

令和2年度 公衆衛生講習会 (公益社団法人 秋田県獣医師会)

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)と 動物の関係

高野友美

(北里大学 獣医学部 獣医伝染病学研究室)



北里大学獣医学部
Kitasato University School of Veterinary Medicine

講演の内容

1. ウイルスの歴史・基礎知識
2. コロナウイルスの基礎知識
3. 新型コロナウイルスの基礎知識
4. 新型コロナウイルスと動物の関係

講演の内容

1. ウイルスの歴史・基礎知識
2. コロナウイルスの基礎知識
3. 新型コロナウイルスの基礎知識
4. 新型コロナウイルスと動物の関係

ウイルスの歴史:ウイルスの発見以前(細菌の発見)

1676年 アンソニー・レーウェンフック が細菌を発見(自作の顕微鏡を使用)。

湖から採取した水に細かく動く細菌を発見。

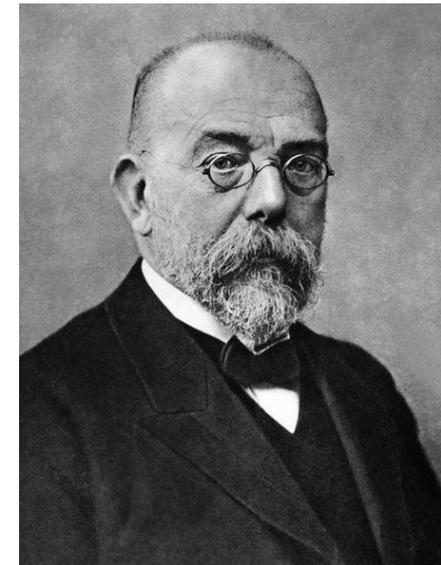
しかし、この時点では細菌が病原体であることは不明であった。



1875年 ロベルト・コッホ が炭疽の病原体として炭疽菌を発見。

細菌は、感染症の病原体の一つであることを明らかにした。

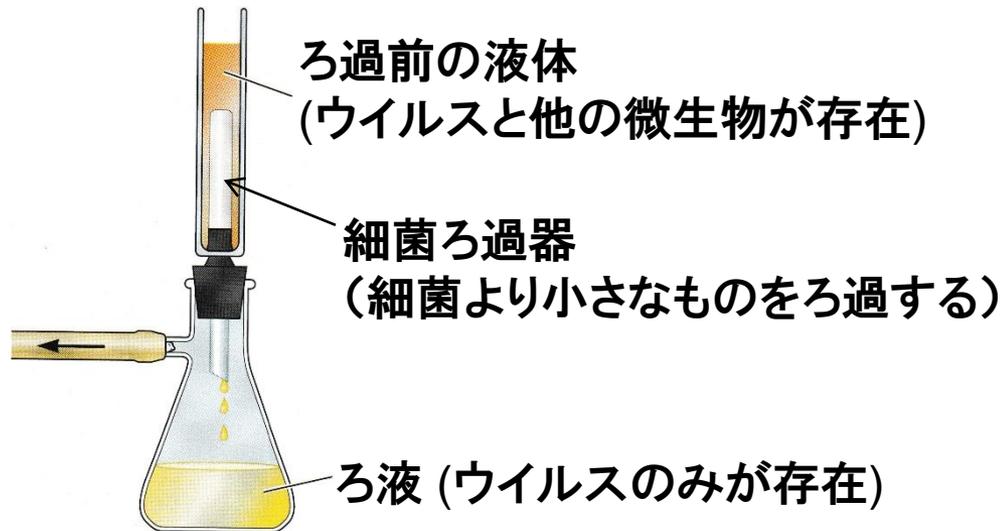
1882年 結核、1883年 コレラ、1884年 破傷風、
1894年 ペスト、1898年 赤痢...



ウイルスの歴史:ウイルスの発見

1892年 ドミトリー・イワノフスキー がろ過性病原体を発見。

タバコモザイク病の病原体を調べている時、彼はこの病原体が細菌より小さいもの(ろ過性病原体)であることを発見した。



ウイルスの歴史: **ウイルスの発見**

1898年 マルティヌス・ベイエリンク が
ウイルスの存在を提唱。

イワノフスキーの実験を再現するとともに、細菌
より小さな病原体を「**ウイルス**」と命名。

＝ウイルスと細菌は全く異なる病原体である！



1898年 フリードリッヒ・レフラーらが
動物の感染症の病原体としての
ウイルスを発見。

□ **蹄疫**の病原体が細菌ろ過器を通過することを発見。

□ 蹄疫は、ウイルスが人を含む動物の病原体とされた
初めての病気である。



1918年 野口英世

→ 黄熱の病原体は細菌(スピロヘータ)である。

南米の黄熱病患者からスピロヘータを発見。

… 後に、このスピロヘータがワイル病の病原体であることが判明した(ワイル病と黄熱は症状が類似)。



1926年 マックス・タイラー

→ 黄熱の病原体はウイルスである。

アフリカの黄熱病患者からウイルスを発見。



その後…、

野口英世: 黄熱の病原体を確認するため、1927年にアフリカへ向かうが、現地で黄熱を発症し、1928年5月死亡。

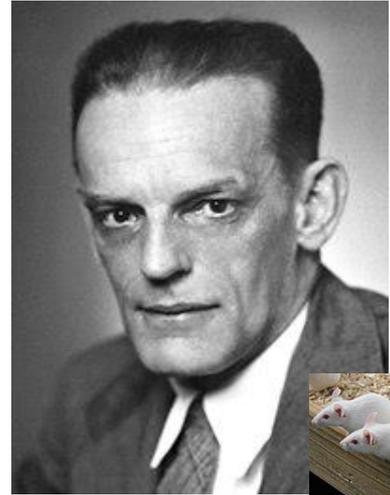
マックス・タイラー: 1937年に黄熱ワクチンを開発。その業績をたたえ、1951年にノーベル生理学・医学賞を受賞。

ウイルスの歴史: **ウイルス分離法の確立**

1930年 マックス・タイラー がマウス脳内においてウイルスが増殖することを発見。

感染モデル動物の確立とともに、ウイルス分離法、
ウイルスの定量法も確立された。

…ウイルスを取り扱うことが可能になった。



1931年 アーネスト・グッドパスチャー が鶏卵においてウイルスが増殖することを発見。

ウイルスの取扱いが容易になるとともに、
ワクチンの開発にも応用された。

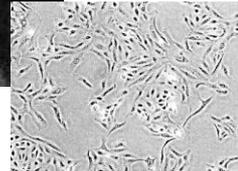
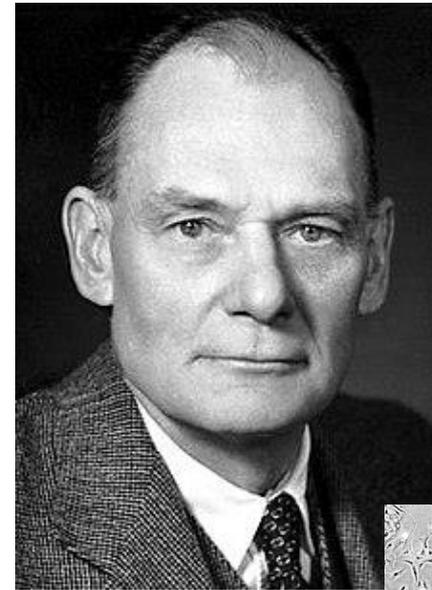


ウイルスの歴史: **ウイルス分離法の確立**

1949年 ジョン・エンダース が培養細胞においてウイルスが増殖することを発見。

生体を使用せずにウイルスが扱えるようになった。

…これによって、ウイルス研究が飛躍的に展開した。



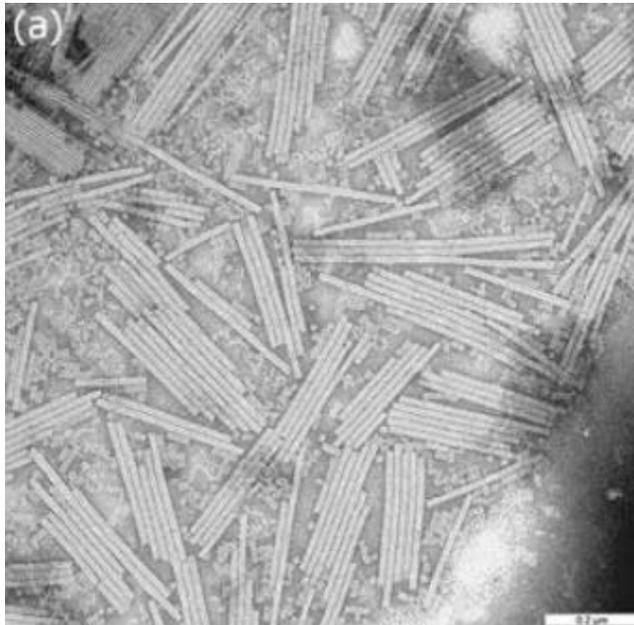
ウイルスは「生物」か？、「無生物」か？

1935年 ウェンデル・スタンリーが
ウイルスの結晶化に成功。

病原体であるウイルスを結晶化することに成功。

細菌は細胞からなる原核生物なので結晶化できない。

→ウイルスは生物ではない？



ウイルスは「生物」か？、「無生物」か？

ウイルスは結晶化できる！

ウイルスは核酸と蛋白質(と脂質)からなる高分子物質である。

…細胞外では、「無生物」

ウイルスは感染細胞内において、自らの遺伝子情報に基づいて、自己複製する。

…細胞内では、「生物」

→ ウイルスは原核生物か？、真核生物か？

地球上の全ての生物は細胞から成り立つが、

ウイルスは細胞としての構造を示さない。

ウイルスと他の病原体との相違点

ウイルスは原核生物でも真核生物でもない。

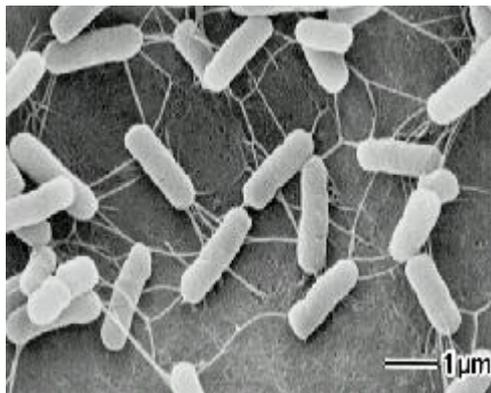
あらためて・・・ウイルスとは？

ウイルス：感染性のある微生物の一つ。

微生物：肉眼で見ることができない小さな生物のこと。

細菌

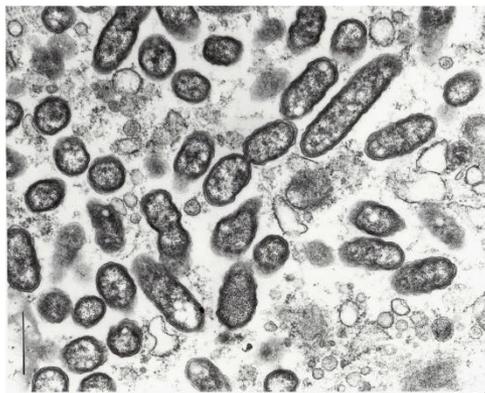
(例：大腸菌)



三重県HPより

リケッチア

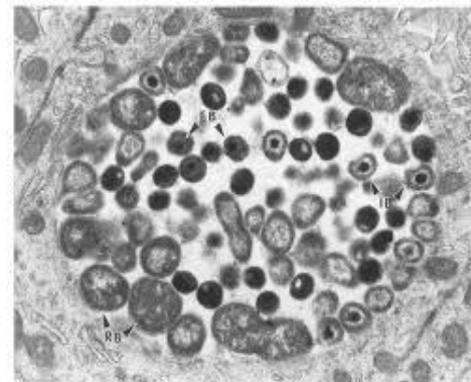
(例：発疹熱リケッチア)



HGSC HPより

クラミジア

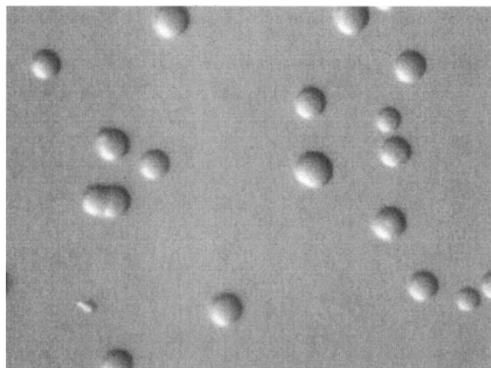
(例：クラミジアトラコマチス)



Phillips et al. 1984. J Ultr Res 88:244-256.

マイコプラズマ

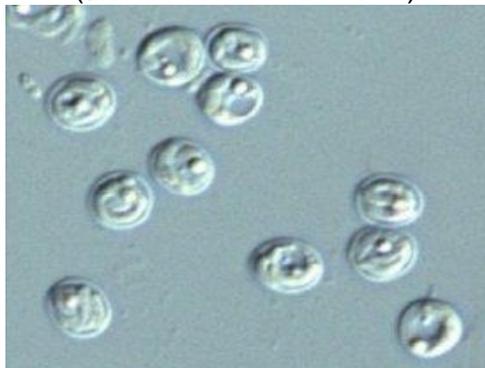
(例：マイコプラズマニューモニエ)



国立感染症研究所 HPより

原虫

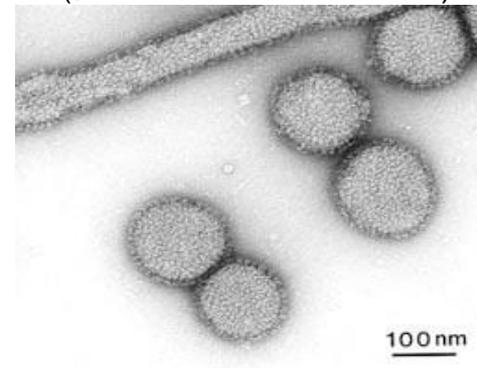
(例：クリプトスポリジウム)



国立感染症研究所 HPより

ウイルス

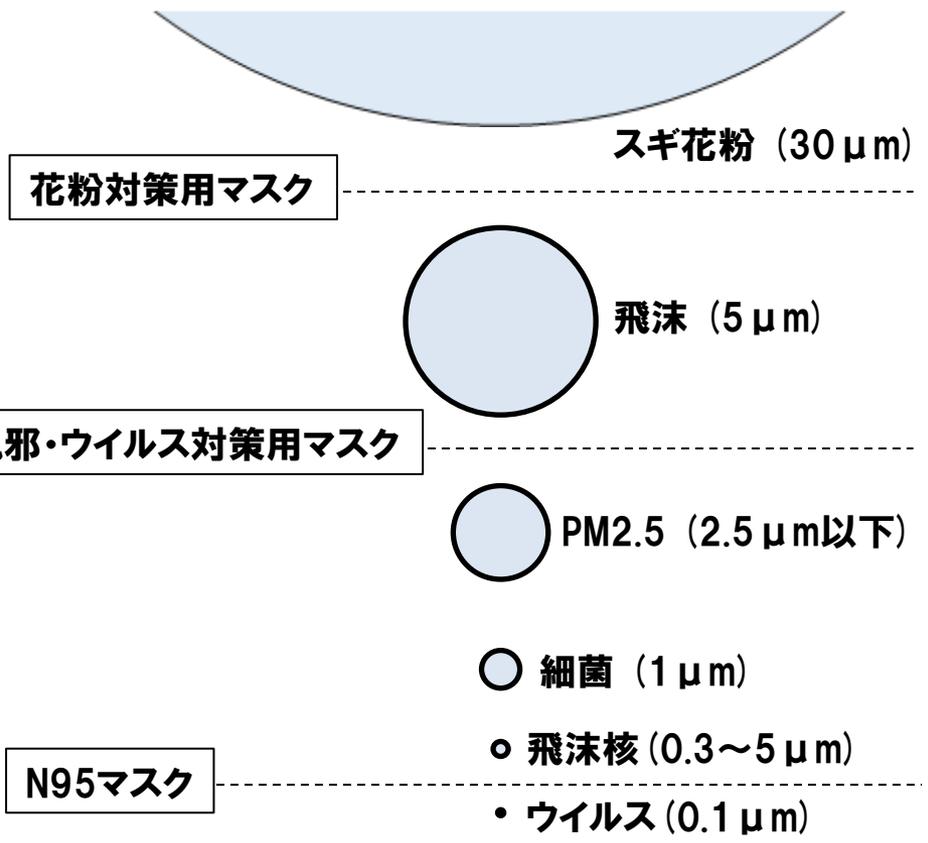
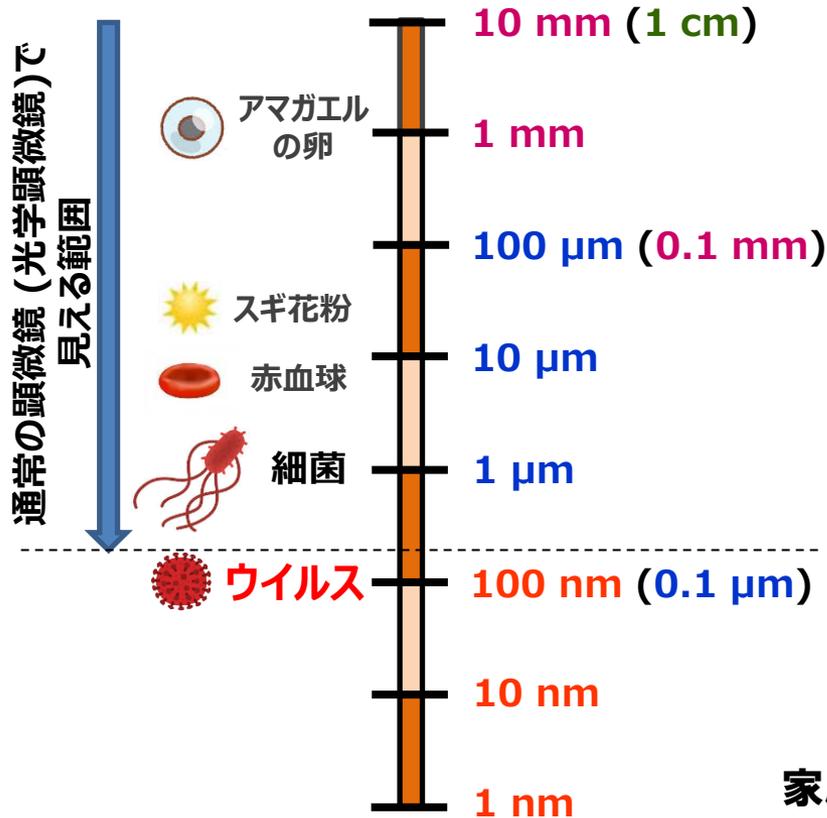
(例：インフルエンザウイルス)



国立感染症研究所 HPより

ウイルスの基本 -ウイルスの大きさ-

ウイルスは微生物の中で最も小さい。



参考: 一般社団法人 日本衛生材料工業連合会 全国マスク工業会

家庭用マスク

- ・ 花粉症対策用・・・約 30 μm以上の粒子を想定。
- ・ 風邪・ウイルス対策用・・・約 1.7 (3.0) μmの粒子を想定。
(N95マスク・・・約0.3 μmの粒子を想定)

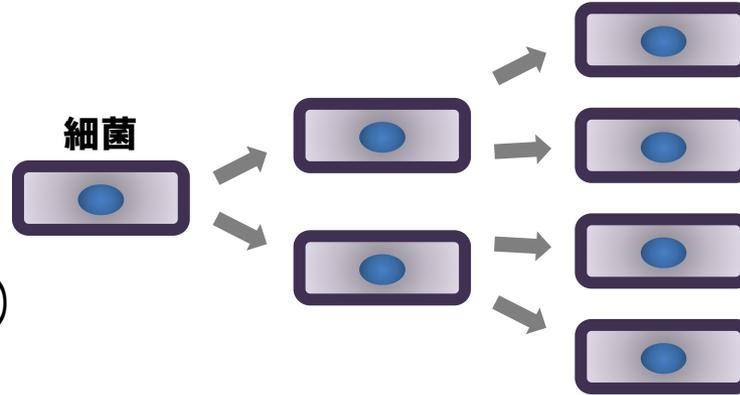
ウイルスの基本 -ウイルスの増殖-

ウイルスは分裂しない。

細菌など

2～多分裂で増殖

(病原体単独で増殖できる)



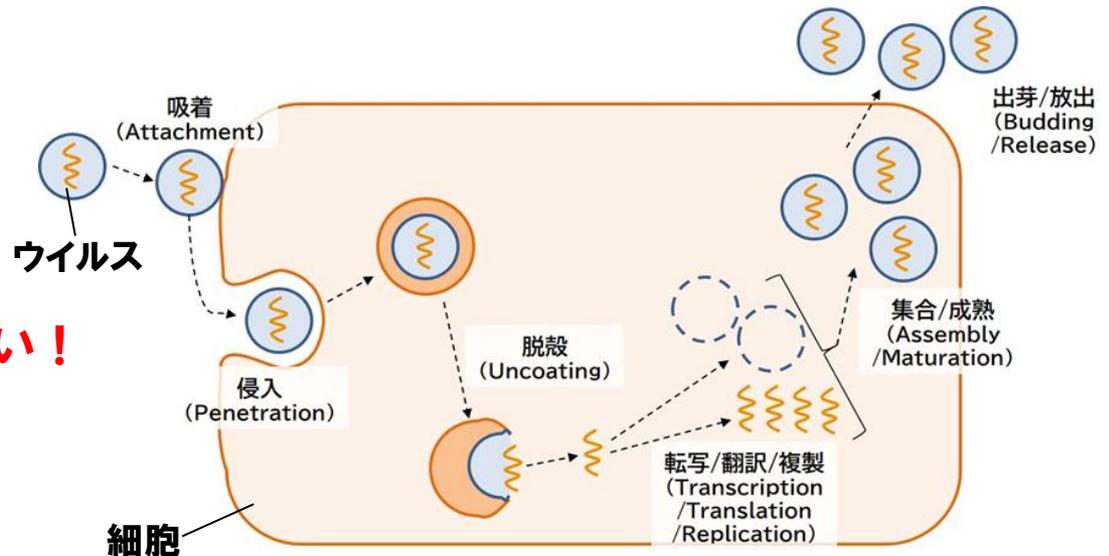
ウイルス

感染した細胞の助けを借りて増殖

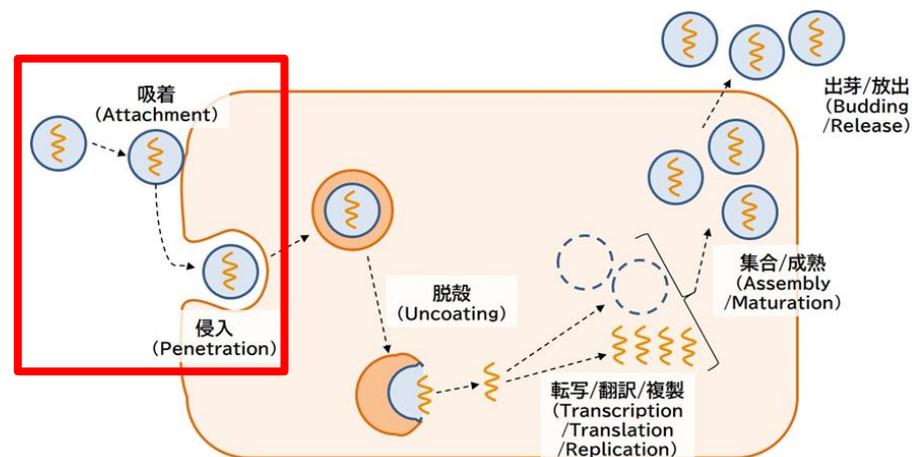
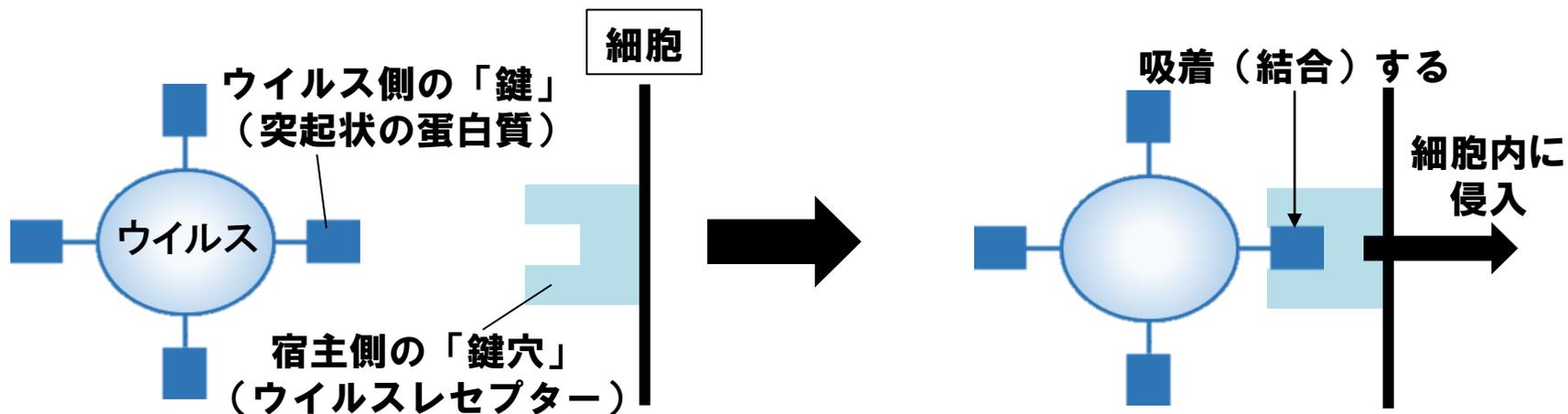
(病原体単独では増殖できない)

(細胞の外では増殖できない)

ウイルスは生きた細胞でしか増えない！



ウイルスは自身を持つ「鍵」を、細胞の「鍵穴」にはめて結合する



ウイルスの基本 –ウイルスの性状①–

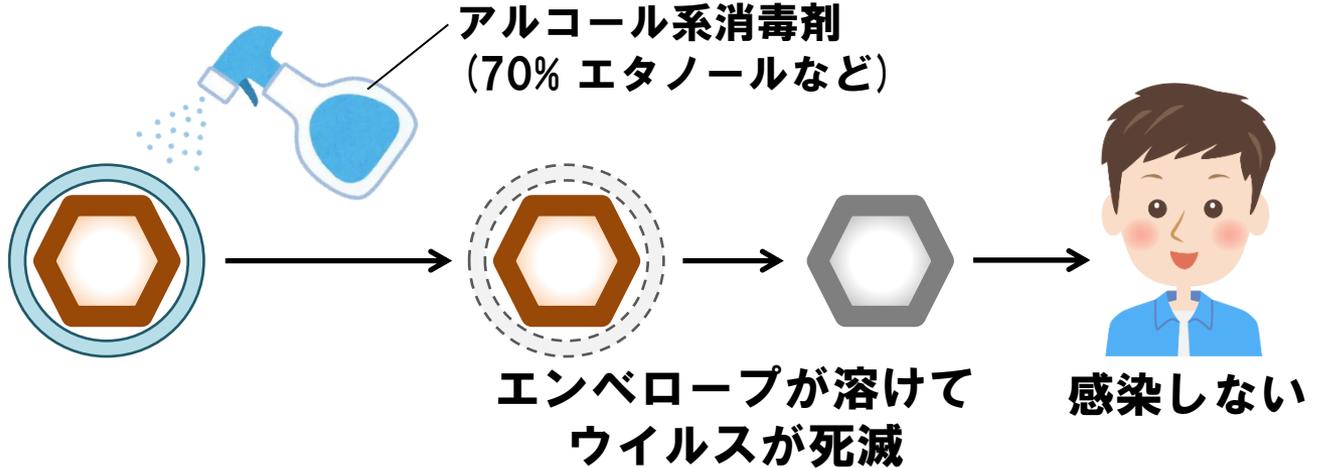
ウイルスはエンベロープを持つものと持たないものが存在する。

↓ エンベロープとは、**脂質**と糖タンパク質から構成される膜。

エンベロープ (脂質) は エタノール (アルコール) などの有機溶媒に溶ける。

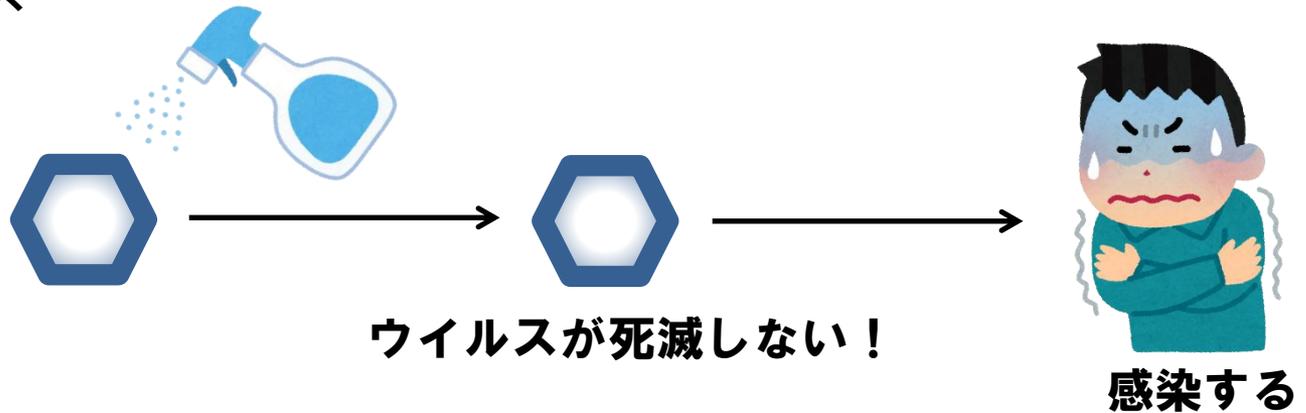
エンベロープが
あるウイルス

コロナウイルス
ヘルペスウイルス
インフルエンザウイルス
など



エンベロープが
ないウイルス

ノロウイルス
ロタウイルス
など



ウイルスの基本 –ウイルスに対する消毒剤–

種類	消毒剤(成分)	エンベロープ		消毒を目的とした 生体への使用
		あり	なし	
塩素系	次亜塩素酸ソーダ	◎	◎	可(不可)
	ペルオキソ-硫酸水素カリウム・塩化ナトリウム複合剤	◎	◎	不可
ヨード剤	ポピドンヨード	◎	◎	可
	ノキシノール・ヨード複合剤	◎	◎	不可
酸化剤	過酢酸	◎	◎	不可
	オキシドール	◎	◎	可
アルカリ剤	消石灰	◎	◎	不可
	炭酸ナトリウム(炭酸ソーダ)	◎	◎	不可
アルデヒド剤	グルタルアルデヒド(グルタール)	◎	◎	不可
	オルトニルアルデヒド(フタール)	◎	◎	不可
ピグアナイド系剤	グルコン酸クロルヘキシジン	○	×	不可
フェノール系剤	クレゾール	○	×	不可
	フェノール	○	×	不可
アルコール系剤	エタノール	◎	×	可
	イソプロパノール	◎	×	可
逆性石けん (第四級アンモニウム塩)	塩化ベンザルコニウム	○	×	可
	塩化ベンゼトニウム	○	×	可
両性石けん	塩化アルキルジアミノエチルグリシン	○	×	可
	アルキルポリアミノエチルグリシン	○	×	可

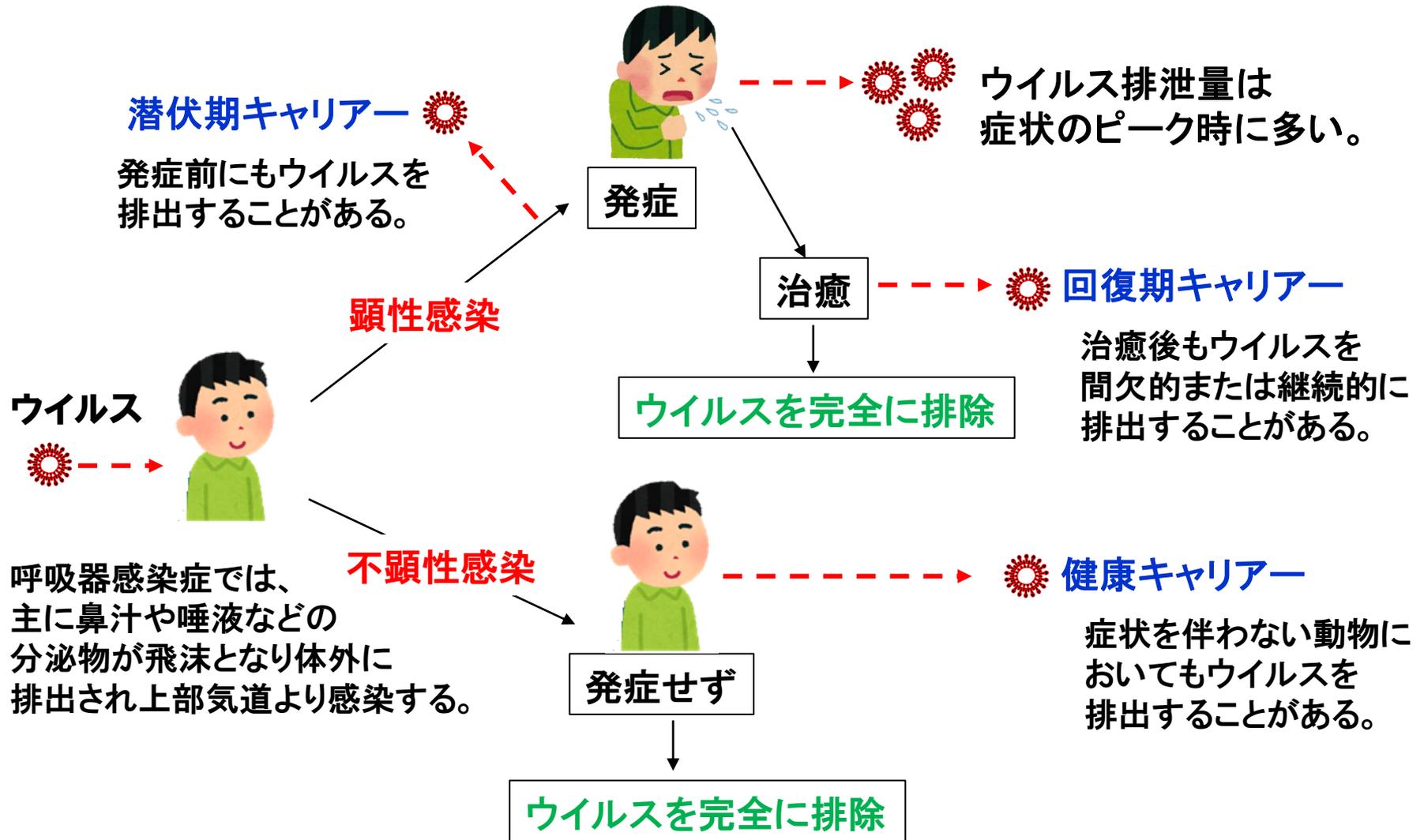
◎:有効、○:条件付または一部有効、×:無効、可:生体への使用が可能、不可、生体への使用は不可能

* 消毒薬の効果は、pH、温度、有機物の存在などによって大きく変化することに注意。

ウイルス感染症の基本 — 感染源としての感染動物の役割 —

顕性感染・・・明らかな症状を伴う感染。

不顕性感染・・・症状を伴わない感染。



講演の内容

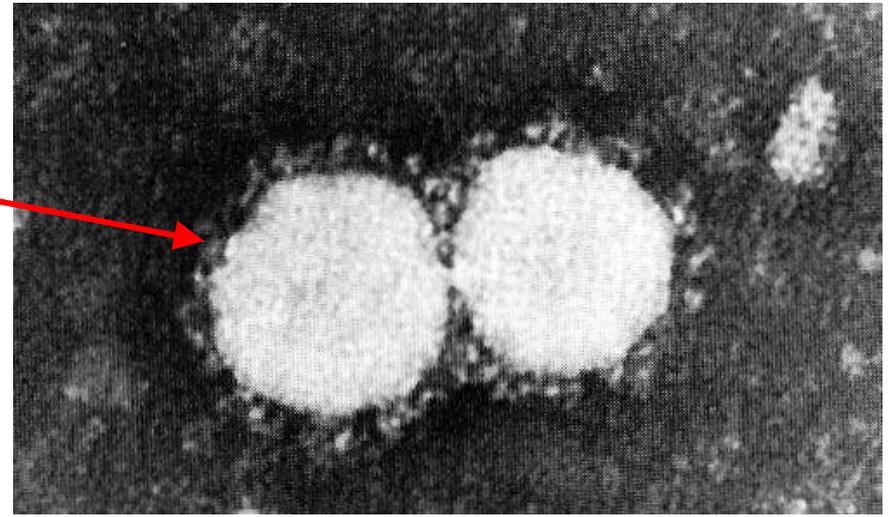
1. ウイルスの歴史・基礎知識
2. コロナウイルスの基礎知識
3. 新型コロナウイルスの基礎知識
4. 新型コロナウイルスと動物の関係

講演の内容

1. ウイルスの歴史・基礎知識
- 2. コロナウイルスの基礎知識**
- 3. 新型コロナウイルスの基礎知識**
4. 新型コロナウイルスと動物の関係

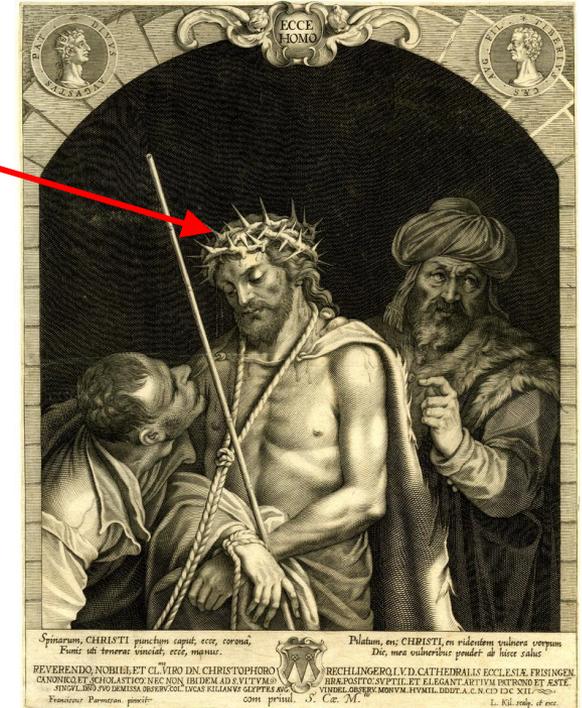
コロナウイルスとは？

「コロナウイルス」という名前はウイルス粒子表面の王冠のようなスパイク構造から名付けられた。

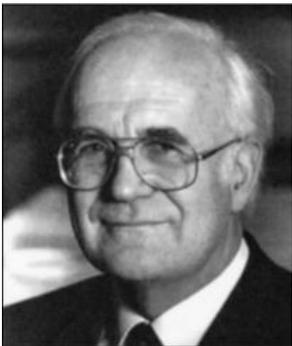


(Kitasato University)

コロナウイルス研究の第一人者であるTyrrell博士は1968年のNature誌において、コロナウイルス粒子の形状を“a crown like the corona spinarum in religious art”と表現した。



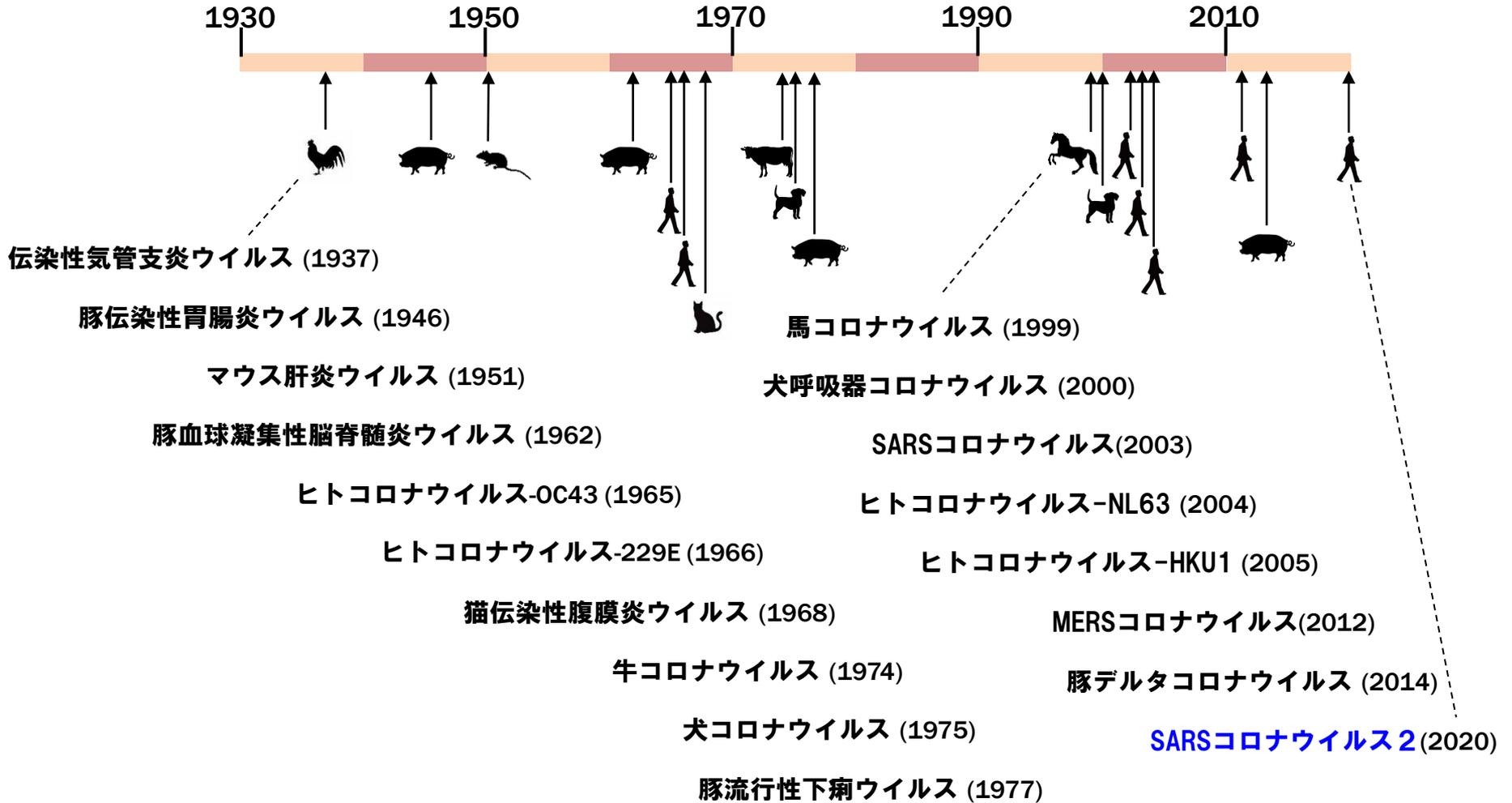
(The British Museum)



David Tyrrell (1925-2005)

(Lancet. 2005. 365:2084)

コロナウイルスの歴史



カッコ内の年代はその病気がウイルス感染症であることが判明した時期を示す

コロナウイルスの分類

Family *Coronaviridae*, Subfamily *Orthocoronavirinae*

Genus *Alphacoronavirus*

Alphacoronavirus 1 (Feline coronavirus; Canine coronavirus; Transmissible gastroenteritis virus)

Human coronavirus 229E Human coronavirus NL63

Porcine endemic diarrhea virus Bat coronavirus (strains HKU8, HKU2, 512 etc...)

Genus *Betacoronavirus*

Mouse hepatitis virus Bovine coronavirus Canine respiratory coronavirus

Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus Human coronavirus OC43

Human coronavirus HKU1 Equine coronavirus Bat coronavirus (strains HKU9, HKU4 etc...)

MERS coronavirus **SARS-related coronavirus** (SARS-CoV, **SARS-CoV-2** etc...)

Genus *Gammacoronavirus*

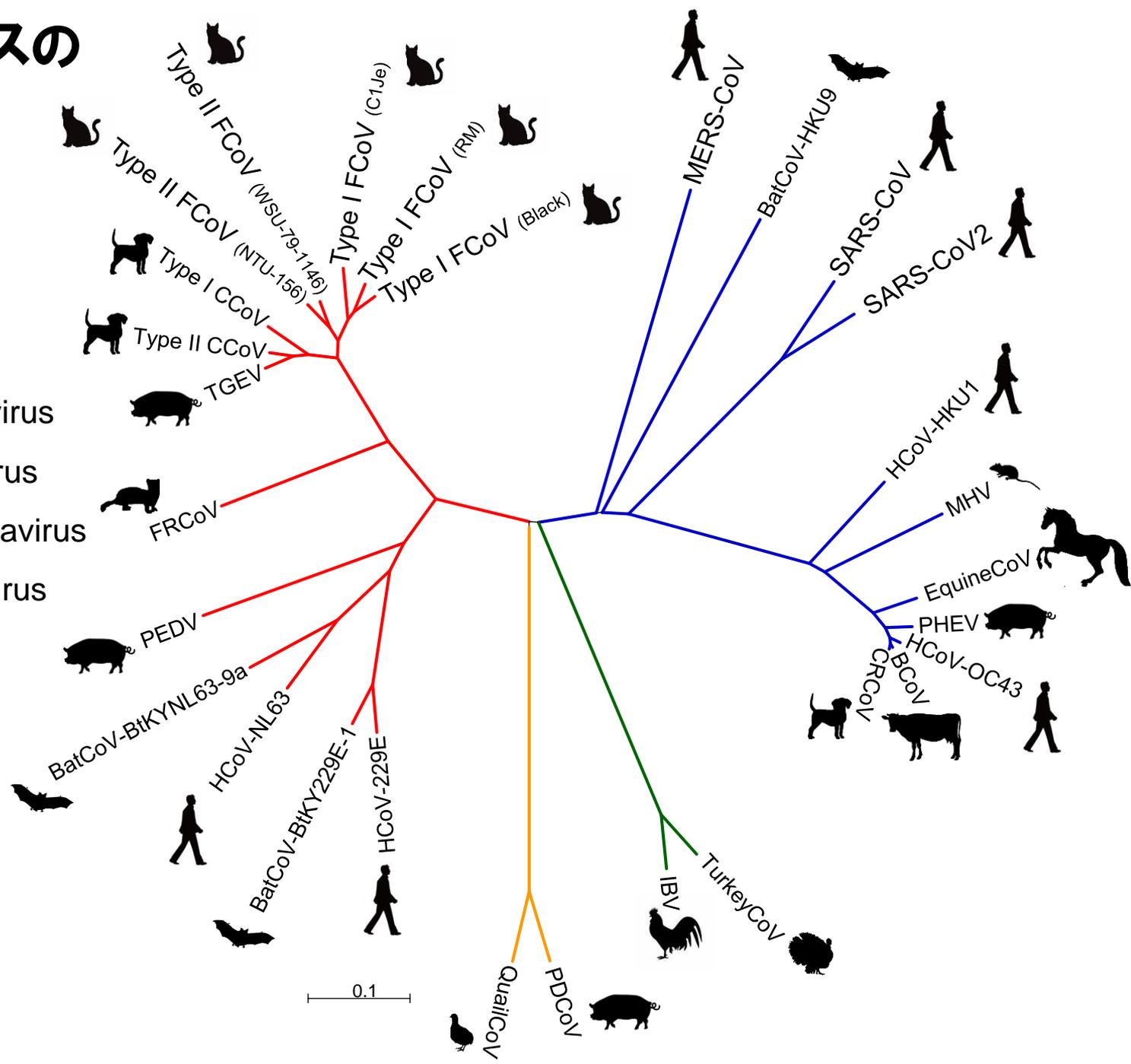
Avian coronavirus (Infectious bronchitis virus) Beluga whale coronavirus

Genus *Deltacoronavirus*

Bulbul coronavirus Porcine coronavirus HKU15

コロナウイルスの分類

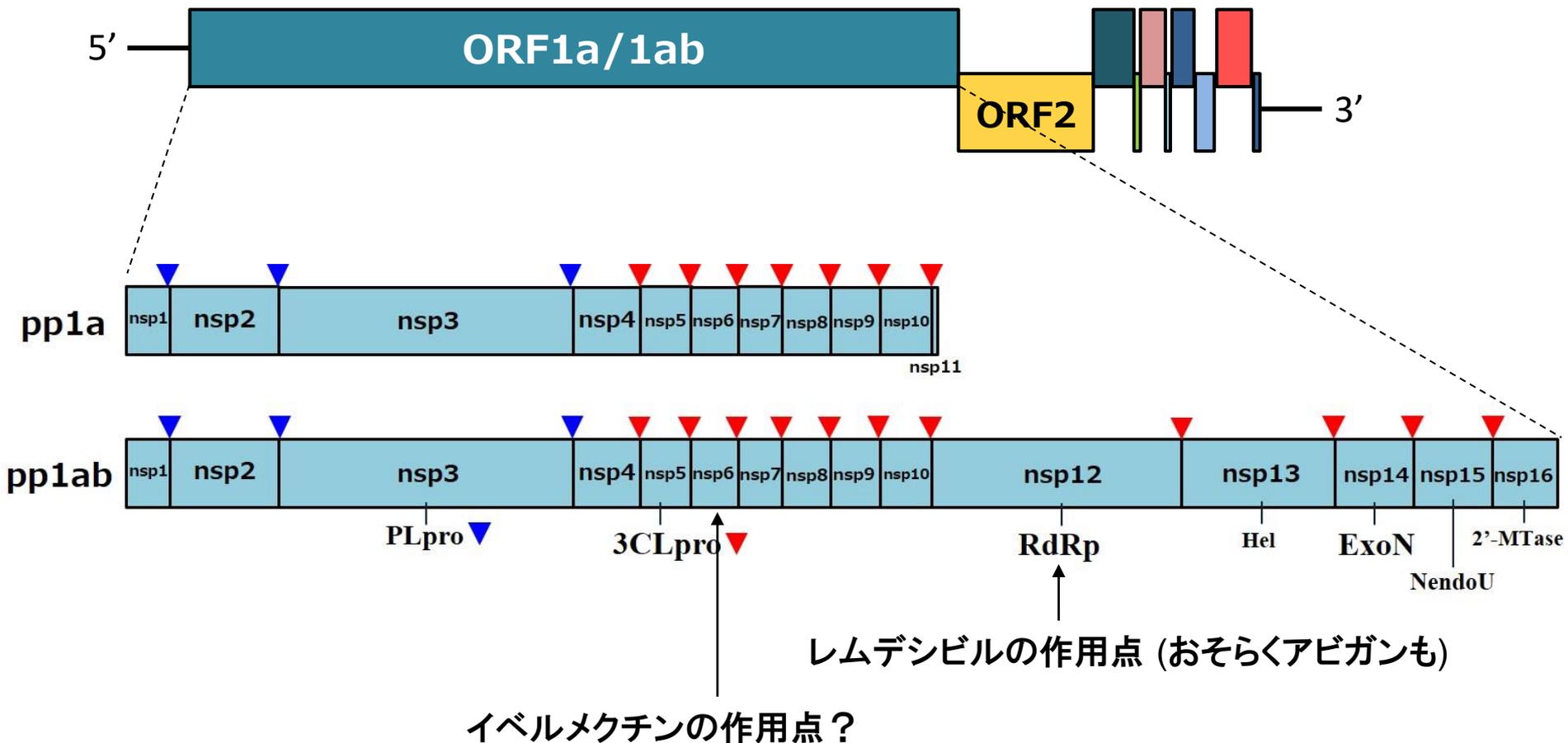
- Alphacoronavirus
- Betacoronavirus
- Gammacoronavirus
- Deltacoronavirus



0.1

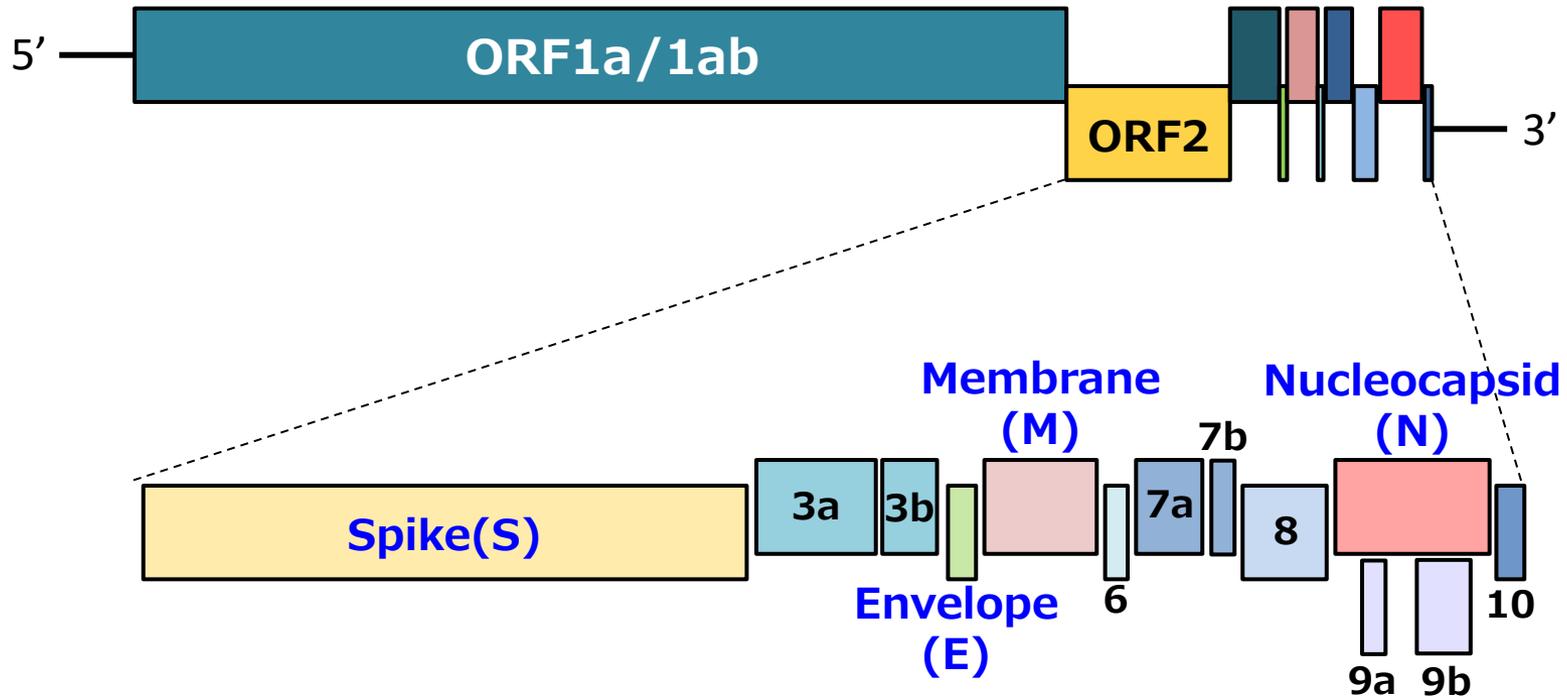
コロナウイルスの組成

ゲノム: 1本鎖 プラス鎖 RNAで大きさは約30,000bpである。5'側の約2/3はORF1遺伝子。



コロナウイルスの組成

ゲノム: 3'側の約1/3は6~9つのORFから成る(新型コロナウイルスは9つ)。



* コロナウイルス科それぞれのウイルスで異なる部分がある。

* 非構造蛋白質の名称や配置については未確定 (論文によって異なる)。

コロナウイルスの構造

ウイルス粒子の構造

 S (spike, peplomer, E2) 蛋白質

細胞への吸着、侵入に関与。
中和エпитープが存在。

 M (membrane, E1) 蛋白質

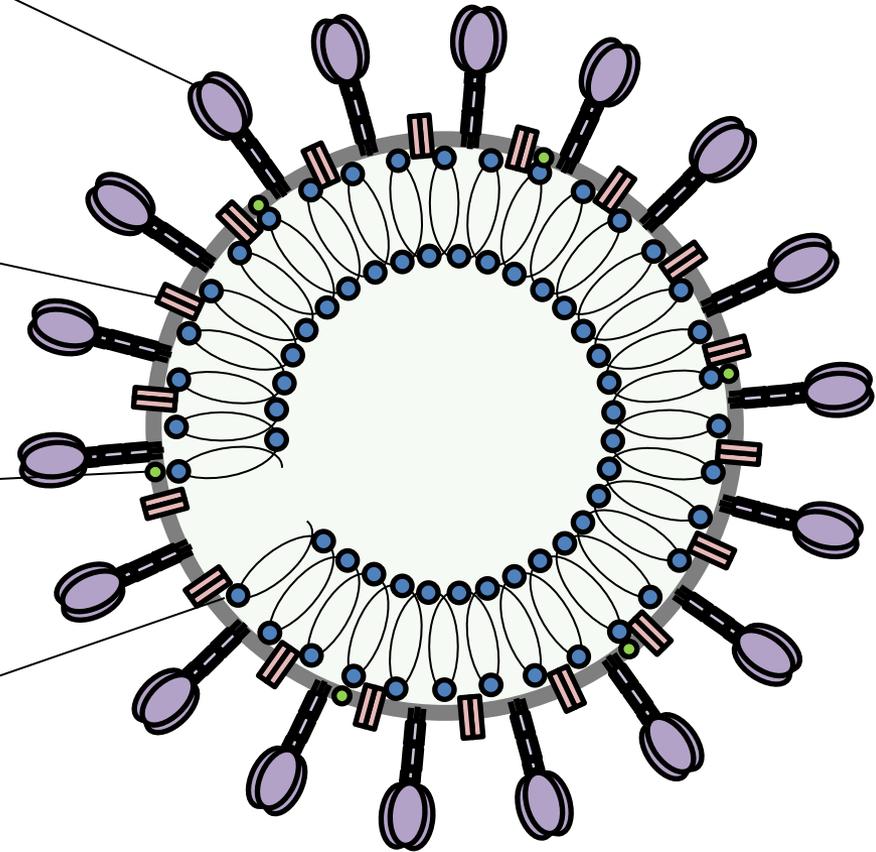
ウイルスの出芽に関与。
エンベロープの膜蛋白質。

 E (envelope, sM) 蛋白質

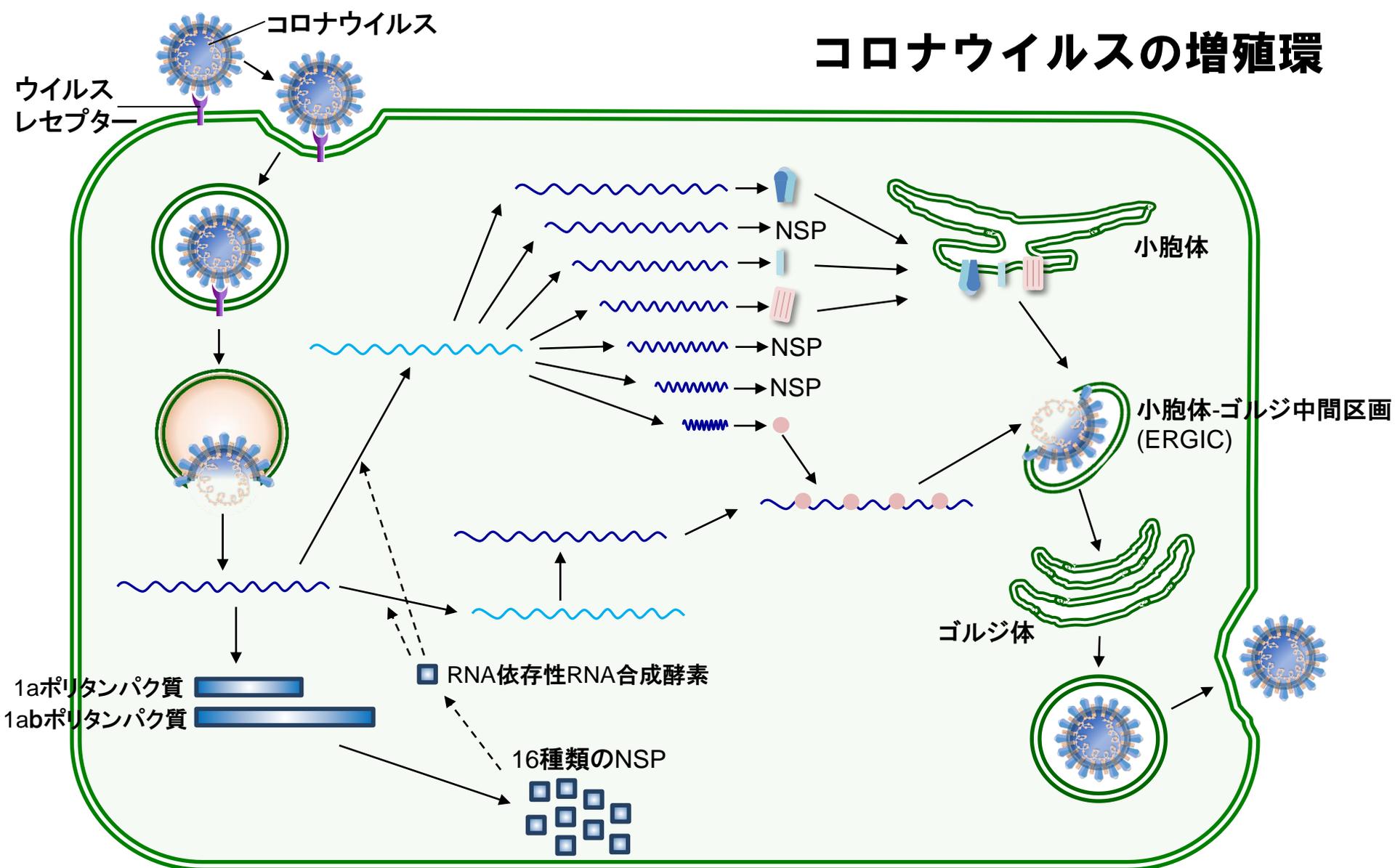
ウイルスの放出に関与？
エンベロープの膜蛋白質。

 N (nucleocapsid) 蛋白質

粒子内のウイルスゲノムの構造維持に関与。
ウイルスRNAの合成に関与？



コロナウイルスの増殖環



日経サイエンス5月号 高野 提供図

~~~~~ : -鎖 RNA  
 ~~~~~ : +鎖 RNA

👉 : S タンパク質
 👉 : E タンパク質
 👉 : M タンパク質

● : N タンパク質
 NSP : 非構造タンパク質 (ウイルス粒子構造にはないが、
 ウイルス増殖過程で関与するタンパク質)

ヒトのコロナウイルス感染症

ヒトコロナウイルス229E、ヒトコロナウイルスNL63、
ヒトコロナウイルスOC43、ヒトコロナウイルスHKU1



これらは一般的な風邪の原因である (風邪の原因の10-15%がコロナウイルス)。
⇒ ヒトのコロナウイルス感染症は単なる風邪として認識されていた。

ところが...

2002年 重症急性呼吸器症候群 (SARS) コロナウイルス
⇒ ヒトに感染する致死性のコロナウイルスが出現した！



SARSの原因をコロナウイルスと同定



...オスターハウス博士(獣医師)

(彼の博士論文はネココロナウイルスの研究であった)

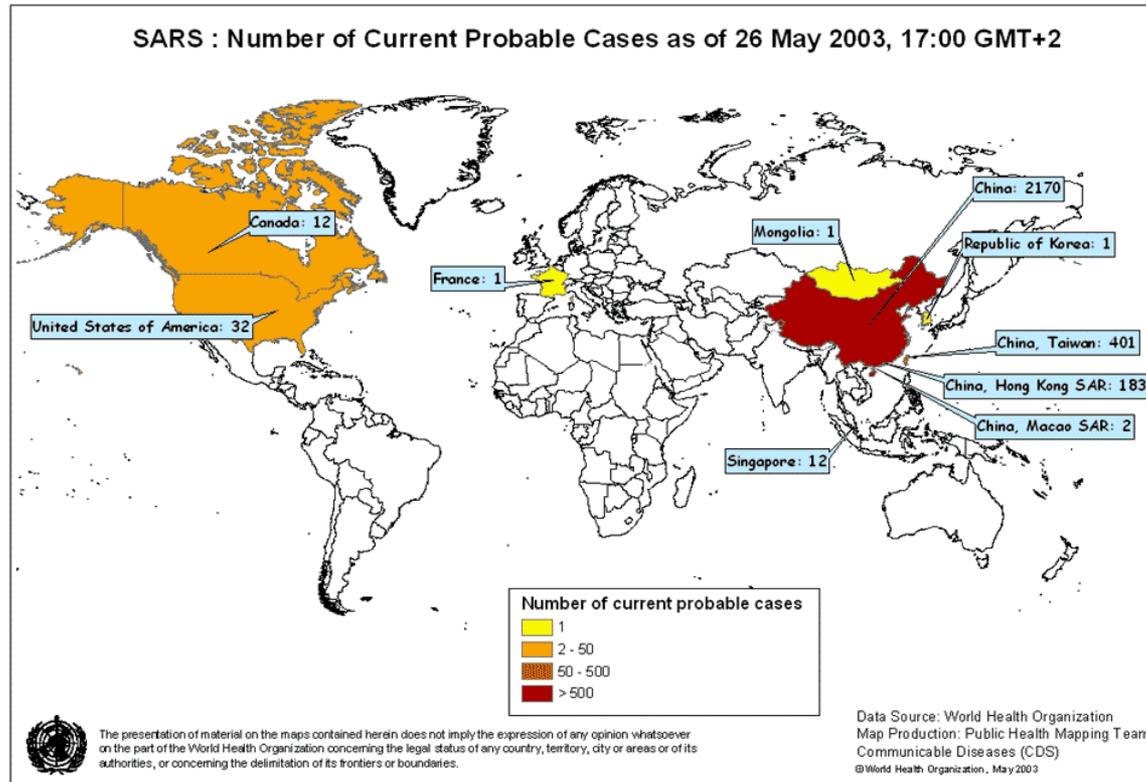
ヒトのコロナウイルス感染症

SARS: ヒトにおける最初の致死性コロナウイルス感染症

2002年11月に発生・・・2003年7月に終息（2004年に散発的発生あり）

感染者:8,096人、死者:774人（致死率 9.6%）

肺炎症状を主徴とし、発熱や呼吸困難を呈する（子供より大人で重症化）。



ヒトのコロナウイルス感染症

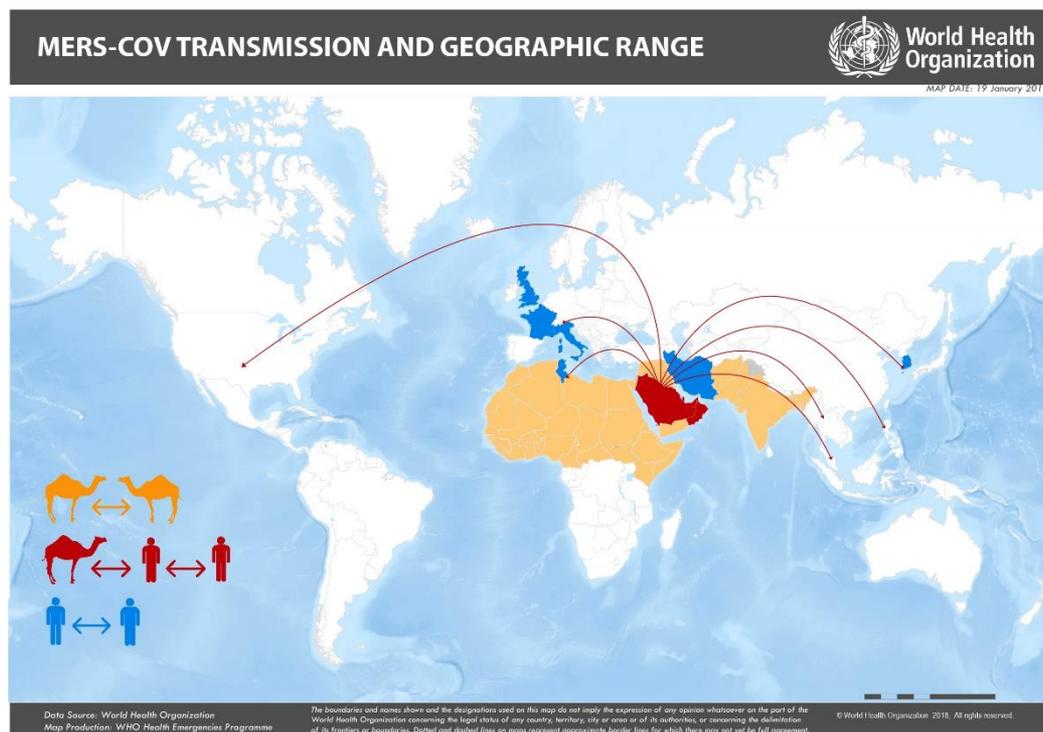
2012年 中東呼吸器症候群 (MERS) コロナウイルス

2012年9月に発生・・・現在も発生中

(最新: 2019年12月26日 カタール 3例、うち1例死亡)

感染者: 2,494人、死者: 858人 (致死率 34.4%)

肺炎症状を主徴とし、発熱や呼吸困難を呈する (医療従事者、ラクダを扱う人)。



WHO資料より

ヒトのコロナウイルス感染症

2019年 新型コロナウイルス

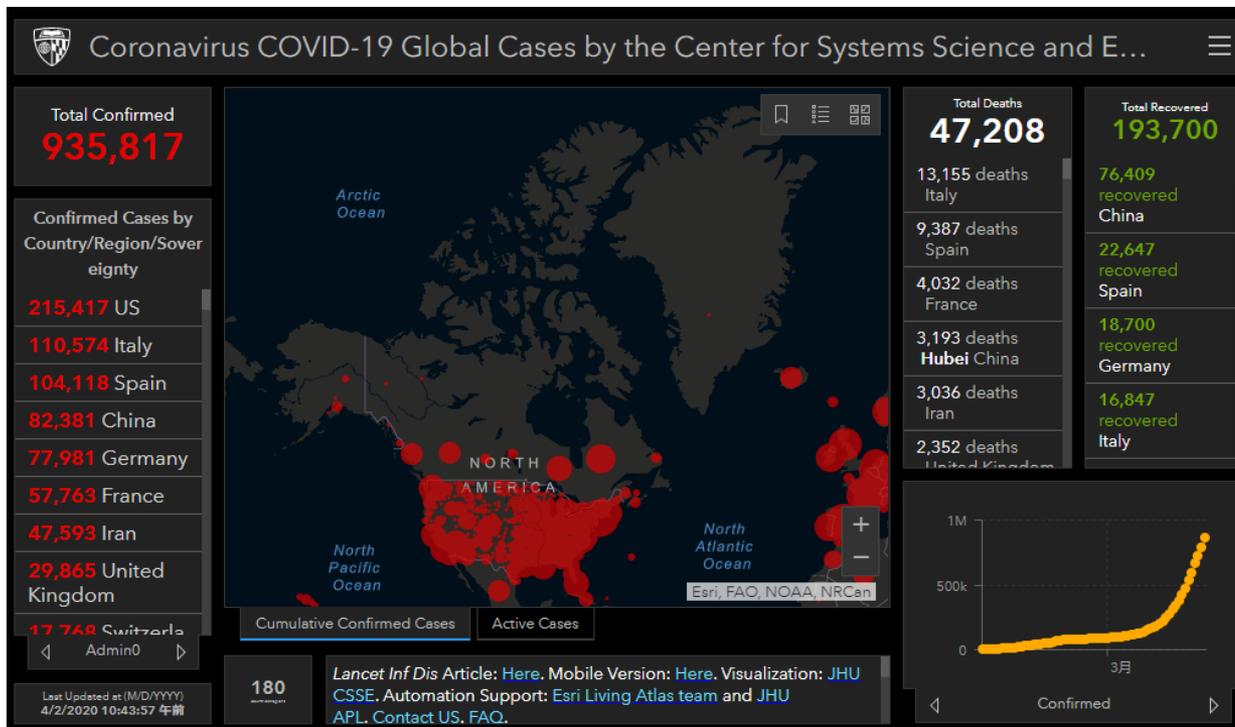
2019年12月に発生?・・・現在も発生中

4/2 現在 感染者:935,817人、死者:47,208人 (致死率 5.04%)

発熱、咳、倦怠感に始まり、重症例は肺炎、呼吸困難などを呈する。

病名 : COVID-19 (WHO)

病原体 : SARS-CoV-2 (ICTV)



新型コロナウイルスは動物に由来する？

新型肺炎、食用ネズミ感染源か 野生動物売買、対応に苦慮

2020.1.22 21:23



タケネズミ (新華社=共同)

産経新聞 2020 01 22

新型肺炎、感染源はコウモリの可能性 専門家が指摘

© 2020.01.30 Thu posted at 10:30 JST

PR
CNN.co.jpメルマガ購読者募集中！



CNNニュース 2020 01 30

新型コロナウイルス、ヘビが感染源の可能性 武漢の市場で販売

© 2020.01.23 Thu posted at 13:00 JST



CNNニュース 2020 01 23

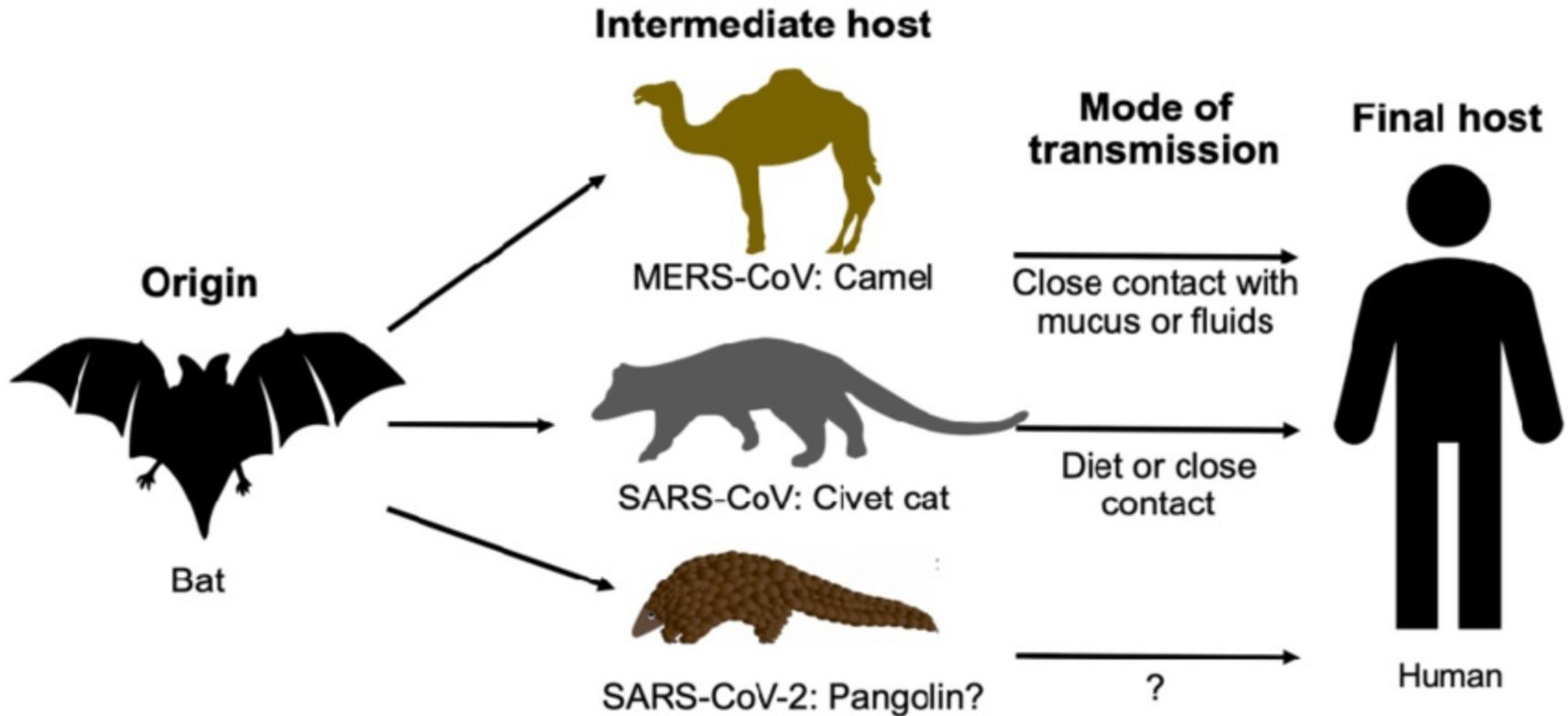
新型ウイルス、絶滅危惧の「センザンコウ」も媒介か

2020年2月7日 20:30 発信地：北京/中国 [中国, 中国・台湾]



AFPニュース 2020 02 07

ヒトコロナウイルスは動物に由来する・・・？



ヒトコロナウイルスは動物に由来する・・・？

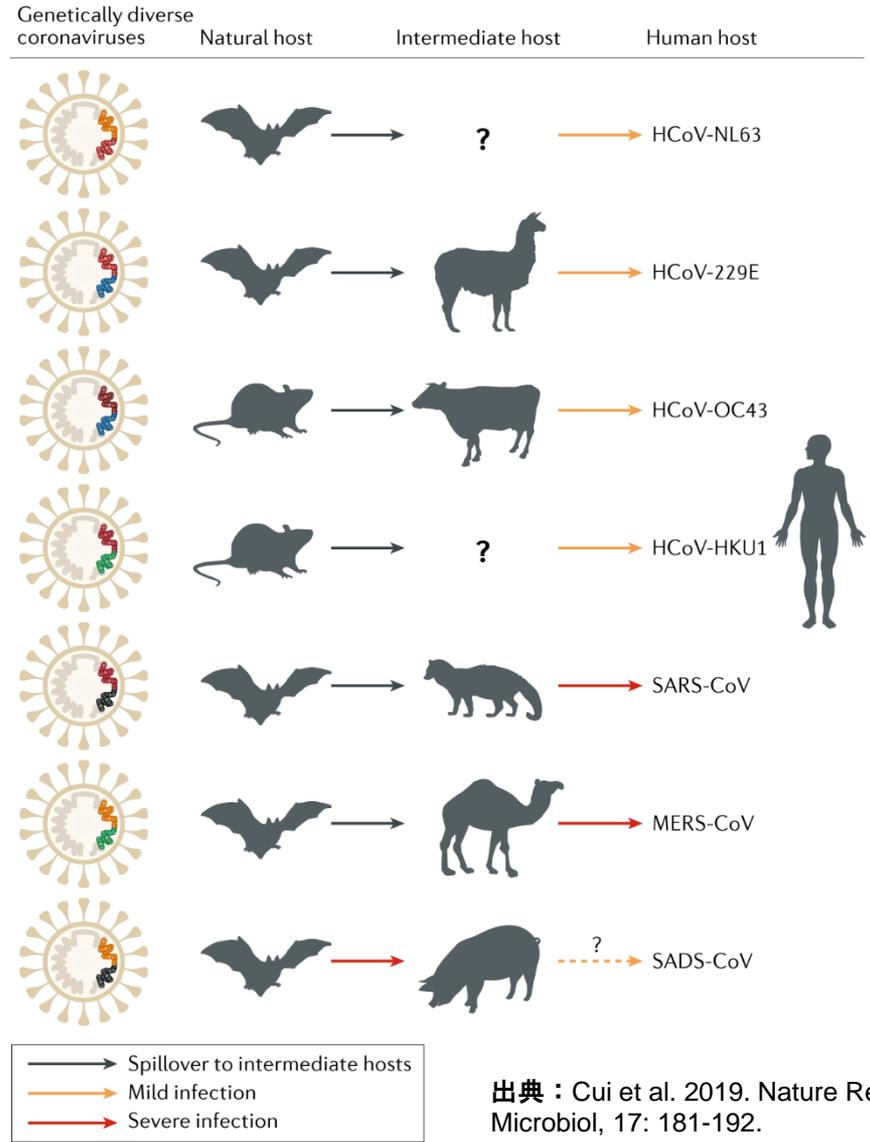
「ヒトのコロナウイルスの祖先は
動物のコロナウイルスである！？」



2017年、イタリアの研究グループが
既知のコロナウイルスの
遺伝子情報をもとに提唱した。

(Forni ら、2017. Trends Microbiol 25: 35-48)

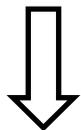
- ① 動物のコロナウイルスはヒトに感染
できるコロナウイルスに変異する？
- ② 動物には、もともとヒトに感染
できるコロナウイルスが存在していた？



出典：Cui et al. 2019. Nature Rev Microbiol, 17: 181-192.

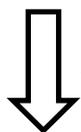
ヒトコロナウイルスは動物に由来する・・・？

コロナウイルスの中で最も早く
ヒトへ適応したのは HCoV NL63。



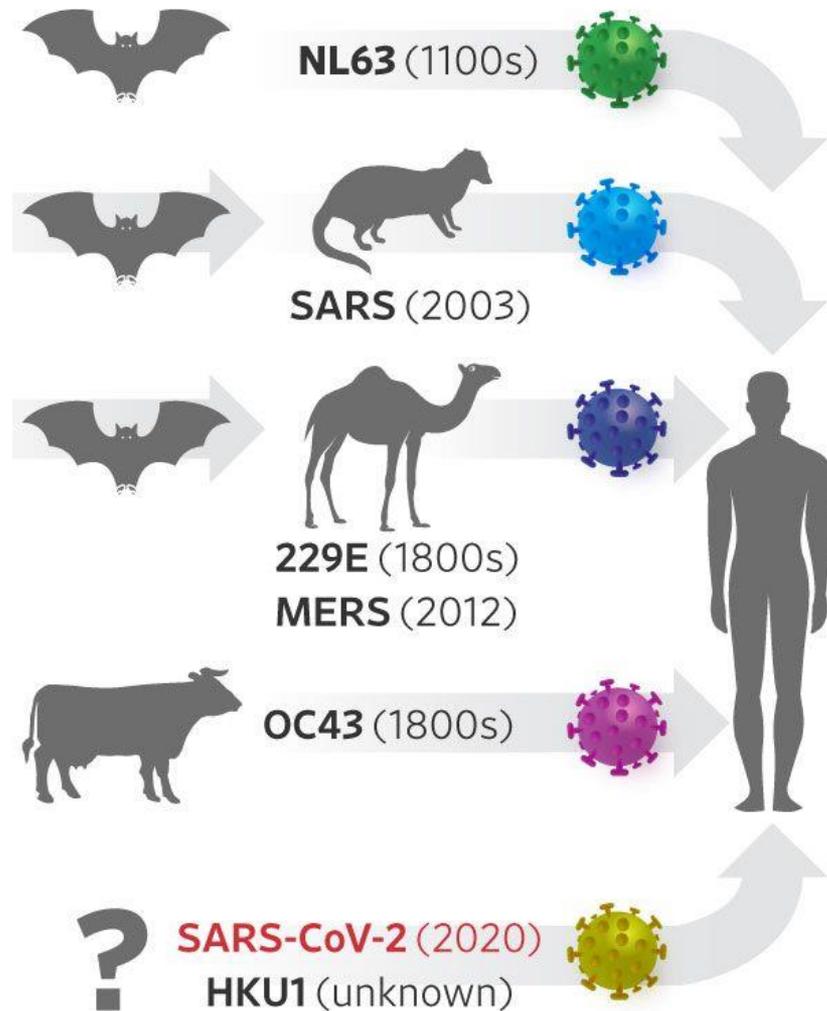
HCoV NL63が実際に確認されたのは
2005年頃。

新型コロナウイルスももう少し古くから
存在していたのではないかと？



真相は不明。

動物のコロナウイルスを解析し続ける
必要がある。



宿主を越えた感染は成立するのか？

例1) アルファコロナウイルス属のアルファコロナウイルス1
ネココロナウイルス、イヌコロナウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルスの3つ
⇒これらのウイルスは全てネコに感染する。

(Addie D and Jarrett O. 1995. Feline Coronavirus Infection, (Eds) Green CE Infectious diseases of the dogs and cats 2nd Ed pp58-69)

例2) ベータコロナウイルス属のウシコロナウイルスとイヌ呼吸器コロナウイルス
ウシコロナウイルスとイヌ呼吸器コロナウイルスは遺伝子が類似している。
⇒ウシコロナウイルスはイヌに感染する。

(Kaneshima T and Hohdatsu T. et al. 2007. JVMS 301-303)

例3) SARS-CoV、SARS-CoV2(新型コロナウイルス)
⇒ネコ、フェレット、ハムスターに感染する。

コロナウイルスの遺伝子変異

ウイルス遺伝子の変異が生じるタイミングは以下の二つである。

- ① ゲノム遺伝子(あるいはその相補鎖)が転写されてウイルスmRNAが作られる時
- ② ゲノム遺伝子が複製されて新たなゲノム遺伝子が作られる時

DNAウイルスとRNAウイルスを比較した場合、RNAウイルスの方が遺伝子変異しやすい。

DNAウイルスの遺伝子変異の頻度: $10^{-8} \sim 10^{-11}$ /塩基/複製サイクル (細胞DNAと同頻度)

⇒DNAウイルスが複製の際に利用する宿主細胞のDNA依存性DNAポリメラーゼには
校正活性が備わっている。

RNAウイルスの遺伝子変異の頻度: $10^{-4} \sim 10^{-6}$ /塩基/複製サイクル

⇒RNAウイルスが複製の際に利用する自身のRNA依存性RNAポリメラーゼには
校正活性が備わっていない。

* 逆転写酵素を利用するレトロウイルスは変異頻度が特に高い。
($10^{-4} \sim 10^{-5}$ /塩基/複製サイクル)。

コロナウイルスの遺伝子変異

SARS-CoV-2 の変異速度: $2.2 \sim 8.0 \times 10^{-4}$ 塩基置換/塩基/年

インフルエンザAウイルス (H1N1) の変異速度: $\sim 7.1 \times 10^{-3}$ 塩基置換/塩基/年

ノロウイルス (GII.4) の変異速度: 4.3×10^{-3} 塩基置換/塩基/年

単純ヘルペスウイルス-1 の変異速度: 8.2×10^{-5} 塩基置換/塩基/年

SARS-CoV (2003) の変異速度: 4.0×10^{-4} 塩基置換/塩基/年

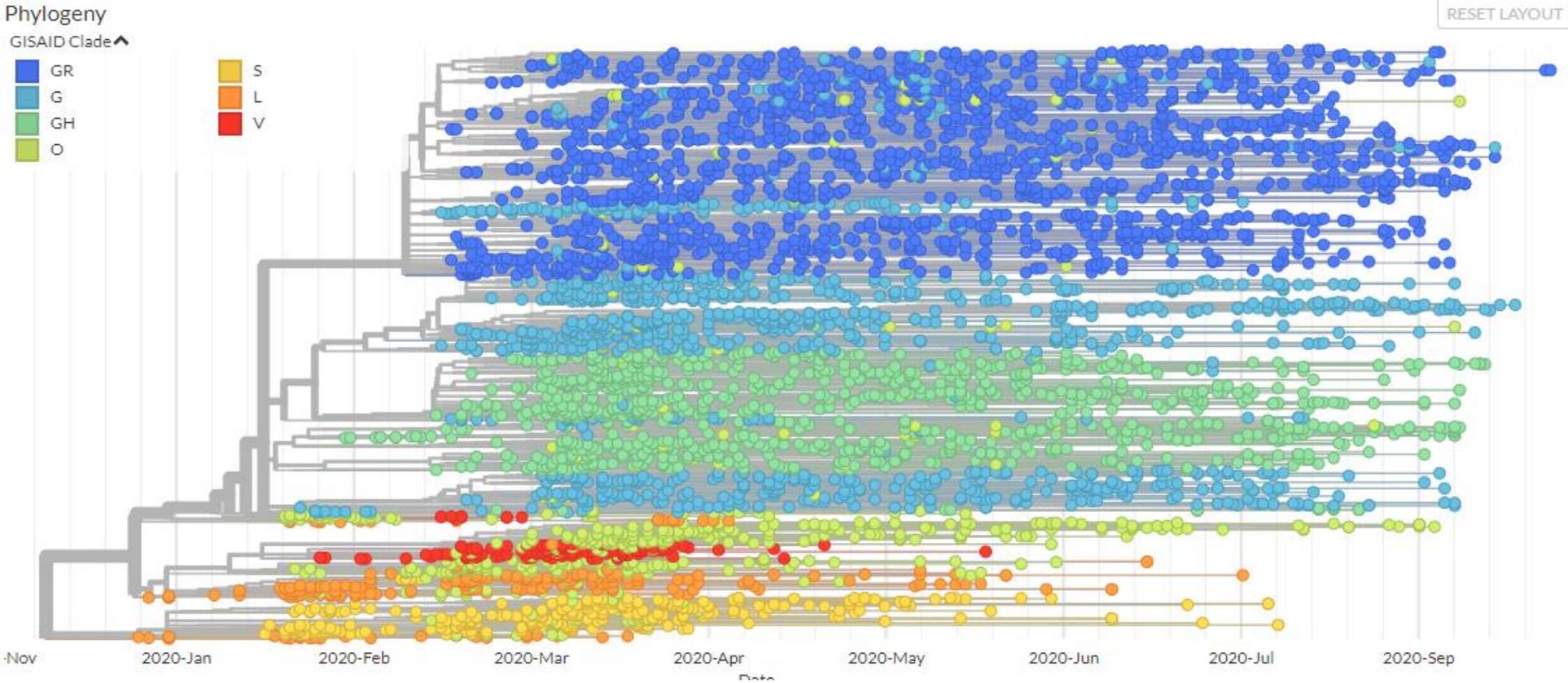
MERS-CoV (2012) の変異速度: 6.3×10^{-4} 塩基置換/塩基/年

豚伝染性胃腸炎ウイルスの変異速度: $5.0 \sim 9.0 \times 10^{-4}$ 塩基置換/塩基/年

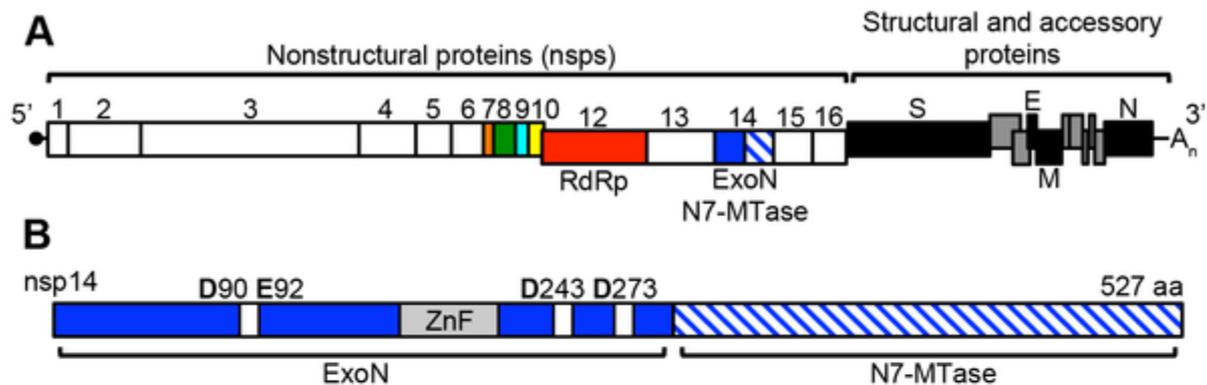
⇒ **コロナウイルス**は、同じRNAウイルスであるインフルエンザウイルスやノロウイルスと比べると**変異速度が遅い**。

コロナウイルスの遺伝子変異

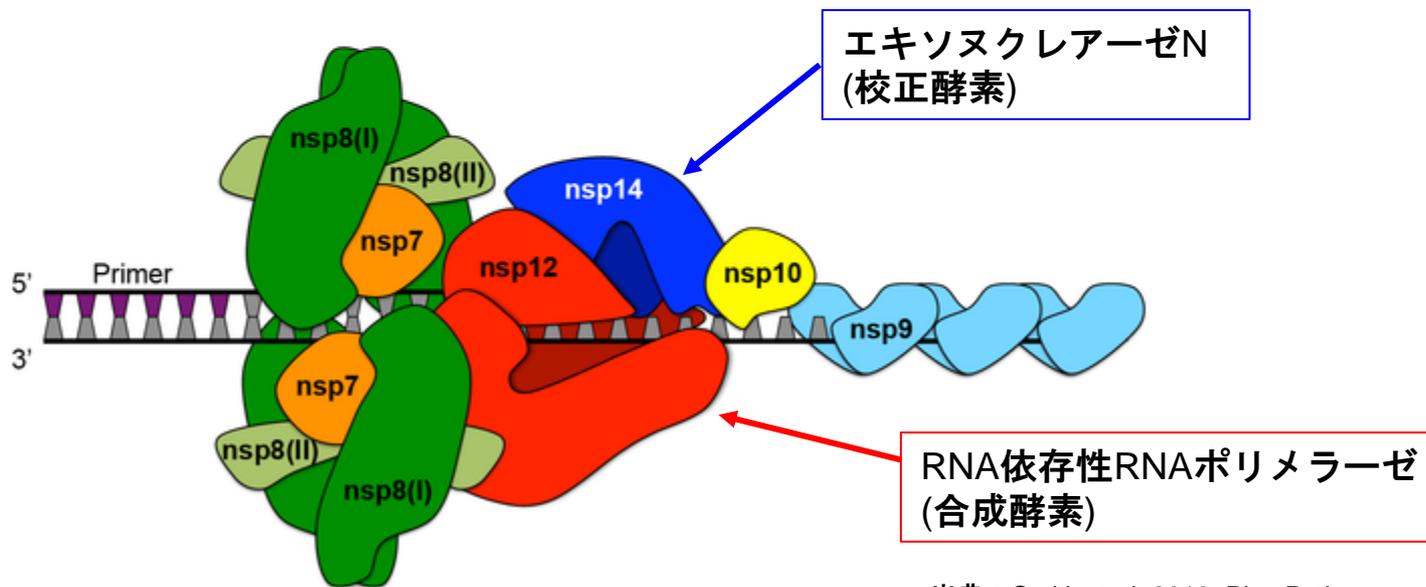
新型コロナウイルスの遺伝子は、2月以降大きな変化が確認されていない。



コロナウイルスが遺伝子変異しにくい理由



C



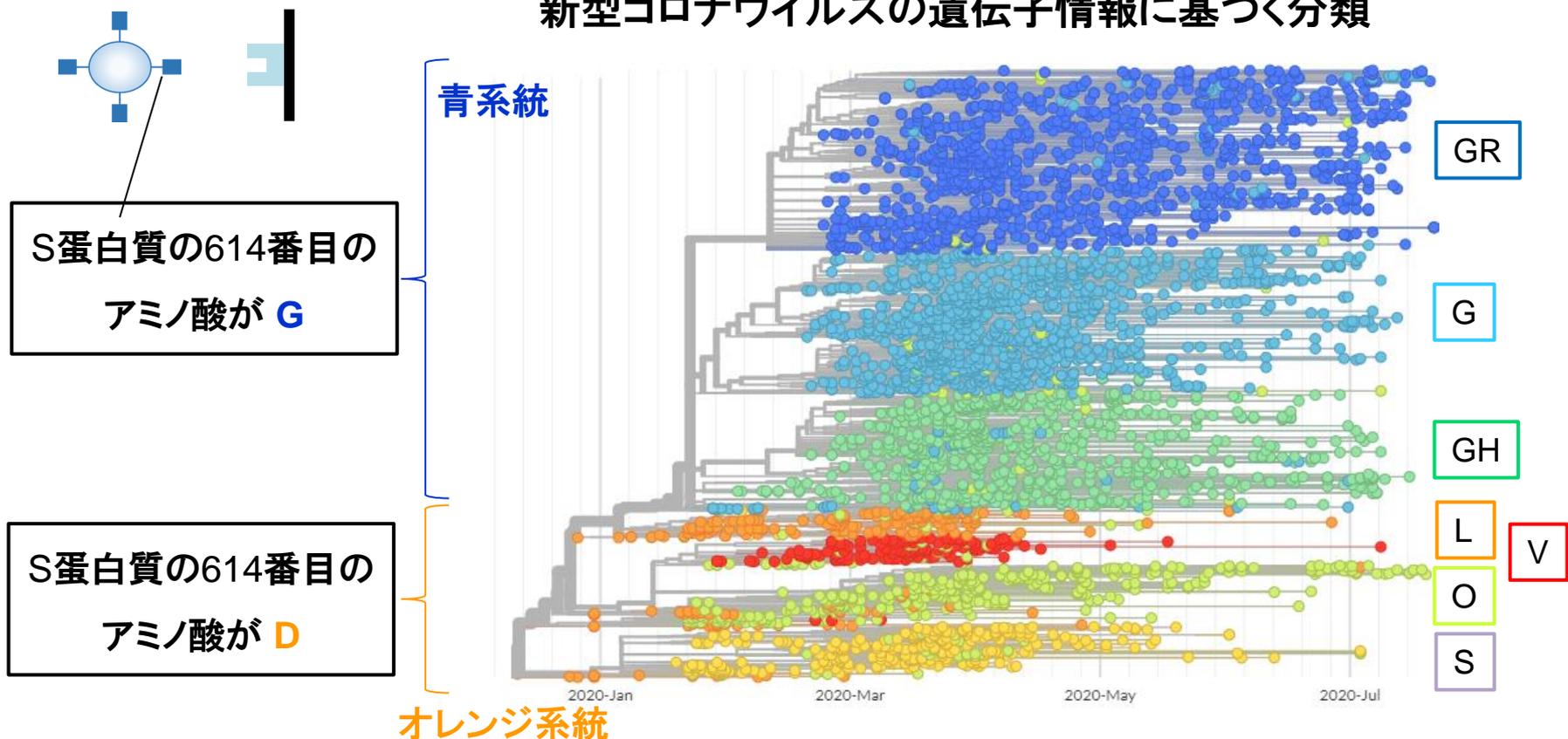
出典：Smith et al. 2013. Plos Pathogens, 9: e1003760.

コロナウイルスの遺伝子変異

新型コロナウイルスの場合、わずかな変異でウイルスの感染力が変化した？

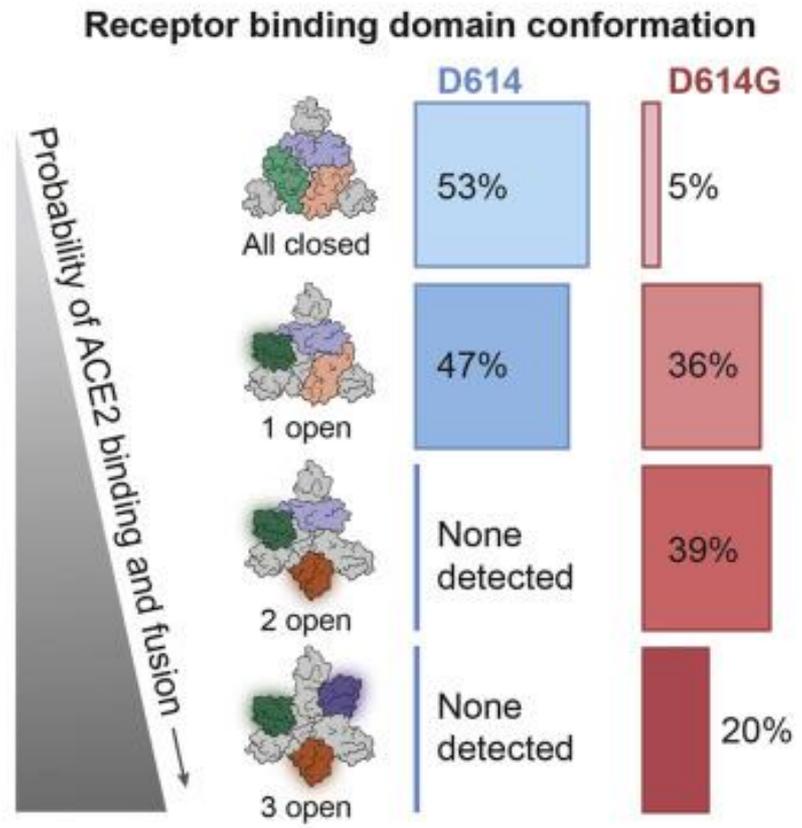
(武漢型 → 欧州型 ???)

新型コロナウイルスの遺伝子情報に基づく分類



コロナウイルスの遺伝子変異

現在の流行型（いわゆる欧州型）は細胞に感染しやすい構造である。



出典：Yurkovskiy et al. 2020. Cell, in press

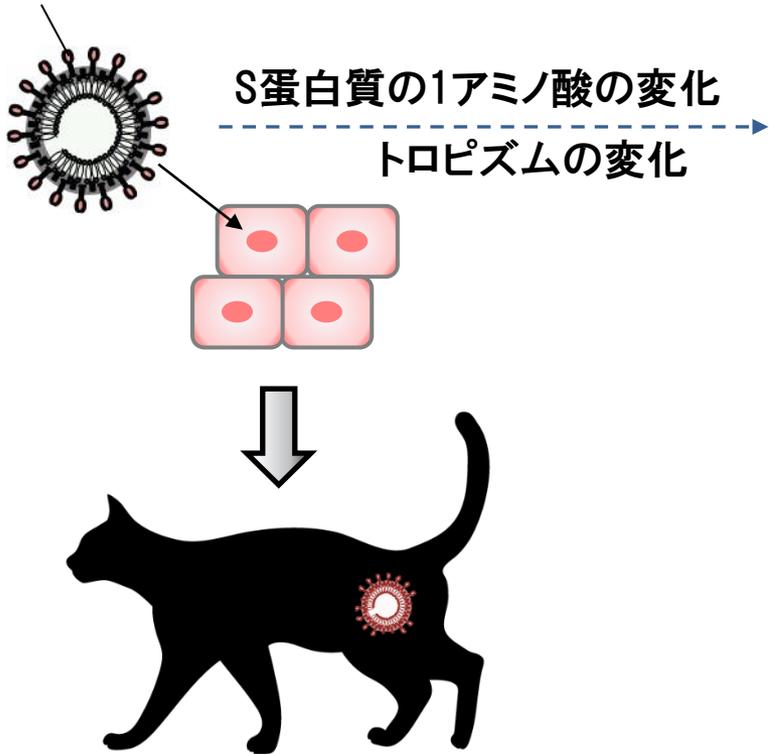
中和抗体の反応性に影響はない…ワクチン開発（抗体製剤の開発）に影響はない

コロナウイルスの遺伝子変異

わずか数塩基の変化で病原性が大きく変わることはあり得るのか？

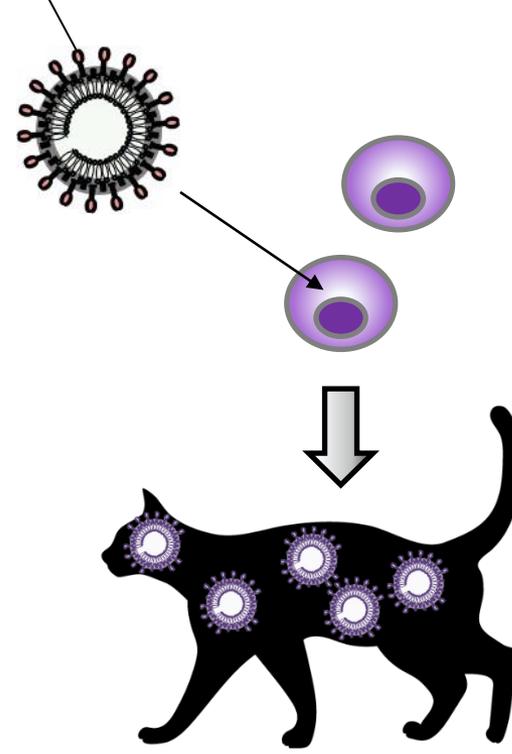
猫コロナウイルス感染症の事例

FECV: 主に腸管上皮細胞に感染



FECV: 腸管(大腸)に限局した増殖？

FIPV: 単球/マクロファージに感染



FIPV: 全身の諸臓器における増殖？

(Chang and Rottier et al, Emerg Infect Dis. 2012)

コロナウイルスの再感染

新型コロナウイルス感染者において、再感染（再発症）する事例が報告されている。

再感染はありうるのか？



新型コロナ 再感染の報告 世界各国の研究グループから相次ぐ

コロナ「再感染」の2人 回復して1か月以上経過、別の経路から発症 沖縄

2020年10月9日 07:58

新型コロナウイルス 再感染

いいね! 11

シェア

B! 0

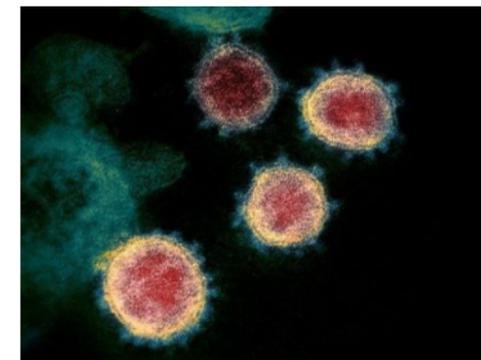
ツイート

共有する

沖縄県は県内初の事例として、南城市と南部保健所管内の20代の女性2人を「再感染」とみなした。これまでの「再燃」とは異なり「再感染」とした理由について県の糸数公保健衛生統括監は「明確な基準がなく難しい」とした上で「いったん退院した後に別の感染源からもらって発症したというふうを考える」と説明した。

「再感染」となった南城市の20代会社員女性は、7月31日に発症し自宅療養の後、8月13日に療養解除されたが10月3日に再び発熱やせきなどを発症した。現在は、宿泊施設で療養している。

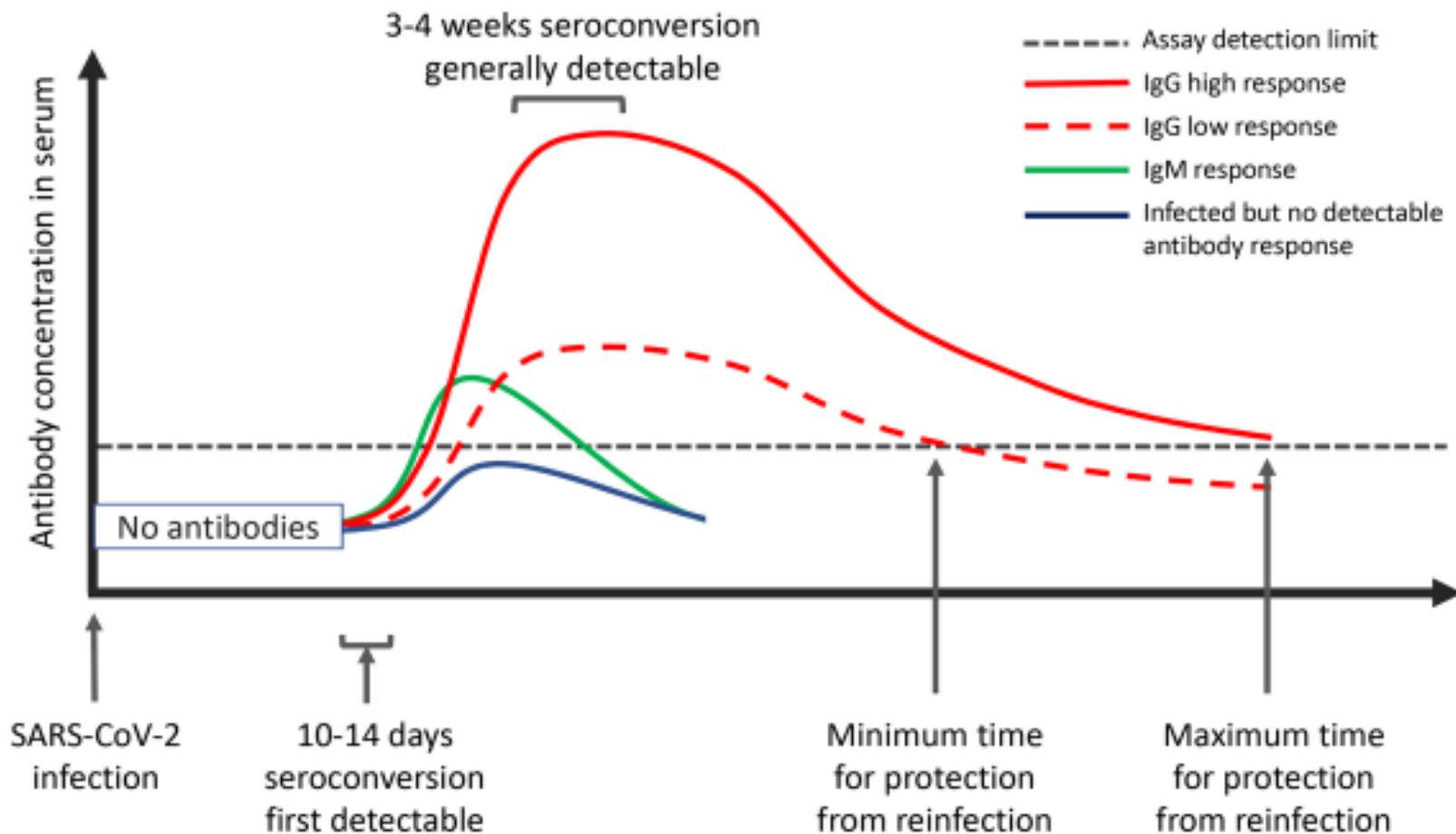
南部保健所管内の20代女性も、8月5日に発症し入院して治療した後、いったん検査で陰性の結果が出て18日に入院勧告解除を受けたが、10月7日に再感染が確認された。現在は病院に入院している。



新型コロナウイルスの電子顕微鏡写真（米国立アレルギー感染症研究所提供）

コロナウイルスの再感染

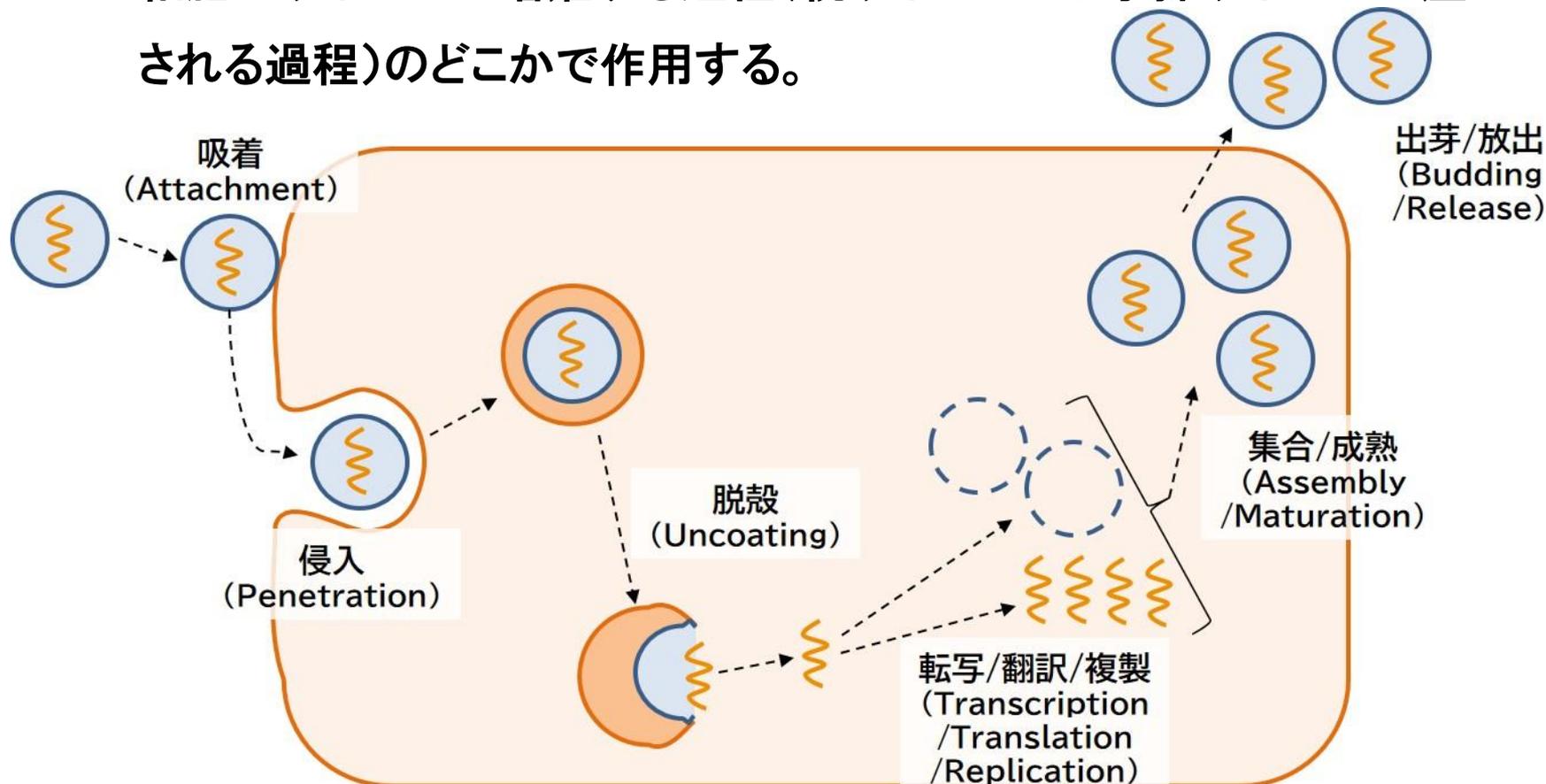
新型コロナウイルス感染者では一定期間後に抗体の低下が認められる。



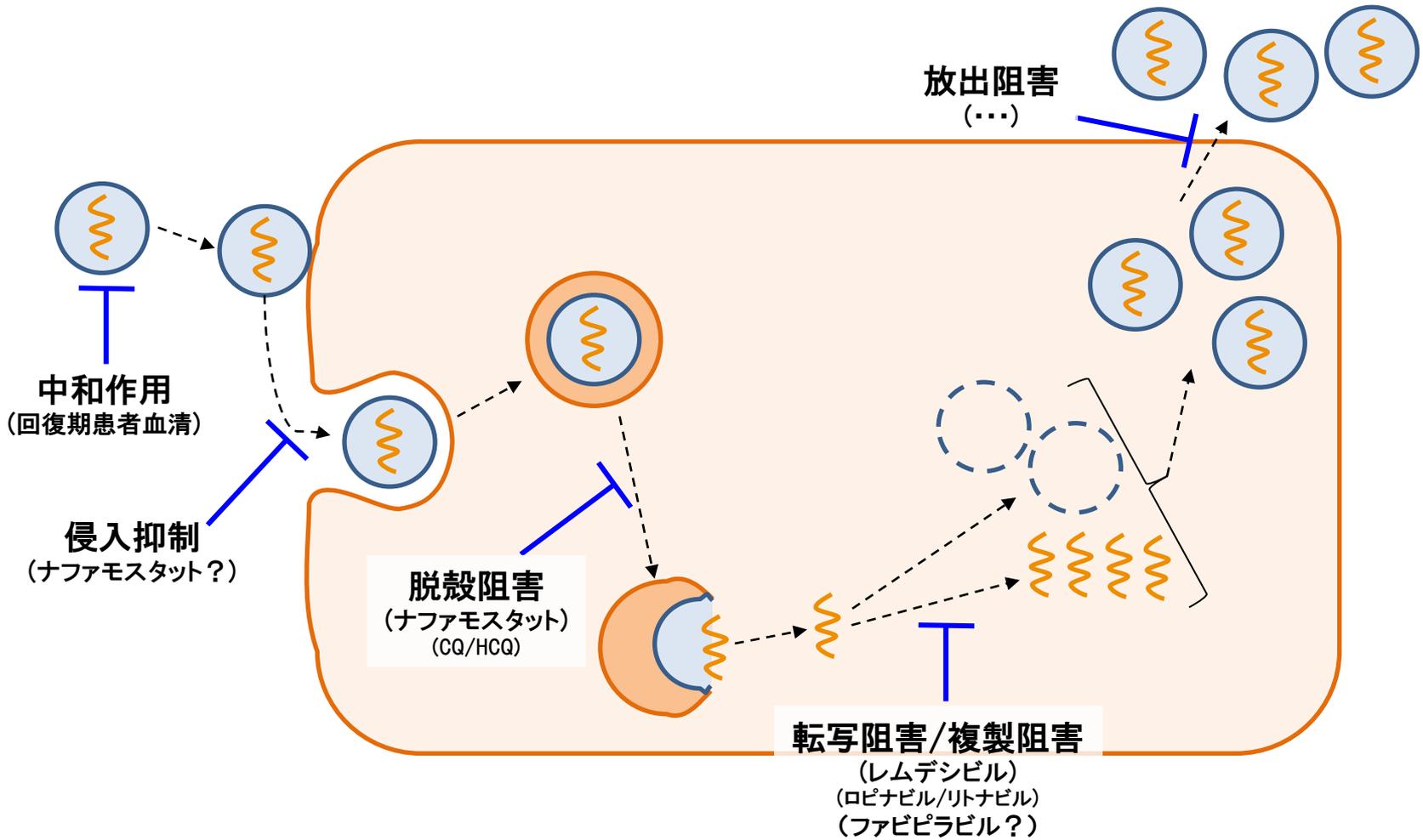
コロナウイルスの治療と予防

💊 抗ウイルス薬 (Antivirals; Antiviral drugs) 💊

- ウイルスの増殖を抑える薬剤。
- 細胞でウイルスが増殖する過程(親ウイルスから子孫ウイルスが産生される過程)のどこかで作用する。

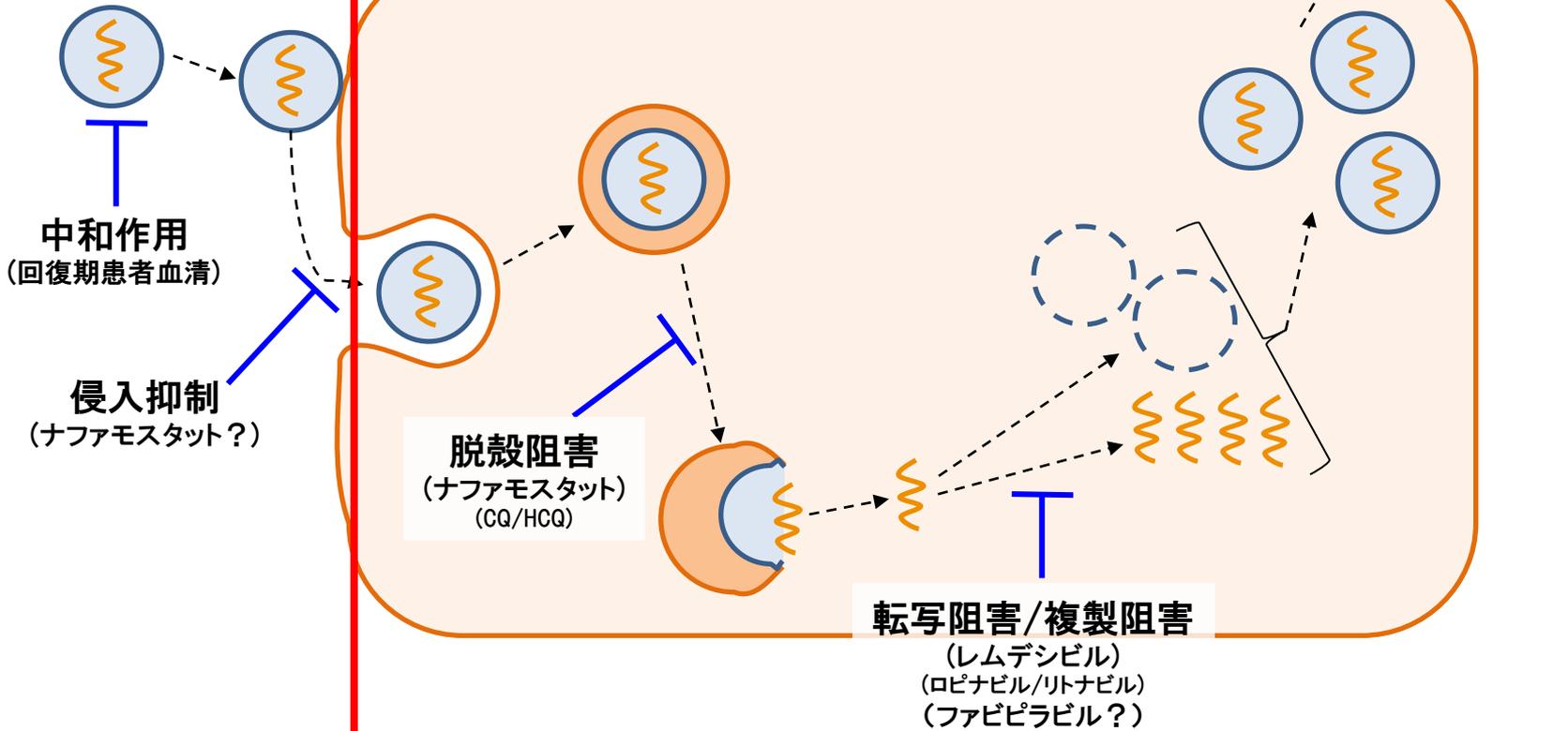


抗コロナウイルス薬とその作用点



予防薬として
使用

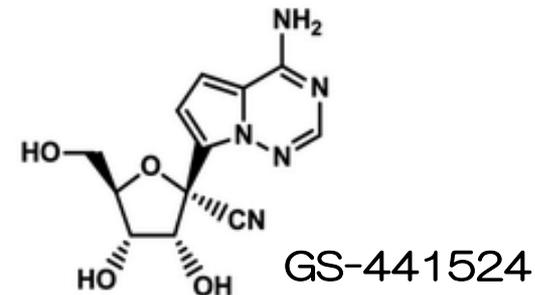
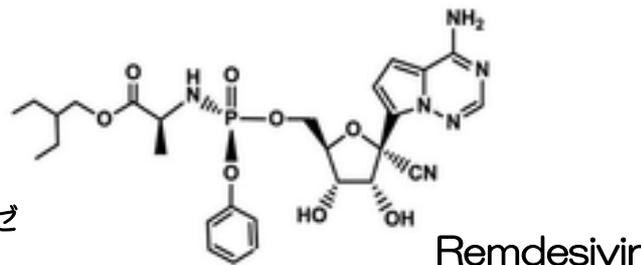
治療薬として使用



🍯 抗コロナウイルス薬 🍯

レムデシビル

…体内で核酸アナログ(核酸類似物質)であるGS-441524に代謝されて効果を発揮。



参考: Agostini ML et al. *mBio* 2018. 9:e00221-18.

GS-441524-3リン酸
↓
RNA依存性RNAポリメラーゼ (RdRp)

SARS-CoV-2のRdRpの作用を競合阻害

参考: Murphy BG et al. *Vet Microbiol* 2018. 219:226-233.

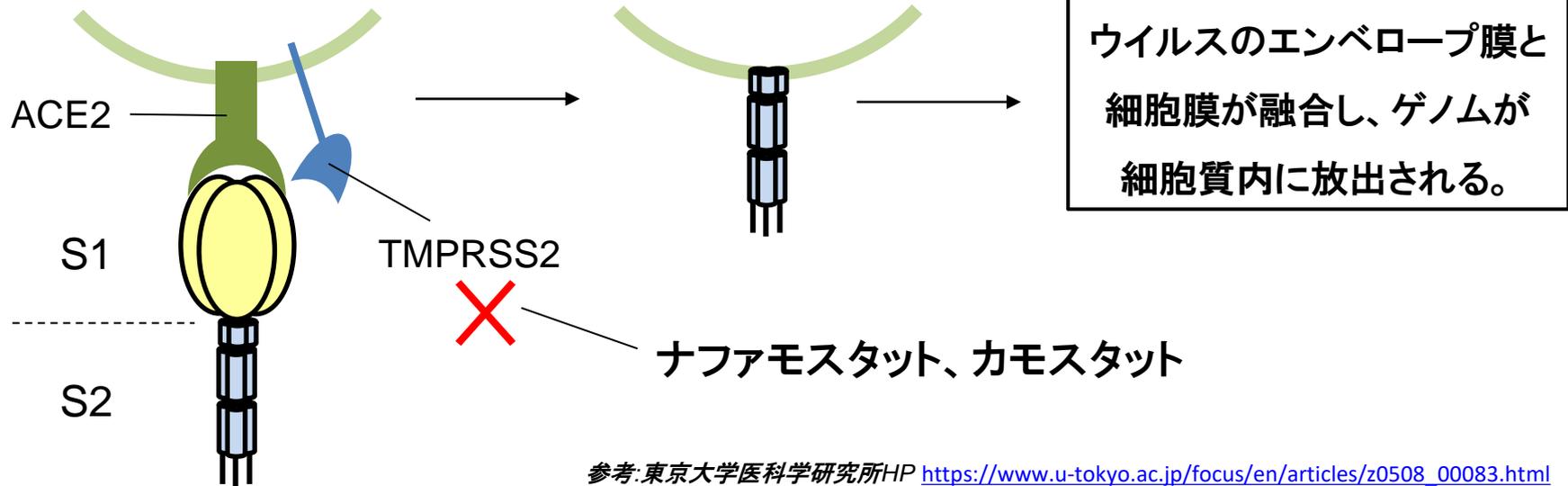
Yan VC et al. *ACS Med Chem Lett* 2020. 11:1361-1366.

- * GS-441524はExoNの校正活性を回避できるので、強い抗ウイルス作用を示すと考えられる。
- * 猫伝染性腹膜炎(猫の致死性コロナウイルス感染症)ではGS-441524投与で80%が治癒。

🩹 抗コロナウイルス薬 🩹

ナファモスタット、カモスタット

…S蛋白質の開裂を阻止して細胞内侵入を防ぐ。

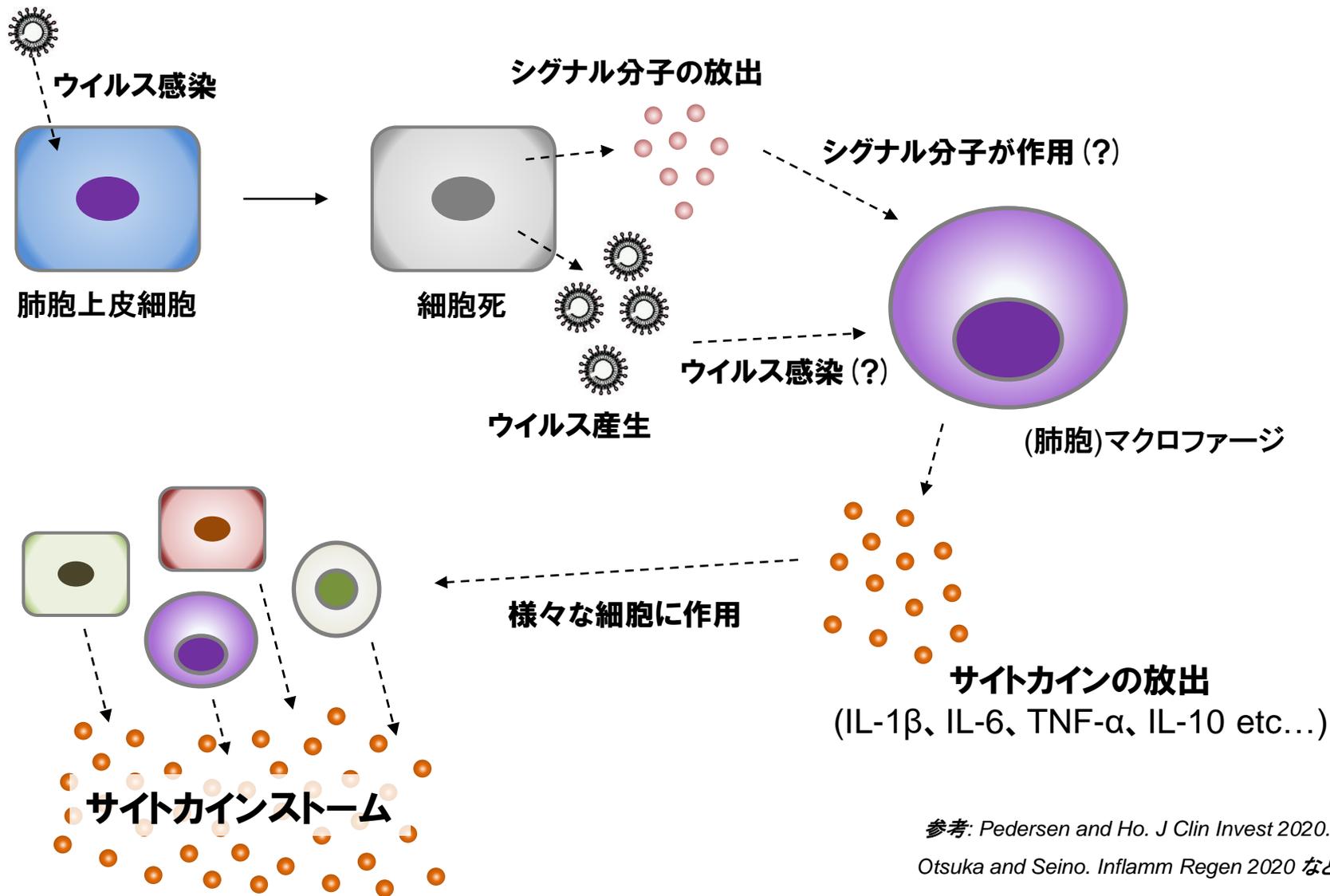


参考: 東京大学医科学研究所HP https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/articles/z0508_00083.html

ナファモスタットの阻害効果はカモスタットの10倍。

(Yamamoto et al, preprint, 2020)

サイトカインストーム



参考: Pedersen and Ho. J Clin Invest 2020.
Otsuka and Seino. Inflamm Regen 2020 など

抗サイトカイン薬・抗炎症薬

IL-6阻害薬(トリスズマブ:ヒト化hIL-6Rモノクローナル抗体)

新型コロナウイルス感染症の致死性炎症反応の起源は“IL-6 AMP”である。

IL-6→IL-6R→Nf-kB経路とSTAT-3経路の活性化→サイトカインストーム→CRS

参考: Murakami and Hirano. Immunity 2020.

IL-1阻害薬(アナキンラ:ヒトIL-1Rアンタゴニスト)

TNF- α 阻害薬(アダリムマブ, インフリキシマブなど)

デキサメサゾン

コロナウイルスワクチン

現在、様々なタイプのワクチンが開発されている。

RNAワクチン

DNAワクチン

ウイルスベクター

不活化ウイルス

サブユニットワクチン

VLP (virus-like particle)

⋮

今のところ、RNAワクチン、アデノウイルスベクターが先行している状況？

コロナウイルスワクチン

論文で公開されているワクチン

mRNA-1273

・・・986番目および987番目のアミノ酸がプロリンに置換されたS蛋白質 (S-2P) をコードするmRNAを脂質ナノ粒子で包み込んだワクチン。

S-2Pは安定化したS蛋白質・・・免疫原性が強まり、中和抗体を強く誘導する。

ChAdOx1 nCoV-19

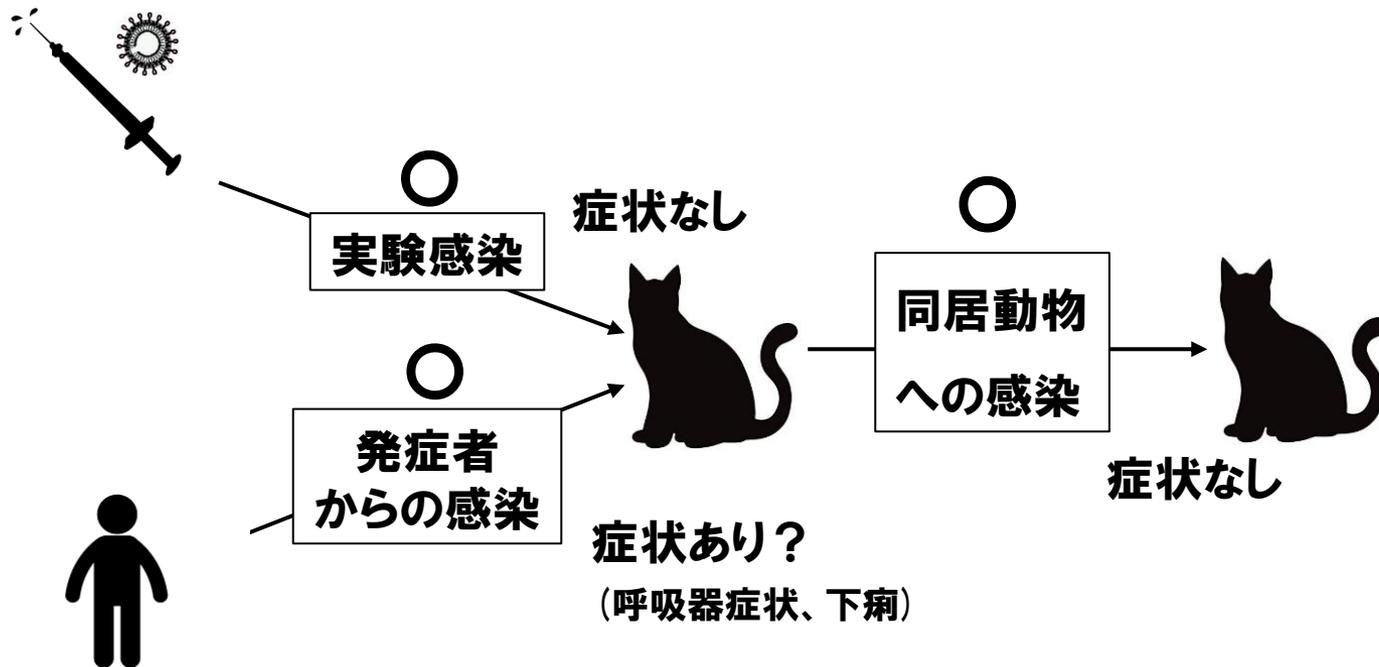
・・・新型コロナウイルスのS蛋白質を発現する遺伝子を組み込んだシミアンアデノウイルスベクター。

講演の内容

1. ウイルスの歴史・基礎知識
2. コロナウイルスの基礎知識
3. 新型コロナウイルスの基礎知識
- 4. 新型コロナウイルスと動物の関係**

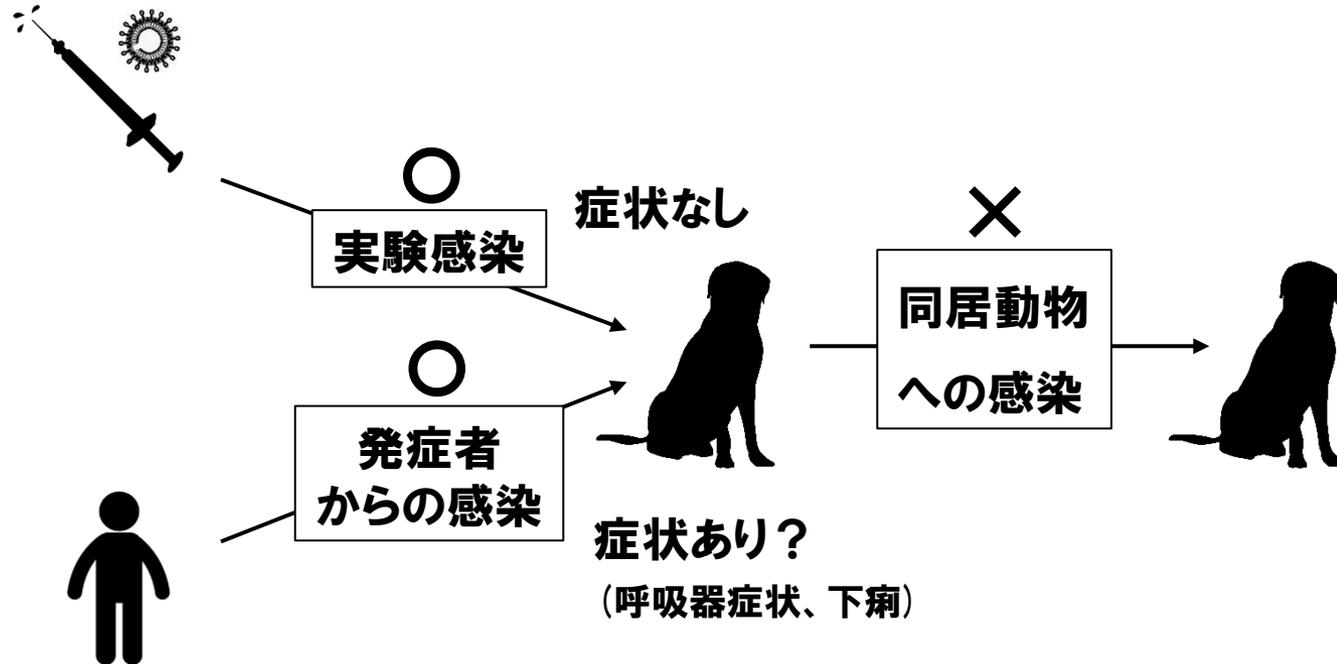
新型コロナウイルスの動物への感染性

①ネコ



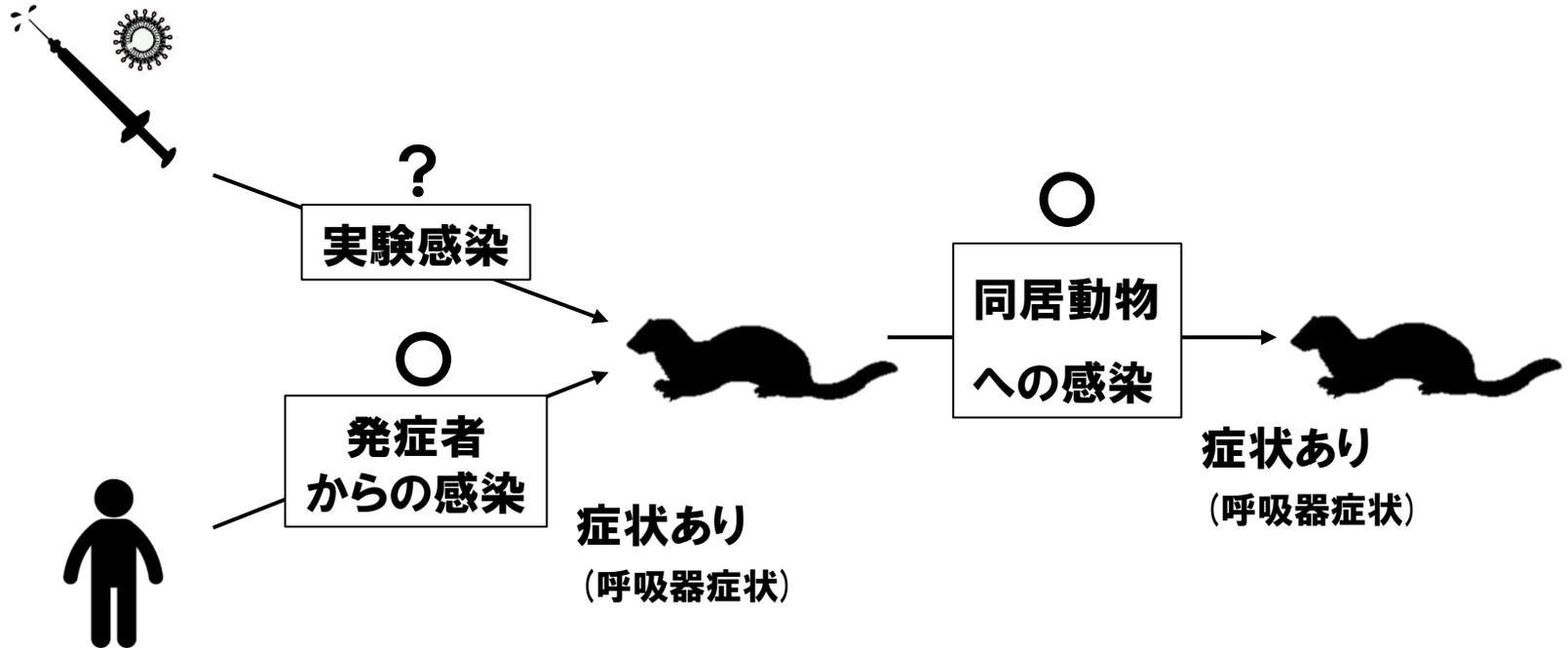
新型コロナウイルスの動物への感染性

②イヌ



新型コロナウイルスの動物への感染性

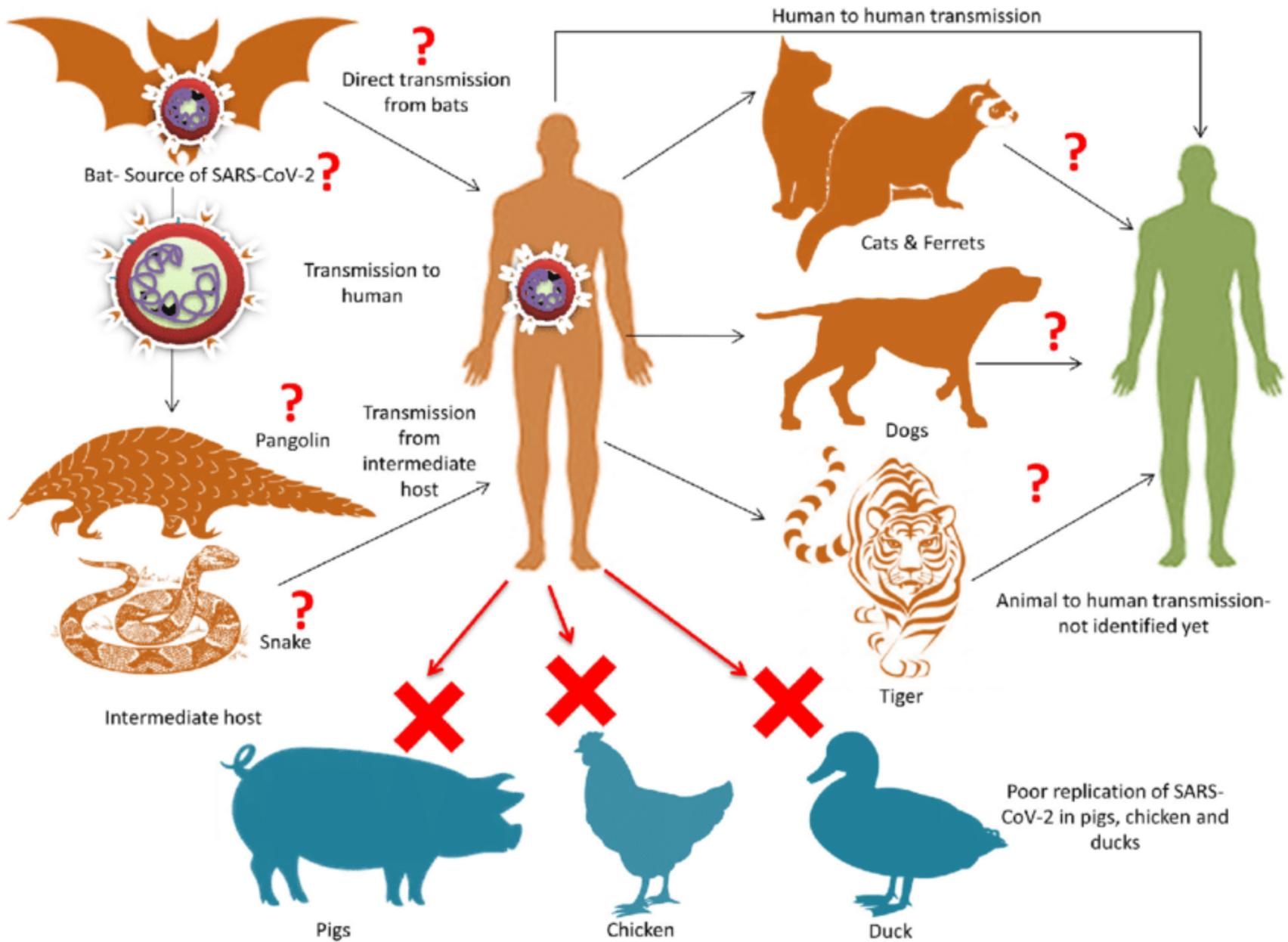
③ミンク



新型コロナウイルスの動物への感染性

| 動物 | 感染・症状 | 発生状況 | その他 |
|------------------------------|--|--|---|
| ネコ | 感染する
発症する(呼吸器、下痢)
他個体へ伝播する
実験感染で死亡例 | 野外感染
(香港、ベルギー、中国、米国)
実験感染
抗体調査(中国・武漢) | 飼い主から感染
屋外感染の可能性例あり

陽性率は15% |
| トラ
ライオン | 感染する
軽度発症(咳、食欲不振)
他個体へ伝播する | 野外感染
(米国動物園) | マレートラ、アムールトラ
アフリカライオン
飼育員から感染 |
| イヌ | 感染しうる
発症まれ(食欲不振) | 野外感染
(香港、イタリア、米国)
実験感染 | ポメラニアン、パグ、ジャーマンシェパード
飼い主から感染
ビーグル |
| ミンク | 感染する
発症する(呼吸障害)
死亡例あり | 野外感染
(オランダ) | ミンク農場
従業員から感染 |
| フェレット | 感染する
軽度発症する
他個体へ伝播する | 実験感染 | ウイルス感受性は高い |
| ハムスター | 感染する(体重減少)
他個体へ伝播する | 実験感染 | ゴールデン(シリアン)ハムスター |
| アカゲザル
カニクイザル
コモンマーモセット | 感染する
病変あるが発症まれ | 実験感染 | 感受性
アカゲ > カニクイ >> マーモセット |
| ニワトリ、カモ | 感染しない | 実験感染 | 白レグホーン、Shaoxin duck |
| ブタ | 感染しない | 実験感染 | ランドレース他 |
| マウス、ラット | 感染しない | 実験感染 | hACE2発現マウスには感染 |
| コウモリ | 感染する
他個体へ伝播する | 実験感染 | エジプトフルーツバット他
ウイルス感受性は低い |
| ナカキクガシラコウモリ | 自然感染(中国・雲南省) | | 近縁ウイルス |
| マレーセンザンコウ | 自然感染(中国・武漢市場)
病変あり | | 近縁ウイルス |



新型コロナウイルスの動物への感染性

→各動物のACE2と新型コロナウイルスの結合の程度が影響？

| Class | Order | Common name | Species | Binding score | Reported susceptibility to SARS-CoV-2 | | | References | | |
|----------|--------------|------------------------------|-------------------------------|---------------|--|---------------------|---|--------------------------|--|---|
| | | | | | Animals | Animal cell lines | Human cell line expressing species ACE2 | Animal studies | Animal cell lines studies | Human cell line expressing species ACE2 studies |
| Mammalia | Primates | Rhesus macaque | <i>Macaca mulatta</i> | VERY HIGH | Infectable; severe disease | no data | no data | Munster 2020; Shan 2020 | | |
| Mammalia | Primates | Cynomolgus Macaque | <i>Macaca fascicularis</i> | VERY HIGH | Infectable; severe disease | no data | no data | Rockx 2020 | | |
| Mammalia | Primates | Green monkey | <i>Chlorocebus sabaeus</i> | VERY HIGH | no data | Yes | no data | | Harcourt 2020; Wang 2020; Hoffman 2020 | |
| Mammalia | Rodentia | Golden hamster | <i>Mesocricetus auratus</i> | MEDIUM | Infectable; severe disease | No | no data | Chan 2020 | Hoffman 2020 | |
| Mammalia | Carnivora | Cat | <i>Felis catus</i> | MEDIUM | Infectable; mild disease or asymptomatic | no data | no data | Shi 2020; Hoffmann 2020 | | |
| Mammalia | Artiodactyla | Cattle | <i>Bos taurus</i> | MEDIUM | no data | No | no data | | Hoffman 2020 | |
| Mammalia | Carnivora | Dog | <i>Canis lupus familiaris</i> | LOW | Infectable but asymptomatic | Yes | no data | Shi 2020; Sit 2020 | Hoffman 2020 | |
| Mammalia | Chiroptera | Egyptian rousette | <i>Rousettus aegyptiacus</i> | LOW | Infectable but asymptomatic | no data | no data | Schlottau 2020 | | |
| Mammalia | Artiodactyla | Pig | <i>Sus scrofa</i> | LOW | No | Conflicting results | Yes | Shi 2020; Schlottau 2020 | Hoffman 2020; Chu 2020 | Zhou 2020 |
| Mammalia | Chiroptera | Chinese rufous horseshoe bat | <i>Rhinolophus sinicus</i> | LOW | no data | No | Yes | | Chu 2020 | Zhou 2020 |
| Mammalia | Carnivora | Ferret | <i>Mustela putorius furo</i> | VERY LOW | Infectable; mild disease or asymptomatic | no data | no data | Shi 2020; Schlottau 2020 | | |
| Mammalia | Rodentia | House mouse | <i>Mus musculus</i> | VERY LOW | no data | No | No | | Hoffman 2020 | Zhou 2020 |
| Mammalia | Chiroptera | Big brown bat | <i>Eptesicus fuscus</i> | VERY LOW | no data | No | no data | | Harcourt 2020 | |
| Mammalia | Carnivora | Masked palm civet | <i>Paguma larvata</i> | VERY LOW | no data | no data | Yes | | | Zhou 2020 |
| Aves | Anseriformes | Mallard | <i>Anas platyrhynchos</i> | VERY LOW | No | no data | no data | Shi 2020 | | |
| Aves | Galliformes | Red junglefowl | <i>Gallus gallus</i> | VERY LOW | No | no data | no data | Shi 2020; Schlottau 2020 | | |
| Mammalia | Chiroptera | Halycon horseshoe bat | <i>Rhinolophus alcyone</i> | N/A | no data | No | Yes | | Hoffman 2020 | Hoffmann 2020 |
| Mammalia | Chiroptera | Daubenton's bat | <i>Myotis daubentonii</i> | N/A | no data | No | no data | | Hoffman 2020 | |

新型コロナウイルスの動物への感染性

→各動物のACE2と新型コロナウイルスの結合の程度が影響？

| | | Reported susceptibility to SARS-CoV-2 | | |
|-----------|---------------|--|-------------------|---|
| | Binding score | Animals | Animal cell lines | Human cell line expressing species ACE2 |
| アカゲザル | VERY HIGH | Infectable; severe disease | no data | no data |
| カニクイザル | VERY HIGH | Infectable; severe disease | no data | no data |
| アフリカミドリザル | VERY HIGH | no data | Yes | no data |
| シリアンハムスター | MEDIUM | Infectable; severe disease | No | no data |
| ネコ | MEDIUM | Infectable; mild disease or asymptomatic | no data | no data |
| ウシ | MEDIUM | no data | No | no data |

参考: Damas et al. PNAS 2020. 117:22311-22322.

フェレット、センザンコウ、コウモリ類・・・VERY LOW

最後に・・・解明してほしいこと

何故、高齢者で発症・重症化しやすいのか？

新型コロナウイルス感染症が高齢者世代で発症（重症化）しやすい理由

新型コロナウイルス感染症の重症化は
幼齢・若齢の世代より 高齢の世代 で重症化しやすい。



インフルエンザ、RSウイルス感染症などの

ウイルス性呼吸器感染症は幼齢の世代でも重症化する・・・何が違う？

Coronavirus: case fatality rates by age

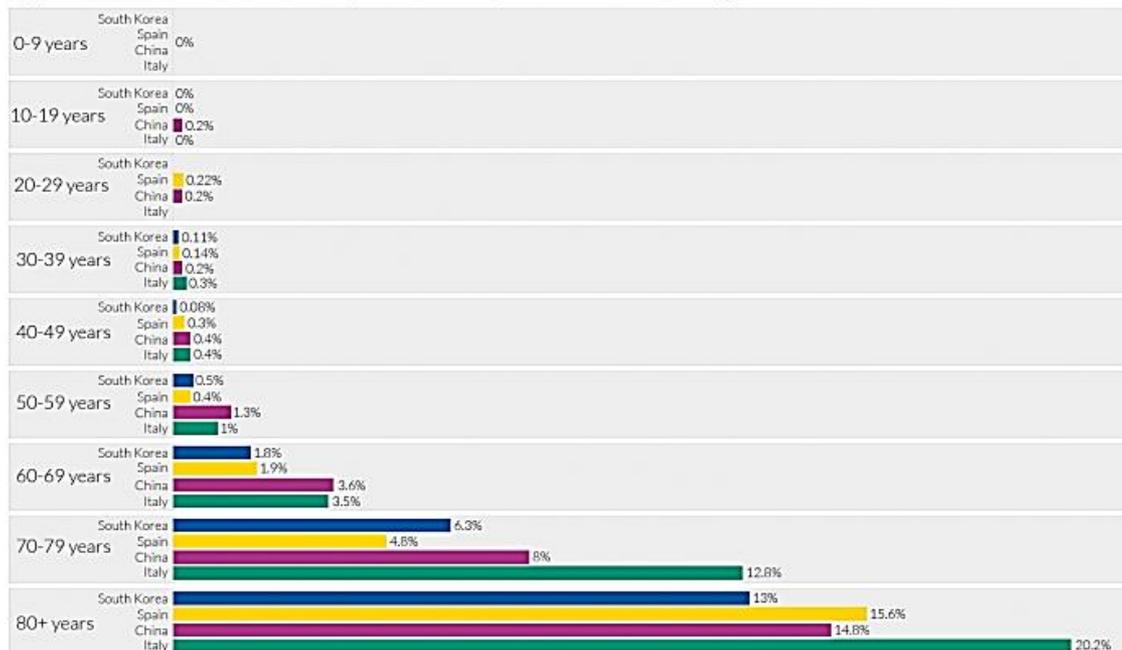
Case fatality rate (CFR) is calculated by dividing the total number of confirmed deaths due to COVID-19 by the number of confirmed cases.

Two of the main limitations to keep in mind when interpreting the CFR:

(1) many cases within the population are unconfirmed due to a lack of testing.

(2) some individuals who are infected will eventually die from the disease, but are still alive at time of recording.

Our World
in Data



・・・ウイルス学の基本から考えると、
ウイルスは「若い」細胞で増殖しやすい。

Note: Case fatality rates are based on confirmed cases and deaths from COVID-19 as of: 17th February (China); 24th March (Spain); 24th March (South Korea); 17th March (Italy).

Data sources: Chinese Center for Disease Control and Prevention (CDC); Spanish Ministry of Health; Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC).

Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA.

OurWorldinData.org - Research and data to make progress against the world's largest problems.

Licensed under CC-BY by the authors Hannah Ritchie and Max Roser.

参考. Our world in Data, University of Oxford. 2020.

<https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>

新型コロナウイルス感染症が高齢者世代で発症（重症化）しやすい理由

若い世代において新型コロナウイルス感染症が重症化しにくい理由は・・・

幼児の鼻粘膜上皮にはACE2 (SARS-CoV-2のウイルスレセプター) が少ない。

(Bunyavanich et al., 2020. JAMA. 323: 2427-2429)

2003年のSARS (病原体はACE2を利用) でも若い世代での発症例が非常に少なかった。

しかし、HCoV-NL63感染症 (病原体はACE2を利用) では・・・

HCoV-NL63による肺炎は15-25歳の世代が最も多い (IAV H1/N1とほぼ同じ)。

(Huang et al., 2017. J Microbiol Immunol Infect. 50: 763-770)

ACE2の発現率以外にも世代間の発症・重症化の差の要因はあるのではないか？

動物のコロナウイルスでも高齢動物で重症化しやすいという事例はあるのか？

・・・動物のコロナウイルス感染症は幼若動物ほど重症化しやすい傾向がある。

(家畜、鶏、実験動物では諸事情によって高齢の個体が少ない)