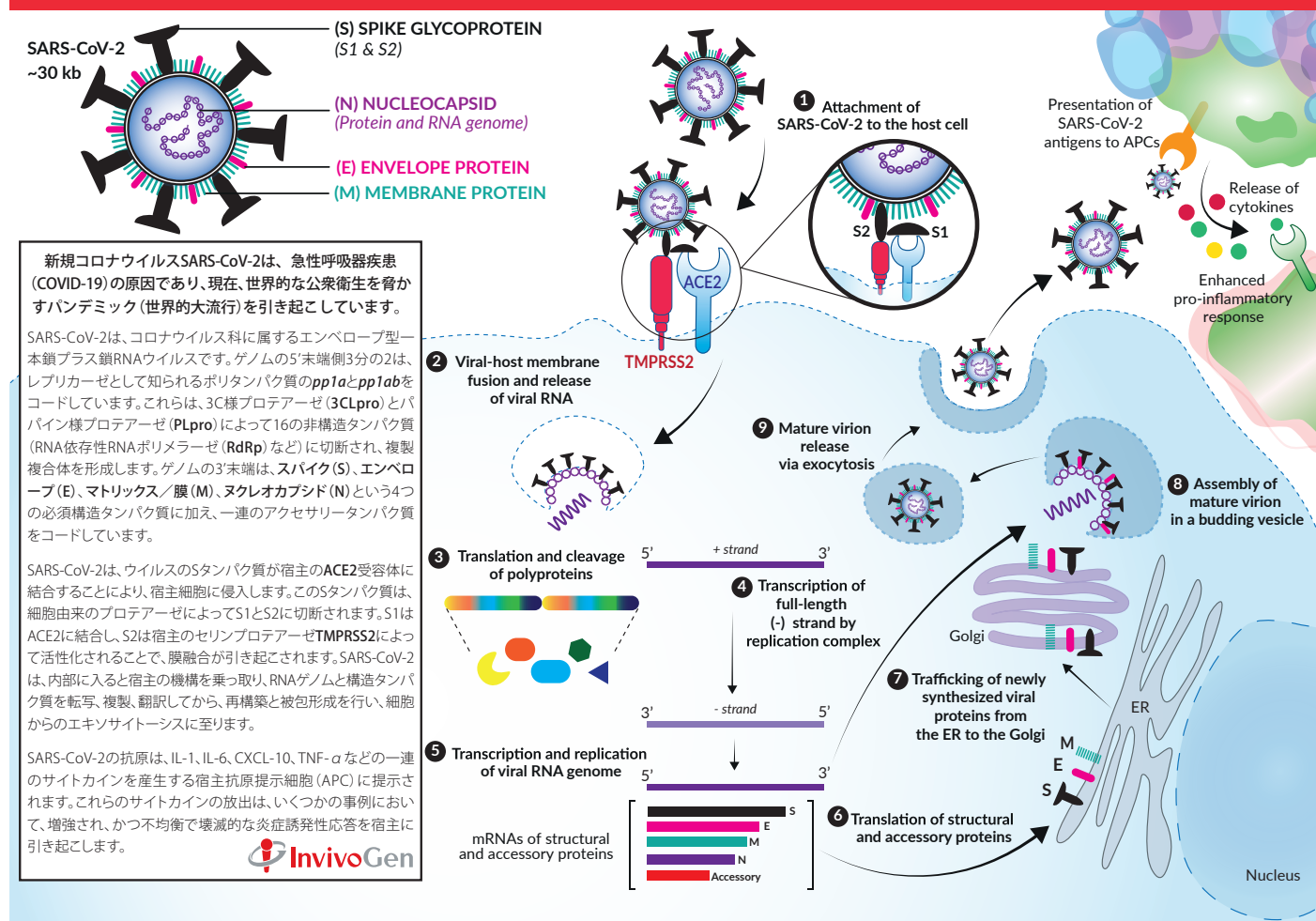


GLOBAL PANDEMIC

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、2019年12月に端を発して世界中に急速に広がり、世界の公衆衛生を脅かすパンデミック (世界的大流行) を引き起こしています。COVID-19の病原体は、新規 β -コロナウイルスである重症急性呼吸器症候群性コロナウイルス2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: SARS-CoV-2) です。COVID-19の陽性件数は世界的に日々指数関数的に増加しており、現在、これに対する効果的な治療法を見つけること、そして、将来の予防策のためにワクチンを開発することがいずれも求められています。

The infection cycle of SARS-CoV-2



WHAT IS SARS-CoV-2?

コロナウイルスは、比較的大きなゲノムサイズを有するエンベロープ型一本鎖プラス鎖RNAウイルスです (約30 kb)。その膜は、糖タンパク質の「スパイク」で装飾されているため、王冠のような外観を呈します[1]。とりわけ、 β -コロナウイルスファミリーには、重症急性呼吸器症候群 (SARS) ウイルス (SARS-CoV)、中東呼吸器症候群 (MERS) ウイルス (MERS-CoV)、及びCOVID-19の病原体であるSARS-CoV-2が含まれます[2, 3]。

SARS-CoV-2ゲノムの5'末端側3分の2は、レプリカーゼと総称される2つのポリタンパク質の *pp1a* と *pp1ab* をコードし

ています。これらのポリタンパク質は、2つの必須ウイルスプロテアーゼ、3C様プロテアーゼ (3CLpro)、及びパイン様プロテアーゼ (PLpro) によって、RNA依存性RNAポリメラーゼ (RdRp) を含む16の非構造タンパク質に切断されます。SARS-CoV-2ゲノムの3'末端側3分の1は、他の β -コロナウイルスと同様、4つの必須構造タンパク質と一連のアクセサリタンパク質をコードしており、これらはすべて、宿主の自然免疫応答に干渉する可能性があります[4, 5]。以下に、そのような構造タンパク質を列挙します[6]。

- **スパイク (S) 糖タンパク質** – このウイルスで最も大きな構造であり、宿主細胞への侵入に不可欠です。

- **小型エンベロープ(E)タンパク質** – 少量のみ存在し、イオンチャンネルとして機能する可能性が最も高いです。ウイルスの複製には必ずしも必要ではないものの、発症機序には不可欠です。
- **膜/マトリックス(M)タンパク質** – ウイルス構造の中で最も多量に存在するタンパク質であり、ウイルス膜の曲率とヌクレオカプシドへの結合に関与しています。
- **ヌクレオカプシド(N)タンパク質** – ウイルスのRNAゲノムに結合し、RNAが「数珠玉」構造に維持されるようにします。

THE SARS-CoV-2 INFECTION CYCLE

アンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) は、肺、動脈、心臓、腎臓、及び腸で発現する細胞受容体です。ACE2はウイルスの(S)タンパク質に結合し、SARS-CoV-2がヒト宿主細胞に侵入する際の受容体となります[7]。より具体的に言うと、Sタンパク質は、細胞外プロテアーゼによってS1とS2の2つのサブユニットに切断されます。S1がACE2に結合する一方で、S2はさらに切断され、宿主表面結合膜貫通プロテアーゼセリン2 (TMPRSS2)によって活性化されます。これらの作用が一緒になって、宿主-ウイルス膜融合が引き起こされます[8]。その後、ウイルスはエンドサイトーシスされ、そのRNAゲノムが宿主細胞の細胞質に放出されます。まず、宿主の翻訳機構が乗っ取られ、ポリタンパク質と必須ウイルスプロテア

ーゼが翻訳されます。ポリタンパク質 (pp1aとpp1ab) は、3CLproとPLproによって16の非構造エフェクタータンパク質に切断され、それらがRNA依存性RNAポリメラーゼとともに複製複合体を形成することが可能になります。そして、全長のマイナス鎖RNA鎖テンプレートの合成が起こります[1, 6]。これは、完全なRNAゲノムを複製し、ウイルスの構造タンパク質とアクセサリータンパク質の翻訳に必要な個々のサブゲノムmRNAテンプレートを生成するために使用されます。次に、新しく合成された構造タンパク質とアクセサリータンパク質がゴルジ装置を介してERから細胞内輸送され、その後、新しいビリオンが出芽ゴルジ小胞に構築されます[6]。最後に、成熟したSARS-CoV-2ビリオンがエキソサイトーシスされ、宿主細胞から周囲環境に放出されて、その感染サイクルが繰り返されます[2]。

GENERAL HOST CONSEQUENCES

SARS-CoV-2抗原は、マクロファージなどの抗原提示細胞 (APC) に存在する組織にも提示され、その結果、APCは、IL-1、IL-4、IL-6、IL-8、MCSF、CXCL-10、TNF- α を含む一連の炎症誘発性サイトカインを産生するようになります[2, 9]。最終的に、これらのサイトカインは、増強され、かつ不均衡で壊滅的な炎症誘発性応答を宿主に引き起こします。

REFERENCES:

1. Liu, C. et al. 2020. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. ACS Central Science 6, 315-331.
2. Guo, Y.R. et al. 2020. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res 7, 11.
3. Yin, Y. & Wunderink, R.G. 2018. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respirology 23, 130-137.
4. Cui, J. et al. 2019. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 17, 181-192.
5. Zhu, N. et al. 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 382, 727-733.
6. Fehr, A.R. & Perlman, S. 2015. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol 1282, 1-23.
7. Zhou, P. et al. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 579, 270-273.
8. Hoffmann, M. et al. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell
9. Li, G. et al. 2020. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol 92, 424-432.

For more information, please visit : www.invivogen.com