

コロナ禍のマウス肝炎ウイルス研究

久和 茂

東京大学大学院農学生命科学研究科 附属食の安全研究センター

要 約

マウス肝炎ウイルス (MHV) はマウスの代表的なウイルス性病原体である。MHV は 2019 年以降流行している新型コロナウイルス感染症の原因ウイルス (SARS-CoV-2) と同じ β コロナウイルス属に属する。今般のコロナ禍において、ウイルス学的性状の解析、病原性解析、不活化条件の解析、ウイルス検出感度の検討、抗ウイルス薬の開発等において、MHV は SARS-CoV-2 のモデルウイルスとして利用され、種々の研究に用いられた。これらの研究を踏まえて、今後の MHV 研究の展開について考察してみた。

(実験動物ニュース 2024 Vol. 73 No. 1, p. 1-8.)

1. はじめに

マウス肝炎ウイルス (Mouse hepatitis virus, MHV) はマウスのコロナウイルスである。かつて実験動物施設ではマウスに肝炎や腸炎などを起こすウイルスとして恐れられていたが、衛生管理が行き届いた現代の施設では MHV 感染はほとんど見られず、大きな脅威とは言えなくなった。しかし、MHV が実験動物施設から駆逐された訳ではない。マウスの代表的病原性ウイルスとしての MHV の総説は、過去に日本語で発表されているので、必要があれば活用していただきたい [1, 2]。

一方で、我々は 2019 年末から未曾有のヒトの新型コロナウイルス (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) のパンデミックを経験した。当然ながら、今回のコロナ禍において、新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) あるいは SARS-CoV-2 に関連する研究が多くなされた。しかしながら、SARS-CoV-2 研究に近縁のウイルスである MHV がどのように活用されてきたかをまとめた総説はない。本稿では、コロナ禍という状況において、どのような研究に MHV が用いられたか調査するとともに、その調査結果を踏まえ、今後の MHV 研究の展開について考察してみた。

2. SARS-CoV-2 と MHV

ウイルス分類は国際ウイルス分類委員会 (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) によって行われる [3]。近年、ウイルス分類学の進展は著しく、次々と新規のウイルスが発見され、分類体系が一新され、また名称の見直しが行われている。年老いた者には付いて行くのが大変である。

ICTV の 2022 年版データ [3] を基に、主要なヒトコロナウイルスおよび動物コロナウイルスを表 1 にまとめた。コロナウイルスはエンベロープを有する RNA ウイルス (非分節, 1 本鎖プラスセンス) である。ヒトに重篤な呼吸器疾患を引き起こすコロナウイルスとして重症急性呼吸器症候群ウイルス (SARS-CoV) と中東呼吸器症候群ウイルス (MERS-CoV) が知られていた。中国武漢市で始まったとされる COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 は分類学上、SARS-CoV に近く、ベータコロナウイルス属サルベコウイルス亜属に属する重症急性呼吸器症候群関連ウイルスの 1 つである。これらのウイルス種はヒトに対して重篤な疾患を起こし、その取り扱いもバイオセーフティレベル 3 (BSL3) で行うこととされている [8]。このほかにヒトコロナウイルス (Human Coronavirus, HCoV) として、HCoV 229E, HCoV OC43, HCoV NL63 および HCoV HKU1 が知られている。これらは、一般的な風邪の原因ウイルスであり、ヒトの風邪の 1~2 割はこれらの感染によると考えられている。HCoV 229E と HCoV NL63 はアルファコロナウイルス属に、HCoV OC43 と HCoV HKU1 はベータコロナウイルス属エンベコウイルス亜属に属する。なお、MHV はベータコロナウイルス属エンベコウイルス亜属に属し、COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 と同じ属であるが、亜属は異なる。MHV のバイオセーフティレベルは BSL2 である。

ウイルス性疾患において、病変が身体のどこで生じるかは重要である。通常、ウイルスは特定の細胞 (「宿主細胞」という) の特定の分子に結合、宿主細胞内に自己ゲノムを放出、宿主細胞の細胞内小器官

表1 コロナウイルス科コロナウイルス亜科の主要なヒトコロナウイルスと動物コロナウイルス

属	亜属	種
アルファコロナウイルス	チュビナコウイルス	ヒトコロナウイルス 229E (HCoV 229E)
	ペダコウイルス	ブタ流行性下痢ウイルス (PEDV)
	セトラコウイルス	ヒトコロナウイルス NL63 (HCoV NL63) ネココロナウイルス (FCoV)
	テガコウイルス	アルファコロナウイルス 1 [ブタ伝染性胃腸炎ウイルス (TGEV) ¹⁾]
ベータコロナウイルス	エンベコウイルス	ベータコロナウイルス 1 [ヒトコロナウイルス OC43 (HCoV OC43) ²⁾ ヒトコロナウイルス HKU1 (HCoV HKU1) マウスコロナウイルス [マウス肝炎ウイルス (MHV) ³⁾]
	メルベコウイルス	中東呼吸器症候群関連ウイルス (MERS-CoV)
	サルベコウイルス	急性重症呼吸器症候群関連ウイルス (SARS-CoV, SARS-CoV-2 ⁴⁾)
ガンマコロナウイルス	イガコウイルス	トリコロナウイルス及びトリコロナウイルス 9203 [伝染性気管支炎ウイルス (IBV) ⁵⁾]
デルタコロナウイルス	ブルデコウイルス	コロナウイルス HKU15 [ブタデルタコロナウイルス (PDCoV) ⁶⁾]

- ¹⁾ ブタ伝染性胃腸炎ウイルス (TGEV) はアルファコロナウイルス 1 の変異ウイルスの 1 つ [4]
- ²⁾ ヒトコロナウイルス OC43 (HCoV OC43) はベータコロナウイルス 1 の変異ウイルスの 1 つ [5]
- ³⁾ ICTV に登録されている種名は「murine coronavirus (マウスコロナウイルス)」であるが、本稿では従来より使用されている「マウス肝炎ウイルス」あるいはその略称である「MHV」を用いた。
- ⁴⁾ SARS-CoV-2 はウイルス分類学上は急性重症呼吸器症候群関連ウイルスの 1 つである。
- ⁵⁾ 伝染性気管支炎は avian coronavirus (トリコロナウイルス) 及び avian coronavirus9203 (トリコロナウイルス 9203) の 2 つのウイルス種によって起こると考えられている [6]
- ⁶⁾ ブタデルタコロナウイルス (PDCoV) はコロナウイルス HKU15 の変異ウイルスの 1 つ [7]

などを利用し、自己の複製を行う。ウイルスが結合する宿主細胞の特定の分子をウイルスレセプター(受容体)といい、受容体はウイルス種毎に異なる。SARS-CoV-2 はアンジオテンシン変換酵素 2 (Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) という分子を受容体として利用し [9], MHV の受容体はがん胎児性抗原の 1 つである CEACAM1 であると報告されている [10]。COVID-19 の主要な標的臓器は呼吸器で、上部気道及び下部気道の上皮細胞に感染する。COVID-19 の重症例では、II 型肺胞細胞の感染によるサーファクタントの消失、炎症による体液の肺胞内への滲出(肺水腫)、及び I 型肺胞細胞の損傷による肺のガス交換機能の低下により急性呼吸窮迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) を発症し、死にいたることもある [11]。ヒトにおいて ACE2 は主に消化管、腎臓、肝臓及び雌雄の生殖器で発現しており、肺、膵臓等でも発現している [12]。MHV の標的臓器は消化管・肝臓および脳神経系である。CEACAM1 は腸管、肺、気管、胆管、腎臓の近位尿細管などで強く発現しているが、その他の臓器・組織 (例えば、血管内皮、ほとんどの白血球、生殖器) でも発現がみられる。受容体の発現はウイルスの感

染が成立する上で重要な分子であるが、SARS-CoV-2 と MHV に関しては病変部位と受容体の発現部位間での 1 対 1 の対応はみられず、受容体以外にも病変部位を限定する因子が存在するだろうと考えられる。なお、MHV と同受容体である CEACAM1 の相互作用については詳細な日本語の解説が発表されているので、興味のある方は是非ご一読いただきたい [13]。コロナウイルスの生活環は所属するウイルス種毎に多少の違いはあるが、基本的な複製機構はどのウイルスも同様である。つまり、感染細胞内でウイルスゲノムを鋳型にウイルスゲノムと同等、あるいはそれより短いサブゲノミック RNA が転写され、それらが翻訳され、小胞体からゴルジ体に至る小胞内 (ER-Golgi Intermediate Compartment: ERGIC) で会合し、ウイルスゲノムを取り込んで、ウイルス粒子が形成されると考えられている。詳細は他の文献を参照されたい [14]。

3. コロナ禍の MHV 研究

わが国において、COVID-19 は「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法) の改正 (2022 年 2 月) により 2 類相当と位置付

けられていたが、2023年5月8日から5類感染症へ変更された。東京では、変更当初マスクを着用していた人が多かったが、7月頃からはマスクを着用していない人が大勢を占めるようになった。その後、夏にかけてCOVID-19感染者は増加し、オミクロン株の変異株EG.5（エリス）やXBB.1.16などの非人為的な組換え現象によってできたと推定される変異ウイルスの出現が報告された[15]。わが国においては、流行初期と比較してワクチンや抗コロナウイルス薬が容易に手に入るようになった。しかし、SARS-CoV-2はゲノムの変異や組換えが起これ、それによってウイルス性状が変わるので、ワクチンや抗コロナウイルス薬の効果が減弱する可能性があり、COVID-19は予防や治療の上からは厄介な感染症である。

これまで、SARS-CoV-2とMHVの2つのコロナウイルスの特徴について述べてきたが、この2つのウイルスは共にコロナウイルス科ベータコロナウイルス属に属し、ウイルス分類上近縁であるため、生活環境など共通する点が多いただろうと推定される。コロナ禍になって、著者自身もMHVを用いたCOVID-19に関連すると推測される試験・研究を外部から依頼されたことがあったので[16]、他にもMHVを用いたCOVID-19関連研究がなされているだろうと想像した。このような経緯から、コロナ禍以降にMHVでどのような研究が報告されているか、PubMedで「murine coronavirus mouse hepatitis」を検索ワードとして検索、検出された原著論文について調査した。とくに、それらがCOVID-19に関連したものであるかどうかみてみた。全部で86本の論文が該当した(2023年8月末現在)。年別の内訳は2021年が30報、2022年が37報、2023年が19報である。なお、今回の検索方法では検出されないMHV関連論文も相当数あることが後に明らかとなったため、今回取り上げた論文の数は参考程度に考えていただきたい。

3.1 使用されたウイルス株について

これまでに性状の異なる多くのMHVが分離され、ウイルス株として報告されている。まず、各論文で使われたウイルス株について調べてみると(表2参照)、最もよく使用されたウイルス株はMHV-A59株[17]で、全体の約2/3に当たる。本ウイルス株が多く使われる理由はいくつかある。(1)以前からよく使われてきたウイルス株であり、蓄積されたデータが多い。(2)DBT細胞、17CL-1細胞などの培養細胞株でよく増殖する。(3)マウスに接種すると、肝炎や脳炎または脱髄疾患を起こし、病態モデルの作製に利用できる。(4)公的機関(ATCC)から研究リソース(VR-764)として配布されており、入手が比較的容易である。

2番目に多かったのが、MHV-3株[18]である。MHVには「MHV」の後ろに数字が付いたウイルス

株が3つある。MHV-1, MHV-2, MHV-3である。MHV-3は肝炎を起こす強毒株として知られていたが、カナダのLevyらは、MHV-3は肝臓のマクローファージおよび血管内皮細胞に感染し、血液凝固系を活性化し、血液循環異常を惹起し、肝不全を誘導することを発見した[19]。COVID-19でも血液凝固異常が重症化と関連しているとする報告があり[20]、血液凝固が起こるメカニズムに何か共通する点があるのか興味深い。

3番目に多く用いられている株は、MHV-JHM株[21]である。本ウイルス株もATCCから入手可能である(VR-765)。著者もこのウイルス株を用い肝炎や脳炎に関する研究を行っていたが[22]、著者のように肝炎の誘起に使う研究者はほとんどおらず、欧米ではもっぱら脱髄疾患のモデル作製に本ウイルスが使用されてきた[23]。脱髄疾患は神経細胞の髄鞘が障害される神経疾患で、代表的なものとしてヒトの多発性硬化症(Multiple sclerosis, MS)が知られている。MSは初期には視力低下、手足の感覚異常、筋力低下などの症状がみられ、進行すると歩行障害や認知機能障害などが起こり、また症状が良くなったり悪くなったり(寛解再発)することもある。MSの発症に関与する因子として、遺伝、自己免疫、感染などが挙げられているが、原因は未だ解明されていない。欧米では本症の発症が多く(発症率は日本の約10倍)、公衆衛生上の課題となっている[24]。そのような社会背景が欧米でより頻繁にMHV-JHM株を用いたマウスの脱髄疾患モデルが研究されている原因になっていると考えられる。

MHV-JHM株をマウス脳内に接種すると脱髄が生じる。しかし、同時に急性致死性脳脊髄炎も発症するため、実験モデルとしてはやや扱いづらいものであった。FlemingらはSタンパク特異的モノクローナル抗体J.2.2を用いて変異MHV-JHM株(2.2-V-1)を選抜し、マウスに致死性脳炎を起こすことなく脱髄を誘導することに成功した[23]。「MHV」に数字を付けたウイルス株の名称は3つだと前述したが、MHV-JHM株はMHV-4とよばれることもある[23]。

表2 各論文で使用されたMHV株名

ウイルス株名	論文数
MHV-A59	57
MHV-3	8
MHV-JHM	7
MHV-1	6
野外株	5
その他	3
合計	86

2021年以降2023年8月末までに発表されたMHV関連論文で使用されたウイルス株名と論文数(本文参照)

MHV-1 株は、「1」という数字が付けられていることから解るように最初（1951年）に命名されたMHVである [25]。歴史の古いウイルス株であるが、本ウイルス株を使用した論文数はそれほど多くはなかった。私自身も本ウイルス株を研究に用いたことがない。しかし現在、MHV-1 株は COVID-19 の病態モデル作製のツールとして用いられ、表 2 に示した 6 件の研究ではすべてその用途で使用されている。その先駆けとなった成果が De Albuquerque らの「A/J マウスの MHV-1 株感染は SARS の病態モデルとして有用である」との論文であろう [26]。多くの MHV が消化管病変を誘起するのに対し、MHV-1 株は呼吸器系で病変を作るとされる。すなわち、A/J マウスに MHV-1 株を経鼻感染させると、SARS の肺病変に類似した特徴（マクロファージ浸潤、巨細胞、ヒアリン膜を含む進行性間質性肺炎）を示し、MCP-1、インターフェロン- γ 、TNF- α などのサイトカインが上昇し、すべての動物が死亡した [26]。コロナ禍においては、A/J マウスに SARS-CoV-2 を経鼻接種したマウスの全身の病理組織学的検索に関する論文 [27] や MHV-1 接種 A/J マウスを用いたパゾパニブの治療効果を検討した論文 [28] などが発表されている。なお、パゾパニブは血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR-1, VEGFR-2 及び VEGFR-3)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR- α 及び PDGFR- β)、並びに幹細胞因子受容体 (c-Kit) のリン酸化を阻害する抗悪性腫瘍剤である [29]。本動物モデルの利点は、ウイルス種は異なるが COVID-19 の病態をマウスにおいてよく再現していること、SARS-CoV-2 を用いた動物モデルと異なり、BSL2 で実験が可能なことなどが挙げられている [30]。しかし、動物を用いた感染モデルにおいては SARS-CoV-2 と MHV の違いに加えて、それぞれの宿主であるヒト及びマウスとの相互作用の違いも想定されるので、結果については慎重に評価する必要がある。なお、本ウイルス株も ATCC から入手可能である (VR-261)。

以上、用いられたウイルス株から各研究をみてきたが、読者の中には MHV 研究に興味を持たれた方もいるだろう。そのような方には、Leibowitz らが発表した MHV に関する実験プロトコル集が役立つかもしれない [31]。

3.2 研究分野について

研究分野として、(1) 病態・病理発生機序（ウイルスを接種したマウスの病気、あるいは免疫などの生体反応に関する研究）、(2) 分子ウイルス学（ウイルス遺伝子やウイルスタンパク質の性状に関する研究）、(3) ウイルス不活化法、(4) ウイルス検出法、(5) 実験動物学領域、(6) 抗ウイルス薬の 6 つを設定し、86 本の論文を研究分野ごとに細分してみた（表 3）。

一番多かったのは病態・病理発生機序で、全体の半数弱で 39 報であった。もう少し詳しく見てみると、

コロナ禍という特別な時期であるからか、マウスの MHV 感染と COVID-19 との相同性を意識して研究を展開している研究が 22 報とやはり多い。中には論文題名から判断すると SARS-CoV-2 を用いた研究だと誤解してしまうような論文も発表されている。厳密には、マウスの MHV 感染は COVID-19 の病態モデルとは言い難いかもしれない。一方で、今回のコロナ禍のような非常事態において、COVID-19 に関連性の高い MHV 感染から有用な情報を得ることを頭から否定することは必ずしも実践的な対応ではないとも考える。

病態・病理発生機序分野では、従来から展開されていた脱髄疾患モデルとして MHV 感染を研究している論文も 10 報と多い。肝炎を対象疾患としている研究が 2 報あった。その他として、免疫学に関する論文が 5 報あり、これらの論文では MHV はどちらかと言えば主役ではなく、免疫学上の発見のためのツールとして使用されたものである。

次に、分子ウイルス学研究、つまり MHV のウイルス遺伝子やウイルスタンパク質の性状に関する研究も 18 報と多かった。当然のことながら、この研究分野においても SARS-CoV-2 への外挿が強く意識されており、当該研究内において SARS-CoV-2 と比較されている場合もある [32–35]。例えば、Pan らは SARS-CoV-2 と MHV-A59 株においてウイルス非構造タンパク (nsp) 14 を介したウイルス RNA の 5' キャップの N7 メチル化が I 型インターフェロン媒介免疫応答のウイルス回避とマウスにおける病原性の増悪に寄与していることを示し、N7-メチル化酵素が薬剤やワクチン開発の有用なターゲットになる可能性を示唆した [35]。

ウイルスの不活化法や検出法に関する論文も多く発表されている（合計 22 報）。これらの研究のほとんどでは、SARS-CoV-2 の代替ウイルスとして MHV が利用されている。前述したように SARS-CoV-2 は BSL3 の実験室で取り扱わなければならないが、BSL2 で実験可能な MHV は実験が行いやすいという利点が

表 3 各論文の研究分野

研究分野	論文数
病態・病理発生機序	39
分子ウイルス学	18
ウイルスの不活化法	13
ウイルスの検出法	9
実験動物学	4
抗ウイルス薬	3
合計	86

2021 年以降 2023 年 8 月末までに発表された MHV 関連論文の研究分野と論文数（本文参照）

ある。このほか、感染者の糞便中にも SARS-CoV-2 が排出されることを利用して、コロナ禍では下水中の SARS-CoV-2 を測定し、その結果から市中の COVID-19 の流行状況を推測する試みも実施されている [36]。検出系を最適化するために、MHV が SARS-CoV-2 の代替ウイルスとして利用され、著者も一部協力した [37, 38]。

実験動物学に分類された論文は 4 報だった。微生物モニタリングのおとり動物として CRL:NU-Foxn1^{mut} マウスを有効利用する研究 [39]、性状の異なる 3 株の MHV 株の基本再生産数 (Basic reproduction number, R_0) に関する論文 [40]、おとり動物の代わりにケージ内に入れたフィルターペーパーをサンプルとして PCR 法 (対象微生物によっては RT-PCR 法) で検査することにより、おとり動物を用いた微生物検査と同等の結果を得ることができるとする論文 [41]、リアルタイム逆転写リコンビナーゼポリメラーゼ増幅による MHV の検出に関する論文 [42] である。2 つ目の MHV の基本再生産数は著者らの研究であり、本学実験動物学研究室の学生がコロナ禍前に卒業研究として行ってくれたものである。MHV の伝播力は他の病原微生物に比較して非常に強く、そのことが実験動物施設で恐れられる原因となっていた。しかし、伝播力を数値で示したのは著者らの論文が最初であろう。コロナ禍において、「実行再生産数 (Effective reproductive number, R)」という用語を度々聞くようになったが、実験動物の世界においても微生物の伝播力を数値で評価することは重要だと考える。

抗ウイルス薬に分類された論文 (3 報) には COVID-19 の候補薬として名前が挙がったレムデシビルやクロロキン、イベルメクチン等に関する研究 [43] や茶成分の抗ウイルス効果を検討した論文などがあった [44]。

4. 今後の MHV 研究

2019 年末からのコロナ禍は、約 100 年前のインフルエンザ・パンデミック (いわゆる「スペイン風邪」) 以来の地球規模の感染症による災禍であった。その問題を解決するための研究が多くなるのは至極当然であり、MHV の研究においてもその影響は明らかである。幾多の変異を繰り返している SARS-CoV-2 であるが、宿主であるヒトで集団免疫が進むと重症化する症例は減少し、いずれ SARS-CoV-2 はヒトの風邪の原因ウイルスの 1 つになっていくのだろう。そうなれば、MHV の研究においてもコロナ禍以前の状況に戻るのではないかと予想される。

MHV は研究における扱い易さなどの理由から、コロナウイルスのプロトタイプとして用いられてきた。MHV-A59 株の説明で紹介したように、豊富な科学データの蓄積、効率的な培養細胞株での増殖、病態モデルへの応用、リソース入手の容易さなどから、

今後も MHV はコロナウイルスに関する研究、あるいは他のコロナウイルスの代替ウイルスとして研究に用いられていくことだろう。とくに動物の方へ目を向けると、豚流行性下痢 (Porcine endemic diarrhea, PED)、ニワトリ伝染性気管支炎 (Infectious bronchitis, IB)、ネコ伝染性腹膜炎 (Feline infectious peritonitis, FIP) などの未だ問題となっているコロナウイルス感染症は多く、それらの代替ウイルスとして MHV が利用されることがあると思われる。

遺伝子の運び屋としてウイルスを利用するウイルスベクター [45] や腫瘍の治療にウイルスを用いる腫瘍溶解性ウイルス療法 [46] はウイルスの応用研究としてさかんである。人工的にコロナウイルスを作製するリバーシ・ジェネティクス法は報告されているが [47]、他のウイルスよりも簡便であるとは言えず、現在のところ、コロナウイルスを使うメリットが少なく、ウイルスベクターとしての利用は限定的だと思われる。一方、先行しているヘルペスウイルスなどに比較すると腫瘍溶解性ウイルスとしてのコロナウイルスの研究は圧倒的に少ない。しかし、標準治療では治癒の見込みがほとんどなかった様々な腫瘍の治癒/寛解を示唆する症例が報告されており [48]、腫瘍溶解性ウイルスとしてのコロナウイルス研究は今後の進展を期待したい。

実験動物学領域ではどうだろうか。1 つの目標は MHV 抵抗性マウス系統の樹立だろう。かつて、Hemmila らは MHV の受容体をノックアウトしたマウスを作出し、MHV-A59 株に感染しなかったことを報告している [49]。しかし、この研究に関する続報は発表されておらず、その後このマウス系統がリソースセンターに登録されたり、市販されたりしたという噂も聞かない。ゲノムを人為的に改変するとしても生来のマウスの遺伝的特性にも影響が及びそうであるが、MHV 抵抗性という目的が達成できれば素晴らしいと考える。たしかに昔に比べると MHV の汚染事故は格段に減少したが、汚染事故発生時には大量のマウスを淘汰しなければならぬリスクを考えると、MHV 抵抗性マウス系統の樹立は現代においても立派な目標となりうるだろう。

5. さいごに

PubMed で「murine coronavirus mouse hepatitis」を検索ワードとして 2021 年から 2023 年 8 月末までに発表された研究論文について調べてみた。予想通り、コロナ禍の期間中には、MHV を用いた COVID-19 に関連する研究が多くなされたことが確認できた。COVID-19 関連の研究に多くの研究費が投じられたことから、これは当然の結果かもしれない。もちろん、人類が経験したことがないコロナ禍という災禍が差し迫ったのであるから、それに対応するのは悪いことではない。ただ、科学者の立場からみると短期的な目標の研究だけではつまらないと思う。

これは MHV 研究に限ったことではないが、100 年先と言わないまでも、せめて 10 年先、20 年先に役立つような理論や技術を目指して夢のある研究ができれば楽しいだろうな、と思う今日この頃である。

引用文献

- 久和 茂. マウスのマウス肝炎ウイルス感染. 九州実験動物雑誌. 1999; 15: 3-9.
- 山田靖子. マウス肝炎ウイルス. 実験動物ニュース. 2011; 60: 17-19.
- Current ICTV Taxonomy Release <https://ictv.global/taxonomy> (参照 2023-11-27)
- Olarte-Castillo XA, Dos Remédios JF, Heeger F, Hofer H, Karl S, Greenwood AD, East ML. The virus-host interface: Molecular interactions of Alpha-coronavirus-1 variants from wild and domestic hosts with mammalian aminopeptidase N. *Mol Ecol*. 2021; 30: 2607-2625.
- Hulswit RJG, Lang Y, Bakkens MJG, Li W, Li Z, Schouten A, Ophorst B, van Kuppeveld FJM, Boons GJ, Bosch BJ, Huizinga EG, de Groot RJ. Human coronaviruses OC43 and HKU1 bind to 9-O-acetylated sialic acids via a conserved receptor-binding site in spike protein domain A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116: 2681-2690.
- Domańska-Blicharz K, Miłek-Krupa J, Piłkuła A. Diversity of coronaviruses in wild representatives of the Aves class in Poland. *Viruses*. 2021 13: 1497.
- Liang QZ, Wang B, Ji CM, Hu F, Qin P, Feng Y, Tang YD, Huang YW. Chicken or porcine aminopeptidase N mediates cellular entry of pseudoviruses carrying spike glycoprotein from the avian deltacoronaviruses HKU11, HKU13, and HKU17. *J Virol*. 2023; 97: e0194722.
- 国立感染症研究所病原体等安全管理規程 令和 2 年 4 月 国立感染症研所 2020
- Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH 3rd, Kato T, Lee RE, Yount BL, Mascenik TM, Chen G, Olivier KN, Ghio A, Tse LV, Leist SR, Gralinski LE, Schäfer A, Dang H, Gilmore R, Nakano S, Sun L, Fulcher ML, Livraghi-Butrico A, Nicely NI, Cameron M, Cameron C, Kelvin DJ, de Silva A, Margolis DM, Markmann A, Bartelt L, Zumwalt R, Martinez FJ, Salvatore SP, Borczuk A, Tata PR, Sontake V, Kimple A, Jaspers I, O'Neal WK, Randell SH, Boucher RC, Baric RS. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell*. 2020; 182: 429-446.
- Bridges JP, Vladar EK, Huang H, Mason RJ. Respiratory epithelial cell response to SARS-CoV-2 in COVID-19. *Thorax*. 2022; 77: 203-209.
- Williams RK, Jiang GS, Snyder SW, Frana MF, Holmes KV. Purification of the 110-kilodalton glycoprotein receptor for mouse hepatitis virus (MHV)-A59 from mouse liver and identification of a nonfunctional, homologous protein in MHV-resistant SJL/J mice. *J Virol*. 1990; 64: 3817-3823.
- THE HUMAN PROTEIN ATLAS. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue> (参照 2023-8-26)
- 田口文広. マウス肝炎ウイルス (MHV) と MHV レセプターの相互作用. *ウイルス*. 2001; 51: 177-183.
- 神谷 亘 1. コロナウイルスの基礎. *ウイルス* 2020; 70: 29-36.
- Patel N, Trost JF, Guebre-Xabier M, Zhou H, Norton J, Jiang D, Cai Z, Zhu M, Marchese AM, Greene AM, Mallory RM, Kalkeri R, Dubovsky F, Smith G. XBB.1.5 spike protein COVID-19 vaccine induces broadly neutralizing and cellular immune responses against EG.5.1 and emerging XBB variants. *Sci Rep*. 2023; 13: 19176.
- Morikawa S, Watanabe S, Fujii H, Tanaka T, Arai J, Kyuwa S. Plasma irradiation efficiently inactivates the coronaviruses mouse hepatitis virus and SARS-CoV-2. *bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.13.381319>; posted November 13, 2020.*
- Manaker RA, Piczak CV, Miller AA, Stanton MF. A hepatitis virus complicating studies with mouse leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 1961; 27: 29-51.
- Dick GW, Niven JS, Gledhill AW. A virus related to that causing hepatitis in mice (MHV). *Br J Exp Pathol*. 1956; 37: 90-98.
- Ning Q, Lakatoo S, Liu M, Yang W, Wang Z, Phillips MJ, Levy GA. Induction of prothrombinase fgl2 by the nucleocapsid protein of virulent mouse hepatitis virus is dependent on host hepatic nuclear factor-4 alpha. *J Biol Chem*. 2003; 278: 15541-15549.
- 射場敏明, 比企 誠. COVID-19 における凝固異常と血栓症. *日本血栓止血学会誌*. 2020; 31: 600-603.
- Cheever FS, Daniels JB, Pappenheimer AM, Bailey OT. A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin. *J Exp Med*. 1949; 90: 181-210.
- Kyuwa S, Shibata S, Tagawa Y, Iwakura Y, Machii K, Urano T. Acute hepatic failure in IFN-gamma-deficient BALB/c mice after murine coronavirus infection. *Virus Res*. 2002; 83: 169-177.
- Fleming JO, Trousdale MD, Bradbury J, Stohlman SA, Weiner LP. Experimental demyelination induced by coronavirus JHM (MHV-4): molecular identi-

- fication of a viral determinant of paralytic disease. *Microb Pathog.* 1987; 3: 9–20.
24. 磯部紀子. 多発性硬化症. 日内会誌. 2022; 111: 1555–1559.
 25. Gledhill AW, Andrewes CH. A hepatitis virus of mice. *Br J Exp Pathol.* 1951; 32: 559–568.
 26. De Albuquerque N, Baig E, Ma X, Zhang J, He W, Rowe A, Habal M, Liu M, Shalev I, Downey GP, Gorczyński R, Butany J, Leibowitz J, Weiss SR, McGilvray ID, Phillips MJ, Fish EN, Levy GA. Murine hepatitis virus strain I produces a clinically relevant model of severe acute respiratory syndrome in A/J mice. *J Virol.* 2006; 80: 10382–10394.
 27. Paidas MJ, Mohamed AB, Norenberg MD, Saad A, Barry AF, Colon C, Kenyon NS, Jayakumar AR. Multi-organ histopathological changes in a mouse hepatitis virus model of COVID-19. *Viruses.* 2021; 13: 1703.
 28. Luan Y, Yuan Q, Wang Q, Compton S, Wu D, Tang W. Pazopanib is a potential treatment for coronavirus-induced lung injuries. *J Immunol.* 2022; 209: 723–730.
 29. ヴォトリエント錠 200 mg. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291028F1023_2_06/ (参照 2023-12-11)
 30. Caldera-Crespo LA, Paidas MJ, Roy S, Schulman CI, Kenyon NS, Daunert S, Jayakumar AR. Experimental models of COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 11: 792584.
 31. Leibowitz J, Kaufman G, Liu P. 2011. Coronaviruses: propagation, quantification, storage, and construction of recombinant mouse hepatitis virus. *Curr Protoc Microbiol* 15E.1.1-15E.1.46.
 32. Bohan D, Van Ert H, Ruggio N, Rogers KJ, Badredine M, Aguilar Briseño JA, Elliff JM, Rojas Chavez RA, Gao B, Stokowy T, Christakou E, Kursula P, Micklem D, Gausdal Gro, Haim H, Minna J, Lorens JB, Maury W. Phosphatidylserine receptors enhance SARS-CoV-2 infection. *PLoS Pathog.* 2021; 17: e1009743.
 33. Echavarría-Consuegra L, Cook GM, Busnadiego I, Lefèvre C, Keep S, Brown K, Doyle N, Dowgier G, Franaszek K, Moore NA, Siddell SG, Bickerton E, Hale BG, Firth AE, Brierley I, Irigoyen N. Manipulation of the unfolded protein response: A pharmacological strategy against coronavirus infection. *PLoS Pathog.* 2021; 17: e1009644.
 34. Grimes SL, Choi YJ, Banerjee A, Small G, Anderson-Daniels J, Gribble J, Pruijssers AJ, Agostini ML, Abu-Shmais A, Lu X, Darst SA, Campbell E, Denison MR. A mutation in the coronavirus nsp13-helicase impairs enzymatic activity and confers partial remdesivir resistance. *mBio.* 2023; 14: e0106023.
 35. Pan R, Kindler E, Cao L, Zhou Y, Zhang Z, Liu Q, Ebert N, Züst R, Sun Y, Gorbalenya AE, Perlman S, Thiel V, Chen Y, Guo D. N7-Methylation of the coronavirus RNA cap is required for maximal virulence by preventing innate immune recognition. *mBio.* 2022; 13: e03662-21.
 36. 新型コロナウイルス感染症対策 下水サーベイランス 内閣府 <https://corona.go.jp/surveillance/> (参照 2023-8-26)
 37. Canh VD, Torii S, Yasui M, Kyuwa S, Katayama H. Capsid integrity RT-qPCR for the selective detection of intact SARS-CoV-2 in wastewater. *Sci Total Environ.* 2021; 791: 148342.
 38. Torii S, Oishi W, Zhu Y, Thakali O, Malla B, Yu Z, Zhao B, Arakawa C, Kitajima M, Hata A, Ihara M, Kyuwa S, Sano D, Haramoto E, Katayama H. Comparison of five polyethylene glycol precipitation procedures for the RT-qPCR based recovery of murine hepatitis virus, bacteriophage phi6, and pepper mild mottle virus as a surrogate for SARS-CoV-2 from wastewater. *Sci Total Environ.* 2022; 807(Pt 2): 150722.
 39. Clark SE, Davis LA, Booth JL, Atkins HM, Whittcomb TL. Antibody titers and seroconversion kinetics of outbred Swiss and heterozygous nude soiled-bedding sentinels for murine norovirus and mouse hepatitis virus. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2021; 60: 152–159.
 40. Nakayama M, Kyuwa S. Basic reproduction numbers of three strains of mouse hepatitis viruses in mice. *Microbiol Immunol.* 2022; 66: 166–172.
 41. O'Connell KA, Tigyi GJ, Livingston RS, Johnson DL, Hamilton DJ. Evaluation of in-cage filter paper as a replacement for sentinel mice in the detection of murine pathogens. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2021; 60: 160–167.
 42. Wang X, Sui X, Ma Y, Li M, Zhang X, Fei D, Ma M. Real-time reverse transcription recombinase polymerase amplification for rapid detection of murine hepatitis virus. *Front Microbiol.* 2022; 13: 1067694.
 43. Tan YL, Tan KSW, Chu JJH, Chow VT. Combination treatment with remdesivir and ivermectin exerts highly synergistic and potent antiviral activity against murine coronavirus infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021. 11:700502.
 44. Tu EC, Hsu WL, Tzen JTC. Strictinin, a major ingredient in Yunnan Kucha tea possessing inhibitory activity on the infection of mouse hepatitis virus to mouse L cells. *Molecules.* 2023; 28: 1080.
 45. Ghosh S, Brown AM, Jenkins C, Campbell K. Viral vector systems for gene therapy: a comprehensive li-

- terature review of progress and biosafety challenges. *Appl Biosaf.* 2020; 25: 7–18.
46. DePeaux K, Delgoffe GM. Integrating innate and adaptive immunity in oncolytic virus therapy. *Trends Cancer.* 2023. S2405-8033(23)00196-6. (in press)
47. Xie X, Lokugamage KG, Zhang X, Vu MN, Murua-to AE, Menachery VD, Shi PY. Engineering SARS-CoV-2 using a reverse genetic system. *Nat Protoc.* 2021; 16: 1761–1784.
48. Bounassar-Filho JP, Boeckler-Troncoso L, Cajigas-Gonzalez J, Zavala-Cerna MG. SARS-CoV-2 as an oncolytic virus following reactivation of the immune system: a review. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 2326.
49. Hemmila E, Turbide C, Olson M, Jothy S, Holmes KV, Beauchemin N. *Ceacam1a*^{-/-} mice are completely resistant to infection by murine coronavirus mouse hepatitis virus A59. *J Virol.* 2004; 78: 10156–10165.