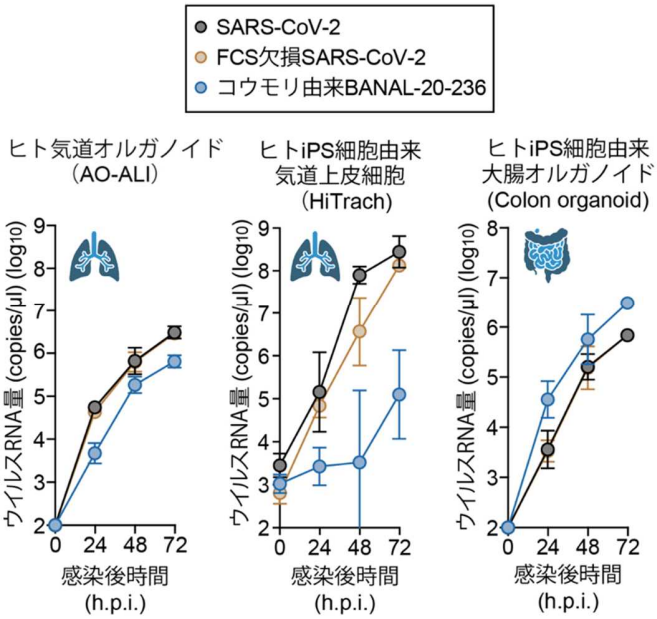
PRESS RELEASE

2024 年 6 月 6 日
国立大学法人東京大学医科学研究所
国立大学法人北海道大学
国立大学法人京都大学　iPS 細胞研究所（CiRA）
国立大学法人熊本大学
一般社団法人 G2P-Japan

SARS-CoV-2 関連コロナウイルス BANAL-20-236 株の ウイルス学的特性の解析

発表のポイント

- ◆ 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に近縁なコロナウイルスである BANAL-20-236 株（B236 株）は、東南アジアにてコウモリから分離されたウイルスである。
- ◆ 本研究は、B236 株の培養細胞やヒトオルガノイドにおける感染性、ハムスターにおける病原性を SARS-CoV-2 やその変異体と比較しつつ、明らかにした。
- ◆ B236 株は、SARS-CoV-2 と比較して、ヒト気道上皮細胞では増殖能が低い一方で、ヒト大腸オルガノイドでは増殖能が高いという組織指向性があることが示された。



図：B236 株は、SARS-CoV-2 と異なる組織指向性を示す

発表概要

東京大学医科学研究所システムウイルス学分野の佐藤佳教授が主宰する研究コンソーシアム「The Genotype to Phenotype Japan（G2P-Japan）」（注 1）は、SARS-CoV-2 に近縁なコウモリ由来のウイルスである BANAL-20-236 株（B236 株）のウイルス学的特性を、ヒト気道上皮細胞や大腸オルガノイド、ハムスターモデル等を用いて解析しました。

ヒト呼吸器細胞モデルや大腸オルガノイドでの細胞実験により、B236 株は SARS-CoV-2 と比較して、ヒト気道上皮細胞よりも大腸オルガノイドへの指向性を持つことが示されました。また、ハム

スターモデルを用いた感染実験では、B236 株は SARS-CoV-2 に比べて病原性が低いことが示されました。
本研究成果は 2024 年 6 月 4 日、英国科学雑誌「*eBioMedicine*」オンライン版で公開されました。

発表内容

近年、SARS-CoV-2 に近縁なウイルス（SARS-CoV-2 関連コロナウイルス）（注 2）が、コウモリやセンザンコウ等の野生動物から多数発見されています。この事実から、SARS-CoV-2 の祖先のウイルスも、元々はコウモリが保有していたウイルスであり、それがヒトに異種間伝播（注 3）したのではないかと考えられています。しかしながら、多数発見されている SARS-CoV-2 関連コロナウイルスの中で、どのような特徴を持つウイルスがヒトに異種間伝播し、パンデミックを起こしうるのかについてのメカニズムには不明な点が多くあります。

BANAL-20-236 株（B236 株）は、2022 年にラオスにてキクガシラコウモリ科のコウモリから分離された SARS-CoV-2 関連コロナウイルスで、実験的にヒト細胞に感染可能なことが報告されています。本研究では、コウモリ由来の B236 株と SARS-CoV-2 のウイルス学的特性を比較することで、パンデミックを起こすウイルスの特徴について理解することを目指しました。

B236 株と SARS-CoV-2 の大きな違いとして、ウイルスのスパイク（S）タンパク質（注 4）の Furin 開裂部位（FCS）の有無が挙げられます。B236 株を含む野生動物由来の SARS-CoV-2 関連コロナウイルスには FCS が存在しませんが、SARS-CoV-2 には FCS が存在します。SARS-CoV-2 においては、FCS が動物モデルでのウイルスの病原性や伝播力に重要であることが先行研究で報告されています。我々は、SARS-CoV-2 関連コロナウイルスにおいて FCS が与える影響について理解するため、B236 株と SARS-CoV-2 の従来株（WK-521 株）に加えて、人工的に作製した SARS-CoV-2 の FCS を欠損させたウイルス（SC2ΔFCS）を用意し、ヒトオルガノイドやハムスターモデルを使って、これらのウイルスの特性を比較しました（図 1）。

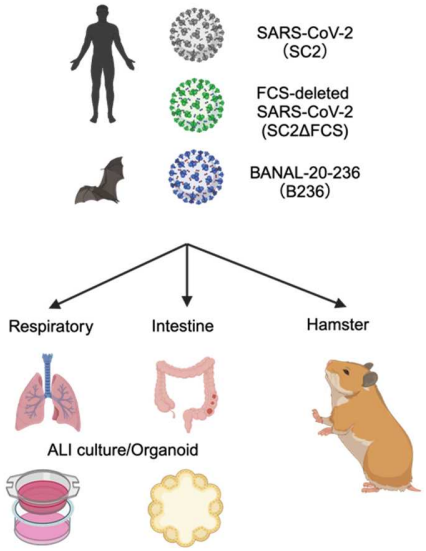


図 1. 本研究で使用したウイルスと実験モデルの概要
BANAL-20-236 株（B236 株）、SARS-CoV-2（SC2）、FCS 欠損 SARS-CoV-2（SC2ΔFCS）のウイルス学的特性をヒトオルガノイドやハムスターモデルを用いて解析した。

まず、ヒト細胞モデルを用いて上記 3 つのウイルスの増殖能を比較しました。ヒト呼吸器細胞、特にヒト人工多能性幹細胞（iPSC）（注 5）由来の気道上皮細胞（HiTrach）では、B236 株は SARS-CoV-2 や SC2ΔFCS よりも顕著に増殖能が低いことが分かりました。一方、ヒト iPSC 由来の大腸オルガノイドでは、B236 株の方が SARS-CoV-2 や SC2ΔFCS よりも高い増殖能を示すことが分かりました（図 2）。

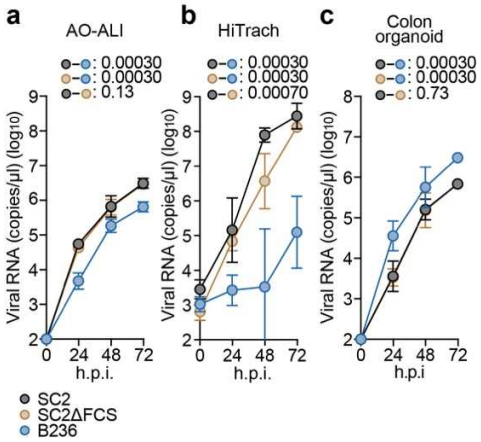


図 2. 細胞株およびヒトオルガノイドでのウイルス感染実験

多種の細胞を用いて、BANAL-20-236 株（B236 株）、SARS-CoV-2（SC2）、FCS 欠損 SARS-CoV-2（SC2ΔFCS）の増殖能を比較している。a)気液界面(ALI)培養したヒト気道オルガノイド、b)ヒト iPSC 由来の気道上皮細胞、c）ヒト iPSC 由来の大腸オルガノイドを実験に使用した。統計検定は、時系列データの重回帰解析により実施し、Holm 法で算出した familywise error rates を図中に示している。

次に、これらのウイルスの持つ合胞体形成活性（注 6）を測定しました。S タンパク質発現細胞を用いた細胞融合試験と、実際のウイルスを用いたプラークアッセイにより、B236 株は、SARS-CoV-2 と比較して、低い合胞体形成活性を持つことが分かりました（図 3）。

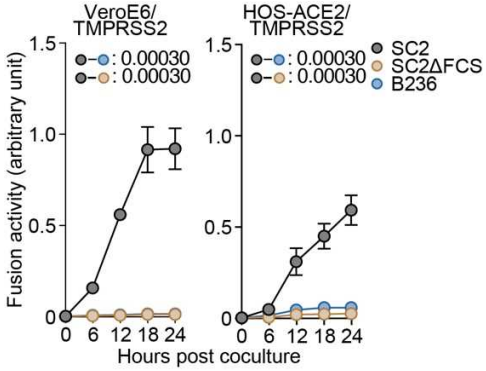


図 3. 合胞体形成活性の評価

スパイクタンパク質発現細胞を用いた細胞融合試験。標的細胞には、VeroE6/TMPRSS2 細胞と HOS-ACE2/TMPRSS2 細胞を使用した。統計検定は、時系列データの重回帰解析により実施し、Holm 法で算出した familywise error rates を図中に示している。

最後に、B236 株の病原性について解析するため、ハムスターモデルを用いた感染実験を実施しました。SARS-CoV-2 感染ハムスターが明らかな体重減少、肺機能の低下を示すのに対し、SC2ΔFCS 感染ハムスターはわずかな体重減少、B236 株感染ハムスターに関しては、ほぼ非感染のコントロール群

と変わらない結果となりました（図 4）。先行研究でも示されている通り、FCS の欠損は SARS-CoV-2 の病原性の低下に関与していますが、B236 株感染ハムスターは SC2ΔFCS 感染ハムスター以上に病原性が低いことから、B236 株には FCS の欠損以外にも、病原性の低下に関わる因子があることが示唆されます。

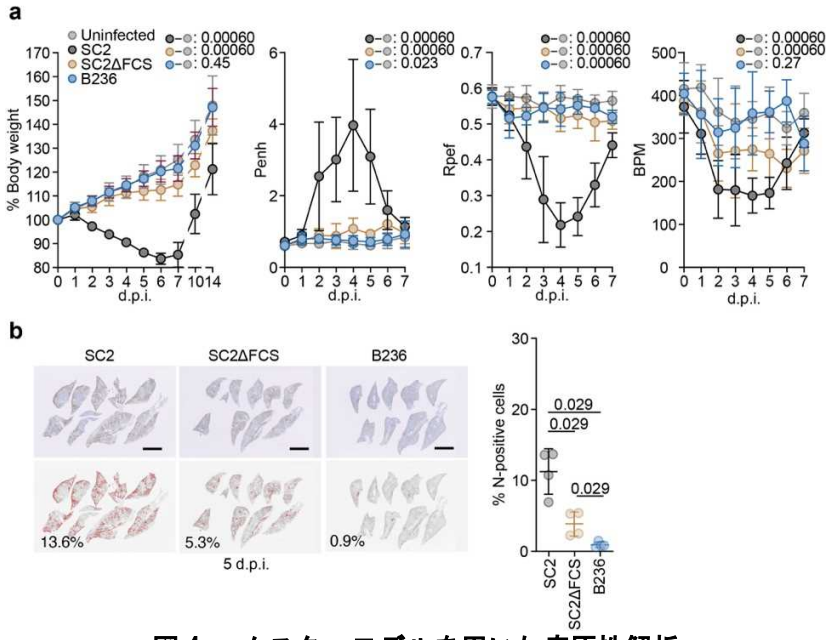


図 4. ハムスターモデルを用いた病原性解析

a）ウイルス感染ハムスターの体重の推移と肺機能の評価，b）感染ハムスター肺での、ウイルス N タンパク質の免疫染色像および肺中の N タンパク質陽性細胞の割合。統計検定は、a)では時系列データの重回帰解析により実施し、Holm 法で算出した familywise error rates を図中に示している。b)は、Mann-Whitney の U 検定より算出した P 値を示している。

本研究では、B236 株は SARS-CoV-2 に比べて、合胞体形成活性や病原性が低いこと、また、ヒト気道上皮細胞よりも大腸オルガノイドへの指向性を持つことが示されました。B236 株を含む多くのコウモリの SARS-CoV-2 関連コロナウイルスは、コウモリの糞便または肛門スワブから検出されているため、今回の結果は、コウモリ由来のウイルスが呼吸器よりも腸管で主に複製されるのではないかという仮説を支持しています。我々は、今後も野生動物由来のコロナウイルスの特徴を明らかにするとともに、パンデミックを起こしたウイルスとの比較を通じて、ウイルスの異種間伝播のメカニズムを明らかにするための研究を推進します。

※一部の図は、Biorender.com を使用して作成しました。

発表者

東京大学医科学研究所　感染・免疫部門　システムウイルス学分野
佐藤 佳（教授）
藤田 滋（大学院生[日本学術振興会特別研究員]）
Arnon Plianchaisuk（特任研究員）
瓜生 慧也（特任研究員）
山岨 大智（客員研究員）
郭 子毅（特任研究員）
Alfredo Jr. Hinay（特任研究員）

小杉 優介（大学院生[日本学術振興会特別研究員]）
陳 犖（大学院生）
潘 琳（大学院生）
郭 悠（特任助教）
伊東 潤平（准教授）

研究コンソーシアム「The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan)」

北海道大学　大学院医学研究院
田中 伸哉（教授）
福原 崇介（教授、 一般社団法人 G2P-Japan 理事）
津田 真寿美（准教授）
田村 友和（講師）
鈴木 理滋（助教）
鈴木 紗織（助教）
小田 義崇（助教）
伊藤 駿（大学院生）

北海道大学　人獣共通感染症国際共同研究所
松野 啓太（准教授）
紀田 泉（大学院生）

北海道大学　One Health リサーチセンター
直 亨則（特任講師）

京都大学　iPS 細胞研究所（CiRA）
高山 和雄（講師）
出口 清香（特定助教）
橋本 里菜（特定研究員）
渡邉 幸夫（特定研究員）

ヒトレトロウイルス学共同研究センター 熊本大学キャンパス
池田 輝政（准教授）
Hesham Nasser（特任助教）

論文情報

〈雑誌〉eBiomMedicine
〈題名〉Virological characteristics of a SARS-CoV-2-related bat coronavirus, BANAL-20-236
〈著者〉藤田 滋#, Arnon Plianchaisuk#, 出口 清香#, 伊藤 駿#, 直 亨則#, 王 磊#, Hesham Nasser, 田村 友和, 木村 出海, 鹿島 幸恵, 鈴木 理滋, 鈴木 紗織, 紀田 泉, 津田 真寿美, 小田 義崇, 橋本 里菜, 渡邉 幸夫, 瓜生 慧也, 山岨 大智, 郭 子毅, Alfredo Jr. Hinay, 小杉 優介, 陳 犖, 潘 琳, 郭 悠, Hin Chu, Flora Donati, Sarah Temmam, Marc Eloit, 山本 祐樹, 永元 哲治, 浅倉 弘幸, 長島 真美, 貞升 健志, 吉村 和久, 鈴木 穣, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, 伊東 潤平, 池田 輝政, 田中 伸哉*, 松野 啓太*, 福原 崇介*, 高山 和雄*, 佐藤 佳*
(#Equal contribution; *Corresponding author)

〈DOI〉 10.1016/j.ebiom.2024.105181
〈URL〉 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396424002160

研究助成

本研究は、佐藤佳教授に対する日本医療研究開発機構（AMED）「先端国際共同研究推進プログラム（ASPIRE）（JP24jf0126002）」、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（JP24fk0108690）」、AMED 先進的研究開発戦略センター（SCARDA）「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業（UTOPIA, JP243fa627001h0003）、AMED SCARDA「ワクチン・新規モダリティ研究開発事業（JP243fa727002）」、科学技術振興機構（JST） CREST（JPMJCR20H4）、日本学術振興会（JSPS）「国際共同研究加速基金（国際先導研究）（JP23K20041）」、JSPS 「基盤研究（A）（JP24H00607）」、伊東 潤平准教授に対する JST「さきがけ（JPMJPR22R1）」、JSPS 「若手研究（JP23K14526）」などの支援の下で実施されました。

用語解説

（注 1）研究コンソーシアム「The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan)」
東京大学医科学研究所 システムウイルス学分野の佐藤佳教授が主宰する研究チーム。日本国内の複数の若手研究者・研究室が参画し、研究の加速化のために共同で研究を推進している。現在では、イギリスを中心とした諸外国の研究チーム・コンソーシアムとの国際連携も進めている。

（注 2）SARS-CoV-2 関連コロナウイルス
SARS-CoV-2 と系統的に近縁なウイルスのこと。中国およびカンボジア、ラオスといった東南アジアの国々の野生動物から多く発見されている。これらの国々から見つかるウイルスと比べると SARS-CoV-2 と遠縁ではあるが、日本のコウモリからも SARS-CoV-2 関連コロナウイルスが検出、分離されている。

（注 3）異種間伝播（スピルオーバー）
病原体が元来感染している自然宿主から、別の動物種に感染すること。

（注 4）スパイク（S）タンパク質
コロナウイルスが細胞に感染する際に、細胞に侵入するために必要な構造タンパク質。宿主受容体との結合や細胞融合に関わる重要なタンパク質である。

（注 5）人工多能性幹細胞（iPSC、iPS 細胞）
多様な種類の細胞に分化する能力（多能性）と、無限の増殖性を兼ね備えた細胞。ヒト iPS 細胞は、血液や皮膚の細胞などに特定の因子を導入することにより樹立される。

（注 6）合胞体形成活性
合胞体とは、コロナウイルスに感染した細胞が、スパイクタンパク質を細胞表面に発現し、周囲の細胞と融合することによって形成される大きな細胞塊のこと。合胞体形成活性とは、コロナウイルスのスパイクタンパク質を介して、合胞体を形成する能力のこと。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉
国立大学法人東京大学医科学研究所　感染・免疫部門　システムウイルス学分野
教授　佐藤 佳（さとう　けい）
電話番号：03-6409-2212
メールアドレス：keisato@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉
国立大学法人東京大学医科学研究所　プロジェクトコーディネーター室（広報）
電話番号：090-9832-9760
メールアドレス：koho@ims.u-tokyo.ac.jp

国立大学法人北海道大学　社会共創部広報課
電話番号：011-706-2610
メールアドレス：jp-press@general.hokudai.ac.jp

国立大学法人京都大学 iPS 細胞研究所（CiRA）国際広報室
電話番号：075-366-7005
メールアドレス：media@cira.kyoto-u.ac.jp

国立大学法人熊本大学　総務部総務課広報戦略室
電話番号：096-342-3269
メールアドレス：sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp