

東京大学、日本のコウモリから新型コロナウイルスと遺伝的に近縁なウイルスを検出

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の原因ウイルスであるSARSコロナウイルス2型(SARS-CoV-2)の自然宿主は、キクガシラコウモリ属のコウモリであると考えられています。実際に、中国のキクガシラコウモリからはSARS-CoV-2に近縁なウイルスが見つかっています。しかし、SARS-CoV-2に近縁なウイルスの中国以外での分布やウイルスの性状などはよくわかっていません。

東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻の村上晋准教授および堀本泰介教授らのグループは、日本に生息するキクガシラコウモリ属の一種であるコキクガシラコウモリからSARS-CoV-2に遺伝的に近縁なウイルスを検出しました。このウイルスの細胞への吸着・侵入過程を解析したところ、このウイルスはヒトには感染しないと考えられました。

今回研究グループは、日本に生息するコキクガシラコウモリからコロナウイルスの遺伝子を検出しました(Rc-o319)。さらに、ウイルスゲノム全長の配列を決定し、進化系統樹解析をしたところ、Rc-o319はSARS-CoVやSARS-CoV-2と同じベータコロナウイルス属サルベコウイルス亜属に属し、特にSARS-CoV-2と遺伝的に近縁であることがわかりました(図1)。

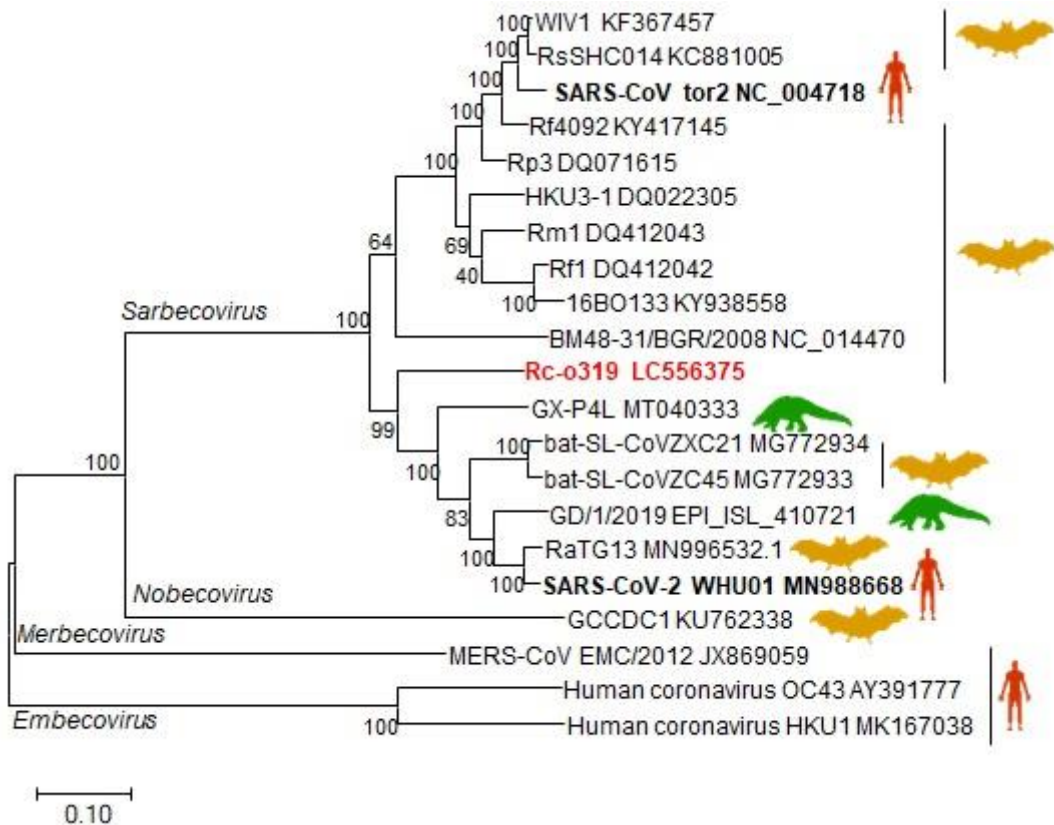


図1 日本で検出されたSARS-CoV-2関連コウモリコロナウイルスの進化系統樹
 ウイルスゲノムの全長配列を用いて系統樹を作成しました。今回、検出したウ
 イルス(Rc-o319)は赤字で示してあります。Rc-o319はSARS-CoV-2と遺伝的に
 近いことがわかります。近縁ウイルスは中国のハクビシン(緑)からも検出され
 ています。

次に、Rc-o319のヒトへの感染の可能性を推測するために、そのスパイク(S)タンパク質が、SARS-CoVやSARS-CoV-2の細胞への吸着・侵入過程を担うヒトのACE2受容体に結合できるかどうかを調べました。まず、Sタンパク質に2か所ある結合モチーフ(RBM; 注3)を他のサルベコウイルスと比較したところ、その1か所にあるアミノ酸欠損部位を含めその結合に関わる部位のアミノ酸がSARS-CoVやSARS-CoV-2とは多く異なっていること、さらに、ヒトのACE2と結合できることがわかっている他のコウモリ由来のサルベコウイルスともそれらがかなり異なっていることがわかりました(図2)。

		領域1	領域2
Bat Rc-o319	413:SRNQDASTSGNENYRIRWSEKLRPFERDIAHYD	YQVGTQFKS	SLKNYGFYSSAGDSHQPY
SARS-CoV-2 WHU01	439:SNMLDGRVSGNENYLYRLEKSNLKPFERDI	STEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFP	PTINGVGYQPY
Bat RaTGL3	439:SKHIDAKEGGNENYLYRLEKSNLKPFERDI	STEIQAGSKPCNGQTGLNCYPLRYGFYPTDGVGHQPY	
SARS-CoV tor2	426:TRNIDATSTGNENYKYRYLRHGKLRPFERDI	SNVFFSPDGKPCCT-PPALNCYWPLNDYGFYTTTIGIGYQPY	
Bat LYRa11	429:TRNIDATSSGNENYKYRSLRHGKLRPFERDI	SNVFFSPDGKPCCT-PPAFNCYWPLNDYGFYTTINGIGYQPY	
Bat WIV1	427:TRNIDATQSGNENYKYRSLRHGKLRPFERDI	SNVFFSPDGKPCCT-PPAFNCYWPLNDYGFYTTINGIGYQPY	
Bat RsSHO014	426:TNSKDSSTSGNENYLYRWVRRSKLNPFYERDLS	NDIKSPGGQSCS-AVGFNCYNLRLPYGFTTTAGVGHQPY	
Bat CoVZXC21	434:TAKQDTG	HYFYRSHRSTKPKPFERDLSSE	NGVRTLSTYDFNPNVPLEYQAT
Bat Rp3	430:TAKQDQG	QYYRSHRKTCLKPFERDLSSE	NGVRTLSTYDFYPSVPVAYQAT
Bat HKU3-1	430:TAKHDTG	NYYRSHRKTCLKPFERDLSDD	NGVYTLSTYDFNPNVFPVAYQAT
Bat Rf1	430:TAKQDWG	SFYRSHRSSKPKPFERDLSSE	NGVRTLSTYDFNPNVPLEYQAT
Bat Rf4092	423:TAKQDWG	SFYRSHRSSKPKPFERDLSSE	NGVRTLSTYDFNPNVPLDYQAT
Bat EM48-31	431:TNSLDGSN	EFYRSHRSHGKPKPYGRDLSNVL	ENPSSGGTCSAEG-LNCYKPLASYGFTQSSGIGFPY

図2 Rc-o319の受容体結合モチーフ

SARS-CoV-2やSARS-CoVおよびその関連コロナウイルスのACE2結合領域(RBM)にあるアミノ酸配列を比較しました。ヒトのACE2との結合に重要な領域を四角で囲っています。また、SARS-CoV-2やSARS-CoVでヒトのACE2と結合する部位のアミノ酸を赤い丸で示しています。今回検出したRc-o319はヒトのACE2との結合に重要な領域の1つに欠損があることがわかります。また、ヒトのACE2との結合に重要なアミノ酸残基はその多くがSARS-CoV-2やSARS-CoVと異なっていることがわかります。

しかし、RBMの2か所ともに大きなアミノ酸欠損があり、かつ、結合に関わる部位のアミノ酸が全く異なるヒトのACE2と結合できない他のコウモリ由来サルベコウイルスの配列とも異なっていることから、Rc-o319 Sタンパク質のヒトのACE2への結合を否定することはできませんでした。そこで、実際にRc-o319が細胞に感染するためにヒトのACE2受容体を使えるかどうかを水疱性口内炎ウイルスのシュードタイプウイルスシステム(注4)を用いて解析しました(図3)。

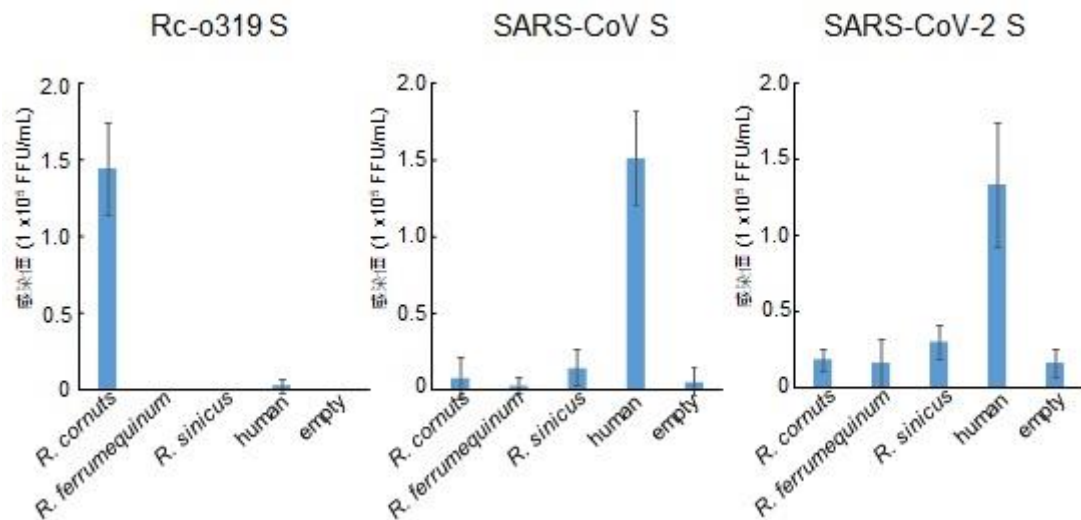


図3 シュードタイプウイルスを用いたRc-o319の感染性

Rc-o319、SARS-CoV、あるいはSARS-CoV-2のSタンパク質を持った水疱性口内炎ウイルスのシュードタイプウイルス(各Rc-o319 S、SARS-CoV S、SARS-CoV-2 S)を作製し、ヒトやコウモリのACE2受容体を発現している細胞に感染させました。Rc-o319のSタンパク質を持ったシュードタイプウイルスは宿主であるコキクガシラコウモリ(*R. cornutus*)のACE2を発現する細胞にはよく感染しましたが、ヒト(*human*)のACE2発現細胞や他のキクガシラコウモリ種由来のACE2発現細胞(*R. ferrumequinum*、*R. sinicus*)にはほとんど感染しませんでした。

その結果、Rc-o319のSタンパク質をもつシュードタイプウイルスは、その宿主であるコキクガシラコウモリ(*R. cornutus*)のACE2を発現する細胞には感染しましたが、ヒトのACE2を発現する細胞にはほとんど感染できませんでした。したがって、Rc-o319がヒトに感染する可能性は極めて低いと考えられました。

今後、このウイルスがヒトに感染するように変異する可能性を考察するために、このウイルスの日本での詳しい分布状況や中間宿主となりうるコウモリ以外の動物への感染性などについてより詳細に解析する必要があります。

論文情報

タイトル Detection and characterization of bat sarbecovirus

phylogenetically related to SARS-CoV-2, Japan

雑誌 Emerging Infectious Diseases

DOI: 10.3201/eid2612.203386

URL https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/12/20-3386_article

日本語発表資料

https://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/topics_20201104-2.html

文 JST 客観日本編集部