 他の同蛋白質のアミノ酸変異はH49Y (1件), H146K (1件), R158G (18件) およびA879T (1件) であった。

EG.5.1.1系統は18件中8件に共通変異を有し, 他のアミノ酸変異はH69Y (1件), H146K (2件), T1076I (1件), P1162S (3件), V615I & P1162L (1件), M1237T & F490P (1件) およ

びH49Y & F490P (1件) が確認された。

EG.5.1.2系統における共通変異は5件中2件で, 他のアミノ酸変異はM153V & S939F (3件) で, EG.5.1.4系統はL455F (1件) のアミノ酸変異を保有していた。

##### 4.2 オミクロン株 (BA.2.86.1 系統)

2023年10月に検出されたBA.2.86.1系統は, 同年8月~9月に検出された同じBA.2系統に属する亜系統のFR.1とFR.1.1と比較し, 前者に対して32カ所, 後者は29カ所にSpike蛋白質の相違がみられ, これまでのBA.2系統とは大きく異なっていた。

#### 考 察

我が国ではCOVID-19の流行が開始した2020年当初より, SARS-CoV-2の感染拡大抑制対策の1つとして, ゲノムサーベイランス体制が構築され, 感染クラスターに特有な遺伝子情報やそのクラスター間の共通性の解析<sup>15)</sup>が実施されてきた。本県においても, このゲノムサーベイランスの解析結果から, 第1波~第7波の流行に関与したSARS-CoV-2系統とそのウイルスゲノムの特徴および変遷を明らかにしてきた<sup>13,16-18)</sup>。引き続き, 今回のゲノムサーベイランスにおいて, 第8波および第9波の流行に関与したオミクロン株の動向とそのゲノム系統の詳細を明らかにした。その結果, 第8波の流行に関与したオミクロン株は, 前波に引き続きBA.5系統が

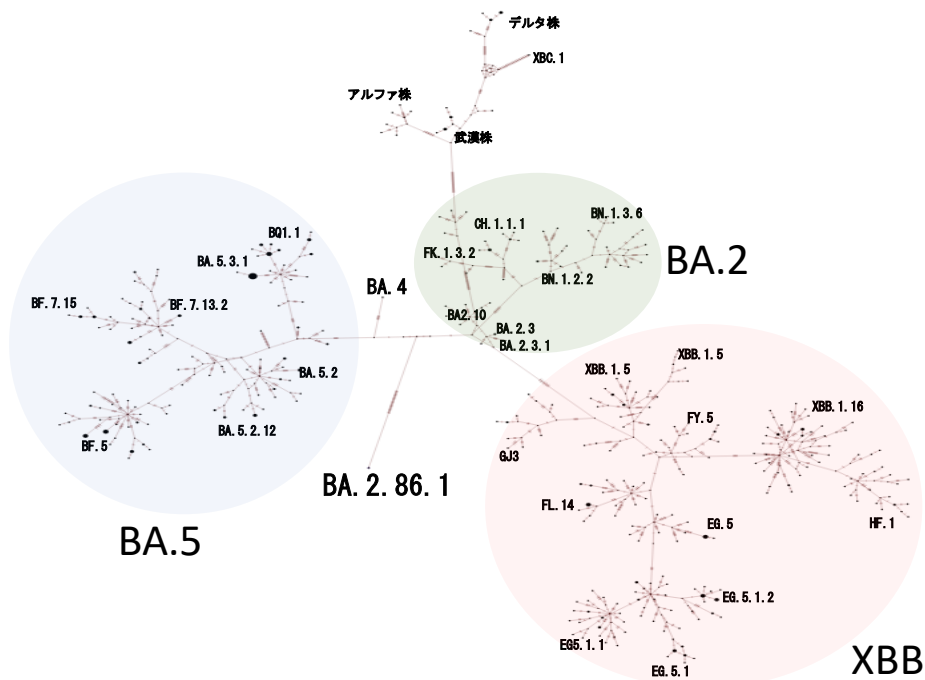


図4 SARS-CoV-2 オミクロン株等 ゲノムネットワーク解析図  
(2022年11月～2023年10月)

主流であったもののBA.2系統も僅かであるが検出され、その多くが派生株のBN.1系統が大半を占めていた。一方で2023年10月に新たな変異株であるBA.2.86.1系統<sup>19)</sup>が本県においても1件検出され、本系統はスパイク蛋白質の比較で、これまでのBA.2系統とは30ヶ所以上、XBB.1.5系統とは35ヶ所以上のアミノ酸に相違<sup>19)</sup>があるとされ、同様に本県で検出されたBA.2.86.1系統においても、直近に検出されたBA.2系統の亜系統(FR.1, FR.1.1)と比較しSpike蛋白質におよそ30カ所の相違がみられた。またXBB系統との比較では、免疫逃避能力が高まる可能性が懸念<sup>19)</sup>されており、その動向には注意深い監視が必要である。

また第8波の流行に関与したBA.5系統は2022年11月～2023年3月に解析数との関係もあるが最も多く検出された系統であった。その中心となったBA.5系統は、BA.5.1系統あるいはBA.5.2系統から派生したBF.5系統やBA.5.3系統が派生したBQ1.1系統の感染者数が多く、それに伴いさらなる変異が生じており、遺伝子的に多様化しているものと考えられる。

第9波ではBA.2系統の派生株であるBJ.1系統とBM.1.1.1系統の組換え体であるXBB系統<sup>20)</sup>が主流となった。本県でのXBB系統は、2022年11月に初めて検出され、2023年5月以降に増加傾向がみられた。その後、XBB系統の亜系統(XBB.1.5, XBB.1.9, XBB.1.16)が多数検出

された。これらの同系統の亜系統の検出割合については、XBB.1.9.1系統やXBB.1.9.2系統の派生株であるEG.5.1系統あるいはXBB.1.16系統の亜系統のHF.1の検出率が高く、同系統の流行期間が長くなるにつれ、さらなる複数の亜系統が存在し流行に関与しており、今後においても、感染者の増加とともに、同様に多様化の傾向が継続するものと考えられる。また、2023年9月に1件検出されたEG.5.1.4系統は、L455F変異を有していた。このL455F変異はXBB.1.5系統と比較して免疫を逃避する可能性が高くなることが示唆<sup>20)</sup>されており、引き続き動向監視が必要である。

COVID-19は2023年5月に5類感染症へ移行し、その後、夏季を迎え、社会経済活動の活発化に伴い、徐々にではあるが人々の意識と行動が変化し、人との接触機会はこれまで以上に増加している。現在、秋から冬へと季節が遷り変わりつつあるが、依然としてCOVID-19の流行は持続している。今後は、個々の感染防止対策を基本軸とし、本感染症の流行動態の把握あるいは、変異株の動向監視など、引き続き公衆衛生上のリスク把握に努めることが重要であると考えられる。

#### 謝 辞

SARS-CoV-2のゲノム解析に関して、情報提供して頂きました国立感染症研究所病原

体ゲノム解析研究センターの諸先生方に感謝いたします。COVID-19に対する積極的疫学調査ならびにゲノムサーベイランスにおいて検体採取を担当された医療機関の諸先生方、保健所等の関係各位にお礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 国立感染症研究所：日本国内の新型コロナウイルス感染症第一例を契機に検知された中国武漢市における市中感染の発生，病原微生物検出情報，**41**，143-144（2020）。
- 2) 国立感染症研究所：国内で報告された新型コロナウイルス感染症確定例12例の記述疫学（2020年2月3日現在），病原微生物検出情報，**41**，48-49（2020）。
- 3) 国立感染症研究所：国内初の新型コロナウイルスのヒト-ヒト感染事例，病原微生物検出情報，**41**，63-64（2020）。
- 4) 厚生労働省：新型コロナウイルスに関連し肺炎の患者の発生について（10例目）  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_09236.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_09236.html)（2023.11.28 access）。
- 5) Holshue M. L, DeBolt C, Lindquist S, et al : First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States, *N. Engl. J. Med.*, **382**, 929-936（2020）。
- 6) Florian Götzinger, Begoña Santiago-García Antoni Noguera-Julián, et al : COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study *Lancet Child Adolesc Health*, **4** (9) :653-661（2020）。
- 7) 国立感染症研究所：海外におけるCOVID-19の流行状況について（2020年6月4日時点），病原微生物検出情報，**41**，105-106（2020）。
- 8) 国立感染症研究所：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）2020年12月現在，病原微生物検出情報，**42**，27-28（2021）。
- 9) 国立感染症研究所：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）2022年11月現在，病原微生物検出情報，**43**，271-272（2022）。
- 10) 国立感染症研究所：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）2023年5月現在，病原微生物検出情報，**44**，99-100（2023）。
- 11) 国立感染症研究所：SARS-CoV-2の変異株 B.1.1.529系統について（第1報）  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10790-cepr-b11529-1.html>（2023.11.10 access）。
- 12) 国立感染症研究所：SARS-CoV-2の変異株 B.1.1.529系統について（第2報）  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10792-cepr-b11529-2.html>（2023.11.10 access）。
- 13) 矢野拓弥，北浦伸浩，中井康博：SARS-CoV-2（オミクロン株）のゲノム分子疫学解析（2022年1月～2022年10月）-三重県-，三重保環研年報，**24**（通巻第67号），32-36（2022）。
- 14) 糸川健太郎，関塚剛史，橋野正紀 他：新型コロナウイルスゲノム解読プロトコル Qiagen 社 QiaSEQ FX 編- version 1.4（2022/01/27）  
[https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/SARS-CoV2\\_genome\\_analysis\\_manual\\_QIASEQFX\\_ver\\_1\\_4\\_220127.pdf](https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/SARS-CoV2_genome_analysis_manual_QIASEQFX_ver_1_4_220127.pdf)（2023.11.28 access）。
- 15) 関塚剛史，糸川健太郎，谷津弘仁 他：新型コロナウイルスSARS-CoV-2のゲノム分子疫学調査（2020年10月26日現在），病原微生物検出情報，**42**，14-17（2021）。
- 16) 矢野拓弥，永井佑樹，楠原一，他：新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）におけるアミノ酸変異（D614G）を有するウイルスの動向について-三重県-（2020年1月～2020年9月），三重保環研年報，**22**（通巻第65号），57-62（2020）。
- 17) 矢野拓弥，北浦伸浩，中井康博：三重県における新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のゲノム分子疫学調査（2020年1月～2021年10月），三重保環研年報，**23**（通巻第66号），48-52（2021）。
- 18) 矢野拓弥，北浦伸浩，中井康博：ゲノム分子疫学解析における SARS-CoV-2（デルタ株）の遺伝子変異および欠損 -三重県，三重保環研年報，**24**（通巻第67号），27-31（2022）。
- 19) 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の変異株BA.2.86系統について 第2報，  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/12352-sars-cov-2-ba-2-86-2.html>（2023.11.27 access）。
- 20) 国立感染症研究所：新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の変異株 EG.5.1系統について  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/12237-sars-cov-2-eg-5-1.html>（2023.11.27 access）。