



新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の病態解明 / 予防・治療法の開発 ハムスターの感染動物モデルとしての有用性

1. 発表者：

河岡 義裕（東京大学医科学研究所 感染・免疫部門ウイルス感染分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆新型コロナウイルスに感染したハムスターは、重い肺炎症状を呈するなど、ヒトに類似した病態を示した。
- ◆新型コロナウイルスに一度感染したハムスターは、再感染しないことがわかった。また、感染後であっても、回復期血清を感染ハムスターに投与すれば、肺でのウイルス増殖が抑制されることがわかった。
- ◆ハムスターを COVID-19 の感染動物モデルとして利用することで、本感染症の病態解明と治療法や予防法の開発が大きく進展する。

3. 発表概要：

東京大学医科学研究所感染・免疫部門ウイルス感染分野の河岡義裕教授らの研究グループは、新型コロナウイルス感染症（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を見出しました。

2019 年末に中国で発生した COVID-19 の爆発的流行が世界規模で続いています。本感染症の病態を理解し、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す。

本研究グループは今回、患者から分離した新型コロナウイルスのハムスターにおける増殖性と病原性を調べました。その結果、新型コロナウイルスはハムスターの肺などの呼吸器でよく増えること、感染ハムスターの肺における病変は、COVID-19 患者でみられた病変と類似していることがわかりました。また、本ウイルスに一度感染したハムスターは、再びウイルスが体内に入っても感染しないことがわかりました。さらに、感染後であっても、回復期血清を感染ハムスターに投与すれば、呼吸器でのウイルス増殖が抑制されることも判明しました。

ハムスターを COVID-19 の感染動物モデルとして利用することで、本感染症の病態解明と、それに対する治療法や予防法の開発が大きく進展することが期待されます。

本研究結果は、2020 年 6 月 22 日（米国東部時間 正午）、米国科学雑誌「*Proc Natl Acad Sci USA*」のオンライン速報版で公開されました。

なお本研究は、東京大学、米国ウイソコンシン大学、国立感染症研究所、国立国際医療研究センターが共同で行ったものです。本研究結果は、日本医療研究開発機構（AMED）新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の一環として得られました。

4. 発表内容：

2019 年 12 月に中国の湖北省武漢市衛生健康委員会から、武漢市における非定型肺炎の集団発生の報告があり、新型コロナウイルス（**図 1**）が原因ウイルスとして同定されました。新型コロナウイルスによる感染症（COVID-19）は、現在も世界的規模での爆発的な流行が続いてい

ます。2020年6月15日現在、累計感染者数は世界全体で760万人を超え、そのうちおよそ43万人が亡くなっています。COVID-19の世界的大流行は健康被害のみならず、各国の社会経済活動にも甚大な影響をもたらしています。

新型コロナウイルスは、2003年に出現した重症急性呼吸器症候群（SARS）コロナウイルスと遺伝的に近縁であることがわかっていますが、その基本性状についてはほとんど明らかにされていません。また、COVID-19に対する効果的な治療法や予防法は確立していません。COVID-19という病気の仕組みを理解し、それに対するワクチンや抗ウイルス剤を開発するには、ヒトの症状を再現できる動物モデルの確立が必要です。

ハムスターは、2003年の重症急性呼吸器症候群（SARS）コロナウイルスに感染することが先行研究で明らかにされています。そこで、本研究グループは、患者から分離した新型コロナウイルス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などの呼吸器症状を引き起こすのかどうかを調べました。新型コロナウイルスを感染させた動物と非感染動物（対照群）の体重を毎日測定したところ、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ました（図2）。また、本ウイルスは肺などの呼吸器で効率よく増殖することもわかりました。さらに、コンピュータ断層撮影法（CT）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ました（図3）。このように、新型コロナウイルス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りました。

次に、新型コロナウイルス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ました。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ました。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ませんでした（図4）、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ました。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ます。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出来れば、ウイルスの増殖ならびに発症を抑制する可能性が高いことが明らかになりました。

加えて、新型コロナウイルス感染症から回復した動物の血清投与（回復期血清療法、注1）が治療法として有効なのかどうかを調べました。ハムスターに感染後1日目あるいは2日目に回復期に採取した血清を投与したところ、肺などの呼吸器におけるウイルス増殖が顕著に抑制されることがわかりました（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ます。

今回の研究から、新型コロナウイルスは、1) ハムスターの肺などの呼吸器でよく増殖すること、2) 感染ハムスターは体重が減少するなど同動物に対して病原性を示すこと、3) COVID-19患者の肺でみられた病変をハムスターの肺でも同様に引き起こすことがわかりました。さらに、4) 同ウイルスに一度感染したハムスターは、再感染に対して高い抵抗性を示すこと、5) 感染後であっても、回復期血清を投与すれば体内でのウイルス増殖が抑制されることも判明しました。

以上の結果は、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を示しています。このげっ歯類を動物モデルとして利用することで、本感染症の病態解明と治療法や予防法の開発が大きく進展することが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：Proc Natl Acad Sci U S A（6月22日オンライン版）

論文タイトル：Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development

著者：Masaki Imai, Kiyoko Iwatsuki-Horimoto, Masato Hatta, Samantha Loeber, Peter J. Halfmann, Noriko Nakajima, Tokiko Watanabe, Michiko Ujie, Kenta Takahashi, Mutsumi Ito, Shinya Yamada, Shufang Fan, Shiho Chiba, Makoto Kuroda, Lizheng Guan, Kosuke Takada, Tammy Armbrust, Aaron Balogh, Yuri Furusawa, Moe Okuda, Hiroshi Ueki, Atsuhiko Yasuhara, Yuko Sakai-Tagawa, Tiago J. S. Lopes, Maki Kiso, Seiya Yamayoshi, Noriko Kinoshita, Norio Ohmagari, Shin-ichiro Hattori, Makoto Takeda, Hiroaki Mitsuya, Florian Krammer, Tadaki Suzuki, Yoshihiro Kawaoka

6. 問い合わせ先：

<研究に関するお問い合わせ>

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門ウイルス感染分野
教授 河岡 義裕（かわおか よしひろ）

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/index.html>

<報道に関するお問い合わせ>

東京大学医科学研究所 国際学術連携室（広報）

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/index.html>

<AMEDの事業に関するお問い合わせ>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）

創薬事業部 創薬企画・評価課

<https://www.amed.go.jp/>

7. 用語解説：

注1）回復期血清療法:

感染症に罹患した患者の回復期に採取した血清中には、その感染症の病原体に対する抗体が多く含まれている。この回復期血清（あるいは血漿）を患者に投与すると、体内での病原体の増殖が抑制される。COVID-19患者への回復期血清（あるいは血漿）の投与が治療法として有効なのかどうか検証が進められている。

8. 添付資料：

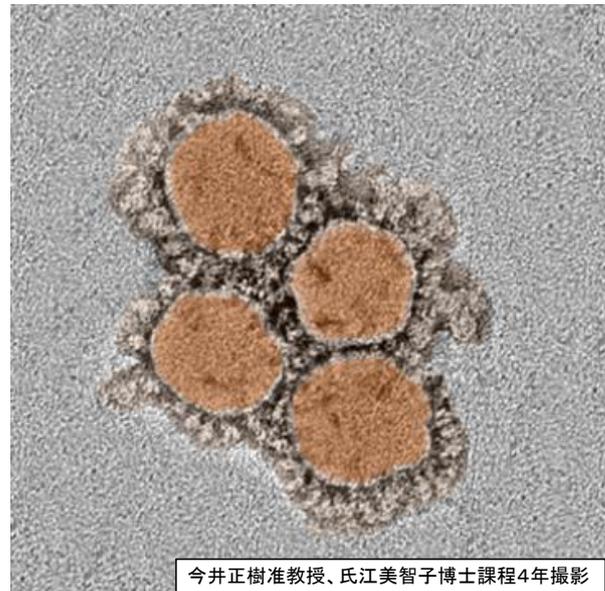


図1 新型コロナウイルス粒子の電子顕微鏡像

新型コロナウイルス粒子の表面には、コロナウイルスに特徴的な冠状のスパイクタンパク質が多数観察される。

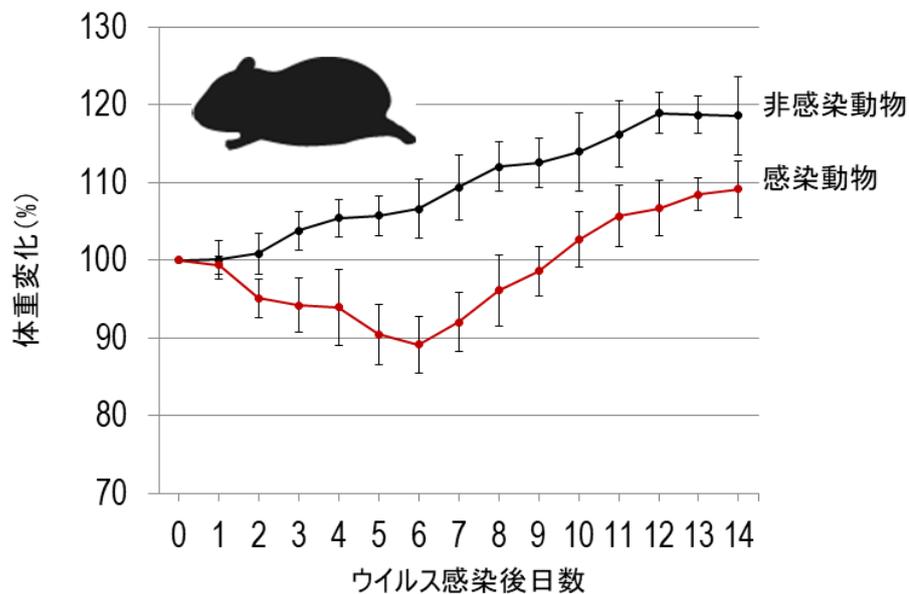


図2 ハムスターに対するウイルスの病原性

新型コロナウイルス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。対照群では体重が増加したが、感染群では体重減少が認められた。

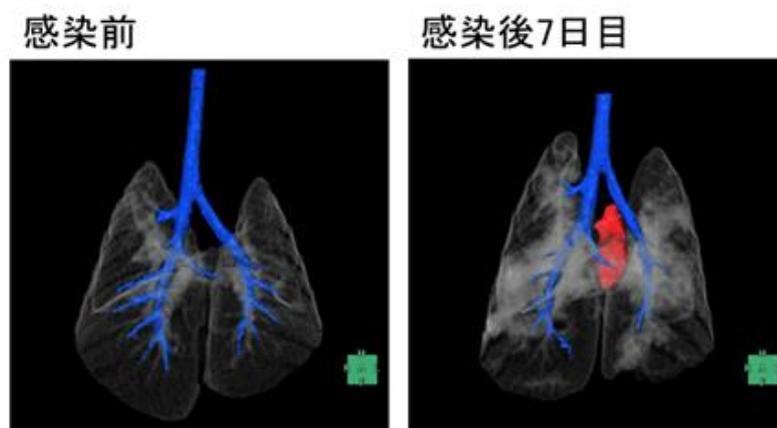


図3 新型コロナウイルスに感染したハムスターの肺炎像
 新型コロナウイルスをハムスターの鼻腔内に接種した。感染後、ハムスターの肺をコンピュータ断層撮影法(CT)を用いて解析した。COVID-19患者のCT画像で見られる病変が感染ハムスター肺でも認められた。青: 気管と気管支を示す。赤: 気胸を示す。

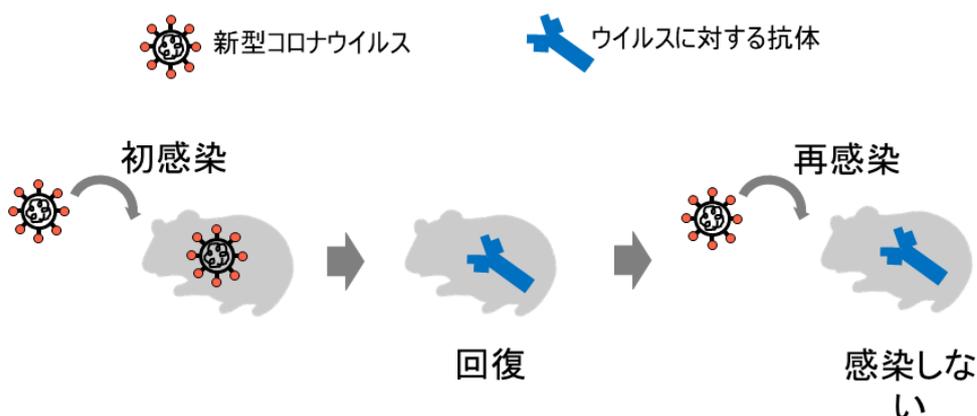


図4 新型コロナウイルス感染症から回復したハムスターの再感染
 初感染から回復したハムスターの鼻腔内に新型コロナウイルスを再び接種した。再感染後4日目の呼吸器におけるウイルス量を測定したところ、再感染させたハムスターの呼吸器からはウイルスは全く検出されなかった。初感染後産生されたウイルスに対する抗体を有するハムスターは、再感染しないことがわかった。

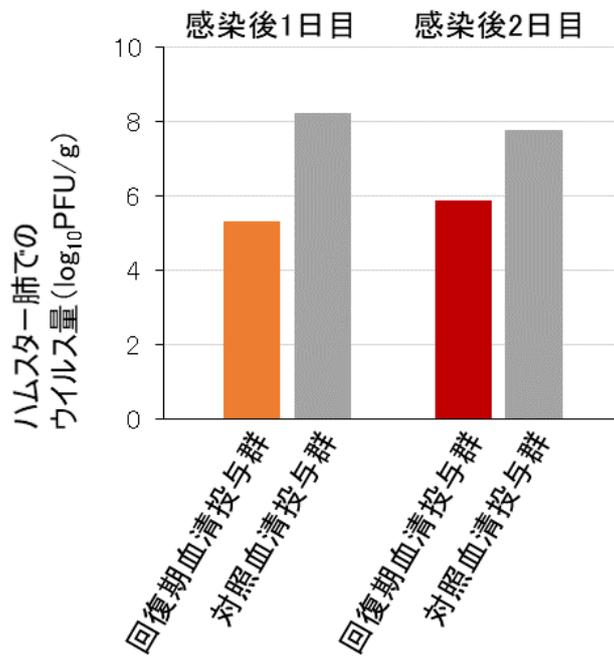


図5 新型コロナウイルス感染に対する回復期血清の効果

新型コロナウイルス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。回復期血清投与群の肺で検出されたウイルス量は、対照血清投与群と比較して少なかった。