

新冠病毒的前世今生

王弘毅、趙淑妙

自從2019年底中國武漢爆發新冠病毒（SARS-CoV-2）感染，COVID-19的疫情襲捲全球，而針對新冠病毒的研究也鋪天蓋地的進行。從病毒的複製、組裝、如何進入宿主細胞、引起的免疫反應，到藥物及疫苗的開發。短短兩年的時間，人類就發展了有效的疫苗；世界衛生組織也在2023年5月宣布COVID-19不再是全球緊急衛生事件。目前，我們的生活已經走出新冠病毒所造成的陰霾。然而，在這個整個大流行事件的背後，還有個一開始就被提出，至今卻懸而未決的問題。那就是新冠病毒究竟是來自何方以及它到底是如何演化的？

雖然學界都一致認為COVID-19疫情的起源是中國武漢，但是疫情的起源與病源（pathogen）的起源是兩件完全不同的議題。舉例而言，現代人類免疫缺乏病毒（human immunodeficiency virus，簡稱HIV）疫情的紀錄始於1980年代。而追溯最早的血清資料卻發現，HIV早在1950年代就已經存在於非洲剛果的人類族群中。又依據分子鐘定年的結果，HIV感染人類的時間應該是在20世紀初期。也就是說HIV病毒傳染人類數十年以後，才被發現。

HIV並不是唯一一個疫情起源與病源起源差異數十年的例子。另外一個大家所熟悉的狂犬病毒，也有類似的情況。台灣早在1959年就已經宣佈根除人類的狂犬病，緊接著，在1961年宣佈根除動物的狂犬病。但在經過50年後，從2012年開始卻陸續發現野生的鼬獾帶有狂犬病毒。雖然此病毒主要侷限於鼬獾，卻有報導指出它會傳染給其他動物，例如白鼻心。根據親緣分析的結果，這支狂犬病毒並不是近年來由境外移入的，而是已經在台灣鼬獾的身上存在超過100年了。所以狂犬病毒與我們在台灣共存了數十年，卻沒有被發現。

上面的兩個例子說明了疫情的起源與病源的起源是不同的概念。病源感染新宿主之後，有可能迅速造成疫情，例如近年來在非洲，經由蝙蝠傳染造成伊波拉出血熱（Ebola hemorrhagic fever）疫情的伊波拉病毒（*Ebolavirus*），也有可能是在生物間傳播了很久才被我們發現疫情，如同上述的HIV與狂犬病毒的狀況。而新冠病毒的起源又是如何呢？

目前，雖然專家一致的看法是SARS-CoV-2應該是由動物傳染給人類，但是究竟是何種動物，在什麼時候，經由何種路徑傳播給人類則無法確定。雖然中菊頭蝠（*Rhinolophus affinis*；產自中國雲南）的RaTG13病毒與新冠病毒最相似，不過兩者之間的基因組差異達到4%，所以新冠病毒應該不是直接來自RaTG13。

在疫情初始，許多病例都與武漢的華南海鮮市場有關

連，因此大家都認為該市場應該是病毒最初起源的地方。然而後續研究發現，採自該市場的動物樣本並沒有檢驗出新冠病毒，但是在下水道廢水的環境樣本中卻檢出病毒。這意味著一向被認為是疫情起源地的武漢華南海鮮批發市場，可能不是新冠病毒的源頭，換句話說，該市場其實是受害者而不是加害者。自此之後，有關病毒起源的說法就陷入了眾說紛紜，莫衷一是的階段。各種坊間傳聞興起，有實驗室起源的病毒外洩說，甚至有特意製造的生化武器說、有野蝙蝠起源說、或是蝙蝠透過家畜傳染給人。至於病毒起源的時間有2019年夏天、2019年11月、或甚至起源於40年前的說法。

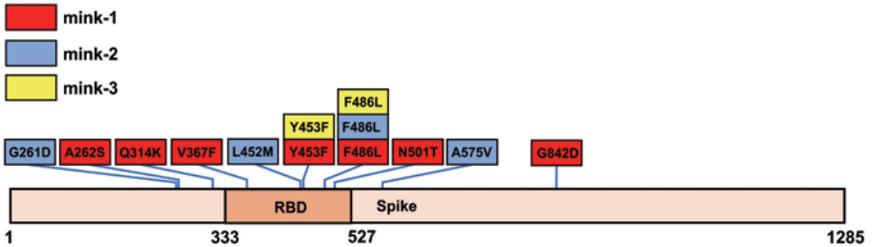
要研究新興病毒感染人類的起源，我們必須先瞭解病毒的特性。病毒，尤其是RNA病毒，具有小巧簡潔的基因組，再加上RNA病毒有強烈的宿主專一性，因此在感染新物種時往往需要有些適應性改變。例如SARS-CoV與新冠病毒都是利用棘蛋白（Spike）與人類的血管收縮素轉化酶2（Angiotensin-converting enzyme 2，簡稱ACE2）結合之後進入細胞。在2002～2003年SARS-CoV疫情期間，科學家在SARS-CoV的棘蛋白上就發現了一系列的改變，而這些變化也提高了SARS-CoV對於ACE2的結合力。透過分析不同時期SARS-CoV的基因序列，科學家發現了一系列適應性演化的特徵，這也是新興病毒能大規模感染人類的重要線索。

在新冠疫情發生的早期，不同科學家得到的相同結論

是：無法在新冠病毒上找到適應性演化的特徵。這個結論可以兩種假說解釋。第一、新冠病毒並不是最近才跨物種傳染給人類的，它可能已經進入人群中一段時間，並且已適應了人類宿主，所以我們在疫情初始沒有看到適應性演化的特徵。第二、新冠病毒可能具有一種全新的特徵，讓它可以跨物種傳播，而且不需要隨著不同宿主改變基因序列。

研究新冠病毒在一個全新宿主中的演化模式可以檢驗這兩種假說：(1)如果新冠病毒對跨物種傳播已有預先適應，那麼它感染新宿主後，我們不會看到適應性演化的特徵。(2)如果新冠病毒已在人群中經歷過適應性演化，那麼當它從人類傳染到其他物種時，應該會顯現出加速適應的跡象。恰巧的是，新冠病毒從人類傳播到水貂 (*Neovison vison*) 的事件，為我們提供了一個絕佳的機會來測試這些假說。

2020年4月荷蘭發現首例水貂感染新冠病毒的案例。在最初5個感染事件中，其中有3個進一步導致疫情在水貂養殖場之間流行，疫情持續至2020年11月。為了研究新冠病毒的起源假說，我們實驗室收集了基因資料庫中採自水貂的新冠病毒基因組序列，並分析它們的演化模式。在水貂疫情的早期階段（2020年4月至5月），棘蛋白發生了劇烈的改變，而且這些改變主要集中在棘蛋白與ACE2的結合區（圖一）。我們的分析也表明了這樣的改變是一種適應性演化。在水貂疫情的中期（2020年6月至7月）和後期第一



圖一、新冠病毒在水貂的改變。在一共3波的疫情中（mink-1, -2, -3），新冠病毒總共發生了13次氨基酸改變，其中的8次發生在與ACE2的受體結合區（Receptor binding domain, RBD）。



圖二、新冠疫情在人類族群爆發的初期（實線部分）沒有呈現適應性演化的跡象。然而從人類傳染到水貂時則表現出強烈的適應性演化訊號。

階段（2020年8月至9月），我們也同樣偵測到適應性演化的現象。不過此一現象在水貂疫情的後期第二階段（2020年10月至11月）就消失了。

根據新冠病毒在感染水貂後表現出強烈的適應性演化，我們認為該病毒在未感染時，不具備適應所有宿主的特性，同時也發現病毒是如何透過演化來適應新宿主並建立持續感染。因此，在人類早期大流行期間，新冠病毒沒有被檢測到適應性天擇的訊號，也明示此病毒跨物種傳播到人類的時間點很可能早於疫情開始的時間（圖二）。

在沒有更多資訊的情況下，估計新冠病毒感染人類的最早時間是困難的。但是，我們可以參考水貂和SARS-

CoV的研究。在傳播到新宿主後，大多數RNA病毒表現出強烈的適應性選擇（adaptive selection）。儘管適應性選擇的訊號在疫情初期很快地減弱，但如果感染事件在近期內發生，我們仍可能偵測到相關的痕跡。在2002~2003年SARS-CoV爆發的短暫時期內，其棘蛋白上的天擇訊號維持了半年左右的時間。而我們的研究也顯示新冠病毒適應水貂的天擇訊號，在其感染宿主後6個月之內仍可被偵測到。因此，合理推測新冠病毒感染人類的時間應該落在疫情開始的六個月之前，也就是在2019年6月之前。要驗證上述的猜測，我們需要進行更廣泛的研究和分析，例如收集來自武漢地區的環境樣本和肺炎患者的檢體。這些是追蹤病毒演化路徑及了解它們傳播方式所需的關鍵資料，雖然這個收集過程可能充滿挑戰。

後 記

自21世紀以來，已經有7種新型病毒造成嚴重的疫情，包含了SARS（2002）、MERS（2009）、H1N1（2009）、EBOLA（2014和2018）、Zika（2015）、以及SARS-CoV-2（2019）。在此，引用Markov等人在2023年的回顧報告得出的結論作為本文總結：「自從SARS-CoV-2在人類中出現以來，通過研究它的演化，我們學到了很多東西，我們當然可以對接下來可能或不太可能發生的事情做出有根據的猜測，但是，高度的多因子變異性和隨機性始終主導病毒在未來的演化軌跡，在這其中，許多的關鍵細節基本上是難以被瞭解的。」

參考文獻

1. Chaw SM, *et al.* 2020. J Biomed Sci. 27:73.
2. Markov PV, *et al.* 2023. Nat Rev Microbiol. 21:361-379.
3. Tai JH, *et al.* 2022. Mol Biol Evol. 39: msac156.

作者簡介



王弘毅

台灣師範大學生物學博士。台灣大學醫學院臨床醫學研究所教授。專長病毒演化、族群遺傳、與分子演化。工作之餘喜歡戶外活動如慢跑、露營、釣魚。



趙淑妙

美國杜蘭大學生態暨演化生物學系博士。專注從基因體學角度探究現生種子植物的演化。業餘喜好管閒事，例如有關栽培未來的女性科技人、科普寫作、及人造光源污染的立法等議題。