岩獣会報（Iwate Vet.），Vol. 47（№ 1），3 － 7（2021）．

総　説

新型コロナウイルスの家畜への感染の可能性

大場真己，水谷哲也

はじめに

新型コロナウイルスの感染拡大はとどまるところを知りません．2020 年の 2 月頃には春になれば終息するのではないかと考えられていましたが，日本では 4 月に第 1 波，8 月に第 2 波を迎えました．そして，多くの人の予想通りに冬季にさしかかる 11 月に第 3 波が日本を襲いました．本稿を執筆している時点で世界の感染者数が 1 億人を突破してしまいました．新型コロナウイルスが日本に上陸してから約 1 年が経とうとしています．2020 年末にイギリスや南アフリカ共和国で発生した変異株が日本にも侵入し，これから感染拡大することが予測されます．この時期に新型コロナウイルスとは何ものなのかを振り返り，頭の中を整理していただきたいと思い筆を執りました．また，本稿では畜産界が新型コロナウイルス感染症と決して無縁ではないことをお伝えしていきます．

未知のウイルスはいくつ存在している？

2002 年に SARS，2012 年に MERS，そして 2019 年に COVID-19 が出現し，多くの犠牲者を出しています．これらのコロナウイルスが出現する期間はどんどん短縮されているように思えます．COVID-19 が終息してもすぐに次のコロナウイルス感染症が出現してくるかもしれません．いったいこの世にはどれくらいのウイルスがヒトに感染しようと動物の中で息を潜めているのでしょうか．動物からヒトに感染する可能性のあるウイルスはどれくらいの数が存在しているのかを確認してみましょう．まず，Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services（IPBES：生物多様性及び生態系サービスに関する政府間科学政策プラットフォーム）が 2020 年に発表したところによれば，哺乳類や鳥類が保有している未知のウイルスは 170 万種にのぼるようです（https://phys.org/news/2020-10-covid-onethere-animal-viruses-zoonotic.html）．未知のウイルスなのになぜ数がわかるのか，という指摘はここではやめておきます．そのうち，約 85 万種はヒトに感染する可能性があるということです．あまりにも多い数なので却って想像しにくいかもしれませんが，これだけのウイルスが動物の中に潜んでいるのなら，実際に出現している人獣共通のウイルスはほんのわずかの確率でヒトに感染しているように感じます．しかし，この偶然ともいえる動物からヒトへの感染が世界に及ぼす影響はあまりにも大きく，死亡者が出るばかりでなく経済的にも大きな打撃を受けることになります．IPBES のレポートからその影響をご紹介します（図 1）．まず 2014 年の西アフリカにおけるエボラ出血熱のパンデミックによる経済への影響は 530 億ドルと推定されています．2015 年から 2017 年の南アメリカにおけるジカ熱では最大 180 億ドルです．しかし，COVID-19 は桁が違います．最大 16 兆ドルの経済的な被害が出ると考えられています．このように人獣共通ウイルス感染症は経済に直接大きな打撃を与えます．これらの新興感染症の 70% 以上は家畜や野生動物からの感染により起こります．人類は動物と共存している限り，人獣共通感染症の被害を避けられそうにありません．

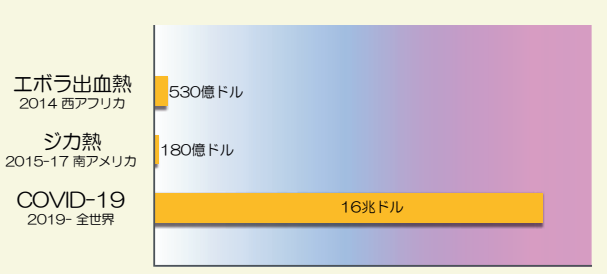

図 1　感染症による経済被害

東京農工大学農学部附属感染症未来疫学研究センター（旧・国際家畜感染症防疫研究教育センター）

COVID-19 から学ぶことは多い

それならば，その被害を少しでも最小限に抑えて次の感染症に備えなければなりません．COVID-19 から私たちがウイルス学・感染症学の観点で学べることを箇条書きにします．

(1) **水際対策はいずれ破られる**：2009 年の新型インフルエンザのときも今回の COVID-19 も完全に国交を封鎖しない限りウイルスは侵入します．国際空港でかなり厳重に SARS-CoV-2 の検査をしてもイギリスなどの変異種が容易に侵入してしまいました．水際対策をする意義は，少しでも侵入を遅らせてその間に対策を立てることです．

(2) **ドラッグリポジショニングは COVID-19 の治療に適していない**：2019 年に突然発生した COVID-19 に対する特効薬は当然のことながら存在していません．しかし，エボラ出血熱のレムデシビル，インフルエンザのアビガンのように他のウイルスに効果があるとされる薬は COVID-19 に対する効果はそれほど高いとはいえませんでした．

(3) **無症状感染者を作るウイルス感染症の終息は難しい**：東京都の発表によると PCR 陽性者の約 20% が無症状の感染者となっていました．無症状感染者であってもウイルスを感染させると考えられていますので，感染拡大に一役かってしまっています．

(4) **ワクチンは緊急に開発できる**：ワクチンは健康なヒトに接種するので副反応については慎重に考えられてきました．今回のファイザー，モデルナ，アストラゼネカのワクチンは 1 年以内に（小規模な）治験を終えて接種に至っています．ウイルスのパニック映画では最後にワクチンが開発されて終幕になるパターンが多いのですが，映画のストーリーが現実になろうとしています．ワクチンは新興ウイルス感染症のゲームチェンジャーになることが証明されつつあります．その一方で，COVID-19 はワクチンを作製しやすいという一面もあります．変異するといってもコロナウイルスは修復酵素を持っているので変異率が低く抑えられていること，猫伝染性腹膜炎ウイルスのように中和抗体が ADE（Antibody Dependent Enhancement: 抗体依存性感染増強）を誘導しないウイルスであること，です．

まだまだ COVID-19 から学ばなければならないことは多いと思います．皆様もぜひ考えてみてください．

終息までのシナリオと注意点

日本でもワクチンの接種が現実味を帯びてきました．そこで COVID-19 の終息までのシナリオを考えてみましょう．政府はワクチンを医療従事者，高齢者の順番で接種していく方針を発表しました．高齢者の致死率は 20% 近いといわれています．まず，高齢者へのワクチン接種を徹底して致死率を下げることが重要になります．全体の致死率が 0.1% まで下げることができればインフルエンザと同じになります．インフルエンザを軽視しているわけではありませんが，私たちはこれまでに毎年インフルエンザの流行を経験してきましたので，市民の心情は落ち着くものと考えられます．高齢者へのワクチン効果が表れるのが 2021 年末あたりと考えると，2022 年はいよいよ終息に向けてポストコロナの活動が盛んになることが予想されます（図 2）．終息させるための重要なポイントは全世界レベルでの感染者をなくすことです．そのためにはワクチンを自国民に普及できない低所得国へもしっかりと接種する体制が必要になります．この問題に GAVI（ワクチンと予防接種のための世界同盟）が COVID-19 ワクチンのための公平な普及のために立ち上げた COVAX ファシリティーという組織が取り組んでいます．もうひとつ重要なことがあります．SARS-CoV-2 を野生動物に感染させないことが終息の鍵になります．現在日本では養豚場の豚に豚熱（豚コレラ）のワクチン接種を徹底しているために発生が落ち着いていますが，野生の猪の中では豚熱ウイルスが蔓延しています．そして，いつも猪から豚への感染の脅威にさらされています．このような関係を SARS-CoV-2 では作らないようにしなければなりません．つまり，伴侶動物，家畜，野生動物への感染は終息を妨げてしまうのです．次の項目では動物への感染について解説していきます．

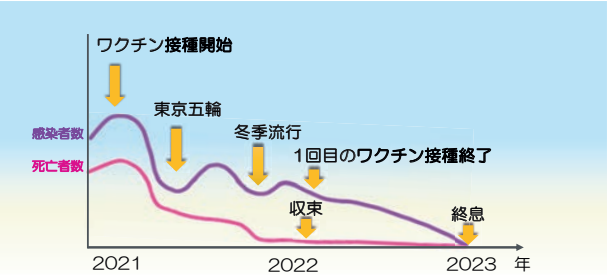

図 2　COVID-19 の終息までのシナリオ

動物への感染が起こっている

人類の約 77 人に 1 人（1 億人）が SARS-CoV-2 に感染しました．ワクチン接種のスピードを上げて感染の拡大を止めなければなりません．SARS-CoV-2 の起源はコウモリといわれています．もしかするとセンザ

ンコウかもしれません．これら感染が不確定な動物と人類を除いて，SARS-CoV-2 が自然感染したことが明らかになっている動物は 7 種類です．猫は感受性が高いので，複数の国から飼い猫の感染例が報告されています．犬はいろいろなものを舐める習性があるので口腔などに SARS-CoV-2 が付着する可能性があります．犬は猫よりも感受性が低いと考えられていますが，国内外で感染例が報告されています．欧米ではミンク農場のミンクが多数感染しました．ミンクは発症後 1 日で死亡するといわれています．昨年，デンマークのミンク農場で SARS-CoV-2 の変異が報告されました．スパイク蛋白質の受容体結合領域（RBD：Receptor binding domain：図 3）の Y453F という変異です．これはスパイク蛋白質の 453 番目のアミノ酸がチロシン（Y）からフェニルアラニン（F）に変異したという意味です．この変異ウイルスがミンクからヒトに感染し話題になりました．12 人から変異ウイルスが検出されましたが，それ以上の拡大は起こりませんでした．なぜこの変異が重要なのでしょうか．Y453F は中和抗体からエスケープする可能性が示されているからです（https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.27.401893v1.full. pdf）．ミンクの体温は 40℃近くあるので蛋白質の立体構造がヒトの場合と若干異なる場合があります．新型コロナウイルスのゲノムを複製するポリメラーゼの立体構造の変化により，複製過程で間違った塩基が取り込まれてしまったのかもしれません．あるいは，ミンクからミンクに感染していく過程でミンクの体内で産生される中和抗体から逃れる能力を獲得した変異ウイルスができあがったのかもしれません．アメリカではミンク農場の近くに棲息する野生のミンクから SARS-CoV-2 が検出されました．上記のように野生動物への蔓延はこのウイルス感染症を終息させるために絶対にくい止めなければなりません．このほかに新型コロナウイルスは動物園の動物に感染した例が報告されています．トラ，ライオン，ユキヒョウ，最近ではゴリラが感染しました．ゴリラには抗体療法が用いられました．動物への自然感染で共通していることは，どの動物もヒト（飼い主，飼育員，動物園の客）から感染させられているということです．また，ミンクを除いて死亡例は報告されていません．

SARS-CoV-2 は家畜に感染する？

最近，SARS-CoV-2 が豚に感染する可能性が論じられています（図 4）．最初にお断りしておきますが，これまで世界的にも豚に感染したという報告はありません．あくまでも研究の上での話です．豚のコロナウイルスといえば豚伝染性胃腸炎ウイルや豚流行性下痢ウイルスが良く知られています．これらのコロナウイルス感染症は主に養豚場の豚で流行しています．一方，2017 年中国広東省で発生した SADS（Swine acute diarrhea syndrome）は，養豚場付近のコウモリから類似ウイルスが検出されていることから，コウモリ由来の豚に感染する新興ウイルス感染症です．このウイルスは 2 万 4 千頭の豚の命を奪っています（https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618817/）．そして 2019 年にも再び出現しています（https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31207129/）．豚にはほかにも豚呼吸器ウイルスや豚血球凝集性脳脊髄炎ウイルスが知られています．このように豚はコロナウイルスと相性が良いのかもしれません．しかし，2020 年の SARS-CoV-2 の豚への投与実験では感染が成立しないことが報告されており，豚は SARS-CoV-2 に非感受性の動物と考えられています．

SARS-CoV-2 の受容体は ACE2 です．すでに SARS-CoV-2 に感受性のあるミンクや猫とヒトとの ACE2 のアミノ酸相同性はそれぞれ 82% と 85% です．豚とヒトの相同性は 81% なので，SARS-CoV-2 が豚に感染する可能性は否定できません．しかし，X 線による構造解析を行うと豚や犬の ACE2 は SARS-CoV-2 の

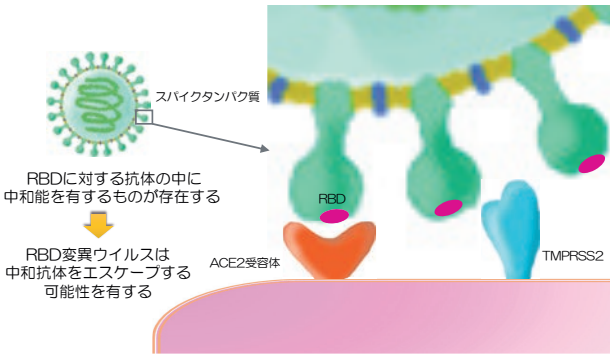

図 3　スパイク蛋白質の受容体への結合

図 4　SARS-CoV-2 は豚に感染する？

スパイク蛋白質と結合しにくいことも明らかになっています（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7375388/）．さらに豚や犬では呼吸器系の細胞における ACE2 の発現量が低いことから，感染が成立しにくいと考えられます．別グループ（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7675292/）の ACE2 の構造解析では豚と犬はやや感受性があることになっているので，単に立体構造からは本当の感受性を明らかにすることはできません．豚精巣由来細胞（ST）や豚腎臓由来細胞（PK-15）に SARS-CoV-2 を感染させると，感染が成立して細胞傷害が現れるという論文が報告されました（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7594707/）．同じ研究グループが豚に感染させたところ感染は成立しませんでした．さらに，豚の呼吸器の器官培養では感染は成立していません（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7685048/）．しかし，牛や羊の器官培養では感染が成立していました．別の研究グループ（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7774549/）は 16 頭の豚に SARS-CoV-2 を口腔鼻感染させたところ，感染 3 日後の鼻洗浄液で 2 頭が PCR 検査陽性，11 日と 13 日目の抗体検査では 2 頭が陽性という結果を報告しています．これらの論文の結果をまとめると，豚の ACE2 受容体は SARS-CoV-2 に感受性はあるが，呼吸器系での ACE2 の発現量が低いために生体への感染は成立しにくいといえます．一方，牛や羊などの反芻動物への感染の可能性は豚よりも高いので今後の研究課題となります．

次の新型コロナウイルスは牛から誕生する

本稿の冒頭で，次のコロナウイルスはすぐに出現するかもしれないと述べました．すでに中国のコウモリの中には次の新興コロナウイルスがヒトに感染するチャンスをうかがっているかもしれません．しかし，ここではコウモリではなく別の動物から新興コロナウイルスが出現してくる可能性を考えてみましょう．豚に感染するコロナウイルスは多いのですが，豚とヒトを行き来するようなコロナウイルスは存在していません．新型コロナウイルスも豚には感染しにくいようです．新型コロナウイルスの感染で注意しなければならない家畜は牛などの反芻動物であると述べました．牛に感染するコロナウイルスは冬季赤痢で有名な牛コロナウイルスです．成牛にも下痢を起こすウイルスとして知られていますが，牛の感染症でもコロナウイルス学の分野でも牛コロナウイルスは地味な存在です．しかし，次の人獣共通感染症を産み出すポテンシャルは，どのコロナウイルスよりも高いかもしれません（図 5）．分子時計（モレキュラークロック）の研究から，ヒトの風邪コロナウイルス OC43 は 1890 年に牛コロナウイルスから分岐してきたことがわかっています（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC544107/）．この頃，世界規模で風邪が流行し 100 万人が亡くなったといわれています．インフルエンザウイルスが原因と考えられていますが確定はされていません．もし，コロナウイルス OC43 が原因ならば 1890 年頃に強毒ウイルスとして出現し，数十年をかけて弱毒化していったと考えられます．ヒトに腸炎を起こすコロナウイルス 4408 も牛コロナウイルスと近縁です．コロナウイルス 4408 を牛に経口投与すると感染が成立することがわかっています（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1676286/）．このウイルスはすでにこの世から消滅している可能性があります．さらに，牛コロナウイルスあるいはその変異ウイルスは，家畜の水牛，羊，山羊，ラマ，アルパカ，ヒトコブラクダから検出されています（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108644/）．野生動物ではシンリンパイソン，ワピチ，シタツンガ，オジロジカ，ニホンジカ，サンバー，ニアラ，エルク，ジャコウウシ，ウォーターバック，キバノロ，セーブルアンテロープ，ヨーロッパバイソン，キリンから検出されています．牛コロナウイルスが多くの動物種に感染できる理由は，このウイルスがシアル酸を受容体として使っているからです．シアル酸は多くの動物種が共通して持っています．次の新興コロナウイルスは牛コロナウイルスの変異株として登場してくるかもしれません．そのときには牛コロナウイルスのワクチンが人類を救うことになるかもしれません．

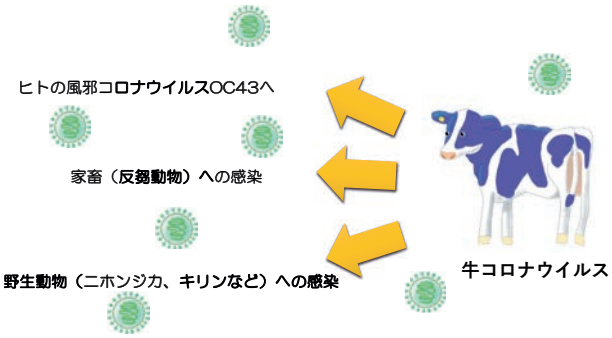

図 5　次の新興ウイルス感染症は牛から出現する？

おわりに

本稿を読んでいただき，家畜も SARS-CoV-2 と無縁でないことをご理解いただけたと思います．もし，

牛農場で新型コロナウイルス感染症が発生したときに，感染牛だけ処分するのか全頭処分するのか，法律では規定されていません．現時点では法の整備は必要ありませんが，自治体はある程度の方針を定めておいた方が良いと思われます．本稿に合わせて『新型コロナウイルス　脅威を制する正しい知識』『新型コロナ超入門　次波を乗り切る正しい知識』（水谷哲也著：東京化学同人）もお読みください．また，アマゾンのkindle（電子書籍）で『知ると楽しいウイルス27のこばなし』（unlimitedでは無料）を出版しました．ウイルスは怖いだけではなく身近な存在でもあることを感じてほしいと思っています．最後に，新型コロナウイルスでお亡くなりになられた方のご冥福をお祈り申し上げます．

文献抄録

Serum Thymidine Kinase 1, Canine-C-Reactive Protein, Haptoglobin, and Vitamin D Concentrations in Dogs with Immune-Mediated Hemolytic Anemia, Thrombocytopenia, and Polyarthropathy

Grobman M, Outi H, Rindt H, Reinero, C

（University of Missouri, USA）
J Vet Intern Med, 31, 1430–1440（2017）

【背景】免疫介在性溶血性貧血（IMHA），血小板減少症（ITP），多発性関節炎（IMPA）の再発は，正常な血液学的および細胞学的パラメーターにもかかわらず引き起こされる．チミジンキナーゼ1（TK1），犬C反応性蛋白（c-CRP），ハプトグロビン（HPT），25-ヒドロキシビタミン-D（25(OH)D）は，現在のモニタリング計画の補助となるかもしれない．【目的】疾患を良好に管理された，もしくは管理が不良な原発性IMHA，ITP，IMPAの犬における，血清中のTK1，c-CRP，HPT，25(OH)Dを比較する．【動物と方法】38頭の飼い犬を供した．前向き記述研究．IMHA，ITP，IMPAと診断された犬の血清においてバイオマーカーを測定した．IMHA，ITP，IMPAにおける疾患コントロールはヘマトクリット値/PCVと網状赤血球数，血小板数，関節液細胞診によりそれぞれ評価した．統計学的解析は，マンホイットニーの順位和検定と受診者動作特性曲線により行った．【結果】TK1，c-CRPは，IMHAの良好管理群では不良管理群と比較し有意に減少したが，HPTでは有意差はみられなかった（$P = 0.047$，$P = 0.028$，$P = 0.37$）．c-CRPはIMPAの良好管理群では不良管理群と比較し有意に低下したが，TK1とHPAには有意差は認められなかった（$P = 0.05$，$P = 0.28$，$P = 0.84$）．IMHAの不良管理群の犬におけるTK1とc-CRPの組合せの感度と特異度はそれぞれ88%と100%であった．IMPA不良管理群でのc-CRPの感度と特異度はそれぞれ13%と100%であった．92%の犬で，疾患管理の状態に関わらずビタミンDは低かった（<100 ng/ml）．
【考察】TK1とc-CRPは，IMHAの疾患管理の活性マーカーとなり得る．C-CRPはIMPAの疾患管理の独立したマーカーとしては推奨できない．自己免疫性疾患での25（OH）D不足は，補給が治療反応の改善や疾患リスクの危険を減少させうるかどうかを判定するためのさらなる研究により有益となりうるかもしれない．

（岩手大学小動物病態診断学研究室）