

表 1 地域と動物種による SARS-CoV-2 発生件数 (2021. 5. 31 現在)

地域	種	ネコ	イヌ	ミンク	カワウソ	フェレット	ライオン	トラ	ピューマ	ユキヒョウ	ゴリラ
アフリカ									1		
アメリカ		67	66	20	1		2	7	2	1	1
アジア		10	15								
ヨーロッパ		24	4	326		1	2	1			
計		101	85	346	1	1	4	8	3	1	1

(文献5)を参考にして作成)

で自然感染が報告されている。特に、動物種はミンク、ネコ、イヌの順で、地域としてはヨーロッパ、アメリカにおいて多く発生が確認されている。症状は動物種によって大きく差が見られる。

1. ミンクの SARS-CoV-2 感染

2020年4月デンマークのミンク農場において、はじめてミンクの SARS-CoV-2 感染が報告された⁶⁾。最初は、SARS-CoV-2 へ感染した農場関係者からミンクへと感染が広がったとされている。その後、オランダ、アメリカ、ギリシャ、スペイン、スウェーデン、ポーランド等、ミンク毛皮産業が盛んな国において発生している。症状は不顕性感染からヒトと同様に重症の呼吸器症状を示し、死亡する等様々で、致死率も地域によって2～30%と差が認められ、高い致死率を示すアウトブレイクもある⁷⁾。

死亡したミンクの病理解剖によると、重症の間質性肺炎が認められ、ウイルス抗原も検出されている。また、鼻腔、口腔、直腸からもウイルスゲノムが検出される⁸⁾。現在のところ、動物における SARS-CoV-2 感染としてはミンクが最も重症化すると考えられている。農場周辺のネコや野生のミンク、げっ歯類等の動物から SARS-CoV-2 遺伝子や抗体が検出され、環境からも遺伝子が検出されている⁹⁾。ミンクから分離された SARS-CoV-2 の遺伝子配列解析により様々なミンク特有の変異が認められている¹⁰⁾。

デンマークのミンクで流行した SARS-CoV-2 には、スパイク蛋白質の H69 および V70 の欠損、453 番目アミノ酸の Y から F への置換 (Y453F)、614 番目の D から G への置換 (D614G)、692 番目の I から V への置換 (I692V)、1229 番目の M から I への置換 (M1229I) の5種類の新しい特徴的な変異が見つかった。そのため、“Cluster 5 variant” と命名された。スパイク蛋白質の453番目アミノ酸 Y は SARS-related virus の中でかなり保存されている領

域で、宿主の受容体であるアンジオテンシン変換酵素 II (Angiotensin converting enzyme 2, ACE2) と結合する455番目のアミノ酸 L とかなり密接している(図1)¹¹⁾。8月から9月にかけてデンマークでは12名の患者、5ヶ所のミンク農場において cluster 5 variant が分離された。COVID-19 回復患者の血清や治療薬として開発された単クローン抗体が Y453F 変異を有する cluster 5 variant に対してウイルス中和活性が低くなっている¹²⁾。ミンク間で選択的に変異した SARS-CoV-2 がヒトへの感染力を増やす事態も懸念されることから、デンマークは国の全てのミンク農場においてミンクの殺処分を決めた。それに次いで、オランダ、スペイン、フランスなどでも SARS-CoV-2 感染ミンクを殺処分した。現在、cluster 5 variant はその変異により感染性に影響を受けた可能性があり、それ以降の発生は報告されていない。

2. ネコおよびイヌの SARS-CoV-2 感染

2020年3月香港およびベルギーで、COVID-19 患者が飼育していたイヌやネコから SARS-CoV-2 のゲノムが検出された¹³⁾。現在、OIE によるとネコは101件、イヌは85件が報告されている(表1)。実際感染した動物の数にすると、もっと増えることになる。ネコはミンクよりは症状が軽く、不顕性感染や軽度の呼吸器症状、下痢等の消化器症状を示す^{14,15)}。ネコの感染実験によると、ネコの鼻腔、口腔、直腸スワブから感染初期から約1週間にかけて大量のウイルスを口腔に排泄する。特に、われわれの研究では少ないウイルスをネコに感染させても大量のウイルスを排泄することが判明している(論文投稿中)。SARS-CoV-2 に対する中和抗体が上昇する時期からはウイルスが排泄されなくなり、ネコでは抗体の出現によりウイルスが排除される。

実験感染ネコでは扁桃、気管、肺において気管支周囲で炎症細胞浸潤やウイルス抗原が認められる

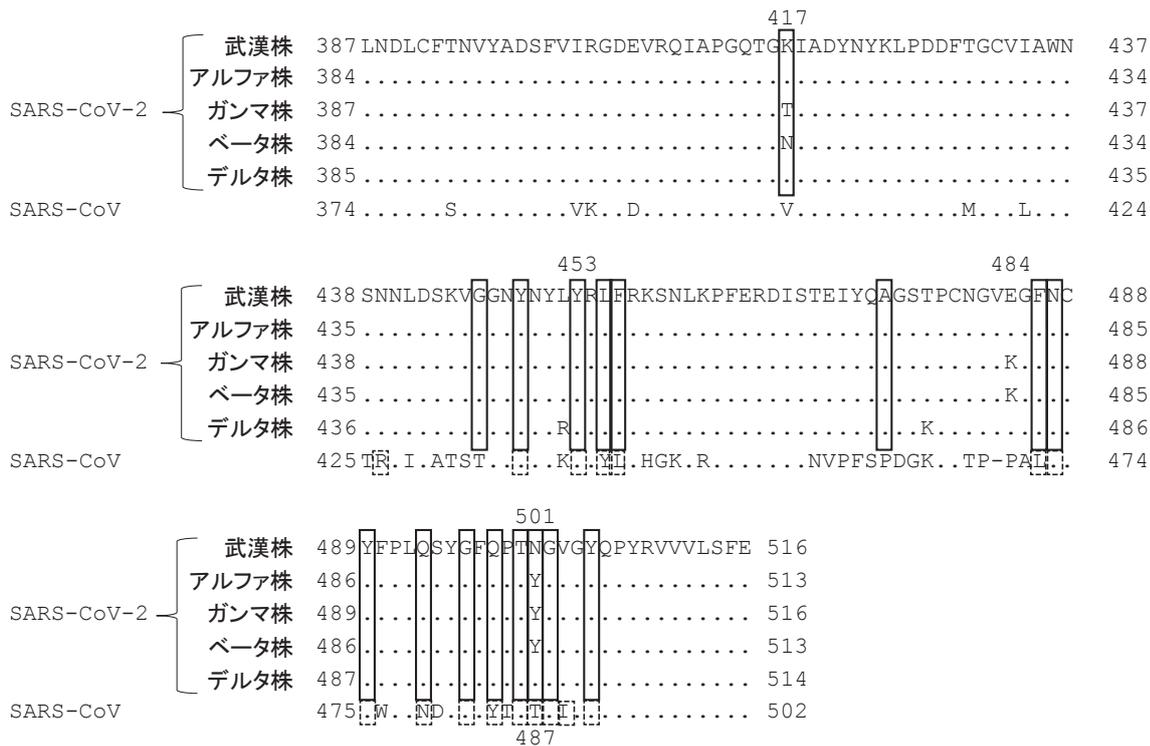


図1 SARS-CoV及びSARS-CoV-2のRBD領域のアミノ酸配列¹¹⁾

保存されているアミノ酸を点で示している。ACE2と近接するSARS-CoVのアミノ酸を破線 (---) で、SARS-CoV-2のアミノ酸を実線 (—) で囲んでいる。
(文献11)を参考にして作成)

が、症状は全く確認されなかった。他のグループの研究ではネコ同士で空気感染することも分かっており、SARS-CoV-2に不顕性感染したネコがSARS-CoV-2の感染源になる可能性も否定できない¹⁵⁾。現在、ネコからヒトへの感染は、幸いなことに、まだ報告されていない。

このような状況下で、ネコのSARS-CoV-2に対する血清学的疫学調査が中国やイタリアなどで実施されており、抗体陽性ネコが確認されている¹⁶⁾。ネコにはアルファコロナウイルスに属するI型およびII型ネココロナウイルスが存在する。II型ネココロナウイルスはネココロナウイルスとイヌコロナウイルス間の組換え変異により発生することが知られている。多くのネコがネココロナウイルスに感染し、ネココロナウイルスに対する抗体を保有している。われわれの研究では、ネココロナウイルスとSARS-CoV-2に対する抗体は中和試験で交差しないが、中和試験以外の様々な検査方法では交差反応を示すことが判明している(論文投稿中)。そのため、ネコのSARS-CoV-2に対する抗体を検出することを目的とした疫学調査にはかなり注意する必要がある。ま

た、ネココロナウイルスの感染が、ネコのSARS-CoV-2感染に与える影響についても解析する必要がある。

ネコと同様に、COVID-19患者が飼育しているイヌからもSARS-CoV-2ゲノムや抗体が検出されている。SARS-CoV-2感染イヌはほぼ無症状で、感染実験によるとウイルスもあまり増殖しないと報告されている。総合的に、ネコはSARS-CoV-2に感受性が高く、イヌは感受性が低いと考えられる。

日本国内においても、COVID-19患者の飼育イヌや飼育ネコがSARS-CoV-2に感染した症例が報告されている¹⁷⁾。COVID-19患者が入院のため世話のできなくなったペットを一時的に預かっている保険会社(アニコム損害保険会社)が飼育前にイヌ・ネコの口腔拭い液を採取し、検査を実施した結果、数頭のペットでSARS-CoV-2遺伝子陽性となり、われわれ国立感染症研究所獣医科学部で確定診断した。

イヌはSARS-CoV-2があまり体内で増殖しないと報告されており、飼い主からのSARS-CoV-2遺伝子が単純に付着していただいだけのウイルスが検出され、陽性として判定される可能性を危惧して、イヌの場

合は2日間連続で遺伝子検査陽性となった場合にのみ、われわれは感染と診断している。これら遺伝子検査陽性のイヌでは、既存の報告と同様に臨床症状は認められなかった。また、最初の遺伝子検査陽性判定日から14日以上経過した後に血清を回収し、SARS-CoV-2に対する中和試験を実施した結果、中和抗体も陽性であり、抗体診断においてもSARS-CoV-2に感染していたことが確認されている。

ネコはSARS-CoV-2が効率よく感染し、体内で増殖するため、1回でも遺伝子検査陽性になった場合、陽性と判定している。遺伝子陽性となったネコは、感染後にしばらくたった後に回収した血清を用いた中和抗体試験においても陽性を示し、遺伝子並びに抗体レベルでSARS-CoV-2陽性と診断された。

われわれの知る限り、国内では現在ネコ計6頭が遺伝子陽性、そのうち5頭が中和抗体陽転、イヌは計10頭が遺伝子陽性、そのうち5頭が中和抗体陽転を示し、SARS-CoV-2感染が確認されている。多くのネコは無症状であったが、1頭は飼い主からの報告により、同時期に呼吸器症状が確認されている。その症状の詳細に関しては不明である。ネコやイヌにおけるSARS-CoV-2感染による臨床症状に関しては、今後より詳細な解析が必要である。

3. その他の動物における SARS-CoV-2 感染症例

上記で述べた動物以外にも動物園で飼育されているトラ、ライオン、ピューマ、ユキヒョウ、ゴリラでSARS-CoV-2の感染が報告されている。特にネコ科動物において発生が多く認められることから、ネコを含むネコ科動物はSARS-CoV-2に高い感受性を示すことが確認された。

最近、インドの動物園で飼育されていたSARS-CoV-2遺伝子検査陽性ライオンが死亡した例が報告された。しかし、現在報告されているほとんどのネコ科動物は軽度の呼吸器症状や食欲不振を示すが、大半が回復している。感染経路としては、動物間感染というよりは、SARS-CoV-2に感染した動物園関係者から動物への感染が広がったと考えられている(図2)^{17,18)}。

II. SARS-CoV-2 実験動物モデル

現在、様々な動物種においてSARS-CoV-2の感染実験が行われ、新しい結果が数多く報告されている。結論からすると、霊長類、マウスやハムスター等のげっ歯類、ネコ、フェレットが高感受性、イヌ、タヌキ、ウサギが中感受性、ブタ、ニワトリなどが低

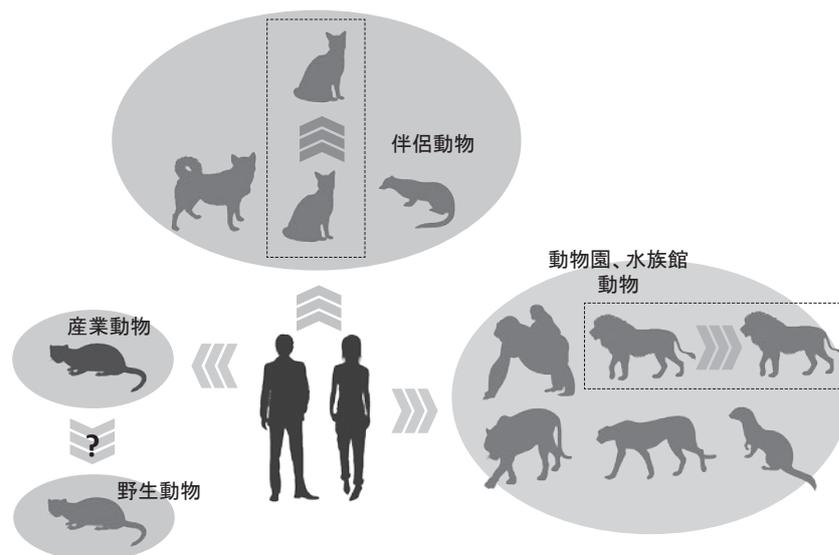


図2 SARS-CoV-2感染報告動物及び経路

現在まで自然感染として報告されている動物をまとめている。イヌ、ネコ、フェレット(伴侶動物)、ゴリラ、ライオン、トラ、ピューマ、カワウソ(動物園、または、水族館)、ミンク(産業動物)が飼い主や飼育を担当しているヒトから感染している。また、ネコ、ライオン、ミンク(未確定)においては動物同士での感染も確認されている。

(文献17, 18)を参考にして作成)

感受性を示している(表2)¹⁹⁾。カニクイザルやアカゲザル等の霊長類はヒトと最も近縁であるため、最適な実験動物モデルと考えられている。SARS-CoV-2 感染により、上部・下部呼吸器においてウイルスが良く増殖する。病状はヒトほど重症化せず、軽度や中程度の症状を示す。ハムスターは SARS-CoV-2 感染により、体重減少が認められ、重度の間質性肺炎が起り、最もヒトに近い病変が確認されている。しかし、急性期を過ぎると回復するため致死性ではないが、取り扱いが比較的容易であることから感染経路の比較や変異株の比較、ワクチンや治療薬関連の実験で優れた動物モデルとして利用されている。また、一般的な動物モデルとして汎用されているマウスは通常感受性を示さないが、最近年齢感受性が確認され、高齢マウスでは体重減少等の症状が認められている。しかし、これら実験にはマウスに馴化した SARS-CoV-2 やベータあるいはガンマ変異株等の特殊な株が使用されており、研究の目的に合わせて実験動物を選択する必要がある。

われわれのグループはヒトの ACE2 を発現させたトランスジェニックマウス (Tg マウス) を作製し、SARS-CoV 感染により致死性のモデルになることを報告している。また、SARS-CoV と SARS-CoV-2 は同じ ACE2 を受容体とするため、Tg マウスに SARS-CoV-2 の感染実験を行い、致死的なモデルになることを示した。しかし、このマウスにおける病原性は肺組織だけではなく、脳組織でウイルスが増殖すること

による致死と考えられている。そのため、COVID-19 の病態のモデルというよりは、ワクチンや治療法の開発のためのツールとして用いられている。また、フェレットはインフルエンザウイルス等呼吸器ウイルスの実験動物モデルとして用いられており、SARS-CoV-2 の感染に感受性を示すが、症状が認められず、ウイルスの増殖が上部気道に限局されるなど、ヒトの病態モデルとしては限界があると考えられている。ハムスター、フェレットにおいては飛沫感染が証明されており、感染経路の研究等には優れた動物モデルと考えられている。しかし、多くの動物実験においては高濃度のウイルスを接種しているため、ウイルスの感受性確認や病原性確認はできるが、自然感染モデルにはならないと考えている。

われわれはこの高いウイルス量接種による感染実験の問題を解決するために、ネコに接種ウイルス量を変えて感染実験を行った。その結果、ネコは少量のウイルスを接種しても上部気道でウイルスが大量に増殖することが証明された。さらに、一部のネコでは直腸から持続的にウイルスが分離された。ネコは SARS-CoV-2 感染により顕著な症状はあまり示さないが、軽度の肺炎は認められ、自然感染を反映していると言える。そのため、ワクチン、治療薬、予防薬の評価には適していると考えている。さらにネコではネココロナウイルス感染による抗体依存感染増強 (ADE) 現象の評価系が確立されており、SARS-CoV-2 感染で危惧されている ADE に関してもネコ

表2 SARS-CoV-2 感染実験動物モデル

動物	臨床症状	ウイルス遺伝子検出	肺の組織学的所見	特異的抗体反応	接触による他の動物への伝播
コモンマーモセット カニクイザル	発熱 体重減少	鼻腔	間質性肺炎 (アカゲザルでより重症)	有 (カニクイザルのみ)	未確認
アカゲザル	発熱、食欲低下、 活動性低下、体重減少、 脱水、頻呼吸	鼻腔、口腔、直腸、肺、 リンパ節、消化器	重度の間質性肺炎	有	未確認
サバンナモンキー	発熱、食欲低下、肺炎、 凝固障害	鼻腔、直腸、肺洗浄液、肺	多発性慢性 間質性肺炎	有	有
エジプトルーセット オオコウモリ	無	口腔、肺、リンパ節、心、 皮膚、十二指腸、副腎		有	有
イス	無	直腸(接種後2日目のみ)		有	
タヌキ	無	鼻腔、咽頭	無	有	無
ネコ	無症状～軽度	鼻腔、扁桃、気管、肺、小腸	重度の肺病変	有	有
ウサギ	無	鼻腔、喉、糞	軽～中度の炎症細胞浸潤	有	未確認
フェレット	発熱、活動性低下、 間欠的な咳	鼻腔、唾液、尿、糞、 まれに肺、腎、腸	急性気管支炎、軽度の 多発性気管支肺炎、 重度の肺病変	有	有
ハムスター	体重減少	鼻腔、咽頭、気管、 その他臓器	重度の肺病変	有	有

(文献19)を転載、一部改変)

を実験動物モデルとして使用することは利点があると考えている。様々な動物モデルが存在しているが、全ての目的に合致する完璧な動物モデルは存在していない。目的や環境に合う動物モデルを選ぶことが重要である。

Ⅲ. SARS-CoV-2 S 蛋白と ACE2 の結合

SARS-CoV や SARS-CoV-2 はヒトの ACE2 (hACE2) を受容体として利用し、感染することが知られている。SARS-CoV や SARS-CoV-2 のスパイク蛋白質 (S 蛋白質) は S1 および S2 からなり、S1 は宿主の受容体との結合、S2 はウイルスと宿主細胞との融合に関与している。特に、ACE2 と結合する S1 のレセプター結合領域 (receptor-binding domain; RBD) は、SARS-CoV と SARS-CoV-2 の間で 73 ~ 76% の相同性を示す²⁰⁾。SARS-CoV の RBD のアミノ酸の中で 16 個のアミノ酸が ACE2 と作用すると知られている (図 1)¹¹⁾。その一部のアミノ酸が SARS-CoV-2 で置換され、SARS-CoV-2 の Gln 493, Asn 501, Leu 455, Phe 486, Ser 494 は SARS-CoV よりコウモリやヒトの ACE2 と強い結合力を示すと報告された。また、2002 年にヒトから分離された SARS-CoV の RBD の 487 番アミノ酸は Thr, 2003 年にヒトから分離された SARS-CoV RBD の 487 番アミノ酸は Ser であったが、Thr の方が構造的に安定し、ヒトの ACE2 との結合力が高かった^{21,22)}。実際、2003 年ウイルスが分離された症例ではヒト-ヒト感染は発生しなかった。SARS-CoV-2 の Asn 501 は SARS-CoV の Thr 487 よりヒトの ACE2 とさらに高い親和性を示し、ヒトに広がりやすくなったと推測される。この 501 番目のアミノ酸は、現在 SARS-CoV-2 のアルファ (イギリス型)、ベータ (南アフリカ型)、ガンマ (ブラジル型) 変異体ではさらに変異 (Asn → Tyr) しており、病原性への関連が示唆されている。

一方、SARS-CoV-2 の S 蛋白と結合に関与するヒトの ACE2 のアミノ酸配列との相同性比較により、SARS-CoV-2 の各種動物の感受性が推測できる²³⁾。チンパンジーやサル等の霊長類が 94.9 ~ 99% の最も高い相同性を示している。ネコは 85% であり、霊長類以外の動物においては最も高い。そのため、hACE2 と相同性が高い動物は高い感受性を示すと言えるが、ACE2 との結合性だけで感染力が決定され

るわけではない。イヌはフェレットより hACE2 との相同性が高いが、SARS-CoV-2 に対する感受性はむしろフェレットより低いとされる。また、SARS-related virus が分離されたコウモリよりブタの ACE2 の相同性が高いが、ブタは低感受性を示す。ブタや鳥類は体温 (39-42℃) が高く、ウイルスが増殖するに当たって適さないことがその理由の一つとして考えられている。このように動物の体温等の生理的な側面も、ウイルスの宿主域に影響している可能性がある。

Ⅳ. 動物における SARS-CoV-2 検査

SARS-CoV-2 がコウモリから中間宿主を経由し、ヒトに感染するようになった可能性、ネコ科動物は SARS-CoV に高い感受性を示すことを考え、国立感染症研究所獣医学部では COVID-19 発生当初から、動物の SARS-CoV-2 感染に備えて、対応法や診断法等の体制を確立してきた。基本的にペットや動物は COVID-19 患者から SARS-CoV-2 に感染している。そのため、SARS-CoV-2 感染が確認されたヒトは、ヒトは勿論、ペットや動物との接触も避けるべきである。また、ペットの重症例やペットからヒトへの感染は確認されていないため、SARS-CoV-2 陽性動物へは冷静に対応することが重要である。動物病院や関連施設、検査機関と連携することでペットの SARS-CoV-2 感染状況を早く把握するように努めている。

以下に、われわれの動物 SARS-CoV-2 診断法について紹介する。紹介する方法はイヌ、ネコおよびマウスで有効であることが確認されているが、他の動物種においては実証されておらず注意が必要である。遺伝子検出法および抗体検出法は国立感染症研究所の病原体検出マニュアルに従って実施している。ホームページよりダウンロードが可能である²⁴⁾。

1. 遺伝子検出法

遺伝子検出の解釈で重要な点は、遺伝子検出がそのまま生きたウイルスを証明するものではないということである。感染する能力がなくなったウイルスからも遺伝子検出されることがある。

・nested RT-PCR : SARS-CoV-2 の特異的プライマーを用いた汎用性の高い検出法である。しかし、感度が高いため、コンタミや非特異的反応等が検出される可能性があり、陽性と判断された場合は増幅産物

の塩基配列の確認が必要である。

・ Real-time RT-PCR : SARS-CoV-2 に対する特異的プライマーおよびプローブを用いるため、特異性が非常に高い。

2. 抗体検出法

・ ウイルス中和試験：抗体検出法の中で、SARS-CoV-2 に対する特異性が最も高い検査法であるが、実際 SARS-CoV-2 を扱うため、BSL3 施設が必要である。SARS-CoV-2 の各種発現蛋白質を用いた ELISA や、ヒト用の抗体検出キットをネコの抗体検出法として検証したが、われわれの調べた限り、中和試験を除いてすべての検査法で SARS-CoV-2 と猫コロナウイルスに対する抗体が交差反応することが分かっている。そのため、ネコにおいては、現在のところ中和試験が唯一の特異的抗体検出法であると考えている。他の動物種においても SARS-CoV-2 に近縁なウイルスに感染している可能性もあり、唯一の診断法と考えられている中和試験ですら、交差反応が存在する可能性も否定できない。それぞれの動物種において抗体診断は慎重に行われるべきである。交差反応がある場合でも、急性期と回復期のペア血清を用いた抗体の上昇などで評価することも可能である。

3. ウイルス分離

SARS-CoV は ACE2 を介して細胞に感染するが、II 型膜貫通型セリンプロテアーゼの一つである transmembrane serine protease II (TMPRSS2) も細胞侵入の際に重要な役割を果たす。国立感染症研究所では SARS-CoV が宿主の TMPRSS2 により切断され、活性化されることを TMPRSS2 を強発現させた Vero E6 細胞 (Vero E6/TMPRSS2) を用いて検証し、報告している^{25, 26)}。SARS-CoV-2 は SARS-CoV と近縁であり、同様の ACE2 を受容体とするため、COVID-19 患者の検体から Vero E6/TMPRSS2 細胞を用いてウイルス分離を実施している²⁷⁾。上述した遺伝子検査で陽性と判定された動物検体に対しても、Vero E6/TMPRSS2 細胞を用いてウイルス分離を実施している。ウイルスが分離されると実際の SARS-CoV-2 を扱うことになるため、BSL3 施設でウイルス分離を実施する必要がある。Vero E6/TMPRSS2 細胞に検体を接種し、2～6 日後、細胞を観察し、細胞変性効果 (cytopathic effect; CPE) が認められた

場合、ウイルス分離陽性と診断している。分離に成功したウイルスはウイルス RNA を抽出し、次世代シーケンス解析により、ゲノム配列まで調べる。遺伝子陽性であっても、中和抗体が存在する場合はウイルスが分離されない症例もある。このような一連の検査・解析により、動物の SARS-CoV-2 の遺伝子型や感染経路が確認できるため、感染状況の把握に役立っている。

おわりに

SARS-CoV-2 はコウモリから直接、あるいは動物を介してヒトへ感染したと考えられている。さらには、ヒトで大流行を引き起こしている中で、動物への感染も危惧されている。これまで人類は、ヒトの健康に注力してきたが、病原体からすればヒトは 1 種の動物種に過ぎない。ヒト以外の多くの動物種が存在し、植物などを含めるとその数は膨大である。微生物は基本的にはそれぞれの種とともに進化してきたが、何かの折に種の壁を越えてヒトへ感染するようになる。今後も、SARS-CoV-2 のような病原体が出現する可能性は高いと考えている。SARS-CoV-2 は呼吸器を介して広がるため、パンデミックを引き起こした。パンデミックを引き起こすほど大問題となっていないが、実際、多くの病原体が動物からヒトへ感染し問題となっている。地球温暖化、移動の高速化、人口集中など、これまでになく新たな動物由来感染症が出現するリスクが高まってきている。ヒトを守るために、環境・動物の健康を守る必要がある。One Health という言葉が多用されているが、環境・動物の健康がヒトの健康に直接結びつく。One Health についてわれわれ人類は真剣に考える必要があるのではないだろうか？また、感染症との戦いに関して、人類は常に最新の英知を集結して克服してきた。その克服の基盤となるのは地道な研究成果の蓄積である。われわれ研究者は、今回の COVID-19 を教訓として学び、さらなる研究成果の蓄積を続けることが、次に発生する感染症の対策へと大きく貢献できるものと信じている。

謝 辞

本内容は、AMED 研究費、環境省研究費、科研費に

より一部サポートされて実施された。また、多くの獣医師によりサンプルを提供していただいた。

文 献

- 1) World Health Organization, WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjw2tCGBhCLARIsABJGmZ6ZRfhSjnYI6vH_xw-U9iSymOh0pPd4HNN2hdTBOmSteLYVqO5h7i0aApJMEALw_wcB (引用2021/06/23)
- 2) Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses(2020). The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* : classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*. 2020. 5: 536-544.
- 3) Corman V.M., Jores J., Meyer B., et al., Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, Kenya, 1992-2013. *Emerging Infectious Diseases*. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2008.140596>.
- 4) Ali Moh Zaki, Sander van Boheemen, Theo M. Bestebroer, et al., Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *The New England Journal of Medicine*. 2012. 367: 1814-1820.
- 5) World Organisation for Animal Health. SARS-CoV-2 in animals – situation report. <https://www.oie.int/en/what-we-offer/emergency-and-resilience/covid-19/> (引用2021/06/22)
- 6) Helle Dugaard Larsen, Jannik Fonager, Frederikke Kristensen Lomholt, et al., Preliminary report of an outbreak of SARS-CoV-2 in mink and mink farmers associated with community spread, Denmark, June to November 2020. *Eurosurveillance*. 2021. 26(5). doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.5.210009.
- 7) Florence Fenollar, Oleg Mediannikov, Max Maurin, et al., Mink, SARS-CoV-2, and the Human-Animal Interface. *Frontiers in Microbiology*. 2021. 12: 663815.
- 8) Rober Jan Molenaar, Sandra Vreman, Renate W. Hakzevan der Honing, et al., Clinical and Pathological Findings in SARS-CoV-2 Disease Outbreaks in Farmed Mink (Neovison vison). *Veterinary Pathology*. 2020. 57(5): 653-657.
- 9) Nadia Oreshkova, Robert Jan Molenaar, Sandra Vreman, et al., SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Emerging Infectious Diseases*.
- 10) European Centre for Disease Prevention and Control. Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink – 12 November 2020. ECDC: Stockholm.
- 11) Lan J., Ge J., Yu J., et al., Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020. 581: 215-230.
- 12) Markus Hoffmann, Lu Zhang, Nadine Krüger, et al., SARS-CoV-2 mutations acquired in mink reduce antibody-mediated neutralization. *Cell Reports*. 2021. 35: 109017.
- 13) Thomas H. C. Sit, Christopher J. Brackman, Sin Ming Ip, et al., Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020. 586: 776-778.
- 14) Jianzhong Shi, Zhiyuan Wen, Gongxun Zhong, et al., Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*. 2020. 368(6494): 1016-1020.
- 15) Peter J. Halfmann, Masato Hatta, Shiho Chiba, et al., Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats. *The New England Journal of Medicine*. 2020. 383: 592-594.
- 16) E. Il. Patterson, G. Elia, A. Grassi, et al., Evidence of exposure to SARS-CoV-2 in cats and dogs from households in Italy. *Nature communications*. 2020. 11: 6231.
- 17) Denise McAloose, Melissa Laverack, Leyi Wang, et al., From People to Panthera : Natural SARS-CoV-2 Infection in Tigers and Lions at the Bronx Zoo. *mBio*. 2020. 11(5): e02220-20.
- 18) ProMED. International Society for Infectious Diseases. <https://promedmail.org/promed-post/?id=20210607.8430529>. (引用2021/08/02)
- 19) Max Maurin, Florence Fenollar, Oleg Mediannikov, et al., Current Status of Putative Animal Sources of SARS-CoV-2 Infection in Humans: Wildlife, Domestic Animals and Pets. *Microorganisms*. 2021, 9: 868 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).
- 20) Wan, Y., Shang, J., Graham, R., et al., Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of Virology*. 2020. 94: e00127-20.
- 21) Li F., Li W., Farzan M., et al., Structure of SARS Coronavirus Spike Receptor-Binding Domain Complexed with Receptor. *Science*. 2005. 309: 1864-1868.
- 22) Wan Y., Shang J., Graham R., et al., Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*. 2020. 94: e00127-20.
- 23) Alison E. Stout, Nicole M. André, Javier A. Jaimes, et al., Coronaviruses in cats and other companion animals: Where does SARS-CoV-2/COVID-19 fit? *Veterinary Microbiology*. 2020. 247: 108777.
- 24) 国立感染症研究所. 新型コロナウイルス感染症 病原体検出マニュアル. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2518-lab/9403-labo-manual.html>. (引用2021/06/23)
- 25) Matsuyama S., Nagata N., Shirato K., et al., Efficient Activation of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein by the Transmembrane Protease TM-PRSS2. *Journal of Virology*. 2010. 84: 12658-12664.
- 26) Iwata-Yoshikawa N., Okamura T., Shimizu Y., et al., TM-PRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *Journal of Virology*. 2019. 93: e01815-18.
- 27) Matsuyama S., Naoa N., Shirato K., et al., Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020. 117: 7001-7003.