

資料

広島県における新型コロナウイルス検査に影響を与える N遺伝子変異の検出状況

伊藤 彩乃, 池田 周平*, 平塚 貴大, 増田 加奈子**, 末井 真菜,
鈴藤 和, 島津 幸枝, 高尾 信一***, 中島 安基江, 重本 直樹

Detection status of SARS-CoV-2 nucleocapsid gene mutations impeding PCR detection in Hiroshima Prefecture, Japan

ITO Ayano, IKEDA Syuhei*, HIRATSUKA Takahiro, MASUDA Kanako**,
SUEI Mana, SUZUTO Madoka, SHIMAZU Yukie, TAKAO Shinichi***,
NAKASHIMA Akie and SHIGEMOTO Naoki

(Received: October 3, 2025)

新型コロナウイルスの一部の検査診断試薬において、偽陰性等の影響を及ぼすことが報告されているN遺伝子のC29200T変異の実情を明らかにするため、広島県で解析した全ゲノム配列及び公知のデータを用いて広島県内、国内、世界での検出状況を調査した。調査の結果、流行当初から2025年8月までに、当変異を持つウイルスが広島県内では23株（0.46%）、国内では2,188株（0.32%）、世界では333,542株（0.20%）検出されていたことが明らかとなった。当変異は変異株・亜系統及び流行地域によらず保有されていたことから、病原体の遺伝子検査を行う際には、変異による検出率低下の可能性を踏まえ、検査精度を担保する方法の選択を視野に入れておく必要があると考えられた。また、新型コロナウイルスの全ゲノム解析による監視体制の継続は、検査に影響を与える変異を持つウイルスの検知及び注意喚起に重要な役割を果たしていることが示された。

Key words : 新型コロナウイルス, C29200T, NGS, GISAID, covSPECTRUM

結 言

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を引き起こす病原体である新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は、コロナウイルス科ベータコロナウイルス属の約30,000塩基からなる1本鎖・プラス鎖RNAゲノムをもつエンベロープウイルスである。2019年に中国湖北省武漢市で報告され[1,2]、2020年3月にはパンデミック状態となり、以後、世界中で流行の波を繰り返している[3]。ヒトからヒトへの伝播は咳や飛沫を介して起こり、肺炎、呼吸器症状、高熱、下痢、味覚障害等、様々な症状が見られ、重症例や死亡例も確認されている[4,5]。2023年5月4日に世界保健機構（WHO）は、国際的に懸念される緊急事態（PHEIC）の終了を宣言したが、引き続きリスクの高い健康課題であり、長期的な対応が必要であるとしている[6]。SARS-CoV-2のヌ

クレオカプシドタンパク質をコードする遺伝子であるN遺伝子は、SARS-CoV-2特有かつ配列保存性の高い領域であるため、検査のターゲットとされることが多い[7]。近年、N遺伝子のプローブ領域にC29200T変異を有するウイルスが、一部の検査診断試薬でのSARS-CoV-2リアルタイムRT-PCR検査で、偽陰性となる場合があることが明らかとなった（図1）[8-11]。このことは、COVID-19患者の見落とし、患者への医療の提供が行われない、適切な感染予防措置が講じられない等の事象が発生する可能性を示唆している。このように、病原体の遺伝子検査では検査対象遺伝子の配列が変異することにより、結果として偽陰性となることは一般的に知られているが、実際にどの程度の割合でそのような現象が生じるかについての詳細な報告はない。今回、既報[8-11]のあるC29200T変異について、当県で解析した新型コロナウイルスの全ゲノム配列及び公知のデータベースに登録された配列データを用いて、

* 広島県西部厚生環境事務所・保健所広島支所：Hiroshima prefectural Western Office of Health, Welfare and Environment, Hiroshima Branch

** 広島県健康福祉局食品生活衛生課：Hiroshima prefectural Health and Welfare Affairs Bureau, Food and Public Sanitation Division

*** 広島県西部畜産事務所：Hiroshima prefectural Western Office of Livestock Industry

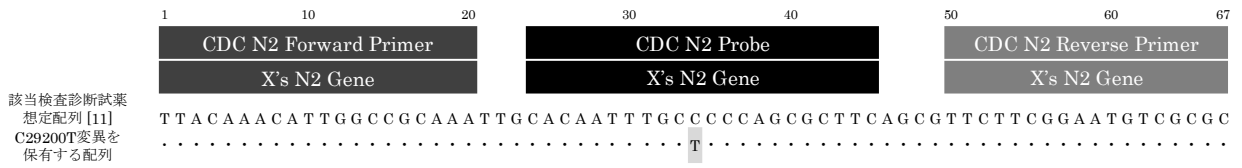


図1 CDCプライマー・プローブ及び該当検査診断試薬が使用していると想定されるN2領域の配列

表1 広島県内で検出されたC29200T変異を保有するSARS-CoV-2

	検体採取年月	GISAID ID	Nextstrain clade
1	2021/9	EPI_ISL_5763933	21J(Delta, AY.29)
2	2022/5	EPI_ISL_14113680	21L(Omicron, BA.2)
3	2022/6	EPI_ISL_14125788	21L(Omicron, BA.2)
4	2022/8	EPI_ISL_14876084	22B(Omicron, BA.5)
5	2022/8	EPI_ISL_15280286	22B(Omicron, BA.5)
6	2022/11	EPI_ISL_15908094	22B(Omicron, BA.5)
7	2022/11	EPI_ISL_16194348	22B(Omicron, BA.5)
8	2022/11	EPI_ISL_16194350	22B(Omicron, BA.5)
9	2022/12	EPI_ISL_16280065	22B(Omicron, BA.5)
10	2022/12	EPI_ISL_16280066	22B(Omicron, BA.5)
11	2022/11	EPI_ISL_16280067	22B(Omicron, BA.5)
12	2022/12	EPI_ISL_16280068	22B(Omicron, BA.5)
13	2022/12	EPI_ISL_16390111	22B(Omicron, BA.5)
14	2022/12	EPI_ISL_16390112	22B(Omicron, BA.5)
15	2022/12	EPI_ISL_16390124	22B(Omicron, BA.5)
16	2022/12	EPI_ISL_16390125	22B(Omicron, BA.5)
17	2022/12	EPI_ISL_16390130	22B(Omicron, BA.5)
18	2022/12	EPI_ISL_16560073	22B(Omicron, BA.5)
19	2024/2	EPI_ISL_19046757	23H(Omicron, HK.3)
20	2024/2	EPI_ISL_19046777	23I(Omicron, JN.15)
21	2024/11	EPI_ISL_19621405	24E(Omicron, KP.3.1.1)
22	2024/12	EPI_ISL_19621406	24E(Omicron, KP.3.1.1)
23	2025/1	EPI_ISL_19694885	24E(Omicron, KP.3.1.1)

当県, 国内, 世界での検出状況を調査したので報告する。

方 法

1 全ゲノム配列データ

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に基づき, 積極的疫学調査及び感染症発生动向調査事業において2025年8月までに当センターで検出したSARS-CoV-2について, 次世代シーケンス解析(以下, NGS解析)を行い, 得られた全ゲノム配列4,977株を用いた。NGS解析にあたっては, 2024年3月31日までは国立感染症研究所によるSARS-CoV-2ゲノム解析システムであるCOG-JP (COVID-19 Genomic Surveillance Network in Japan)を, 2024年4月1日以降はPathoGenS (Pathogen Genomic data collection System)を使用した。なお, 上記システムより得られた配列情報は, GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data) [14]に登録し, 各配列に固有のIDの付与を受けた。

2 変異解析

県内株の解析データについては, GISAID登録後, サーチ機能により変異株・亜系統及びC29200T変異を集計した。Clade及び変異箇所は, Nextclade[15]を用いて解析し, 判定した。また, 国内及び世界のデータ集計は, GISAID登録データをもとにした解析ツールであるcovSPECTRUM[16]を使用した。期間, 地域, 変異株・亜系統及びC29200T変異を設定の上, フィルター機能を用いて抽出した。

SARS-CoV-2検査陽性者数の集計は, 国立健康危機管理研究機構感染症情報提供サイト感染症発生动向調査週報一覧[17]及びWHO COVID-19 dashboard data[18]からダウンロードしたデータを使用した。

結 果

1 広島県内, 国内及び世界のC29200T変異検出状況

当センターの解析により全ゲノム配列が得られたSARS-CoV-2 4,977株のうち, 0.46%にあたる23株からC29200T変異が検出された(表1)。

次いで, 国内の検出状況をGISAID及びcovSPECTRUMより取得したところ, 登録されたSARS-CoV-2 692,159株のうち0.32%にあたる2,188

株から, C29200T変異が検出された(2025年9月15日時点)。

広島県と国内の登録株でのC29200T変異保有状況を調査したところ, 県内では, 2021年9月1日から2025年1月7日までの検出株が当該変異を保有しており, 特に, 2022年11月から12月(6.88%(13/189株))の登録株に多く見られた(図2)。国内では, 2020年のSARS-CoV-2パンデミック初期から当該変異を保有する株が検出されており, 特に, 2022年5月から6月(1.43%(594/41,397株)), 2022年11月から2023年1月(0.50%(504/111,166株))に保有株数の増加が認められた。

一方, 世界では, GISAIDに登録された17,007,512株のうち0.20%にあたる333,542株がC29200T変異を保有していた(2025年9月15日時点)。世界での当該変異保有状況について, covSPECTRUMにより, 地域を北アメリカ地域, ヨーロッパ地域, アジア地域に設定し調査した(図3)。当該変異を保有する株は, いずれの地域でもパンデミック当初から現在まで継続的に検出されていた。

各地域のC29200T変異保有株を調査したところ, 北アメリカ地域では, 2020年12月から2021年5月(0.27%(1,958/726,127株)), 2021年7月から12月(0.19%(3,593/1,890,288株)), 2022年4月から5月(0.19%(750/396,100株)), 2022年7月から10月(0.34%(2,190/640,984株))に比較的多く認められた。ヨーロッパ地域では北アメリカ地域と同様に2021年1月から5月(0.22%(2,127/961,700株)), 2021年7月から12月(0.24%(5,987/2,489,718株))に多く認められた。2022年2月から3月(0.13%(1,552/1,208,911株))と10月(0.32%(476/150,666株))はヨーロッパ地域で多く認められた。アジア地域では, 2022年5月から2022年12月(0.39%(2,100/540,981株))に多く認められた。いずれの地域でも, 当該変異を保有する株の割合は1%未満であった。

2 C29200T変異と変異株・亜系統

各地域(広島県, 日本, 北アメリカ地域, ヨーロッパ地域, アジア地域)における変異株及び亜系統毎のC29200T変異の保有率(2025年9月17日時点)を表2に示す。広島県内で検出された変異株及び亜系統の当該変異保有率は, Omicron BA.5系統が4.09%と最も多く, 次いでOmicron KP.3系統が2.80%, その他は0.5%以下であった。なお, 国内で検出された変異株及び亜系統の当該変異保有率は, 0.00-0.91%であった。一方, 北アメリカ地域, ヨーロッパ地域, アジア地域では, 0.03-

表2 C29200T変異を保有するSARS-CoV-2の変異株・亜系統の検出状況
(広島県, 国内, 北アメリカ地域, ヨーロッパ地域, アジア地域)

広島県	%	日本	%		
All time	0.46 (23/4,977)	All time	0.32 (2,188/692,159)		
Alpha	0.00 (0/1,057)	Alpha	0.04 (23/52,053)		
Delta	0.14 (1/738)	Delta	0.09 (92/97,004)		
21K (Omicron, BA.1)	0.00 (0/672)	21K (Omicron, BA.1)	0.03 (23/82,565)		
21L (Omicron, BA.2)	0.45 (3/669)	21L (Omicron, BA.2)	0.91 (724/79,494)		
22B (Omicron, BA.5)	4.09 (15/367)	22B (Omicron, BA.5)	0.47 (1,007/215,794)		
Omicron, XBB*	0.33 (1/302)	Omicron, XBB*	0.27 (137/50,276)		
24A (Omicron, JN.1)	0.00 (0/110)	24A (Omicron, JN.1)	0.00 (0/2,405)		
Omicron, KP.3*	2.80 (3/107)	Omicron, KP.3*	0.46 (65/14,265)		
24F (Omicron, XEC)	0.00 (0/54)	24F (Omicron, XEC)	0.16 (5/3,167)		
24H (Omicron, LF.7)	-(0/0)	24H (Omicron, LF.7)	0.00 (0/57)		
25A (Omicron, LP.8.1)	0.00 (0/11)	25A (Omicron, LP.8.1)	0.24 (1/419)		
25B (Omicron, NB.1.8.1)	0.00 (0/50)	25B (Omicron, NB.1.8.1)	0.37 (3/814)		
25C (Omicron, XFG)	-(0/0)	25C (Omicron, XFG)	0.00 (0/54)		
					XBB* (Nextclade) KP.3* (Nextclade) % (C29200T/All samples)
北アメリカ地域	%	ヨーロッパ地域	%	アジア地域	%
All time	0.20 (12,157/6,217,216)	All time	0.20 (15,786/8,090,821)	All time	0.22 (3,970/1,776,172)
Alpha	0.17 (511/295,336)	Alpha	0.21 (1,698/824,927)	Alpha	0.08 (67/79,342)
Delta	0.21 (3,461/1,624,952)	Delta	0.25 (6,003/2,362,472)	Delta	0.15 (439/284,445)
21K(Omicron, BA.1)	0.05 (546/1,037,812)	21K(Omicron, BA.1)	0.06 (710/1,240,129)	21K(Omicron, BA.1)	0.03 (50/154,191)
21L(Omicron, BA.2)	0.25 (817/327,287)	21L(Omicron, BA.2)	0.17 (2,247/1,343,466)	21L(Omicron, BA.2)	0.33 (911/275,631)
22B(Omicron, BA.5)	0.35 (2,382/678,216)	22B(Omicron, BA.5)	0.23 (1,859/823,203)	22B(Omicron, BA.5)	0.40 (1,559/384,950)
Omicron, XBB*	0.14 (656/480,071)	Omicron, XBB*	0.17 (529/317,054)	Omicron, XBB*	0.17 (362/210,220)
24A(Omicron, JN.1)	0.14 (205/147,186)	24A(Omicron, JN.1)	0.18 (154/83,833)	24A(Omicron, JN.1)	0.09 (40/46,183)
Omicron, KP.3*	0.18 (172/97,845)	Omicron, KP.3*	0.18 (109/60,407)	Omicron, KP.3*	0.37 (73/19,541)
24F(Omicron, XEC)	0.36 (105/29,142)	24F(Omicron, XEC)	0.90 (170/18,933)	24F(Omicron, XEC)	0.13 (7/5,271)
24H(Omicron, LF.7)	0.22 (9/4,099)	24H(Omicron, LF.7)	0.71 (35/4,933)	24H(Omicron, LF.7)	0.60 (11/1,840)
25A(Omicron, LP.8.1)	0.14 (27/19,665)	25A(Omicron, LP.8.1)	0.14 (9/6,508)	25A(Omicron, LP.8.1)	0.18 (3/1,622)
25B(Omicron, NB.1.8.1)	0.03 (1/2,890)	25B(Omicron, NB.1.8.1)	0.06 (2/3,088)	25B(Omicron, NB.1.8.1)	0.17 (15/8,771)
25C(Omicron, XFG)	0.50 (42/8,435)	25C(Omicron, XFG)	0.42 (40/9,561)	25C(Omicron, XFG)	0.34 (7/2,031)

0.90%であり、地域毎にみても変異株及び亜系統間で当該変異の保有に大きな差は認められなかった。

考 察

SARS-CoV-2の流行当初から現在までのC29200T変異保有率は、広島県内で0.46%、国内で0.32%、世界（北アメリカ地域、ヨーロッパ地域、アジア地域）では0.20-0.22%であり、当該変異を保有する株は、流行の主流ではなかったと考えられた。

広島県と国内では、陽性検体数の増減の波とC29200T変異の保有率の上昇に連動が見られず、各ピークには差が見られた（図2）。なお、今回使用した陽性検体報告数は報告日で、データベースに登録された当該変異を保有する株は検体採取日で集計されているため直接比較することは難しいが、それらを考慮した上でも、連動があるとはいえなかった。

北アメリカ地域、ヨーロッパ地域では、2021年1月から2022年7月の、特にDeltaの流行期に当該変異保有株の増加が見られた（図3）が、国内では大きな増加が

見られなかった（図2）。国内では、Deltaの流行期に緊急事態宣言やまん延防止等重点措置等の流行対策がとられたため、結果として国内に流入するDeltaの多様性が抑制され、当該変異を保有するウイルスの流行も抑制された可能性が考えられた。

以上のことから、C29200T変異保有株は、SARS-CoV-2の流行初期から現在まで、確認される時期及び変異を保有する変異株・亜系統に偏りが認められず、かつ世界中で検出されていることから、変異はウイルスの進化に伴うものではなく、偶発的な点変異であることが推測された。また、当該変異の保有率は全体的に低く、流行への寄与は極めて低いものと考えられた。

既報[8-11]にあるように、検査診断試薬の多くは専用の検出システムが用いられており、検出系の詳細やデータ解析プログラムが非公開とされていることがある。また、検査結果が定性で示されるシステムでは、今回の検討のように、ウイルスの変異により結果が偽陰性と判定された事例の検証が困難である。特に、今回の変異部位の偽陰性については、プローブ領域の変異により、PCRの検出シグナルが陽性判定閾値には達し

なかったため、サンプルが陰性と判定された可能性が想定される。このような偽陰性判定は、複数の遺伝子領域をターゲットとすることで防止できると考えられる。

なお、2023年5月以降の解析については、PHEICの終了宣言によるGISAI[14]へのデータ登録数の減少を考慮する必要がある。また、世界のデータは、登録国及び登録数に偏りがあることに留意する必要がある。

結 語

SARS-CoV-2の遺伝子検査に影響を与えるN遺伝子のC29200T変異を持つウイルスが、全体に占める割合は限定的であるものの、広島県内、国内及び全世界で検出されていたことが明らかとなった。当該変異は、変異株・亜系統によらず出現しており、病原体の遺伝子検査に偽陰性をもたらす事例があることから、臨床診断に際しては、このような可能性を踏まえた上で検査結果を判断する必要があると考えられる。このことから、特に新しい病原体の流行対策においては、二つ以上の遺伝子領域を標的とした検査を行うこと、検査結果に疑義が生じた場合は別の方法で検査を実施すること等、検査精度を担保する方法の選択を視野に入れておく必要がある。また、SARS-CoV-2のNGSによる世界規模での監視の継続は、検査に影響を与える変異を持つウイルスの検知及び注意喚起等に重要な役割を果たしている。

謝 辞

使用した登録データ及び解析システムについて、国立感染症研究所、医療機関、行政機関、GISAI、Nextclade、Nextstrain、covSPECTRUM、ご協力いただいた全ての皆様に感謝いたします。

また、本解析はPathoGenS (Pathogen Genomic data collection System) を使用しています。PathoGenSは厚生労働省行政推進事業補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 (JPMH21HA2003, JPMH24HA2005) の助成を受け運用されています。

文 献

[1] Zhou P, Yang X L, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat

origin. *Nature*. 2020, 579(7798), 270-273.

[2] Zhu N, Zhang D, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020, 382(8), 727-733.

[3] World Health Organization. “WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, Latest reported counts of COVID-19 cases and deaths”. modified 2020-03-22. <https://data.who.int/dashboards/covid19/summary?n=c>, cited 2025-09-15.

[4] 国立健康危機管理研究機構. “新型コロナウイルス感染症”. 国立健康危機管理研究機構感染症情報提供サイト. 2021-09-30. <https://id-info.jihgs.go.jp/infectious-diseases/covid-19/index.html>, 参照 2025-09-15.

[5] 厚生労働省. “新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第10.1版”. 2024-04-23. <https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf>, 参照 2025-09-15.

[6] World Health Organization. “WHO policy brief: COVID-19 surveillance”. modified 2024-12-10. <https://www.who.int/publications/m/item/who-policy-brief-covid-19-surveillance>, cited 2025-09-15.

[7] Shirato K, Naganori N, et al. Development of Genetic Diagnostic Methods for Novel Coronavirus 2019 (nCoV-2019) in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2020, 73(4), 304-307.

[8] Mori H, Yoshida H, et al. Stealth Omicron: a novel SARS-CoV-2 variant that is insensitive to RT-qPCR using the N1 and N2 primer-probes. *Cureus*. 2023, 15(3), e36373.

[9] Isabel S, Abdulnoor M, et al. Emergence of a mutation in the nucleocapsid gene of SARS-CoV-2 interferes with PCR detection in Canada. *Sci Rep*. 2022, 12(1), 10867.

[10] Ziegler K, Steininger P, et al. SARS-CoV-2 samples may escape detection because of a single point mutation in the N gene. *Euro Surveill*. 2020, 25(39), 2001650.

[11] Miller S, Lee T, et al. Single-Point Mutations in the N Gene of SARS-CoV-2 Adversely Impact Detection by a Commercial Dual Target Diagnostic Assay. *Microbiol Spectr*. 2021, 9(3), e01494-21.

- [12] 国立健康危機管理研究機構. “病原体検出マニュアル「感染研・地衛研専用」SARS-CoV-2 遺伝子検出・ウイルス分離マニュアル Ver.1.1”. 国立健康危機管理研究機構感染症情報提供サイト. 2021-02-08. https://id-info.jihs.go.jp/manuals/pathogen-detection/SARS-CoV-2_gene_detect_and_isolation_manual_Ver1_1.pdf, 参照 2025-9-15.
- [13] 国立健康危機管理研究機構. “新型コロナウイルスゲノム解読プロトコル (Qiagen社 QiaSEQ FX 編) v1.4”. 国立健康危機管理研究機構感染症情報提供サイト. 2022-01-27. https://id-info.jihs.go.jp/manuals/pathogen-detection/SARS-CoV2_genome_analysis_manual_QIASEQFX_ver_1_4_220127.pdf, 参照 2025-09-15.
- [14] Elbe S, Buckland-Merrett G. Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health. *Glob Chall*. 2017, 1(1), 33-46.
- [15] Aksamentov I, Roemer C, et al. Nextclade: clade assignment, mutation calling and quality control for viral genomes. *J Open Source Softw*. 2021, 6(67), 3773.
- [16] Chen C, Nadeau S, et al. CoV-Spectrum: analysis of globally shared SARS-CoV-2 data to identify and characterize new variants. *Bioinformatics*. 2022, 38(6), 1735–1737.
- [17] 国立健康危機管理研究機構. “感染症発生動向調査週報一覧”. 国立健康危機管理研究機構感染症情報提供サイト. <https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/idwr/index.html>, 参照 2025-09-15.
- [18] World Health Organization. “WHO COVID-19 dashboard, Weekly COVID-19 cases and deaths by date reported to WHO”. <https://data.who.int/dashboards/covid19/data?n=c>, cited 2025-09-15.