

# 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の 感染モデル動物と病原性

## 要旨

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)) 感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) に対する効果的な治療法や予防法を開発するには、ヒトの症状を再現できるモデル動物が必要である。SARS-CoV-2をハムスターに感染させたところ、同動物は重い肺炎症状を呈する等、ヒトに類似した病態を示すことがわかった。扱いやすく飼育コストの低い小型げっ歯類をCOVID-19の動物モデルとして利用することにより、本感染症の病態解明と、それに対する薬剤とワクチンの開発が進展することが期待される。

[日内会誌 109 : 2260~2263, 2020]

今井 正樹  
河岡 義裕

**Key words** 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2), 動物モデル, ハムスター

## はじめに

2019年末に中国湖北省武漢市において、重篤な非定型肺炎を発症した患者の集団発生が報告され、本肺炎がこれまで知られていなかった新型コロナウイルス (重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : SARS-CoV-2)) の感染によって起こることが明らかにされた。COVID-19 (coronavirus disease 2019) と名付けられた本感染症の流行は、2020年2月以降、中国以外の国々にも急速に拡大し、3月上旬には世界規模の流行に発展したことから、世界保健機関 (World Health

Organization : WHO) は、3月11日に2009年の新型インフルエンザ以来となるパンデミックを宣言した。本稿では、COVID-19のモデル動物を用いて得られた最近の研究成果について紹介する。

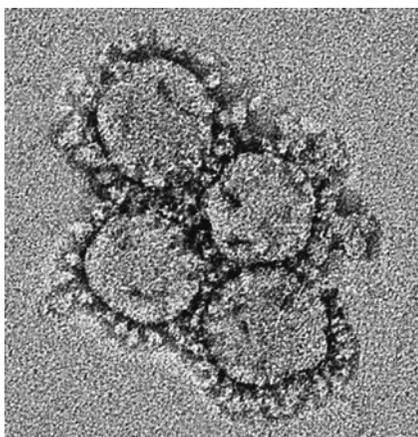
## 1. SARS-CoV-2の分類・増殖

SARS-CoV-2は、コロナウイルス科のコロナウイルス亜科βコロナウイルス属に属す。このウイルス属には、2003年に中国で出現した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV-1)、2012年に中東地域で出現した中東呼吸器症候

東京大学医科学研究所感染・免疫部門ウイルス感染分野

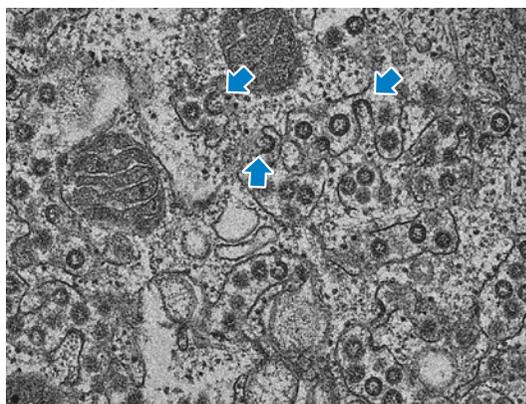
COVID-19. Topics : I. Animal models of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis.

Masaki Imai and Yoshihiro Kawaoka : Division of Virology, Department of Microbiology and Immunology, Institute of Medical Science, the University of Tokyo, Japan.



**図1** 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 粒子のネガティブ染色像

SARS-CoV-2粒子の表面には、コロナウイルスに特徴的な冠状のスパイク (S) タンパク質が多数観察される (撮影：今井正樹，東京大学博士課程4年・氏江美智子)。



**図2** 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染 Vero/TMPRSS2細胞

コロナウイルスは、細胞の小胞体ーゴルジ体中間区画 (ER-Golgi intermediate compartment : ERGIC) と呼ばれる細胞小器官の膜から出芽する。透過型電子顕微鏡を用いて、SARS-CoV-2感染後2日目のVero/TMPRSS2細胞 (国立感染症研究所より分与された) を観察した。小胞膜から出芽するウイルス粒子 (矢印) と小胞内に集積したウイルス粒子が認められた (撮影：今井正樹，東京大学博士課程4年・氏江美智子)。

群 (Middle East respiratory syndrome : MERS) コロナウイルス，風邪症候群の原因ウイルスである2種のヒトコロナウイルス (OC43, HKU1) が含まれる。SARS-CoV-2は、これらウイルスのなかでSARS-CoV-1と遺伝的に最も近い<sup>1)</sup>。

SARS-CoV-2は、おおよそ30キロベース (kb) のプラス鎖一本鎖RNA (ribonucleic acid) をゲノムとして有するエンベロープウイルスである。その粒子の直径はおおよそ80~125 nmで球状を呈し、その表面にはスパイク (S) タンパク質が配列している。ネガティブ染色したコロナウイルスを電子顕微鏡で観察すると (図1)，そのSタンパク質の形態が王冠に似ていることから、ラテン語で王冠を意味する“corona”という名前が付けられた。

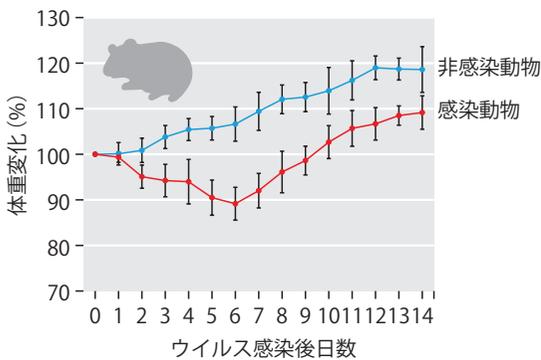
コロナウイルスは、宿主細胞表面のレセプター分子に結合して感染を開始する。SARS-CoV-2は、SARS-CoV-1と同様にヒトのアンジオテンシン変換酵素2 (human angiotensin-converting enzyme 2 : hACE2) をレセプターとして利用する<sup>2,3)</sup>。コロナウイルスはレセプターに結合

した後、ウイルスエンベロープと細胞膜との膜融合により侵入，あるいは細胞のエンドサイトーシスによってエンドソーム内に運ばれたウイルスはエンドソーム膜と融合することでウイルスゲノムを細胞質に放出する。ウイルスゲノムの複製とタンパク質合成は細胞質で行われ、ウイルス粒子は小胞体とゴルジ体の間に存在する小胞体ーゴルジ体中間区画 (ER (endoplasmic reticulum)-Golgi intermediate compartment) と呼ばれるオルガネラで形成され，出芽する<sup>4)</sup> (図2)。

## 2. SARS-CoV-2の感染モデル動物

COVID-19の病態を理解し、それに対する効果的な治療法や予防法を確立するには、ヒトの症状を再現できるモデル動物が不可欠である。ハムスターは、SARS-CoV-1感染に対して感受性を示すことが先行研究で明らかにされている<sup>5,6)</sup>。

そこで、著者らは、患者から分離したSARS-CoV-2をハムスターの鼻腔内に接種し、本ウイルスがハムスターの呼吸器で増殖して肺炎等の呼吸器症状を引き起こすのかどうかを調べた<sup>7)</sup>。SARS-CoV-2感染動物と非感染動物（対照群）の体重を2週間測定したところ、対照群では体重が増加したのに対して、感染群では体重減少が認められた（図3）。また、本ウイルスは、肺や鼻腔等の呼吸器でよく増殖することもわかった。さらに、CT（computed tomography）

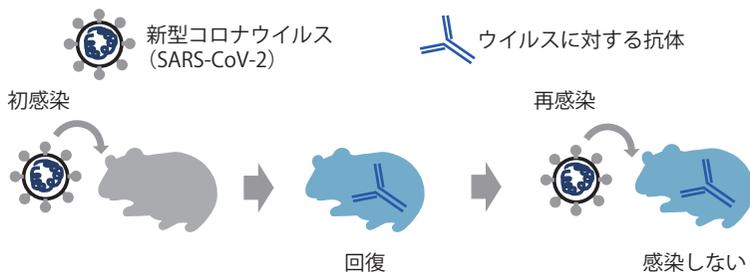


**図3** ハムスターに対する新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の病原性（文献7より改変）  
SARS-CoV-2をハムスターの鼻腔内に接種した。その後、非感染動物（対照群）と感染動物の体重を毎日測定した。対照群（n=4）では体重が増加したが、感染群（n=4）では体重減少が認められた。

を用いて、感染動物の肺を解析したところ、COVID-19患者肺でみられたのと同様の病変が観察された。このように、SARS-CoV-2に感染したハムスターは、COVID-19患者の肺炎に類似した病像を呈することが明らかになった。

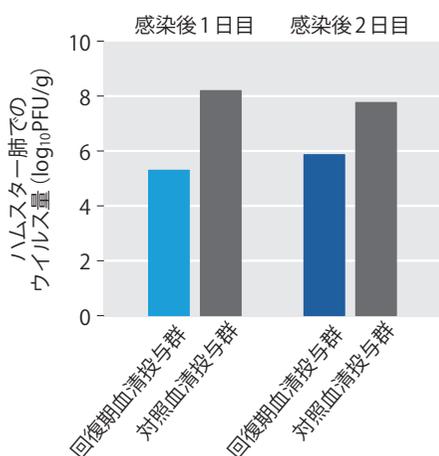
著者らは、さらに、SARS-CoV-2感染症から回復したハムスターが、その後の再感染に対して抵抗性を示すのかどうかを調べた。初感染から回復したハムスターに同ウイルスを再感染させた後（初感染後20日目）、呼吸器におけるウイルス量を測定した。その結果、再感染させた群の呼吸器からはウイルスは全く検出されなかったのに対して、対照として用いた初感染の群（対照群）の呼吸器からは高濃度のウイルスが検出された（図4）。このことは、感染によってウイルスに対する抗体が体内で産生されれば、ウイルスが体内に入っても感染あるいは発症しないことを示している。すなわち、ワクチン接種により、感染時と同様の免疫応答を誘導することができれば、ウイルスの増殖及び発症を抑制する可能性が高いことが明らかになった。

SARS-CoV-2感染症から回復した動物の血清投与が治療法として有効なのかどうかを調べた。回復期に採取した血清を感染後1日目あるいは2日目のハムスターに投与したところ、肺



**図4** 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症から回復したハムスターの再感染（文献7より作成）

初感染から回復したハムスターの鼻腔内にSARS-CoV-2を再び接種した。再感染後4日目の呼吸器におけるウイルス量を測定したところ、再感染させたハムスターの呼吸器からはウイルスは全く検出されなかった。初感染後産生されたウイルスに対する抗体を有するハムスターは、再感染しないことがわかった。



**図5** 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染に対する回復期血清の効果

(文献7より改変)

SARS-CoV-2をハムスターの鼻腔内に接種した。感染後1日目あるいは2日目に回復期血清を投与して、感染後4日目の肺におけるウイルス量を測定した。対照として、非感染動物から採取した血清を投与した。回復期血清投与群 (n=3) の肺で検出されたウイルス量は、対照血清投与群 (n=3) と比較して少なかった。

におけるウイルス増殖が顕著に抑制されることがわかった (図5)。このことは、回復期血清 (あるいは血漿) に含まれるウイルスに対する抗体が患者の治療に有効であることを示唆している。

## おわりに

COVID-19の感染モデル動物として、ハムスターが有用であることが示された。一方、ヒトのACE2を発現するトランスジェニックマウスもSARS-CoV-2感染に対して高い感受性を示すことが明らかにされた<sup>8,9)</sup>。扱いやすく飼育コストの低いこれら小型げっ歯類をCOVID-19の動物モデルとして活用することで、本感染症の病態解明と、それに対する薬剤とワクチンの開発が大きく進展することが期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

## 文献

- 1) Lu R, et al : Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395 : 565–574, 2020.
- 2) Hoffmann M, et al : SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181 : 271–280, 2020.
- 3) Zhou P, et al : A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579 : 270–273, 2020.
- 4) Matsuyama S, et al : Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117 : 7001–7003, 2020.
- 5) Roberts A, et al : Therapy with a severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus-neutralizing human monoclonal antibody reduces disease severity and viral burden in golden Syrian hamsters. *J Infect Dis* 193 : 685–692, 2006.
- 6) Roberts A, et al : Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of golden Syrian hamsters. *J Virol* 79 : 503–511, 2005.
- 7) Imai M, et al : Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117 : 16587–16595, 2020.
- 8) Bao L, et al : The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature* 583 : 830–833, 2020.
- 9) Jiang RD, et al : Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. *Cell* 182 : 50–58, 2020.