

暫定版

参考資料 2

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)

病原体検査の指針

第1版

はじめに

COVID-19における検査がすべて保健所等行政を介して行われていた状況から変化し、検査キット等ができた現在では、医師の判断で検査を行うなど様々な状況での検査が想定される。

そこで本指針は COVID-19 の検査に関して各種検査法の意義や状況に応じて実施する検査についての考え方を、COVID-19の診療や介護に係わる医療従事者、ならびに検査関係者と共有し、国内の COVID-19 検査が円滑に実施されることを目的とする。

なお、今後の知見の集積や、検査機器の製品の研究や開発状況に応じて、順次改訂を行っていく。

目次

はじめに	2
I 検査種類と各種検査の意義	4
1. 検査の種類	
2. 検体の種類と採取	
3. 検体の取り扱い、保管と輸送	
4. 検査の解釈や検査精度など	
5. 検査の流れ	
II 状況に応じた適切な検査実施	11
1. COVID-19を疑う有症状者	
2. 濃厚接触者	
3. インフルエンザ流行期	
4. 無症状者の検査	
III 検体採取に応じた適切な感染防護	14
引用・参考文献	15

病原体検査の指針検討委員会(50音順、敬称略)

大塚喜人 (亀田総合病院 臨床検査部／日本臨床微生物学会)

大曲貴夫 (国立国際医療研究センター 国際感染症センター)

坂本史衣 (聖路加国際病院 QIセンター感染管理室／日本環境感染学会)

佐藤智明 (国際医療福祉大学成田病院 検査部／日本環境感染学会)

島田智恵 (国立感染症研究所 感染症疫学センター)

調 恒明 (山口県環境保健センター／地方衛生研究所全国協議会)

鈴木 基 (国立感染症研究所 危機管理研究センター)

館田一博 (東邦大学医学部 微生物・感染症学講座／日本感染症学会)

中里栄介 (佐賀県鳥栖保健所／全国保健所長会)

長沢光章 (国際医療福祉大学成田病院 統括検査部／日本臨床衛生検査技師会)

宮崎義継 (国立感染症研究所 真菌部、ハンセン病研究センター)

柳原克紀 (長崎大学病院 検査部／日本感染症学会)

厚生労働省健康局結核感染症課

I

検査種類と各種検査の意義

検査の基本的な考え方

COVID-19における検査については、現在、遺伝子検査（リアルタイムPCR、LAMP法等による遺伝子検査）、抗原検査（定性、定量）が実施されている。いずれの検査でも病原体が検出された場合、検体採取時点における感染が確定される。ただし、ウイルス量が少ない例では検出限界以下（陰性）となることや、同一被検者でも経時に排出ウイルス量が変化するため、適切なタイミングでの採取が求められる。

1 検査の種類

各種検査法の検出感度や非特異反応を把握し、それぞれの検査法が持つ特徴を理解することが、適切な判定を行う上で重要である。

1) 核酸検出検査

ウイルス遺伝子（核酸）を特異的に増幅するPCR (polymerase chain reaction) 法が用いられる。検体中に遺伝子が存在しているか否かを定性的に確認する方法として、古典的PCR法と塩基配列決定、簡便で短時間で結果判定ができる遺伝子検査方法として、LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) 法等が開発されている。これら定性的検査に対してウイルス遺伝子の定量が可能なリアルタイムPCR法がある。

● リアルタイムPCR

リアルタイムPCRは定量法であることからウイルス量の比較や推移が評価できること、コピー数が推定できること等から信頼性が高い。ただし、実施が困難な施設もあり検査アクセスの改善が課題である。リアルタイムPCRの検出限界は国立感染症研究所プロトコルでは5コピー/tubeであるが、各検査プロトコルやキットにより異なる。

● LAMP 法等

LAMP 法等は、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)遺伝子の検出までの工程を1ステップ—一定温度で実施可能な遺伝子検出法である。一定温度で遺伝子を増幅するため、簡便な機器のみで実施でき、リアルタイム PCR と比較して感度は落ちるもののが実用範囲で、反応時間が35～50分程度と短いという利点がある。唾液など検体種類により偽陽性となる例が指摘されており、適切な検体を使用することが必要である。

2) 抗原検査

SARS-CoV-2 の構成成分である蛋白質をウイルスに特異的な抗体を用いて検出する検査法である。PCR 法と同様に陽性の場合はウイルスが検体中に存在することを示す。

抗原検査には、定性検査と定量検査がある。

抗原定性検査は、ウイルスの抗原を検知し、診断に導く検査であり、PCR 検査とともに有症状者の確定診断として用いることができ(2020年5月13日)、また、症状発症から2～9日目の症例では陰性の確定診断として用いることができる(2020年6月16日)。定性検査は簡便迅速なポイントオブケア・デバイスであり外来、ベッドサイドにおける有症状者のスクリーニング等に有用である。

一方、抗原定量検査は、ウイルス抗原の量を測定することができ、検査に抗原と抗体反応のウォッシュ過程があることから、特異度も高く、感度も LAMP 法等の簡易な遺伝子検査方法と同レベルである。

3) 抗体検査

抗体検査はウイルスを検出する検査ではなく、ウイルスに対する抗体の有無を調べる検査である。陽性となる時期は症状出現後、1～3週間経ってから陽性となることが知られている。これはウイルス RNA が検出されるなくなる時期と重なり、一般に感染歴の指標に使用される。従って抗体検査が陽性であっても、その時点で被検者からウイルスが排出されていることを意味するものではない。

表1 各種検査法の実施時間

検査法	実施時間	
リアルタイムPCR	2～4時間	
定性PCR*	4～5時間	
定性PCR+シークエンス確認	7～9時間	
LAMP法	1時間	各種検査法ともプロトコルからの計算による
抗原定量	30分	*：定性PCRはnested法
抗原定性	40分	(長崎大学 柳原克紀先生ご作成)

2 検体の種類と採取

感染の確認のためには、原則として気道または口腔由来検体を用いて検査を行う。どの検体が適当かは、被検者の症状や状態、また、採取時の医療設備により判断される。気道由来検体以外の血清、尿や組織等の検体は、重症度や病態の検証のために入院施設で採取される可能性がある。

検体の採取や検査室で検体を処理する際には、曝露リスクに対して個人防護具の着用を含め適切な感染防御策が必要である(『新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き第3版』参照)。

● 鼻咽頭ぬぐい液

SARS-CoV-2は上気道から感染するため、感染初期には鼻咽頭ぬぐい液は最も標準的な信頼性の高い検体と考えてよい。反面、医療者が採取するため飛沫に曝露するリスクが高いため、感染予防策を徹底した上で実施が前提となり、また適切な部位から採取する必要がある。

● 鼻腔ぬぐい液

医療従事者の管理下であれば、被検者自身が検体を採取でき(鼻孔から2cm程度のスワブを挿入し、挿入後スワブを5回程度回転させ、十分湿らせること)、医療者が採取する鼻咽頭ぬぐい液と同様に有用との報告があり、検出感度は鼻咽頭ぬぐい液と比較するとやや低いとの報告があるが、実用性と医療者の感染予防の面から有用な検体と期待される。

【参考資料】鼻腔検体等を用いた検査にかかる研究結果(中間結果)

厚生労働科学研究「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)およびインフルエンザの診断における鼻咽頭拭い液・鼻かみ鼻汁液」

唾液検体を用いた迅速抗原検査の有用性の検証のための研究班

研究代表者：ひんくう総合医療センター感染症センター長 倍 正也

1. 研究概要

- COVID-19疑いあるいは確定患者^{*}について、鼻咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液等^{**}を採取し、RT-PCR検査(感染研法)、抗原検査(エスプラン)、抗原定量検査(リミパリス)による検査結果を比較し、鼻腔ぬぐい液等の臨床的有用性について検証する。

^{*} 中間報告35例、最終目標40例。^{**} A. 鼻咽頭ぬぐい液、B. 鼻腔ぬぐい液、C. 鼻かみ鼻汁液、D. 唾液を可能な範囲で採取。

2. 研究結果 (詳細については別紙1~4参照)

	鼻腔PCR			陽性一致率 80%	
	+	-	計		
鼻咽頭 ぬぐい 液	24	6	30		
一	0	5	5		
計	24	11	35		

	抗原キット 鼻腔			陽性一致率 約83%	
	+	-	計		
鼻 咽 頭 ぬ ぐ い 液	15	3	18		
一	0	7	7		
計	15	10	25		

	抗原定量 鼻腔			陽性一致率 90%	
	+	-	計		
鼻 咽 頭 ぬ ぐ い 液	27	3	30		
一	1	4	5		
計	28	7	35		

	抗原キット 鼻腔			陽性一致率 約82%	
	+	-	計		
鼻 咽 頭 ぬ ぐ い 液	14	3	17		
一	1	7	8		
計	15	10	25		

第〇回厚生科学審議会感染症部会(2020年9月25日)の資料「新型コロナウイルス感染症の鼻腔拭い液を用いた検査について」より

●唾液

医療従事者の管理下であれば、被検者自身が採取でき、採取時に飛沫を発することが少ないと周囲への感染拡散のリスクが低い現実的な検体と考えられる。検出感度は鼻咽頭ぬぐい液と同程度と考えられ、採取手技に左右されない利点もあり実用的な検体である。

唾液の採取は、被検者自身が自然に徐々に流出する唾液を滅菌チューブに1～2 mL程度溜める。脱水等で唾液が出ない被検者は、検出感度が低下すると予想される。飲食や歯磨き、うがいの直後の唾液採取はウイルスの検出に影響を与える可能性があり、避けるべきである。明確な基準はないが、目安として、飲食等の後、歯磨きを行った後、最低10分以上、できれば30分ほど空けることが望ましい。

被検者自身による唾液採取時に採取容器の外側が汚染する可能性があるため、容器外側の適切な消毒等の工夫が求められる。

●喀痰

肺や気管支など下気道の状況を反映するため、咳嗽などの呼吸器症状を有する、ある程度疾病が進行している患者では、最も感度が高い検体の一つと考えられる。

一方、痰の喀出時には飛沫が発生し周囲への感染リスクがあるため、採痰室などの個室で被検者自身が採取するのが適切であるが、被検者単独での検体採取が可能か否かは年齢や病状など勘案する必要がある。周囲に人がいる場合の採痰では、鼻咽頭ぬぐい液同様に感染防御策が求められる。

表2 検体種類と採取法・保管

主な検体	
鼻咽頭ぬぐい液	滅菌ぬぐい棒を鼻腔孔から耳孔を結ぶ線にほぼ平行に鼻腔底に沿ってゆっくり挿入し、抵抗を感じたところで止め(成人10cm程度、小児5cm前後が目安)、10秒程度そのままの位置で保ち鼻汁を浸透させ、ゆっくり回転させながら引き抜きぬぐい液を採取する。ぬぐい棒の先端を保管輸送用容器内の1~2mL程度の溶液(滅菌生食やウイルス不活性液、安定剤等、様々な種類がある)に浸して、漏れないように容器をキャップする。
鼻腔ぬぐい液	鼻腔に沿って2cm程度ぬぐい棒を挿入し、鼻甲介付近をゆっくり5回程度回転しぬぐう。採取後は鼻咽頭ぬぐい液と同様。 *被検者自身が採取する際は、鼻出血が起こりやすい部位である点にも配慮し、医療従事者の管理下で実施する。
唾液	広口の滅菌容器(50mLチューブ等)に1~2mL程度の唾液を医療従事者の管理下で被検者が自己採取する。 飲食等の後、歯磨きを行った後、最低10分以上後に採取する。
痰	喀痰は、陰圧採痰室等の個室で被検者自身が採痰容器に喀出し、バスボックスを通じて提出されるのが望ましい。 気管内採痰は、他疾患の検査や診療に際し、気管支鏡等を用いて実施されることが想定されるが、空気感染対策を含む十分な防御策が必要なため一般には推奨されず、気管支鏡実施前にぬぐい液等を用いて診断することが推奨される。

上記の検体は速やかに検査に供すべきであるが、事情により保管する場合は4°Cで2日程度に留めることを推奨する。

その他の検体	下記の検体も病原体検査に有効であることが報告されており、必要に応じて採取する場合は感染源となる可能性を考慮してチューブ等容器に入れ、検体種類に応じて適切に保管する。(国立感染症研究所:2019-nCoV(新型コロナウィルス)感染を疑う患者の検体採取・輸送マニュアル[2020年7月17日更新版]改変)
血清	急性期や回復期に採取し、-80°C以下で保管を推奨
全血	EDTA-NaまたはK加血、-80°C以下で保管を推奨
便	便あるいは直腸ぬぐい液、-80°C以下で保管を推奨
尿	-80°C以下で保管を推奨
(剖検)組織	未固定の組織検体は感染性検体として-80°C以下で保管を推奨。ホルマリン固定組織、ホルマリン固定パラフィン包埋組織は非感染性検体として室温で保管。

3 検体の取り扱い、保管と輸送

● 検体の取り扱い

検査精度に関しては、検体によっては非常に多量のウイルスを含む場合もあるため検体間の交差汚染(クロスコンタミネーション)が起こらないように配慮する。

安全性確保の面では、被検者自身が採取した検体は、採取容器表面をエタノール等で消毒し、一次容器表面の汚染の可能性を除去し検査に供する、あるいは輸送して取り扱う際には接触予防策をとる。また、検査室では、検体をピペット等で処理する際に飛沫発生のリスクがあるため安全キャビネットの使用など適切な対応をとる。

● 検体保管

遺伝子検査の検体は採取後、可及的速やかに検査に供するのが望ましい。必要に応じてウイルス不活化剤やRNA安定剤を含む容器を用いてよい。また、遺伝子検査用検体の冷凍は避け、冷蔵輸送が推奨される(凍結融解による感度低下を避けるため)。

● 輸送

同一施設内は二次容器に入れ輸送可能。他施設へ輸送する場合は速やかに行うべきであり、三重梱包を推奨する。適切に三重梱包が行われる場合は、他の荷物と同様に扱って差し支えない。

4 検査の解釈や検査精度など

検査法による特性の違いを考慮して、適用する検査法を決めることが必要である。完全な検査法はないが、既知の濃度の陽性対照を複数使用することで信頼性を確保しているリアルタイムPCRを基準として比較すると、現行の抗原定性検査はウイルス量が少ない(遺伝子が100コピー以下程度)検体での検出感度が低いと考えられている。また抗原定性検査は、検体の粘性が高い場合などに偽陽性が生じることが報告されている。遺伝子検査であるLAMP法も、反応によって生じる濁度や蛍光強度を測定する機器では、検体によっては偽陽性が生じる可能性がある。

なお、一回の検査結果が真に陰性であっても感染を否定するものではないため、検査結果を隔離解除等の参考にする場合には慎重であるべきである。

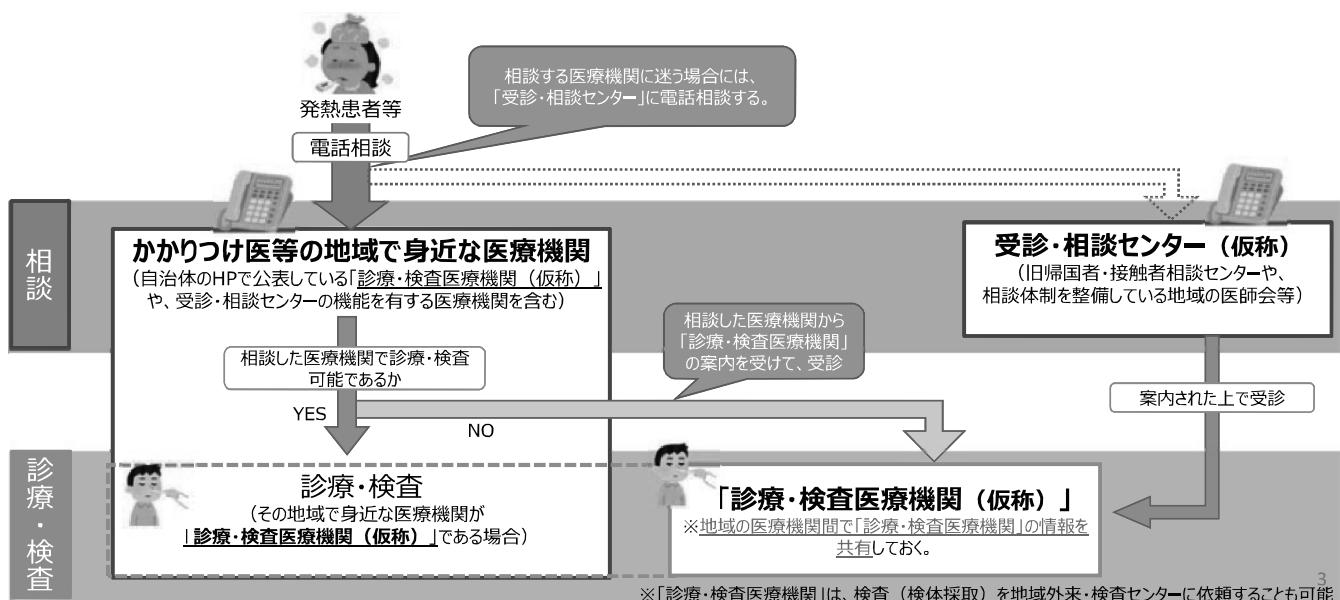
また、個々の検査用キットにより使用方法、臨床成績等の違いがあるので、各製品の添付文書を参照し、検査精査に留意し実施する。

5 検査の流れ

次のインフルエンザ流行に備えた検査等の体制は、発熱等の症状が生じた場合には、まずはかかりつけ医等の地域で身近な医療機関に、電話相談すること、また相談する医療機関に迷う場合には、「受診・相談センター」に相談すること(図1参照)とされ、ここで検査が実施される。

これまでの検査は、感染が疑われた者はまず多くは保健所に設置された帰国者・接触者相談センターに電話で相談した上で、帰国者・接触者外来等を受診して検査を受けることとなっていたが、このように変更されたので留意が必要である。

図1 検査の流れ



(第40回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会・第46回厚生科学審議会感染症部会(2020年9月10日)の資料「次のインフルエンザ流行に備えた体制整備」より https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_13511.html)

II

状況に応じた適切な検査実施

表3 各種検査の特徴

新型コロナウイルス感染症にかかる各種検査										
検査の対象者		核酸検出検査			抗原検査(定量)			抗原検査(定性)		
		鼻咽頭	鼻腔	唾液	鼻咽頭	鼻腔	唾液	鼻咽頭	鼻腔	唾液
有症状者 (症状消退者含む)	発症から 9日目以内	○	○	○	○	○	○	○ (※1)	○ (※1)	× (※2)
	発症から 10日目以降	○	○	— (※4)	○	○	— (※4)	△ (※3)	△ (※3)	× (※2)
無症状者		○	— (※4)	○	○	— (※4)	○	— (※4)	— (※4)	× (※2)
想定される主な活用場面		<ul style="list-style-type: none"> ・検査機器等の配備を要するものの、無症状者に活用できるため、保健所、地方衛生研究所、国立感染症研究所等の検査専門施設や医療機関を中心に実施。 ・大量の検体を一度に処理できる機器や操作が簡便な機器など幅広い製品があるため、状況に応じた活用が重要。 			<ul style="list-style-type: none"> ・検査機器等の配備を要するものの、無症状者に活用できるほか、現在供給されている検査機器は、新型コロナウイルス感染症に係る検査以外にも、通常診療で実施される様々な検査に活用できるため、検査センターや一定規模以上の病院等において活用。 			<ul style="list-style-type: none"> ・検査機器の設置が不要で、その場で簡便かつ迅速に検査結果が判明するが、現状では対象者は発症2日目から9日目の有症状者の確定診断に用いられるため、インフルエンザ流行期における発熱患者等への検査に有効。 		

※1：発症2日目から9日目以内の有症状者の確定診断に用いられる。

※2：有症状者への使用は研究中。無症状者への使用は研究を予定している。

※3：使用可能だが、陰性の場合は鼻咽頭PCR検査を行う必要あり。

※4：推奨されない。

現時点では、SARS-CoV-2の検出に最も信頼性の高い検査はPCR検査である。次いで、LAMP法等、抗原定量検査も実用的な検査法であり、さらに有症状者に対しては抗原定性も活用可能な状況となっている。一般的に、検査前確率が低い時には感度・特異度の高い検査方法での実施が望ましいとされる。現時点で、SARS-CoV-2の検査対象となる1～4の場合を想定し、以下に記載する。

1 COVID-19 感染を疑う有症状者

COVID-19が疑わしい有症状者（症状がCOVID-19に特徴的、または濃厚接触者が有症状となった場合など医師が疑う場合）については、表3および図2を参照した検査を行う。

■留意点

核酸検出検査：唾液検体の場合、発症から10日目以降は検出性能が低い。

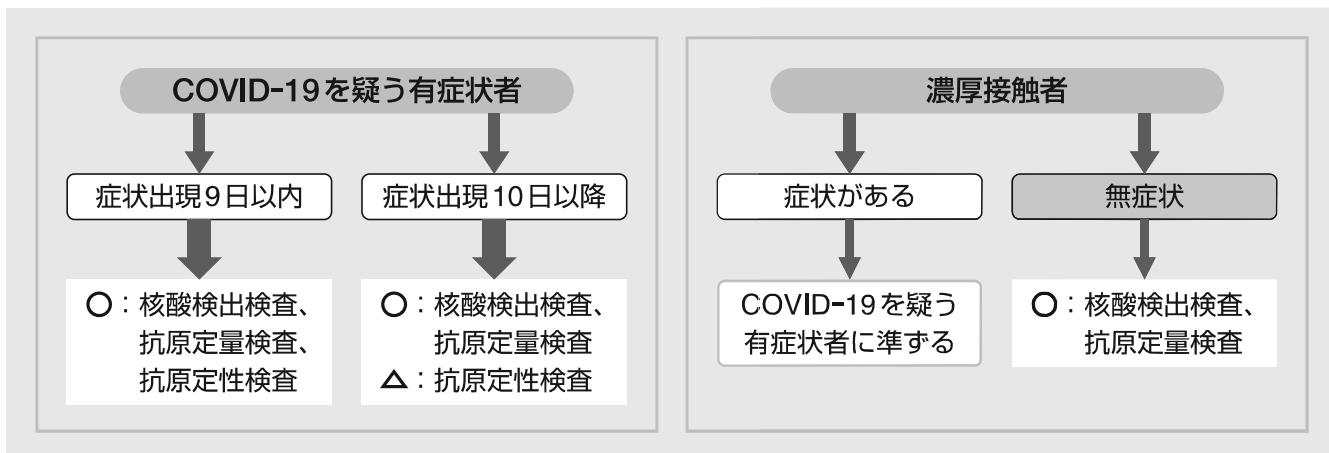
抗原定量検査：唾液検体の場合、発症から10日目以降は検出性能が低い。

抗原定性検査：唾液検体は用いることができない。鼻咽頭・鼻腔検体では、発症2日目から用いることができるが、10日目以降で陰性の場合には、核酸検出検査を行う必要がある。

2 濃厚接触者

抗原定性検査は、無症状者への検査は適さない。

図2 検査フロー案



3 インフルエンザ流行期

インフルエンザが強く疑われる場合を除いて、可及的に季節性インフルエンザとCOVID-19の両方の検査を行うことを推奨(表4)。ただし、COVID-19の検査の実施は限られることから、流行状況により、先にインフルエンザの検査を行い、陽性であればインフルエンザの治療を行って経過を見ることも考えられる(日本感染症学会「今冬のインフルエンザとCOVID-19に備えて」より要約抜粋)。

表4 想定される検体と検査の種類等の例

採取する検体	季節性 インフルエンザ	COVID-19	感染防護	備考
①鼻咽頭ぬぐい液・ 鼻腔ぬぐい液	抗原定性 鼻咽頭ぬぐい液・ 鼻腔ぬぐい液	抗原定性* PCR(抗原定量) 鼻咽頭ぬぐい液・ 鼻腔ぬぐい液	医療者に一定の曝露あり(フェイスガード、 サージカルマスク、手袋・ガウン等) ※鼻腔ぬぐい液を自己 採取する場合、医療 者の曝露は限定的 (サージカルマスク、 手袋)	•迅速に結果を得るこ とができる
②鼻かみ液・唾液	抗原定性 鼻かみ液	PCR(抗原定量) 唾液	医療者の曝露は限定的 (サージカルマスク、 手袋)	•結果を得るのに数日 かかる •COVID-19のPCR のキャパシティを消 費

* : COVID-19に対する抗原定性検査は、場所を選ばず実施可能であり、短時間で結果を確認することができる。

(第40回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会・第46回厚生科学審議会感染症部会(9月10日)の資料
「次のインフルエンザ流行に備えた体制整備」より https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_13511.html)

4 無症状者の検査

無症状者に医師が検査を必要と判断して検査を実施する場合は、PCR検査あるいは抗原定量検査を実施する。

III

検体採取に応じた適切な感染防護

表5 各検体種と適切な感染防護

採取する検体	感染防護
① 鼻咽頭ぬぐい液・ 鼻腔ぬぐい液	医療者に一定の曝露あり (フェイスガード、サージカルマスク、手袋・ガウン等)
② 唾液	医療者の曝露は限定的 (サージカルマスク、手袋)

引用・参考文献

- 新型コロナウイルス核酸検査に係わる施設基準ならびに、検体搬送・精度管理の方針【提言】(一般社団法人日本臨床検査医学会一般社団法人日本臨床微生物学会一般社団法人日本感染症学会)
- 感染研検体輸送マニュアル(7月17日改訂)
- CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
- 新型コロナウイルス感染症に関する検査について.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00132.html
- 新型コロナウイルス感染症の体外診断用医薬品(検査キット)の承認情報(令和2年9月8日).
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11331.html
- 新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き 第3版
<https://www.mhlw.go.jp/content/000668291.pdf>
- 一般社団法人日本感染症学会「今冬のインフルエンザとCOVID-19に備えて。
http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=41
- PMDAにおける新型コロナウイルス感染症対策に係る活動について
<https://www.pmda.go.jp/about-pmda/news-release/0012.html>
- 病原体検出マニュアル. 2019-nCoVVer.2.9.1.
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/2019-nCoV20200319.pdf>
- CDC. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing.
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
- S Iwasaki. Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. *J Infect.* 2020 Aug; 81 (2) : e145-e147 doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.071.
- Anne L. Wyllieほか. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. 2020 Aug 28. doi: 10.1056/NEJMc2016359
- E Williamsほか. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol* 58 (8) : e00776-20. DOI: 10.1128/JCM.00776-20. 2020
- M Raoほか. Comparing nasopharyngeal swab and early morning saliva for the identification of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 6; ciaa1156. doi: 10.1093/cid/ciaa1156.
- Nagura-Ikeda M, Imai Kほか. Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol* 2020 Aug 24; 58 (9) : e01438-20. doi: 10.1128/JCM.01438-20. Print 2020 Aug 24.
- I Yokotaほか. Mass screening of asymptomatic persons for SARS-CoV-2 using saliva. *medRxiv* 2020.08.13.20174078; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.13.20174078>
- F M Martyほか. How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen. *N Engl J Med* 2020 May 28; 382 (22) : e76. doi: 10.1056/NEJMvcm2010260.
- MLBastosほか. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020 Jul 1; 370: m2516. doi: 10.1136/bmj.m2516.
- H Péréほか. Nasal Swab Sampling for SARS-CoV-2: a Convenient Alternative in Times of Nasopharyngeal Swab Shortage. *J Clin Microbiol.* 2020 Jun; 58 (6) : e00721-20.