

COVID-19 パンデミックが及ぼす分子擬態の影響:SARS-CoV-2 と自己免疫疾患エピトープとの配列相同性

パプロ・マルドナド・カタラ、ラム・ゴウリペディ、ナオミ・シュレジンガー、フリオ・ファセリ

概要

分子擬態は、感染性病原体が人体の自己免疫疾患を引き起こすかもしれないメカニズムの一つであり、外来ペプチドと自己ペプチドが、感染しやすい個体の自己免疫応答を活性化させる類似したエピトープを含む場合に発生する。ここで私たちは、拡張性のあるイン・シリコ手法を用いて、10 億以上の可能なペアの中から 861 対の既知の SARS-CoV-2 および自己免疫疾患エピトープを同定する。これらの SARS-CoV-2 エピトープは、1) ヒト自己免疫疾患エピトープとの配列相同性、2) 同じ主要組織適合性複合体(MHC)分子に結合することを予測する経験的結合データ、3) 高い経験的免疫原性、を示す。これらのエピトープ対の分析により、1 型糖尿病、自己免疫性ぶどう膜炎、強直性脊椎炎、といった自己免疫疾患と、SARS-CoV-2 感染との関連性が明らかになる。これらの関連性は、臨床記録の分析から文献で報告されているものと一致する。

導入

COVID-19 パンデミックは世界中で約 7 億 7,600 万人に影響を与え、2024 年時点で 700 万人以上の死者を出した。重度急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型(SARS-CoV-2)に感染した個体で観察される臨床症状に加え、SARS-CoV-2 感染後に自己免疫疾患の発症および/または増悪が増加したという複数の報告がある。遺伝的素因は自己免疫疾患の発症に重要な役割を果たすが、殆どの症例は、遺伝的要因と、ウイルス感染を含む環境的要因の組み合わせに起因する。ここで私たちは、SARS-CoV-2 感染に対して、自己免疫疾患が臨床的に関連しているとし、類似した炎症反応を示しているように思える短い研究リストを示す。包括的ではないものの、このリストは問題の大まかな範囲の描写を与える。TriNetX 米国共同研究ネットワークに基づく後ろ向きコホート研究では、検査陰性デザインを用いたところ、6 ヶ月の経過観察の期間に SARS-CoV-2 のポリメラーゼ連鎖反応(PCR)検査結果が陽性の参加者は、様々な自己免疫疾患の発症リスクがあり、その発症リスクは、SARS-CoV-2 非陽性の被験者に比べて、SARS-CoV-2 陽性の個体の方が著しく高い。SARS-CoV-2 陽性のコホートは、関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎および皮膚筋炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、混合性結合組織病、ベーチェット病、リウマチ性多発筋痛症、血管炎、乾癬、炎症性腸疾患、セリアック病、1 型糖尿病のリスクが著しく高かった。全頭型脱毛症、乾癬、尋常性白斑、血管炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、成人発症スチル病、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、サルコイドーシスのリスクは、韓国人の COVID-19 の重症度と関連していた。

これらはほんの一例に過ぎないが、チョウらが 2020 年に 221 件、2021 年に 687 件、2022 年に 828 件の関連論文があったと報告したことを考えると、この研究テーマの重要性は明らかである。科学文献の増加法則によれば、この分野の研究はまだ発展途上にあり、その基礎となる生理学的メカニズムに関する基礎研究が必要である。

COVID-19 による自己免疫疾患の発症または増悪の基礎となるメカニズムは完全には解明されていないが、分子擬態は有力な候補である。分子擬態は、免疫系が(病原体由来の抗原といった)外来抗原と自己抗原との構造的または連続的な類似性ゆえに、誤って自分の組織を標的にするときには発生する。分子擬態を介した自己免疫疾患の発症の基礎となる 4 つの因子が存在する。1)宿主タンパク質とウイルス・エピトープとの連続的および/または構造的な類似性、2)宿主エピトープとウイルス・エピトープに反応する T 細胞や抗体による交差反応性の存在、3)ウイルス曝露と自己免疫疾患発症の関連性、4)制御条件下でのモデル系における自己免疫の再現性。

ヒト・タンパク質と高い配列相同性を持つウイルス・エピトープを同定することは、分子擬態が COVID-19 感染後の自己免疫疾患の発症にどのように寄与し得るかを理解するうえで不可欠である。ミストリーらが示したように、経験的結合データと免疫原性評価の統合は、自己免疫疾患の発症に一つの役割を演じているかもしれないエピトープの優先順位をつけるロバストなフレームワークを提供する。ここで私たちは、類似しつつも拡張性のあるイン・シリコ手法を用いて、10 億以上の可能なペアの中から、分子擬態を発生させる可能性が高い 861 対のエピトープ対を同定する。これらの SARS-CoV-2 エピトープは、1)ヒト自己免疫疾患エピトープとの配列相同性、2)同じ MHC 分子に結合する経験的結合データ、3)高い免疫原性、を示す。

方法

SARS-CoV-2 および自己免疫疾患エピトープのデータ・ソース

本研究で使用されたエピトープ・データは、査読済み文献から実験的な免疫エピトープ・データを収集する包括的リソースである免疫エピトープ・データベース(IEDB)からダウンロードされた。IEDB は、様々な生命体にわたる B 細胞、T 細胞、MHC 分子によって認識された免疫エピトープを収集し、処理している。データは標準化されたプロセスで収集され、各エピトープは実験的に検証された免疫原性データとリンクし、免疫学研究に対して高品質で信頼性の高い結果を保証する。私たちの分析では、実験的に検証された結合および免疫応答を持つエピトープのみを含めた。SARS-CoV-2 エピトープ・データは 2024 年 2 月 13 日にダウンロードされ、16,226 のエピトープが含まれた。ヒト自己免疫疾患エピトープは 2024 年 2 月 13 日にダウンロードされ、67,410 のエピトープが含まれた。これは、総合で約 10 億の可能なエピトープ対を表しており、私たちは、その中から分子擬態の最も有力な候補を選びたい。ここで用いられている全体のフレームワークは図 1 に示している。

潜在的な擬態の同定

私たちは、分子擬態が可能な潜在的エピトープ対を同定するために、各 COVID-19 エピトープ (E_{COV}) をすべての AD エピトープ (E_{AD}) と比較して、配列相同性を探索した。この 2 つのデータセット間のアミノ酸配列をこのように比較するに際し、私たちは、高性能計算クラスター上で動作するデフォルト・パラメータを用いた BLASTp アルゴリズムを使用した。BLASTp は、アライメントされた領域に少なくとも 5 つのアミノ酸配列が乖離なく一致することを特徴とする 1,371,438 の固有ペアを吐き出した(図 1、ステップ 2)。その後、同定されたペアを更に分析し、自己免疫応答を引き起こす際の潜在的役割を評価した。

経験的結合親和性

ペプチドと MHC クラス I 分子の結合親和性を予測するために、私たちは、汎特異的 MHC クラス I 結合予測に対して広く使われているツール、[NetMHCpan-4.1](#) を用いた。NetMHCpan-4.1 は、高性能計算クラスター上で、スタンドアロン版として動作させた。ペプチド配列は、関連するヒト MHC クラス I 対立遺伝子群とともに、このツールに入力され、各ノードに 64 個の Intel Xeon Gold 6130 プロセッサ論理 CPU(32 の物理コアにわたって)と 252GB のメモリを搭載した 4 つのコンピューティング・ノードに展開した。NetMHCpan-4.1 は、高度な機械学習アルゴリズムと、既知の MHC ペプチド相互作用の包括的データセットを活用し、各ペプチド対立遺伝子ペアに対して結合親和性スコアを提供する。8~14 のアミノ酸のペプチドを予測し、その結果で得られた結合親和性は、IC50 値 (ナノ・モル) およびパーセンタイル・ランクとして報告された。MHC I に対して予測パーセンタイルが 1% を超えるペプチドは、強バインダーと分類し、0.5 未満のペプチドは弱バインダーとみなした。MHC I 結合アッセイにより、 E_{COV}/E_{AD} 対のどちらのエピトープも同じ MHC I 分子に強い親和性で結合する 1,908 対が明らかになった(図 1、ステップ 3)。これらのペアのエピトープは更なる分析のために検討された。

相同性探索で得られた固有のエピトープ対のうち、MHC II 対立遺伝子への結合は、MHC クラス II 分子へのペプチド結合親和性を予測するために広く使われているツール、[MHC II 結合予測ツール](#) を用いて評価した。私たちは総合で、MHC II 分子に強く結合した 79 の E_{COV} と、MHC II 分子に強く結合した 1,983 の E_{AD} を見出した。すべての E_{COV}/E_{AD} エピトープ対を検討したところ、あらかじめ定められた結合閾値(パーセンタイル・ランク<1%)に基づく、同じ MHC II 分子に対する強いバインダー対は同定されなかった。この結果は、同定されたエピトープ対のいずれも、CD4+T 細胞に対して MHC II 分子が示すほど十分な結合親和性を呈さなかったことを示唆する。MHC II 分子に対する強バインダーの欠如は、MHC I 経路に対して選定されたエピトープの潜在的特異性を浮き彫りにし、MHC II 研究に内在するいくつかの課題を明確に示している。まず、MHC II 分子はより長いペプチド(12~25 アミノ酸)に結合するため結合の乱雑さがひどく、正確な対立遺伝子特異的応答を同定したり、精度高く結合親和性の予測をしたりすることが難しいため、MHC II の生物学は MHC I の

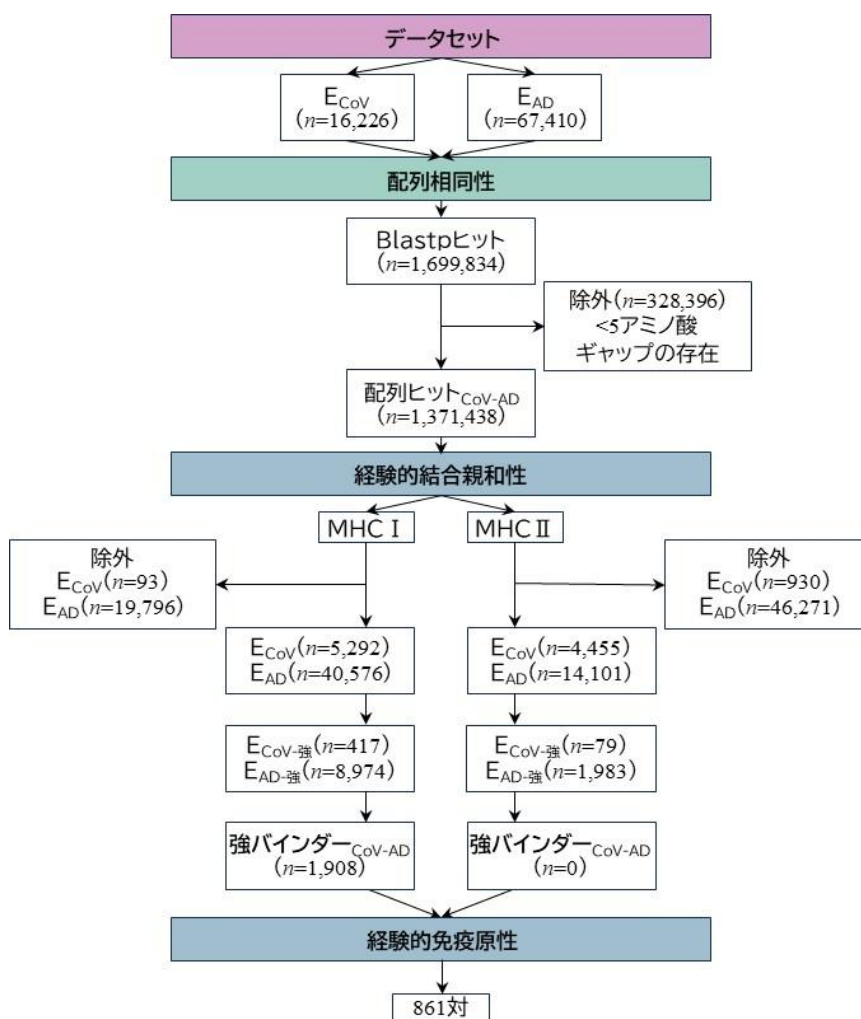


図 1 COVID-19 エピトープの優先順位をつけるワークフロー

E_{CoV} :COVID-19 エピトープ、 E_{AD} :自己免疫疾患エピトープ、配列ヒット $_{CoV-AD}$:配列の相同性を示す E_{CoV}/E_{AD} 対、 $E_{CoV-強}$:強バインダーを示す E_{CoV} 、 $E_{AD-強}$:強バインダーを示す E_{AD} 、強バインダー $_{CoV-AD}$:強バインダーを示す E_{CoV}/E_{AD} 対

それよりも複雑である。更に、個体内で複数の MHC II 対立遺伝子が共発現していることは、エピトープと MHC II の関連する相互作用の体系的同定を殊更に複雑化する。これらの課題は、私たちのデータセットに強バインダーが存在しないことと相俟って、同定された E_{CoV}/E_{AD} エピトープ対に関連する自己免疫応答において、MHC II 分子に対する役割が限定的であることを示唆する。この知見は、MHC II 対立遺伝子に関わる分子擬態メカニズムをよりよく理解するための計算ツールや実験手法の改良を目指す将来の研究にとって重要な基盤を提供する。

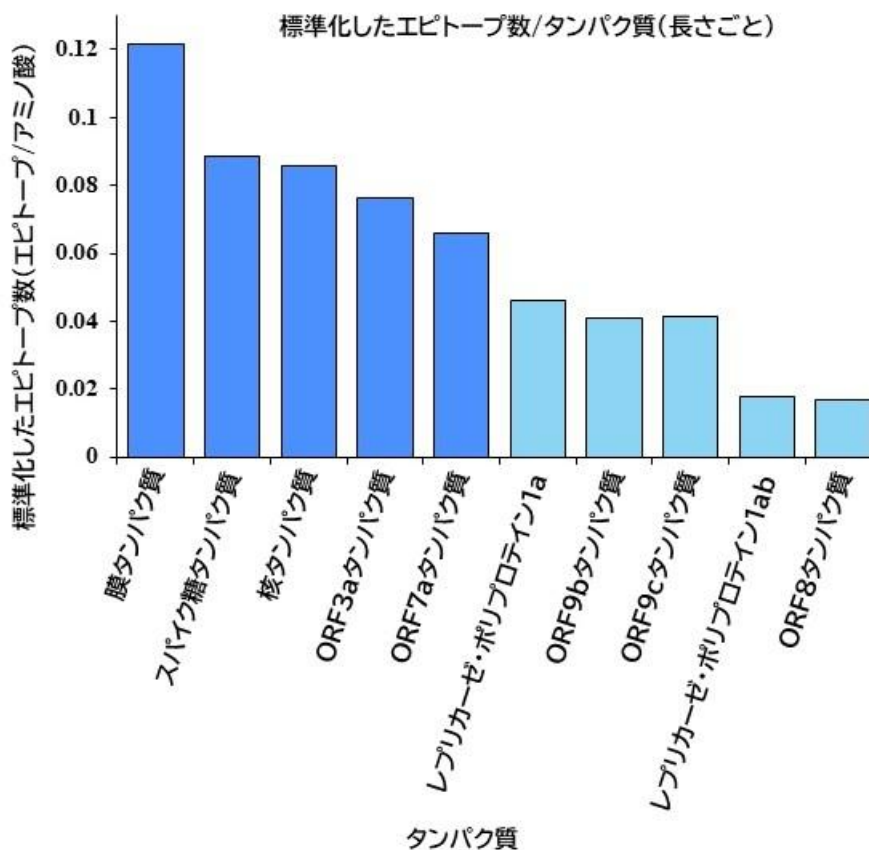


図2 E_{CoV} 固有エピトープが認められる SARS-CoV-2 領域の関数として示した E_{CoV} 固有エピトープの分布

濃い色調は、細胞外ドメインを持つタンパク質、または膜上に存在するタンパク質を示す。

経験的免疫原性の評価

E_{CoV}/E_{AD} 対の両エピトープが同じ MHC I 分子に強い親和性で結合する、結果として得られた 1,908 対の潜在的な分子擬態を、CD4+T 細胞と CD8+T 細胞の免疫原性に対して更に評価した。MHC I 分子に対する免疫原性を評価するのに、IEDB MHC T 細胞クラス I ツールを用いた。各エピトープ対に対して、免疫原性スコアを、[T 細胞予測ウェブサービス](#)を用いて、それぞれの MHC I 分子と比較して計算した。MHC I 免疫原性評価において、免疫原性スコアは、ペプチドと対立遺伝子の組み合わせが免疫応答を引き起こす可能性を示しており、スコアが高いほど免疫原性である可能性が高いことを意味する。エピトープは、溶出されたリガンド・ランクが 0.5 未満の場合、顕著な免疫原性ポテンシャルを持つと考えられた。これにより、結果として、分子擬態によって自己免疫疾患を引き起こす可能性が高い 861 のエピトープ対の最終リストを得た(図 1、ステップ 4 参照)。

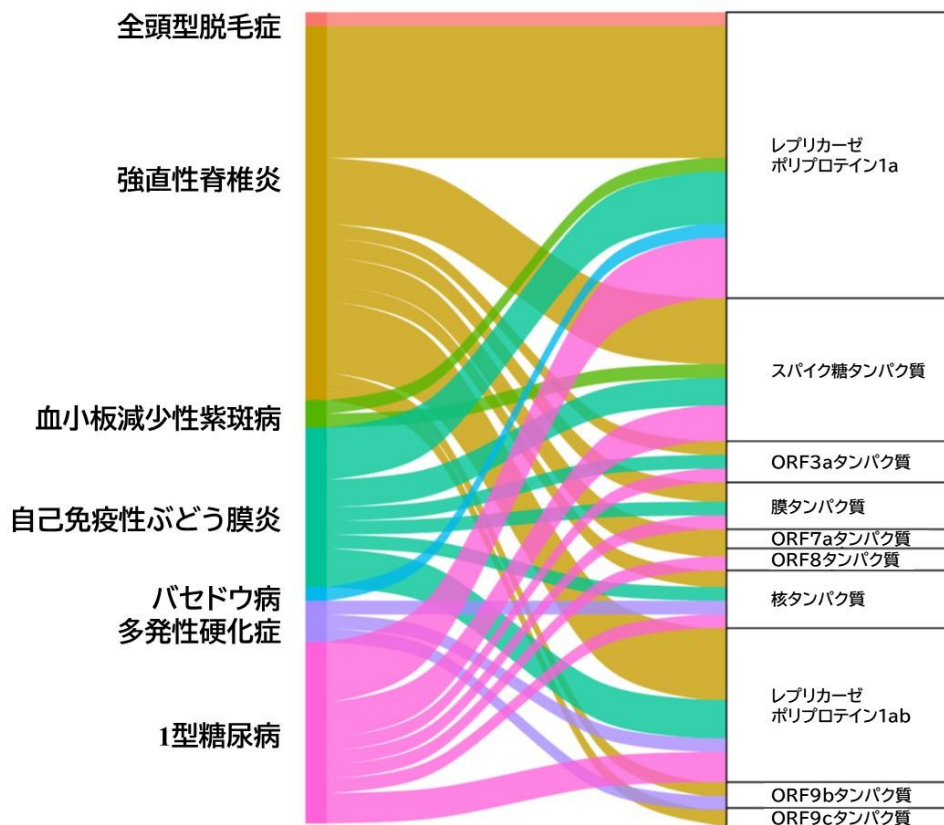


図3 表1の各自己免疫疾患について、SARS-CoV-2 エピトープが由来する領域

結果と考察

本研究で私たちは、861の E_{COV}/E_{AD} 対に存在し、1)ヒト自己免疫疾患エピトープとの配列相同性を示し、2)同じMHC分子に結合し、3)高い予測免疫原性を有する、134の E_{COV} 固有エピトープと438の E_{AD} 固有エピトープを特定した。図2は、 E_{COV} 固有エピトープが認められるSARS-CoV-2領域の関数として、 E_{COV} 固有エピトープの分布を示したものであり、図3は、表1の各自己免疫疾患のそれぞれに対してSARS-CoV-2エピトープが起源とする領域を示したものである。

図4は、861の E_{COV}/E_{AD} 対に見られる134の E_{COV} 固有エピトープと438の E_{AD} 固有エピトープに関連するMHC I分子の分布(赤)を、一般集団におけるこれらのハプロタイプの分布(青色)と比較したものである。ハプロタイプHLA-A*01:01、HLA-A*02:01、HLA-A*26:01、HLA-B*07:02、HLA-B*40:01の場合、分子擬態を生成できる可能性のあるエピトープは過剰に見えるが、HLA-A*24:02の場合、過小に見える。このことは、第一のハプロタイプ群にいる個体は、平均的な集団よりも自己免疫疾患を発症しやすいのかもしれないし、HLA-

表 1 特定されたペアに見られる自己免疫疾患の分布

自己免疫疾患	カウント	固有の SARS-CoV-2 エピトープ
全頭型脱毛症	1	1
強直性脊椎炎	618	122
自己免疫性血小板減少性紫斑病	9	2
自己免疫性ぶどう膜炎	163	51
バセドウ病	1	1
多発性硬化症	11	7
1型糖尿病	185	56

A*24:02 を持つ個体は、SARS-CoV-2 感染の結果として自己免疫疾患を発症する可能性が低いのかも示唆する。著者らの知る限り、COVID-19 後に自己免疫疾患を発症する患者のハプロタイプ分布に関する研究は存在しない。これらの結果は、RECOVER 研究のような、コホートで実現可能かもしれない研究を支持する。

優先度の高い 861 の E_{COV}/E_{AD} 対のエピトープは、表 1 に個別にカウントしてリスト化された複数の自己免疫疾患と関連していた。カウントに多様な範囲があることは明らかだが、これらのカウントは、IEDB に含まれる自己免疫疾患や SARS-CoV-2 エピトープの研究の数によって偏りがあるかもしれない。IEDB がエピトープの包括的保存庫ではなく、文献で発表されたもののみを報告することを目指しているため、このリソースは集団における実際の分布を表していないかもしれない。これらの研究は、多様な研究関心、資金の優先順位、技術的な課題などの影響を受けているかもしれない。それにも拘らず、表 1 のすべての疾患について、COVID-19 がその発症または増悪と関連しているという独立した疫学的証拠がある。次のセクションで私たちは、表 1 に挙げられた疾患に対して既存の疫学的証拠について論じる。

全頭型脱毛症

脱毛を特徴とする自己免疫疾患である全頭型脱毛症(AA)が、本研究で注目すべき所見として浮上した(表 1)。私たちは、AA に関連するエピトープと高い相同性を示す SARS-CoV-2 エピトープを 1 つ同定した。疫学的研究では、SARS-CoV-2 感染と、AA の発症または増悪との潜在的な関連が示唆されており、感染やワクチン接種の後で症例が増加しているという報告もある。更に、AA を含む既往の自己免疫疾患を患う個体は、SARS-CoV-2 曝露後に免疫調節障害の進行や症状の悪化を呈することが観察されている。これらの所見は、ウイルス感染と自己免疫性脱毛との考えられ得る関連性を浮き彫りにし、感染しやすい個体において、疾患の進行に影響を与えたり、自己免疫応答を引き起こしたりするかもしれない特定のウイルス・エピトープを強調する。

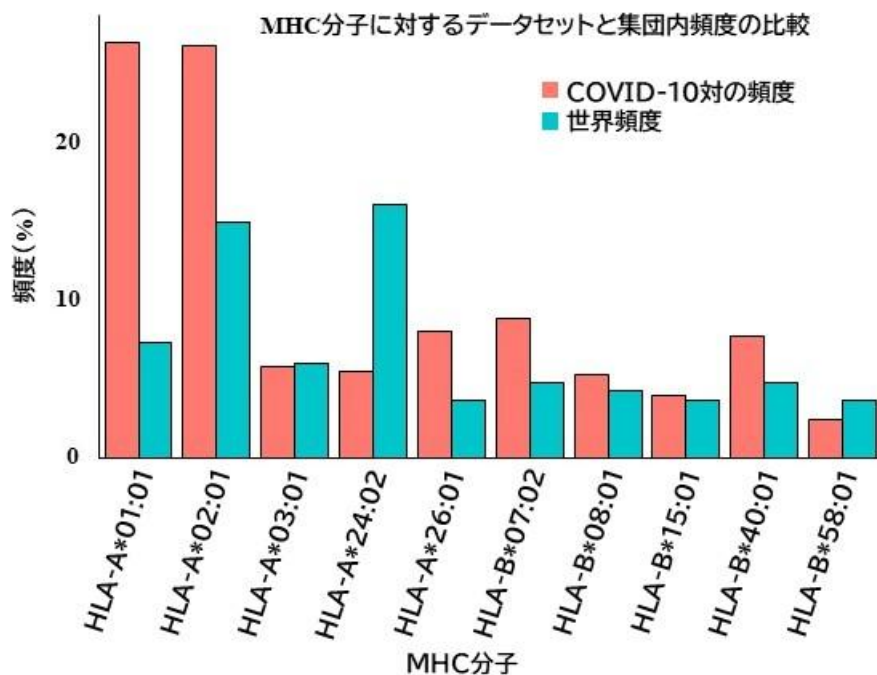


図 4 861 の E_{COV}/E_{AD} 対(赤色)に見られる 134 の E_{COV} 固有エピトープおよび 438 の E_{AD} 固有エピトープに関連する MHC I 分子の分布と、一般集団(青色)におけるこれらのハプロタイプの分布との比較

強直性脊椎炎

体軸性脊椎関節炎の一種で、主に脊椎に影響を及ぼし、癒合を引き起こす炎症性関節炎である強直性脊椎炎(AS)は、私たちのデータセットで重要な所見として浮上した(表 1)。私たちは、AS に関連するエピトープと高い相同性を示す 618 の E_{COV}/E_{AD} 対のうち、122 の SARS-CoV-2 エピトープを同定した。特に、SARS-CoV-2 に感染した個体は、AS 発症の確率が 29%増加したと報告されており、SARS-CoV-2 に感染した既存の AS を患う患者は、感染して 1 ヶ月後に炎症性関節炎の症状の増加を経験した。これらの所見は、SARS-CoV-2 感染と、AS の発症および増悪との間に潜在的な関連があることを示唆する。私たちの結果は、このプロセスに寄与するかもしれない特定のウイルス・エピトープのサブセットについての洞察を提供する。

自己免疫性血小板減少性紫斑病

血小板の数の低下と出血リスクの増加を特徴とする自己免疫性原発性止血障害である免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)は、私たちの研究で重要な所見として浮上し、同定された 2 つの SARS-CoV-2 エピトープは ITP に関連するエピトープと高い相同性を示した(表 1)。いくつかの研究は、SARS-CoV-2 感染と ITP の関連を支持しており、分子擬態が主要なメカ

ニズムとして提案されている。グエンらは、ウイルス・エピトープがどのようにヒト・タンパク質と相同配列を共有し、自己免疫を引き起こす交差反応免疫応答へと繋がるかを詳述した。同様に、アルハルビらは、分子擬態は、免疫過刺激およびサイトカイン調節障害と併せて、感染後に観察される自己免疫後遺症を説明するかもしれない、と強調した。

自己免疫性ぶどう膜炎

眼のぶどう膜に影響を与える炎症性疾患であるぶどう膜炎は、著しい視力制限や完全な失明を引き起こすかもしれない。自己免疫性ぶどう膜炎は、私たちの研究で重要な所見として浮上した(表 1)。私たちのパイプラインで同定された SARS-CoV-2 エピトープのうち、ぶどう膜炎に関連する 618 の E_{COV}/E_{AD} 対のうち、51 の SARS-CoV-2 エピトープに高い相同性が観察された。ぶどう膜炎は COVID-19 感染との関連がますます強まっており、新規発症および感染後の再発症例が報告されている。ハンらは、パンデミック中にぶどう膜炎の患者が直面する課題、特に免疫抑制療法を受けており、高まるリスクを経験するかもしれないぶどう膜炎の患者が直面する課題を強調した。更に、ラファイらは、パンデミック中にフランスで小児ぶどう膜炎の発生率がワクチン接種に関係なく 44.9%増加していることを示し、このことは強いウイルス誘因を示唆する。フェンらは、SARS-CoV-2 感染の数週間以内に新規発症および再発したぶどう膜炎の症例を明らかにした後ろ向き研究を通じて、この関連性を更に支持し、免疫調節障害と全身性炎症の役割を強調した。

バセドウ病

甲状腺機能亢進症を引き起こす自己免疫性甲状腺疾患であるバセドウ病(GD)は、私たちの研究で、GD 関連エピトープと高い相同性を示しているとして同定された 618 の E_{COV}/E_{AD} 対の中に、SARS-CoV-2 エピトープを 1 つ有していることで浮上した(表 1)。いくつかの研究で、SARS-CoV-2 感染が GD の引き金を演じているかもしれないことが示唆されている。シャーマタロらは、SARS-CoV-2 感染直後に甲状腺疾患の既往のない患者において、稀でありながら重篤かつ生命を脅かす甲状腺機能亢進症の合併症である GD および甲状腺クリーゼが発症することを強調し、ウイルスが自己免疫経路を活性化する能力を重視した。ドナーらは、診断時にベータ遮断療法を必要とする患者が増加したたことに加え、パンデミック中に GD の発生率と重症度が増加したことを観察し、このことは、COVID-19 が自己免疫性甲状腺疾患の増悪に関与していることを更に示唆する。

多発性硬化症

中枢神経系(CNS)に影響を与え、複視、視力喪失、筋力低下、協調運動や感覚の喪失といった様々な症状を引き起こす免疫介在性疾患である多発性硬化症(MS)は、私たちの研究で、MS 関連エピトープと高い相同性を示す 618 の E_{COV}/E_{AD} 対のうち、7 つの SARS-CoV-2 エピトープを有していることで、重要な所見として浮上した(表 1 参照)。複数の研究が、COVID-

19 と MS との相互作用を探索しており、感染時の MS 症状の増悪と、潜在的な基礎メカニズムの両方を強調している。ガルジャーニらは、MS と COVID-19 に罹った個体の 57% が増悪を経験し、20% が、感染によって引き起こされた免疫調節障害に関連する可能性のある新たな症状を発症した、と報告した。バーゼガーらは、MS そのものが COVID-19 の死亡率を顕著に増加させてはいないものの、特に病態修飾療法を受けていない患者において、SARS-CoV-2 と MS の相互作用は複雑である、と指摘した。特に、分子擬態が重要なメカニズムとして提案されており、SARS-CoV-2 エピトープが CNS 抗原を擬態し、自己免疫活性を促進する可能性がある。

1 型糖尿病

私たちは、618 の E_{COV}/E_{AD} 対のうち、1 型糖尿病(T1DM)に関連する相同性と MHC 結合特性とを示す 56 の SARS-CoV-2 エピトープを特定し、これらのウイルス・エピトープが自己免疫応答を引き起こす可能性を強調した。T1DM の病因は完全には解明されていないが、遺伝的要因と、ウイルス感染といった環境的要因が関与している。例えば、複数の感染パターンを経た患者において、T1DM の発生率が倍増することが示されている。ウイルス感染が T1DM の発症に影響を与えるかもしれない、として提案されたメカニズムの一つに分子擬態がある。

結論

SARS-CoV-2 パンデミックは、ウイルス感染が自己免疫疾患の発症に寄与する可能性について高まる懸念に光を当てることになったが、自己免疫疾患の多因子的特徴ゆえに、これらの研究は困難である。この複雑さは、臨床的、疫学的、分子的アプローチを含む複数の角度から問題を捉えることを要求する。本研究で私たちは、SARS-CoV-2 ウイルスのエピトープが分子擬態メカニズムを通じて自己免疫応答を引き起こす可能性があるかどうかを調査することを目指した。ミストリーらが確立したフレームワークに基づいて、私たちは、自己免疫疾患エピトープと配列相同性を共有し、同じ MHC 分子に強い結合親和性を呈し、高い免疫原性を示す、SARS-CoV-2 エピトープを同定する拡張性のあるイン・シリコ・パイプラインを行った。

私たちの研究の結果は、COVID-19 感染が分子擬態を通じて自己免疫疾患の発症または増悪に寄与するかもしれない可能性を強調する。強い免疫原性を持つ高い親和性の結合エピトープの同定は、SARS-CoV-2 が、遺伝的に感染しやすい個体で自己免疫応答を開始し、潜在的に既存の自己免疫疾患を悪化させる可能性のあることを示唆する。更に、ウイルス表面に認められるエピトープのように、免疫監視に利用できるタンパク質に、これらのエピトープが存在することは、自己免疫を促進する役割に対する根拠を強める。 E_{COV} と E_{AD} のペアに関連する HLA 分子の明確な分布は、異なる HLA ハプロタイプを有する個体にとって AD リスクに差異があることを示唆するものだが、この仮説は臨床的評価が必要だろう。ここで

見られる SARS-CoV-2 エピトープと AD との関連性は、COVID-19 とこれらの疾患を関連づける、増えつつある臨床的証拠と一致しており、病理学的メカニズムの有力候補となっている。

分子擬態が COVID-19 後の自己免疫疾患発症の基礎となる唯一のメカニズムではないかもしれないが、私たちの知見は、特定のウイルス・エピトープがどのように自己抗原を擬態し、免疫系の調節障害を引き起こすのか、についての理解に貢献する。私たちは、自己免疫疾患に罹りやすい個体における COVID-19 の長期的影響の理解を深めるために、新たな臨床的研究、疫学的研究、分子ドッキング研究を提案する。

ここで判明した自己免疫疾患に関連するエピトープの個数は、IEDB に含まれる自己免疫疾患や SARS-CoV-2 エピトープの研究数によって偏っているかもしれないので、包括的でないかもしれない点に注意すべきである。今後、より多くの E_{COV} や E_{AD} が文献で報告されるにつれて、この拡張性のあるパイプラインを利用することができる。

最後に、配列相同性や実証的予測によって、考えられ得る新しいエピトープが除外されるかもしれない点に注意すべきであり、最終的に、私たちの結果は、他の既存のバイオインフォマティクス・ツールで検証した方がよく、SARS-CoV-2 のような新規病原体の分子擬態の可能性を完全に理解するためには、大規模なドッキング研究が必要となるだろう。