

1. 午前 8:08・2020 年 7 月 1 日

Science Immunology 誌の 6 月 26 日の #新型コロナ が引き起こす急性呼吸窮迫症候群の患者の T 細胞を、IEDB と TepiTool の情報でペプチドを準備し解析。

Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. doi: 10.1126/sciimmunol.abd2071

2. 午後 2:21・2020 年 7 月 1 日

6 月 24 日の Cell Press の Med 誌では、#新型コロナウイルス の医療現場で黒人医師が不足している事、生物の統計学、疫学、微生物学、医学、及び公衆衛生学においても黒人の教員やスタッフが少ない事から、次のパンデミックに対する医療体制が準備不足だと指摘しています。

COVID Highlights Another Crisis: Lack of Black Physicians and Scientists.

doi: 10.1016/j.medj.2020.06.006

3. 午後 4:19・2020 年 7 月 1 日

nature metabolism に 6 月 30 日に報告された代謝と #新型コロナウイルス 感染症の話です。代謝異常が原因の疾病や 2 型糖尿病でダメージが生じている臓器・組織と、ウイルス感染症による異常箇所が重複しているので、代謝異常の患者では重症化しやすいと考えられます(図 2)。

A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. doi.org/10.1038/s42255-020-0237-2

4. 午後 5:14・2020 年 7 月 1 日

Cell Press の 6 月 28 日の Immunity では、敗血症を例にとってサイトカインストーム(CS)を説明し、それをベースに #COVID-19 で誘導される CS を考察している。CS と言っても多様であるため対処法がケースバイケースで、COVID-19 においては、情報蓄積の必要性を呼びかけている。

Cytokine Storms: Understanding COVID-19. doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017

5. 午前 11:29・2020 年 7 月 2 日

Cell Press の Neuron 誌の 7 月 1 日の #新型コロナウイルス 感染時の、味がしない、においがわからないという症状の総説です。

直接感染する可能性は、神経の周りに存在する細胞に感染、サイトカインの影響は、図 2 と 3 で、全体を読まなくてもポイントは理解できると思います。

COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.032

6. 午後 4:15・2020 年 7 月 2 日

Cell Press の 6 月 29 日 Immunity の #新型コロナウイルス の論文です。

全体を読んでツイートしようと思っていましたが、Summary、すなわち要旨で驚きました。要旨の出だしのイントロがありません。いきなり、実験内容から始まっています。30 年論文読んでますが、初体験です。

Next-Generation Sequencing of T and B Cell Receptor Repertoires from COVID-19 Patients Showed Signatures Associated with Severity of Disease. doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.024

7. 午後 7:31・2020 年 7 月 2 日

nature の 7 月 1 日 の news & views からです。線維芽細胞、上皮細胞、内皮細胞は臓器や組織の構造を保つ足場として機能していると思われていましたが、臓器特異的免疫応答を制御するのに働いていて、実際、cxcl10、cxcl12 や ccl2 などのケモカインを放出している事が判明しました。

An antiviral response beyond immune cells. doi: 10.1038/d41586-020-01916-2

8. 午後 5:00・2020 年 7 月 3 日

Cell 誌の 7 月 2 日、#新型コロナウイルス の点変異体 D614G に関して、2 つの論文が掲載された。

こちらは、もう一つの論文のプレビューである。

立ち位置は、D614G の臨床及び試験管内の結果があっても、G614 の感染性が高い、凶悪型だと断定するには結果が足りないというものだ。

午後 5:41・2020 年 7 月 3 日

#新型コロナウイルス Spike タンパク質の D614G 変異に関して、細胞への侵入や膜融合、侵入を阻害する薬との関係性は不明。モノクローナル抗体が Spike タンパク質と ACE2 との結合を阻害する、その活性への影響についても証拠がない。しかし、この変異の作用機序が判明するまで、十分考慮する必要がある。Making Sense of Mutation: What D614G Means for the COVID-19 Pandemic Remains Unclear. doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.040

9. 午後 5:27・2020 年 7 月 3 日

Cell 誌 7 月 2 日の #新型コロナウイルス Spike タンパク質の変異 D614G についてである。本筋とは違うが、重要な記述として、D614G は 5'UTR の C から T(241 番目)、3037 番目のサイレント変異 C から T、14408 番目の C から T(RdRp の 323 番目の P が L に変わる)といつも一緒に動いているようだ。

午前 8:59・2020 年 7 月 4 日

#新型コロナウイルス 世界で現在最も広がっているウイルスは、武漢の Spike タンパク質

の 614 番目アスパラギン酸(D)がグリシン(G)に変化したもの。このウイルスは、G614 と表記します。

3月1日~5月29日の調査結果

G614 は、ヨーロッパ経由で北米、オセアニア、そしてアジアに広がっています。

午前 1:06・2020 年 7 月 5 日

Spike タンパク質 (S) は 3 量体を形成し、ウイルス表面に存在します。614 番目の D は隣の S の T859 と水素結合で相互作用し、また、614 番目は糖付加を受けるアミノ酸 (616 番目) の近傍です。よって、614 番目のアミノ酸が D から G に変化すると S の柔軟性が増し、S 間相互作用に変化が生じると考えられます。

午前 7:10・2020 年 7 月 5 日

#新型コロナウイルス D614G 変異の 7 月 2 日 Cell 誌のまとめです。

G614 ウイルスは D614 ウイルスより試験管内の実験などで感染力は高そうですが、さらなる検証が必要です。G614 の方が D614 より重症化する証拠は得られていません。

G614 ウイルスのさらなる解析結果を待ちましょう。

Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19. doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043

10. 午前 8:25・2020 年 7 月 5 日

Cell Press 7 月 1 日 Cell Report 誌の #新型コロナウイルス 感染症の胃腸障害の総説。

感染は腸-血液バリアを変化、細菌、エンドトキシン、微生物の全身拡散誘導の可能性。

午後 2:04・2020 年 7 月 6 日

ウイルス感染が中枢神経系に影響するという論文が 2 報出ています。腸への感染や免疫応答で腸神経系が影響を受けて下痢が増幅したり、迷走神経を刺激して嘔吐を促す可能性があります。

午後 5:15・2020 年 7 月 6 日

SARS-CoV-2 感染で腸での ACE2 発現が減少、その結果、腸内細菌叢の構成を変化させる (実際、患者で観察されている) ことで有益な酪酸産生細菌の存在量が減少するなど環境変化が促進され、それとともに逆に病原性細菌が増加し、炎症そしてサイトカインの放出に至る可能性が指摘されています。

Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 infection. doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107915

11. 午前 11:29・2020 年 7 月 5 日

Cell Press 7 月 1 日 Cell Reports #新型コロナウイルス 中和抗体の論文。

11 人の患者から Spike タンパク質の S1 あるいは RBD への結合を利用しメモリー B 細胞回収、1 細胞解析で 726 クローンを取得、293T 細胞で作製した組換え抗体の活性チェック、

178 クローンは有望、29 抗体に注目。

Human-IgG-Neutralizing Monoclonal Antibodies Block the SARS-CoV-2 Infection.
doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107918

12. 午後 2:42・2020 年 7 月 6 日

nature7月3日 #新型コロナウイルス のニュースは、5つの疑問を取り上げています。
私の気になったところを紹介します。

•症状が重篤だった人ほど活性が高く、長期間、多くの抗体を維持できる。

Six months of coronavirus: the mysteries scientists are still racing to solve. doi:
10.1038/d41586-020-01989-z

13. 午後 2:02・2020 年 7 月 8 日

Science の姉妹紙の Science Advances 7 月 1 日に掲載された論文では、ワイヤレスでソフトなスキンインターフェイスで(a, b)、#新型コロナウイルス 感染症の患者の心臓および呼吸器関連の信号、咳、体温、およびそれらの活動の様子(c)を計測できる機器を紹介しています。

Continuous on-body sensing for the COVID-19 pandemic: Gaps and opportunities. doi:
10.1126/sciadv.abd4794

14. 午後 3:27・2020 年 7 月 8 日

Cell 誌 7 月 7 日の論文では、12 人の #COVID19 の患者の情報で中和抗体を同定し、その V 遺伝子の体細胞突然変異が少ないことや、パンデミック前の 48 人の正常人のナイーブ B 細胞のレパトアが有望な前駆体であることから、それら前駆体プールから容易に中和抗体が作られると考える。

Longitudinal Isolation of Potent Near-Germline SARS-CoV-2-Neutralizing Antibodies from COVID-19 patients. doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.044.

15. 午後 5:06・2020 年 7 月 8 日

Cell Press の Cell Reports Medicine の 6 月 25 日の iPS 細胞で #新型コロナウイルス の心臓への感染を調べた論文です。感染後 72 時間の心臓 iPS 細胞から RNA を回収し解析すると、ACE2 の発現は抑制、炎症に関わるケモカイン CXCL2 やサイトカイン IL-11 の発現上昇が観察されました。

Human iPSC-Derived Cardiomyocytes Are Susceptible to SARS-CoV-2 Infection.
doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100052

16. 午前 3:55・2020 年 7 月 9 日

Science Immunology 7月3日では、以前私がツイートした Cell 誌の論文のリヤマの VHH 抗体が紹介されていました。

Heavy 鎖だけからなる安定性の高い一本鎖抗体を遺伝子組換え技術で改変し、#新型コロナウイルス S タンパク質 RBD に結合し中和活性のある VHH-72-VHH-72 を作り出しています。

Finding Camel-ot: A Holy Grail against pandemic SARS-CoV-2? doi: 10.1126/sciimmunol.abd4758

17. 午前 4:23・2020 年 7 月 9 日

nature communications 7月8日にフェレットを使った興味深い #新型コロナウイルス の空気感染を調べた実験結果が出ています。図 1 の写真のように動物を接触させた状態とケージの空間を 10cm 離れた状態で配置して調べると、離れたフェレットにもウイルスは感染しました。

SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. doi.org/10.1038/s41467-020-17367-2

18. 午前 5:28・2020 年 7 月 10 日

nature の姉妹誌 NSMB の 7月9日の論文。

#新型コロナウイルス Spike タンパク質(S)は furin タンパク質分解酵素で切断される前は安定、切断で不安化するが、この切断で S は閉じた構造から開いた構造に変化、この変化で ACE2 と S の RBD との結合が促進されることが構造解析でわかった。

SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. doi.org/10.1038/s41594-020-0468-7

19. 午前 6:26・2020 年 7 月 10 日

Cell の 7月9日の論文では、#新型コロナウイルス の中和抗体の最新の報告をまとめています。必読です。

患者のメモリーB細胞の1細胞解析の進歩→免疫グロブリン遺伝子のVDJなどの塩基配列情報→組換え抗体の調整など、主にRBDに対する中和抗体が数多く揃ってきました。

Need for Speed: From Human SARS-CoV-2 Samples to Protective and Efficacious Antibodies in Weeks. doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.017

20. 午前 7:30・2020 年 7 月 11 日

nature medicine 7月10日 #新型コロナウイルス 中和抗体の論文。

患者由来の B 細胞回収→1細胞解析→免疫グロブリン遺伝子の塩基配列情報取得→組換え抗体→評価(図1)

Spike タンパク質の RBD に対する中和抗体取得に成功。

中和抗体開発の為にプラットフォームを確立できた。

Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein. doi.org/10.1038/s41591-020-0998-x

21. 午後 5:59・2020 年 7 月 9 日

2018 年創刊の Communications Biology の 7 月 8 日の総説。

#新型コロナウイルス 感染症では、男性は女性より死亡率が高い、重症化しやすいなどの性差が観察されています。何回かに分けツイートします。

心疾患の患者の血漿中の ACE2 レベルは、女性より男性が高い。

#新型コロナウイルス 感染症の性差の理由

午前 4:37・2020 年 7 月 10 日

タバコ→肺での ACE2 上昇

喫煙率 男>女

喫煙者は重度の症状を示す可能性が 1.4 倍、集中治療を必要とする可能性が 2.4 倍。

Vardavas, C. I. & Nikitara, K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. Tob. Induc. Dis. 18, 20 (2020)

午前 7:52・2020 年 7 月 10 日

ウイルス感染後、ウイルスが体から消えるスピードは女性の方が男性より早い。

Aditi Shastri, J. W. et al. Delayed clearance of SARS-CoV2 in male compared to female patients: High ACE2 expression in testes suggests possible existence of gender-specific viral reservoirs.

性差 #新型コロナウイルス 感染症：女性より男性の方が死亡率が高い

午前 7:47・2020 年 7 月 11 日

ウイルス除去に関与する好中球、単球、マクロファージ、マスト細胞、好酸球は男性ホルモンアンドロゲンの受容体 (AR) を発現し、男性ホルモンは免疫抑制効果を示す。B 細胞の活性も抑制、男性は女性より抗体産生量が少ない。

Sex differences in SARS-CoV-2 infection rates and the potential link to prostate cancer. doi.org/10.1038/s42003-020-1088-9

22. 午前 7:14・2020 年 7 月 10 日

Cell Press の Cell Metabolism 7 月 7 日の長寿の飛行哺乳類、冬眠もするコウモリの話。

秀逸

ヒトにダメージを与えるウイルスの感染源？裏を返せば感染に強い。飛行中の炎症回避のため免疫応答を鈍化させた。

午後 2:20・2020 年 7 月 10 日

コウモリが長寿である科学的根拠はまだ明確でないが、仮説は色々ある。

・成長ホルモン受容体の膜貫通ドメインは他の生物と違い、そのため糖尿病やがんになりにくい。

・DNA 修復系が堅強、DNA 損傷シグナル経路が長期間持続する。

・飛行するためミトコンドリアの過酸化水素発生を低減している。

コウモリが長寿である理由

午前 8:16・2020 年 7 月 11 日

ミトコンドリア (M) には DNA があり、細胞質に放出された DNA は感知システムに引っかかり炎症応答を誘導 (インフラマソーム) します。これは加齢による動脈硬化と関係します。コウモリでは DNA 感知システムが寛容なため、加齢に関連した状態から保護されている可能あり。

The World Goes Bats: Living Longer and Tolerating Viruses.
doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.013

23. 午前 9:17・2020 年 7 月 11 日

Cell Press の 7 月 10 日の Patterns 誌では、#新型コロナウイルス 感染症の広がりを受けて日本でも導入されつつある接触確認アプリに関して、プライバシーや人種問題、データ収集の合法性や倫理的問題に関して議論しています。

日本でも活発な議論をすべきではないでしょうか？

Do We Need a Coronavirus (Safeguards) Act 2020? Proposed Legal Safeguards for Digital Contact. doi.org/10.1016/j.patter.2020.100072

24. 午前 8:36・2020 年 7 月 11 日

Cell Press の 7 月 9 日 Matter 誌

#新型コロナウイルス 感染症関連機器あるいは検査薬などの開発に挑戦したい方、必読。

図 1 COVID-19 診断の概略

図 2 核酸抽出と増幅の方法

図 3 検出システムの紹介

図 4 Lion X システムによるウイルス検出 (Integrated Lab-In/On-an-X)

午後 2:46・2020 年 7 月 13 日

Lion X システムの続き

- ・ Lab-in-a-Tube system チューブを使った従来法の改良
- ・ Lab-in-a-Chip system チップにマイクロ流路系を埋め込む
- ・ Lab-in-a-Box system フリーズドライを採用
- ・ Lab-in-a-Cartridge system 液的と磁性ビーズを使用
- ・ Lab-in-Drone system モジュールをドローンに搭載

Fighting COVID-19: Integrated Micro- and Nanosystems for Viral Infection Diagnostics.

doi.org/10.1016/j.matt.2020.06.015

25. 午後 5:23 · 2020 年 7 月 13 日

nature の姉妹誌の Nature Microbiology(NM)の 7 月 10 日の #新型コロナウイルス の PCR の論文。

驚きました、nature 系の雑誌に PCR の実験結果のみで掲載されています。

NM のインパクトファクター10 超えています。

そうなんです、専門家しかわからないネタですいません。

Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-CoV-2 RT-qPCR primer-probe sets. doi: 10.1038/s41564-020-0761-6

26. 午前 4:57 · 2020 年 7 月 14 日

nature 7 月 13 日 #新型コロナウイルス 関係で、抗体がウイルス感染を増強させる現象 #ADE の解説。

ワクチンや中和抗体は感染阻止に有効ですが、ADE が生じないか確認して使用する必要があります。その検証にはある程度時間がかかりますが、安全性確保のための必須の工程です。

A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. doi.org/10.1038/s41586-020-2538-8

27. 午前 5:40 · 2020 年 7 月 14 日

Science 7 月 9 日のニュースは、若返りに関係する話題。

肝臓で作られる glycosylphosphatidylinositol specific phospholipase D1 (Gpld1) の遺伝子を年老いて運動していないマウスの尾静脈に注入すると、認知能力と脳ニューロンの成長が改善された。

自分で確かめたい??

Protein from blood of exercising mice rejuvenates brains of 'couch potato' mice. doi:10.1126/science.abd7480

28. 午前 6:02 · 2020 年 7 月 14 日

Cell Press の 7 月 10 日 Patters 誌の内容は深刻です。

データサイエンティストの叫び。

#新型コロナウイルス の場合(米国)、検査が過大評価、死亡が過小報告、データ収集に数日から数週間の遅れがあったにもかかわらず致死率は縮小と発表。

対岸の火事では済まされないのでは?

The Discomfort of Death Counts: Mourning through the Distorted Lens of Reported COVID-19 Death Data. doi.org/10.1016/j.patter.2020.100066

29. 午前 11:08・2020 年 7 月 14 日

Science の 7 月 13 日の #新型コロナウイルス 中和抗体の構造解析の論文。

報告された中和抗体の免疫グロブリンの塩基配列情報から組換え Fab タンパク質を CHO 細胞で高発現・精製、RBD との共結晶の構造解析実施。

Structural basis of a shared antibody response to SARS-CoV-2. doi: 10.1126/science.abd2321

30. 午前 3:02・2020 年 7 月 15 日

Cell Press の 7 月 14 日の Immunity の総説は、過去の MERS-CoV や SARS-CoV で観察された免疫応答を振り返りながら考察し、#新型コロナウイルス のワクチンを取得する際に考慮すべきポイントを列挙している。

Lessons for COVID-19 immunity from other coronavirus infections. doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.005

31. 午前 9:17・2020 年 7 月 15 日

Cell Press の 7 月 14 日の Trends in Pharmacological Sciences 誌の論文は、#新型コロナウイルス 治療薬候補として転写因子 NRF2 を活性化する低分子を取り上げている。NRF2 と関連因子 Keap1 の研究は国内で活発に行われているので、是非、頑張ってもらいたい。

Can Activation of NRF2 Be a Strategy against COVID-19? doi.org/10.1016/j.tips.2020.07.003

32. 午前 10:10・2020 年 7 月 15 日

Cell Press の 7 月 14 日の Cell Reports の #新型コロナウイルス 感染症治療薬のレムデシビル (RDV) の論文。

色々な細胞を用いて解析した結果、RDV がその代謝産物 RDV 3 リン酸(RDV-TP)に変換される効率が高ければ高いほど、ウイルス増殖抑制効果が増すことがわかった。

Remdesivir Inhibits SARS-CoV-2 in Human Lung Cells and Chimeric SARS-CoV Expressing the SARS-CoV-2. doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107940

33. 午前 10:17・2020 年 7 月 14 日

Science の 7 月 13 日の #新型コロナウイルス に感染した患者血液の分子レベルでの解析論文。

重篤な患者では、インターフェロン (IFN) β が検出されない、IFN α 生産量低下。

午後 7:37・2020 年 7 月 14 日

患者では、過剰な TNF- α および IL-6 による炎症性転写因子 NF- κ B の活性化が確認された。TLR や RIG-I などの自然免疫センサーはウイルスの複製を感知し、一連の抗ウイル

ス遺伝子の発現を誘導、RNA ウイルスを制御する上で重要な役割を果たしていることがわかった。

午前 10:25 · 2020 年 7 月 15 日

この論文では、感染による重症患者で I 型 IFN の IFN β がほとんど検出されない理由、IFN α の生産量も低下している理由は解明されていない。ウイルスの免疫回避機構か？、と書かれてはいるが、抗ウイルス作用を有する IFN をどのように抑えたのか、そのメカニズムの解明がカギを握っている。

Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. doi: 10.1126/science.abc6027

34. 午前 6:05 · 2020 年 7 月 17 日

Cell Press 7 月 15 日の Med 誌では、断食などの飢餓時に肝臓で作られケトン体について学術的に考察、ケトン体はエネルギー源として使われることはわかっているが、抗ウイルスのための免疫系に影響を与える可能性があるようだ。

ケトン体を服用、そんな日が来るかもしれない。

Investigating Ketone Bodies as Immunometabolic Countermeasures against Respiratory Viral Infections. doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.008

35. 午後 6:04 · 2020 年 7 月 16 日

Science の 7 月 15 日の #新型コロナウイルス 感染の患者でどのような免疫応答が生じているか詳細に解析。

イントロ部分は、これまでの関連報告を簡潔にまとめており、T 細胞に関する情報が豊富。感染による症状とウイルスに対する免疫応答の多様性との関係性の解明が研究目的。

午前 9:10 · 2020 年 7 月 17 日

この論文、私が新型コロナ関連で読んだ論文の中で最も難易度が高かったです。T 細胞や B 細胞の詳細な解析を表面抗原の違いに基づいて行っていますが、現時点の私の理解の範囲を超えていました。免疫系の理解は、本当に難しいと思いました。さらなる学習が必要です。

Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. doi: 10.1126/science.abc8511

36. 午前 7:49 · 2020 年 7 月 17 日

Science 7 月 17 日 では、Inflammaging 加齢に伴う炎症と #新型コロナ 感染症が高齢者で重症化しやすいことを関連させ解説、何回かに分けてツイートします。

60 歳以上は病原体によるものではない慢性的な炎症で、血清中の CRP、サイトカイン IL-6 や IL-8 の濃度が高い。

午前 11:51 · 2020 年 7 月 17 日

分裂しない老化細胞は迅速に取り除かれない。リンパ球系ではない老化細胞は炎症性サイトカイン、ケモカイン、成長因子、マトリックスメタロプロテアーゼなどを分泌する(SASP)。これらは、年齢を重ねていく間に臓器不全を引き起こす原因となる可能性があり、短期的に炎症を抑えると免疫が向上する。

午後 6:10・2020 年 7 月 17 日

感染患者（高齢者）の肺には、炎症状態を作り出す老化細胞が既に存在し、炎症性単球を浸潤させ、肺の細胞（リンパ球系ではない細胞）は NKR リガンドを出す（図参照）。浸潤した T 細胞は、NKR リガンドを目印にして肺の細胞を攻撃してしまう。実際、感染患者では呼吸器官の組織損傷が観察されている。

Aging immunity may exacerbate COVID-19. doi: 10.1126/science.abb0762

37. 午前 2:00・2020 年 7 月 16 日

nature 7 月 15 日 の #新型コロナウイルス のメモリー T 細胞の話。

•SARS-CoV の抗体 2~3 年で低下

•SARS-CoV に特異的なメモリー T 細胞は 17 年経過しても検出

新型コロナに対するある種のメモリー T 細胞は、SARS-CoV あるいは新型コロナ非感染者にも存在か、その謎に迫る論文。

午前 2:39・2020 年 7 月 16 日

コロナウイルス間で保存性が高い ORF1 がコードする non-structural protein の NSP7 と 13 を選択、NSP7 と NSP13 由来の 15 アミノ酸 (aa) からなるペプチドのプールを準備、個々のペプチドは互いに 10aa が重複、ペプチドプールを用いて新型コロナ感染者の末梢血単核細胞を刺激、ウイルス特異的な反応を解析した。

午前 9:17・2020 年 7 月 16 日

ペプチドプールとは：ペプチド 1 番~15 番目、6 番~20 番目、11 番~25 番目と次々に合成したものの混合物（コンピューターによるエピトープ予測ではない）

ヒト IFN- γ ELISpot 法：ペプチドプールで刺激した細胞を IFN- γ に対する抗体が付着しているプレート上で培養、IFN- γ を放出した T 細胞を計測する。

午前 8:25・2020 年 7 月 17 日

#新型コロナウイルス NP-1 タンパク質に対するペプチドプール作製→ELISpot アッセイ→T 細胞を刺激するエピトープの同定

結果：NP タンパク質の 101~120 や 321~340 のペプチド

両ペプチドは、SARS-CoV 並びに-CoV-2 から回復した人由来の T 細胞を刺激できる。

考察：両ウイルスに共通の T 細胞エピトープが存在

午前 2:50・2020 年 7 月 18 日

SARS-CoV や-CoV-2（新型コロナ）に感染していない人（季節性のコロナウイルスには感染しているだろう）に、SARS-CoV-2 の NSP7 や 13、あるいは NP タンパク質由来のペプ

チドで刺激される T 細胞が存在していた。現時点で理由はよくわからないが、メモリーT細胞が長期間維持されている可能性が考えられる。

SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z

38. 午前 3:45・2020 年 7 月 19 日

Science 7 月 17 日 #新型コロナウイルス の NSP1 タンパク質が感染した細胞のタンパク質合成（翻訳反応）を抑制する分子メカニズムを構造解析で解明。NSP1 の C 末側領域がリボソーム 40S サブユニットに結合することが重要。

ウイルスの翻訳反応はなぜ抑制されないのか、未だ不明。

Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. doi: 10.1126/science.abc8665

39. 午前 6:45・2020 年 7 月 18 日

Cell Press の 7 月 15 日 Cell Metabolism の論文は、グルコース（ブドウ糖）濃度と #新型コロナウイルス の単球への感染の関係性、サイトカインストームへ至る経路を細胞培養系と種々の低分子化合物（阻害剤）で追及した。

素晴らしい、感動した、これぞ分子生物の論文だ。

午前 7:27・2020 年 7 月 19 日

Cell Press 6 月 2 日 Cell Metab 誌に患者の血液中グルコース濃度を 10mmol/L 以下に下げると、重篤な症状が緩和される論文あり。

解糖系とウイルス複製の正の相関関係を推測できる。

Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes.

Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α / Glycolysis-Dependent Axis. doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.007

40. 午前 9:20・2020 年 7 月 18 日

Cell の 7 月 17 日の #新型コロナウイルス 変異体に関する論文の概略図がわかりやすく、きれいです。

100 個以上の変異体を取り上げ、感染能の比較、中和抗体との反応性、糖付加されるアミノ酸が変化した変異体に焦点を当てています。何回かに分けてツイートします。

午後 3:55・2020 年 7 月 18 日

中国からの論文

Spike タンパク質のみの変異

variants：自然発生 80

mutants : 人為的 26

変異を有する実験用ウイルス (pseudotyped) 106 種類作製

培養細胞 4 種類

中和モノクローナル抗体 13 種類

患者血清 10 人から

表 1 と図 1 だけで結果がわかる

Acknowledgements 抗体や細胞などは中国人から分与

午前 7:41 · 2020 年 7 月 19 日

Spike タンパク質は糖が付加される。アミノ酸を人為的に変化させ糖が付加されないようにしいたものを 26 個用意した(図 1C)。多くの変異ウイルスで感染性が低下したが、特に RBD 内の N331 と N343 の変異により著しく感染能が低下した。よって、糖付加が感染効率を高めるために重要であることがわかった。

The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity.
doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.012

41. 午前 5:41 · 2020 年 7 月 20 日

Science Immunology 7 月 17 日の T 細胞の解説。 #新型コロナウイルス に関する論文を振り返り (表 1)、わかっていない事を抽出、整理している。

T 細胞について知りたい方は、一読を。

SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. doi: 10.1126/sciimmunol.abd6160

42. 午後 3:01 · 2020 年 7 月 20 日

Science Immunology 7 月 15 日の論文です。

正常、回復、中程度の症状、重症に分け、血液中のリンパ球や顆粒球 (好中球、好酸球、好塩基球) の数を比較したり、T や B 細胞を詳細に解析しています。

私はこの手の論文が苦手で、好きではありません。

Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. doi: 10.1126/sciimmunol.abd7114

43. 午前 8:11 · 2020 年 7 月 21 日

Cell Press の 7 月 19 日 Immunity の論文では、#新型コロナウイルス 感染症の患者の血液から末梢血単核細胞 (T 細胞、B 細胞、ナチュラルキラー細胞、単球および樹状細胞などで、赤血球や顆粒球は含まれない) を単離し、1 細胞の遺伝子発現 (transcriptome) 解析を実施した。

Single-cell sequencing of peripheral blood mononuclear cells reveals distinct immune

response landscapes of COVID-19 and influenza patients.
doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.009

44. 午前 11:25・2020 年 7 月 21 日

Nature Review Cardiology (心臓病学)の #新型コロナウイルス 感染症と心血管疾患との関係性を解説した論文。

イントロが分かりやすくまとまっている。新型コロナを学び直したい方にはお勧めです。心臓にウイルスが直接感染するかどうかは、未だ確定していない。

午後 0:53・2020 年 7 月 21 日

主題は心臓障害と新型コロナウイルス感染症の関係性であるが、カバーしている内容は広範、認可済みの薬の効果度などについても説明している。

急性冠症候群では冠動脈の血栓形成が関与する。サイトカインストームの影響？血管内皮細胞への感染によるマクロファージ誘引の可能性？など考察している。

COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives.
doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9

45. 午後 7:30・2020 年 7 月 21 日

nature 7 月 15 日 #新型コロナウイルス の中和抗体の論文。2 種類のモノクローナル抗体を混合し、マウスやサルで有効性を確認できた。混ぜると、それぞれの量を減らせる、エピトープが異なるので変異した場合にも対応できる、などのメリットがある。構造解析も行っています。

Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2.
doi.org/10.1038/s41586-020-2548-6

46. 午前 10:05・2020 年 7 月 22 日

nature 7 月 21 日 #新型コロナウイルス のワクチンについて技術面からのニュースです。RNA や DNA を使った方法、アデノウイルスベクターを使った方法、コンピューターでエピトープを予測する方法などを取り上げています。お金に関する情報も出ていますよ。

Coronavirus vaccines get a biotech boost. doi: 10.1038/d41586-020-02154-2

47. 午前 9:01・2020 年 7 月 23 日

Science 7 月 21 日 #新型コロナウイルス の Spike タンパク質の構造解析。

ヒトの培養細胞で S タンパク質を強制発現させ、界面活性剤 NP-40 (1%) で可溶化し、ゲル濾過法で分離してピーク I~III の解析を実施した。

午前 9:11・2020 年 7 月 23 日

S タンパク質は furin プロテアーゼで S1 と S2 に切断される。ピーク II は S2 タンパク質の

三量体からなり、ウイルスが細胞に感染して膜融合した後の S2 タンパク質の構造と考えられる (図 4)。両側に伸びた構造で表面には糖が付加されるアミノ酸が離れて 5 個存在、免疫系からの回避に役立っていると考えられる。

Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. doi: 10.1126/science.abd4251

48. 午前 11:41・2020 年 7 月 23 日

nature 7 月 22 日 #新型コロナウイルス 治療薬候補となっていたヒドロキシクロロキノン、サルを使った実験では有効性を示せませんでした。

猿の腎臓由来の培養細胞 Vero では効いていたのですが。

もう一報、別のチームの nature の論文も、ほとんど同じ結論です。

Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. doi: 10.1038/s41586-020-2558-4

49. 午前 11:53・2020 年 7 月 23 日

nature 7 月 22 日 #新型コロナウイルス 感染症治療薬として有望視されていたクロロキノンとヒドロキシクロロキノン、Vero 細胞への感染は抑えるのですが、TMPRSS2 プロテアーゼを発現させると効果が観察されなくなりました。ヒト気道上皮由来の Calu-3 細胞への感染にも効果なし。

Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. doi: 10.1038/s41586-020-2575-3

50. 午後 0:06・2020 年 7 月 23 日

Cell Press 7 月 21 日 Med 誌 #新型コロナウイルス に関係したタンパク質の網羅的解析。酵母 Two-Hybrid System、免疫沈降法、Tag を使ったアフィニティー精製、質量分析解析、さらに感染者と非感染者の PBMC からタンパク質を抽出して proteome 解析。ご興味のある方はどうぞ。

Virus-host interactome and proteomic survey of PBMCs from COVID-19 patients reveal potential. doi.org/10.1016/j.medj.2020.07.002

51. 午前 10:30・2020 年 7 月 24 日

Science 姉妹紙 Science Translational Medicine 7 月 20 日の論文は、#新型コロナ のワクチンベクターの話。

LION (Lipid InOrganic Nanoparticles) という粒子を使い、複製する RNA ウイルスから発現する新型コロナ S タンパク質のワクチン効果を高めようとする技術の実験結果。

An alphavirus-derived replicon RNA vaccine induces SARS-CoV-2 neutralizing antibody and T cell responses in mice and nonhuman primates. doi: 10.1126/scitranslmed.abc9396

52. 午前 11:14・2020 年 7 月 24 日

Cell Press 7 月 21 日 Cell Reports Medicine は、#新型コロナウイルス 感染時の鼻腔上皮細胞と気管支上皮細胞の免疫応答の違いを掲載。

図 3 C 鼻（黒）と気管支（グレー）の遺伝子発現をバーで表し、IFNB1、IFNL1、CCL2、CXCL10 など顕著な発現パターンの違いが観察された。

Characterization and Treatment of SARS-CoV-2 in Nasal and Bronchial Human Airway Epithelia. doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100059

53. 午前 9:13・2020 年 7 月 24 日

Nature Microbiology 7 月 23 日の #新型コロナウイルス の論文は、細胞への感染を阻害する活性を有する LY6E 遺伝子の論文。

何回かに分けツイートします。

LY6E はインターフェロンで誘導される細胞の遺伝子で、MERS や SARS など複数のコロナウイルスの感染を阻害できるようです。

午前 11:38・2020 年 7 月 24 日

LY6E の発現を #新型コロナ が感染する気道上皮細胞で確認。肝臓の培養細胞で ACE2 を発現させると SARS-CoV-2 の感染は上昇、ここに LY6E を発現させると感染率は低下した。CRISPR-Cas9 (CC9) で肺培養細胞で発現する LY6E を抑えると HCoV-229E の感染は上昇、ここに CC9 耐性 LY6E を発現させると感染は低下した。

LY6E はグリコシルホスファチジルイノシトールという糖脂質で細胞膜上に留められているタンパク質です。

午前 7:30・2020 年 7 月 25 日

ウイルスが ACE2 受容体結合後に生じるウイルス膜と細胞膜の融合を LY6E は阻害しているのではないかという仮説をこの論文の結果は示しています。

分子レベルでの阻害メカニズムの解明が必要です。

LY6E impairs coronavirus fusion and confers immune control of viral disease. doi.org/10.1038/s41564-020-0769-y

54. 午前 8:23・2020 年 7 月 25 日

Cell 7 月 23 日 中国からの RNA ワクチンの論文、特徴は LNP (lipid-nanoparticle : 脂質でできたナノサイズの球状粒子) で (Fig 1 F (サイズは 100 nm 前後) と G (球形))、S タンパク質 RBD を発現させる mRNA を覆っています。DNA や RNA の細胞取り込み効率を、LNP は上昇させます。

A thermostable mRNA vaccine against COVID-19. doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.024

55. 午前 9:11・2020 年 7 月 25 日

Cell Press 7 月 24 日 の Cell Reports の論文は、フジマメ (図 1 A) から抽出されるレクチン (糖鎖に結合) の FRIL タンパク質が、インフルエンザや #新型コロナ ウイルスの感染を防ぐ効果を細胞やマウスで示しました。FRIL は、糖付加される新型コロナ S タンパク質に結合します。

A carbohydrate-binding protein from the edible Lablab beans effectively blocks the infections of influenza viruses and SARS-CoV-2. doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108016

56. 午前 7:18・2020 年 7 月 25 日

nature 7 月 24 日 #新型コロナウイルス 感染症治療薬候補を既存の物(12,000 個)から絞り込みました(Extended Data Fig.10 に詳細あり)。

細胞のタンパク質分解酵素カテプシン阻害剤(ONO 5334 と MDL-28170)や、抗ウイルス作用が期待されている Apilimod が選ばれてきています。

午前 11:14・2020 年 7 月 25 日

現在、download できるこの論文(PDF)では、以下の 2 つの図の説明が入れ替わっています。注意してください。

Extended Data Fig. 5. | Expression profiles of compound-targeted genes in human airway samples.

Extended Data Fig. 4. | A cellular map of SARS-CoV-2 antiviral targets.

この nature の論文で 3 つに絞られたうちの 1 つ ONO5334 (カテプシン K 阻害剤) は、小野薬品工業の開発していた薬の様です。

午前 11:30・2020 年 7 月 25 日

小野薬の開発中止品含め 3 候補 新型コロナ治療薬に有望 | 2020/7/25 - 共同通信

Discovery of SARS-CoV-2 antiviral drugs through large-scale compound repurposing. doi.org/10.1038/s41586-020-2577-1

57. 午後 0:48・2020 年 7 月 26 日

Nature Communications 7 月 24 日の論文は、#新型コロナウイルス の RNA のキャッピングに関係する酵素 (nsp10 と nsp16) の構造を明らかにしました。新型コロナは細胞の CE を使わず、独自の酵素で Cap 構造を RNA の 5'末端に付けます。nsp10 と nsp16 は、Cap のメチル化修飾を行います。

Structural analysis of the SARS-CoV-2 methyltransferase complex involved in RNA cap creation bound to sinefungin. doi.org/10.1038/s41467-020-17495-9

58. 午後 1:26・2020 年 7 月 26 日

Nature Communications 7 月 24 日には、さらに別のチームの nsp10 と nsp16 の構造解析の

論文が掲載されています。

新型コロナのどのタンパク質が Cap 自体を RNA の 5' 末端に付けるかはわかっていません。

nsp16 が Cap のメチル化を行う酵素で、nsp10 は nsp16 の活性をサポートします。

午後 3:41 · 2020 年 7 月 26 日

#新型コロナウイルス は、なぜ自身の RNA にキャップを付加、nsp10 と nsp16 を使ってメチル化修飾するのでしょうか？

1.RNA を安定化する、2.翻訳の効率を上げる、3.免疫機構から逃れるです。なので、nsp16 と nsp10 複合体の機能を阻害する化合物は薬になります。構造解析結果は、薬を開発するために重要です。

Structural basis of RNA cap modification by SARS-CoV-2. doi.org/10.1038/s41467-020-17496-8

59. 午後 1:44 · 2020 年 7 月 27 日

Science Advances 7 月 24 日 の #新型コロナウイルス に関係した論文は韓国チームからです。

サイトカイン TGF β で発現誘導されるタンパク質 TGFBIp が、重症な患者の血液中で検出可能なバイオマーカーになるというもの。アセチル化という化学修飾が 667 番目のリジンに生じています。

Acetylated K676 TGFBIp as a severity diagnostic blood biomarker for SARS-CoV-2 pneumonia. Doi:10.1126/sciadv.abc1564

60. 午後 1:53 · 2020 年 7 月 27 日

Science Advances 7 月 24 日 #新型コロナウイルス の症状の 1 つである嗅覚障害が、なぜ生じるか調べようとした論文。細胞の受容体である ACE2 の発現をマウスを使って組織レベルで観察した。臭神経には感染せず、それを支持する細胞に感染し、異常が起きていると推測している。

Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. doi:10.1126/sciadv.abc5801

61. 午後 5:46 · 2020 年 7 月 27 日

Science 7 月 24 日 興味深い記事が出ていました。コウモリ女、写真の Shi Zhengli 博士は、Science からの質問に対して email で 7 月 15 日に返事を寄せました。研究室から漏れたことを完全に否定しています。Shi 博士側、そして反対側の研究者、両者のコメントを紹介しています。

Trump 'owes us an apology.' Chinese scientist at the center of COVID-19 origin theories speaks out. doi:10.1126/science.abd9835

62. 午前 11:24・2020 年 7 月 28 日

Nature Medicine 7 月 27 日 中国 2 ヶ所とブラジルで春に行われた #新型コロナウイルスの抗体検査の結果を振り返り、世界は未だ感染初期段階で今後多くの人が感染する可能性が残され、患者で作られた抗体は症状が軽いほど速やかに衰えていく可能性が高いとしている。

Assessing the extent of SARS-CoV-2 circulation through serological studies.
doi.org/10.1038/s41591-020-1018-x

63. 午前 2:13・2020 年 7 月 30 日

nature 7 月 29 日 #新型コロナウイルス のワクチン用として、Spike タンパク質の RBD を昆虫細胞で発現させ精製した。水酸化アルミニウムゲルをアジュバントとして使う。

サルでウイルスの感染を阻害するワクチン効果が観察されている。

少なくとも注射 7 日後で抗体が確認された。

A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity.
doi.org/10.1038/s41586-020-2599-8

64. 午前 1:29・2020 年 7 月 30 日

nature 7 月 29 日 #新型コロナウイルス が作り出す nsp3 はタンパク質分解酵素、細胞の ISG15 を切断しインターフェロン応答を阻止する。nsp3 活性を GRL-0617 で阻害するとウイルスの複製が弱まった。感染を抑制できる薬となるかもしれない。

概略図は、Extended Data Fig.7 です。

午前 9:53・2020 年 7 月 30 日

医学博士 和田忠士 コロナウイルスで学ぶ生物-1

#新型コロナウイルス のパpain様プロテアーゼ(タンパク質分解酵素)は nsp3 です。nsp3 の重要な役割は、ウイルスの作る ORF1a という長いポリペプチド鎖から各 nsp を切り出すことです。nsp3 阻害剤は、治療薬候補です。nsp3 については、私の動画でわかりやすく説明しています。

日本初の緊急事態宣言のため、多くの方々が自宅で過ごしているのではないのでしょうか。私は、東京工業大学、横浜市立大学、そして大阪大学で、実験を中心にした研究を行ってきました。専門は、遺伝子の発現制御です。今回は、高校生や大学生に向けて、生物や分子生物学で学習する遺伝子発現制御の仕組みを解説する動画を制作しました。

Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity.
doi.org/10.1038/s41586-020-2601-5

65. 午後 4:19・2020 年 7 月 30 日

nature 7月29日 #新型コロナウイルス の Spike タンパク質(S)を前半と後半の2つに分け、15 アミノ酸のペプチドプール(それぞれ 150 種以上を含む)を準備し、これに SARS-CoV の S のエピトープ予測のペプチド前半は 21 個、後半は 13 個加え、感染者や非感染者の T 細胞を解析した。

午後 4:27・2020 年 7 月 30 日

その結果、非感染者の、すなわち季節性コロナウイルスに感染していた可能性が高いと考えられる人(試験したうちの 34%)に、SARS-CoV-2 の Spike タンパク質 (S) の特に後半のペプチドプールに反応する CD4+T 細胞が検出された。ちなみに、SARS-CoV-2 の S の後半部分は季節性コロナウイルスの S と相同性が高い。

SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19.
doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9

66. 午後 5:33・2020 年 7 月 30 日

7 月 29 日 #新型コロナウイルス 感染症重症患者の血液ではアナフィラトキシン作用をもつ補体 C5a が上昇、受容体 C5aR1 を発現する好中球や単球に働きかけて炎症性サイトカインの放出を誘導するようです。受容体阻害剤が治療薬として有望視されています。

Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a–C5aR1 axis.
doi.org/10.1038/s41586-020-2600-6

67. 午後 6:19・2020 年 7 月 30 日

Cell 7 月 28 日 #新型コロナウイルス 複製・転写複合体 nsp12・nsp8・nsp7 の構造はすでに決まっています。これに helicase nsp13 が加わった構造の詳細です。

Back tracking (図 5) や subgenomic RNA に共通な leader 配列が付加されるモデル (図 6C) 大変興味深いです。

(専門家向き)

Structural basis for helicase-polymerase coupling in the SARS-CoV-2 replication-transcription complex. doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.033

68. 午前 5:14・2020 年 7 月 31 日

nature 7 月 30 日 #新型コロナウイルス のワクチン開発の論文

オックスフォード大とアストラゼネカが進めているアデノウイルスベクターを用いるもの、マウスやサルの実験結果が米国 NIH との共同研究として正式に公開されました。このワクチン開発は臨床試験に進んでいます。

ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques.
doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y

69. 午前 4:29・2020 年 7 月 31 日

nature 7 月 30 日 #新型コロナウイルス ワクチン

- ・サルで有効性を証明
- ・アデノウイルスベクターで 7 種の Spike タンパク質を発現誘導
- ・furin の切断部位に変異を入れ、安定化のために 2 つのアミノ酸をプロリンに変えた S.PP が好成績

1 回の筋注、2 週間後に中和抗体確認

午前 9:09・2020 年 7 月 31 日

Spike タンパク質の 2 か所のアミノ酸が遺伝子工学技術でプロリンに変更されています。3 月の Science で Spike タンパク質の構造が明らかになった時にも使われていた変更です。プロリンに変えるとタンパク質が安定化します。このような細かい調整の積み重ねで大きな成果が生まれるのが分子生物学です。

午前 10:07・2020 年 7 月 31 日

この nature のワクチン開発の論文は、nature のニュースでも取り上げられています。6 匹中 6 匹で肺での感染が阻止され、6 匹中の 5 匹は鼻での感染が阻止できている。

中和抗体や T 細胞の確認ができています。その他、特に有害と思われるようなことは起こっていません。

Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques.
doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z

70. 午後 11:54・2020 年 7 月 31 日

Science 7 月 31 日では、#新型コロナウイルス についてさらっと軽い総説のような感じで、ウイルスに関する情報を提供しています。このウイルスについてこれから勉強したいという人には、お勧めだと思います。

How does SARS-CoV-2 cause COVID-19? doi: 10.1126/science.abc6156