

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 2012年に発生した新型ヒトコロナウイルス侵入に備えた診断、治療法確立のための動物モデル開発と SARS-CoV との鑑別に関する研究
2. 研究開発代表者： 岩田 奈織子（国立感染症研究所 感染病理部 主任研究官）
3. 研究開発の成果

中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV)は、2012年に中東で発生が確認された新しいヒトコロナウイルスで、重症呼吸器症状が主徴とされている。その症状から重症急性呼吸器症候群 (SARS)との鑑別が必要である。現在も流行は中東中心だが、患者数は増加を続けており、日本でも今後、国内侵入を想定した対応が必要で、病原性の解明、診断、治療、予防、防疫対策が急務である。また類似の症状を示す SARS との鑑別診断も公衆衛生学上、重要である。そこで、本研究では MERS-CoV に対して病原性の解明、ワクチンなどの有効性試験、ウイルス増殖部位の同定および免疫応答を詳細に検討するため、感染動物モデルの確立と SARS-CoV と鑑別可能な病理診断系の確立を行った。

H25～26年度は入手可能な近交系マウスおよびラットの MERS-CoV に対する感受性を検討した。その結果、これらの動物は MERS-CoV に対する機能的レセプターが存在しないため、感染が成立しない事が明らかになった。この事から、マウスの MERS-CoV 感染モデルを確立するには、MERS-CoV のレセプターであるヒト CD26 発現トランスジェニック (Tg)マウスの作製が必要となった。そこで、ヒト CD26 発現 Tg マウスを作製し系統化を行った。H27年度は系統化された Tg マウスのヒト CD26 タンパク質の組織発現と局在、さらに MERS-CoV に対する感受性を調べた。その結果、Tg マウスのヒト CD26 タンパク質発現および局在はヒトの組織のものと概ね一致していた。そして、Tg マウスに MERS-CoV を感染させるとウイルスは主に下気道で感染、増殖し、軽度の肺炎を起こすことを確認した。しかし、若齢の Tg マウスでは重症肺炎を起こす事はなかった。

また、SARS-CoV との鑑別のため、MERS-CoV の病理組織診断法を確立した。*in situ hybridization* 法に用いるプローブの検討と MERS-CoV の N 蛋白に対する抗体の特異性をヒト CD26 発現 Tg マウスの組織を用いて調べた。その結果、作製したプローブで MERS-CoV 遺伝子の検出は可能であった。また、免疫組織化学法により、MERS-CoV タンパク質の検出も可能であった。さらに、これらプローブと抗体は SARS-CoV 感染組織とは交差せず、MERS-CoV 特異的であった。そのため、この診断法は SARS 患者と MERS 患者との鑑別が可能であると示唆された。

これらの研究により MERS-CoV 感染マウスモデルが確立でき、今後、MERS-CoV の病原性解明、治療薬や新規ワクチンの検討が可能となった。そして、今回確立した病理学的診断方により、今後の臨床検体検査の対応が可能となった。