



リスク評価とモニタリングリサーチ SARS-CoV-2モデル チャールス・リバーの実験動物ならびにサービス業務の最新情報

Updated May 3, 2021

チャールス・リバーの RMS (Research Models and Services) 部門は、COVID-19 に関する動向と、スタッフ、動物、および顧客に対するそのリスクについて、引き続き注視しています。進行中の評価の一環として、チャールス・リバーは、世界動物保健機関 (OIE: 国際獣疫事務局)、米国疾病予防管理センター (CDC)、および米国獣医学協会 (AVMA) による最新のガイダンスと推奨事項だけでなく、論文審査のある学術専門誌も頻繁にレビューしています。これらの運営機関は、動物が COVID-19 を人間に広めるリスクは低く、人間に COVID-19 を引き起こすウイルスである SARS-CoV-2 について動物を定期的に検査することは、現在推奨していないとの見解を示し続けています。

これらの運営機関のガイダンスや最新の科学文献の裏付けに基づき、チャールス・リバーの RMS 部門は、SARS-CoV-2 感染に対する感受性が高く、SARS-CoV-2 研究を直接サポートする、特定のげっ歯類モデルの SARS-CoV-2 検査を実施しています。これらのモデルには、バリアルーム内のオープントップケージを利用して生産されたゴールデンシリアンハムスターやアイソレーターで飼育された遺伝子組換え hACE2 発現マウスが含まれます。

チャールス・リバーの RMS 部門は、政府の関連機関としてマウス、ラット、モルモット、スナネズミやウサギの SARS-CoV-2 検査を実施しているわけではありません。また最新の文献はこれらの動物種の検査を支持していません。

一般的な研究用マウス系統は、初期のパンデミック分離株による感染の影響を受けにくいのですが、Montagutelli ら (2021) は最近、英国、南アフリカ、ならびにブラジルの変異株 (それぞれ B.1.1.7、B.1.351、および P.1) が、実験的接種を通じて一般的な研究用マウス系統に感染する可能性があることを示しました。このことは実験動物の業界でいくつかの懸念を引き起こしているため、パスツール研究所のマウス遺伝研究所の責任者である Xavier Montagutelli による以下の最近のプレスリリースの内容を確認しておくことが重要です。

「現段階では、感染したマウスから VOC (懸念すべき変異株) が、ナイーブマウスとして知られている SARS-CoV-2 に感染したことがないマウスに、またはヒトに、密接な接触または飛沫核感染によって感染するかどうかはまだ定かではありません。しかし、これらの結果は、VOC が SARS-CoV-2 の宿主範囲を少なくともマウス (実験室内または自然環境において) にまで広げていること、そして他のげっ歯類にも拡大する可能性を示しています」 (パスツール研究所、2021)

現在までのところ、研究用動物施設においては、ヒトからマウスへ、またはマウスからヒトへの自然感染は報告されていません。

一般的に、現代の動物施設は、ヒトから研究用動物モデルへの曝露の可能性を軽減するために、PPE (個人用保護具) を含むバイオセキュリティ手順に基づいて設計ならびに運営されています。さらに、動物飼育室や手術室の高い空気交換率、マイクロアイソレーターによるげっ歯類のケージ収容、HEPA フィルター付きケージ交換台などの通常の作業管理により、ヒトから動物への曝露リスクがトータルで軽減されています。これらの理由から、実験動物への感染の可能性は非常に低いと言えます。

EVERY STEP OF THE WAY

所轄官庁の指導ならびに最新の科学文献の裏付けに基づき、チャールス・リバーでは、SARS-CoV-2の標準的な動物モデルの定期的な検査の実施も推奨もしていません。チャールス・リバーは、AVMA、CDC、およびOIEからの推奨事項に同意し、獣医師は動物の病気については、一般的な原因を検討し、動物に対するSARS-CoV-2の検査を決定する前に適切な臨床判断を行う必要があると表明しています。

ただし、SARS-CoV-2の研究において感染しやすいモデルを使用する場合は、これらのモデルの研究に登録する前に、動物に対する検査を検討する必要があります。

検査方法と課題

PCRによるSARS-CoV-2の検査と、実験動物モデルのスクリーニングのための血清検査は、チャールス・リバーのRADS（微生物モニタリングサービス）のラボを含め、いくつかの検査ラボで実施可能です。

チャールス・リバーは、公開されている全てのSARS-CoV-2配列を検出可能な、幅広く反応するサルベコウイルス亜属PCRアッセイを開発しました。さらに、SARS-CoV-2のスパイクおよびヌクレオカプシド抗原、ならびにヒトエンベコウイルスおよびアルファコロナウイルスのスパイクタンパク質を含む多抗原血清パネルも開発しました。これらのアッセイは、主に実験動物のモデルで懸念が生じた場合の予防ツールとして開発されたものです。これらの検査は、ウイルスや接種ワクチンに反応することで研究を妨げる可能性のあるベースライン抗体を調べるために使用されてきました。現在まで、チャールス・リバーでは、顧客由来サンプルや社内の品質管理検査などにおいて、一般的な実験動物種全てにわたり、SARS-CoV-2核酸または特定のヌクレオカプシド抗体を検出していません。

ルーチンのスクリーニングプログラムの検査方法としてPCRと血清検査を使用することには課題があります。まず、感染が典型的な無症候性であり、感染しやすい動物モデルが免疫によってウイルスを除去する期間が2～3週間あるため、PCRによってウイルスを検出できる期間が短いということです。第二に、実験的に感染させたマウスから同居動物にウイルスが感染することが示されていないため、感染しやすい動物の代表としてのおとり動物（ラットやマウス）が使用済み床敷により感染する可能性は低いということです。したがって、おとり動物のマウスおよびラットのPCRま

たは血清検査は、感染状況の適切な指標とは言えません。これらの課題にもかかわらず、検査を必要とする状況である場合、血清検査による実験動物の直接試験、またはPCRによるEAD（排気ダスト）試験が最良のスクリーニング方法かもしれません。サルベコウイルスの陽性結果が出る可能性は低いものの、non-GLPの研究生物スクリーニングは、コロニーの感染性病原体の検出と予防のための一つのアプローチと言えます。

本件に関してご質問がある場合、またSARS-CoV-2のリスクや動物施設での検査についてのお問い合わせは、チャールス・リバーの TAD@crl にご連絡ください。

文献

Evaluation for SARS-CoV-2 Testing in Animals, CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/animals/animaltesting.html>

Griffen, B.D., et al., North American deer mice are susceptible to SARS-CoV-2, bioRxiv preprint, July 26, 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.07.25.221291>

OIE Technical Factsheet: Infection with SARS-CoV-2 in Animals: https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COV-19/A_Factsheet_SARSCoV-2.pdf

Oude Munnink, B. B, et al., Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans, Science 08 Jan 2021, Vol. 371, Issue 6525, pp. 172-177, DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abe5901>

Montagutelli, X, et al., The B.1.351 and P.1 variants extend SARS-CoV-2 host range to mice, bioRxiv preprint, March 18, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.18.436013>

Institut Pasteur. (2021.03.23) SARS-CoV-2 variants of mice can infect mice: host range extended [Press release]. <https://www.pasteur.fr/en/press-area/press-documents/sars-cov-2-variants-interest-can-infect-mice-host-range-extended>

Rathnasinghe, et al., The N501Y mutation in SARS-CoV-2 spike leads to morbidity in obese and aged mice and is neutralized by convalescent and postvaccination human sera, medRxiv preprint, January 20, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.19.21249592>

Richard, M., et al., SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets, Nature Communications volume 11, Article number: 3496 (2020), <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17367-2>

SARS-CoV-2 research animal diagnostic testing information and recommendations: <https://www.criver.com/products-services/research-models-services/animal-health-surveillance/pcr-infectious-agent-testing/sarbecovirus-sarscov-pcr-assay>

Shi, J., et al., Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and different domestic animals to SARS-coronavirus-2, bioRxiv preprint, March 31, 2020, ; <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015347>

Sia, S.F., et al., Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters, Nature volume 583, pages834–838, (2020), <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>

Sun H-S., et al., A Mouse Model of SARS-CoV-2 Infection and Pathogenesis, Volume 28, Issue 1, 8 July 2020, Pages124-133.e4, <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.020>

Testing Animals for SARS-CoV-2, AVMA: <https://www.avma.org/resources-tools/animal-health-and-welfare/covid-19/testing-animals-sars-cov-2>

