

ルス増殖は見られるものの発症することなく1週後にはウイルスはほとんど排除されてしまう。SARS-CoVの受容体がヒトACE2であることが明らかになり、本受容体を発現するトランスジェニック(Tg)マウスはSARS-CoVに対する感受性の獲得さらには、SARSの小動物モデルとして有用性の可能性が期待された。

本研究では受容体であるhACE2タンパクを発現するTgマウスの作出を試み、発現が認められた3ラインのTgマウスで、少数の個体ながらSARS-CoVの経鼻的感染を行った。VeroE6細胞での感染価 10^5 のウイルスで、3ラインともに神経症状を発症し、体重減少、脳や肺での高いウイルス増殖を伴い4から5日で斃死した。これらの結果は、hACE2はマウス個体においてもSARS-CoVの受容体として機能していることを示しており、これらのTgマウスはSARS-CoVの感染に対して高い感受性を有することが明らかになった。

ヒトにおけるSARSはその主症状は肺炎または呼吸窮迫症候群を示す重篤な呼吸器症状であるが、本研究のTgマウスでは急速な肺胞の障害のみならず脳の神経細胞でのウイルス増殖が起きて斃死することはヒトでの主症状とは異なっている。

今後、Tgマウスで個体数を増やして、ウイルス接種量、接種経路などを変えた実験を行い、症状や病変の発現、ウイルス増殖の部位や量を比較検討するとともに生体の免疫反応などについても解析する必要がある。

E. 結論

SARSCoVのレセプターであるhACE2を発現するトランスジェニックマウスへ経鼻的にウイルスを接種したところ、3ラインともに肺および脳での高いウイルス増殖を伴

い致死的な感染が観察された。本TgマウスがSARS-CoVに高い感受性を示すことが明らかになったが、さらに感染病態の詳細な解析を行いSARS感染モデルとしての有用性を評価する必要がある。

F. 研究発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

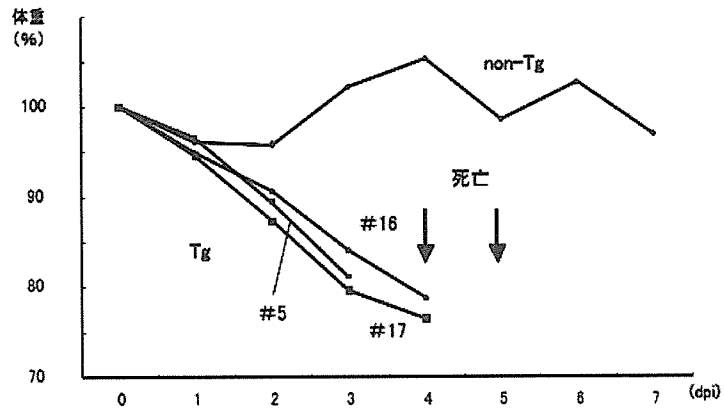


図1: SARS-CoV感染hACE2発現Tgマウスの体重減少

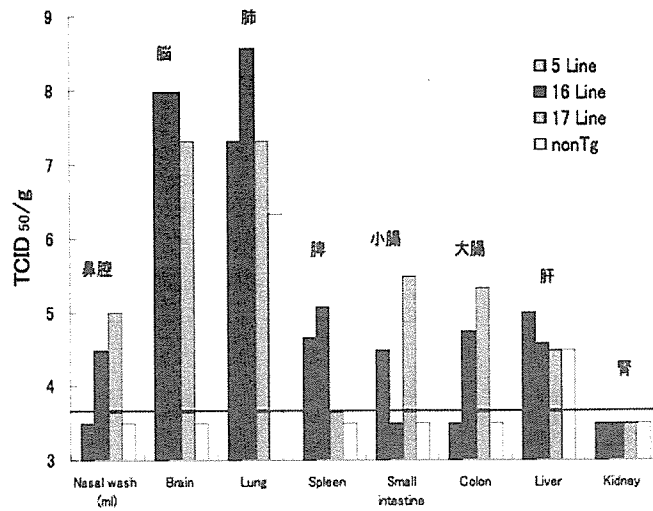


図2: SARS-CoV感染hACE2発現Tgマウス各種臓器でのウイルス増殖(感染後3日)

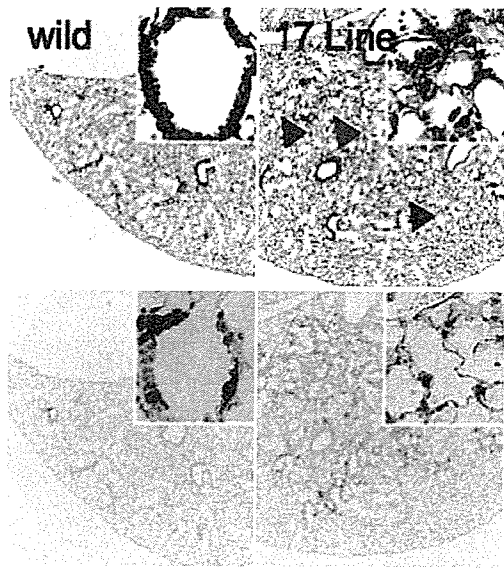


図3: 経鼻接種後3日目の肺病変とウイルス抗原の局在

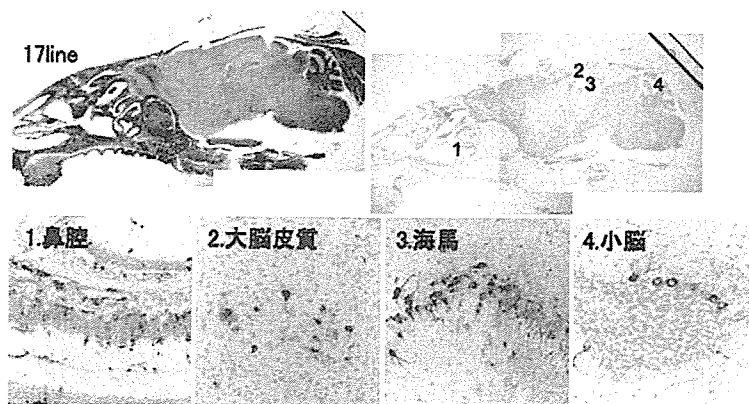


図4: 経鼻接種後3日目の鼻腔および脳におけるウイルス抗原の局在

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	ページ	出版年
Fuxun Yu, Mai Quynh Le, Shingo Inoue, Futoshi Hasebe, Maria del Carmen Parquet, Shigeru Morikawa, and Kouichi Morita	Recombinant Truncated Nucleocapsid Protein as Antigen in a Novel Immunoglobulin M Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection.	Clinical and Vaccine Immunology.	14	146-149	2007
Mizutani T, Fukushi S, Kenri T, Sasaki Y, Ishii K, Endoh D, Zamoto A, Saijo M, Kurane I, Morikawa S.	Enhancement of cytotoxicity against Vero E6 cells persistently infected with SARS-CoV by Mycoplasma fermentans.	Arch Virol.			in press
Mizutani T, Endoh D, Okamoto M, Shirato K, Shimizu H, Arita M, Fukushi S, Saijo M, Sakai K, Limn CK, Ito M, Nerome R, Takasaki T, Ishii K, Suzuki T, Kurane I, Morikawa S, and Nishimura H.	Rapid genome sequencing of RNA viruses.	Emerg. Infect. Dis.	13(2)	322-4	2007
Okada M, Okuno Y, Hashimoto S, Kita Y, Kanamaru N, Nishida Y, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Fukamizu R, Namie Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R, Kase T, Takemoto Y, Yoshida S, Peiris JS, Chen PJ, Yamamoto N, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M.	Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models.	Vaccine.			in press
Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Yokoyama M, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Morikawa S, Sata T.	Participation of both host and virus factors in induction of severe acute respiratory syndrome in F344 rats infected with SARS coronavirus.	J Virol.	81(4)	1848-57	2006
Fukushi S, Mizutani T, Saijo M, Kurane I, Taguchi F, Tashiro M, Morikawa S.	Evaluation of a novel vesicular stomatitis virus pseudotype-based assay for detection of neutralizing antibody responses to SARS-CoV.	J Med Virol.	78 (12)	1509-12	2006

Ishii K, Hasegawa H, Nagata N, Mizutani T, Morikawa S, Tashiro M, Suzuki T, Taguchi F, Takemori T, Miyamura T, Tsunetsugu-Yokota Y.	Highly attenuated vaccinia virus DIs as a potential SARS vaccine.	Adv Exp Med Biol.	581	593-6	2006
Okada M, Takemoto Y, Okuno Y, Hashimoto S, Fukunaga Y, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Takai H, Okada C, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Izumiya M, Yoshida S, Matsumoto M, Kase T, Peiris JS, DeMello DE, Chen PJ, Yamamoto N, Yoshinaka Y, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M.	Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS coronavirus using mouse and SCID-PBL/hu mouse models.	Adv Exp Med Biol.	581	561-6	2006
Zamoto A, Taguchi F, Fukushi S, Morikawa S, Yamada YK.	Identification of ferret ACE2 and its receptor function for SARS-coronavirus.	Adv Exp Med Biol.	581	519-22	2006
Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Asahi-Ozaki Y, Sato Y, Harashima A, Morikawa S, Saijo M, Itamura S, Saito T, Odagiri T, Tashiro M, Ami Y, Sata T.	Pathological and virological analyses of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infections in experimental animals.	Adv Exp Med Biol.	581	515-8	2006
Fukushi S, Mizutani T, Saijo M, Matsuyama S, Taguchi F, Kurane I, Morikawa S.	Pseudotyped vesicular stomatitis virus for functional analysis of SARS coronavirus spike protein. Adv Exp Med Biol.	Adv Exp Med Biol.	581	293-6	2006
Matsuyama S, Ujike M, Ishii K, Fukushi S, Morikawa S, Tashiro M, Taguchi F.	Enhancement of SARS-CoV infection by proteases.	Adv Exp Med Biol.	581	253-8	2006
Mizutani T, Fukushi S, Ishii K, Sasaki Y, Kenri T, Saijo M, Kanaji Y, Shirota K, Kurane I, Morikawa S.	Mechanisms of establishment of persistent SARS-CoV- infected cells.	Biochem Biophys Res Commun.	347(1)	261-5	2006

Ishii K, Hasegawa H, Nagata N, Mizutani T, Morikawa S, Suzuki T, Taguchi F, Tashiro M, Takemori T, Miyamura T, Tsunetsugu-Yokota Y.	Induction of protective immunity against severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS- CoV) infection using highly attenuated recombinant vaccinia virus DIs.	Virology	351(2)	368-80	2006
Mizutani T, Fukushi S, Iizuka D, Inanami O, Kuwabara M, Takashima H, Yanagawa H, Saijo M, Kurane I, Morikawa S.	Inhibition of cell proliferation by SARS-CoV infection in Vero E6 cells.	FEMS Immunol Med Microbiol.	46 (2)	236-43	2006
Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Morikawa S.	Regulation of p90RSK phosphorylation by SARS-CoV infection in Vero E6 cells.	FEBS Lett.	580 (5) 1417-24	2006	
Ichinohe T, Ito S, Kawaguchi A, Tamura S, Takahashi H, Sawa H, Moriyama M, Chiba J, Kurata T, Sata T, and Hasegawa H.	Protection against influenza virus infection by intranasal vaccine with Surfclam Powder as a mucosal adjuvant.	J Med Virol.	78	954-963	2006
Asahi-Ozaki Y., Itamura S., Ichinohe T., Strong P., Tamura S., Takahashi H., Sawa H., Moriyama M., Tashiro M., Sata T., Kurata T., Hasegawa H.	Intranasal administration of adjuvant-combined recombinant influenza virus HA vaccine protects mice from the lethal H5N1 virus infection.	Microbes and Infection	8(12-13)	2706-14.	2006