

1. コロナウイルスの基礎

神谷 亘

群馬大学大学院医学系研究科
生体防御学講座

コロナウイルスは多くの動物種に感染し、特に、呼吸器あるいは消化器に感染することで病気を引き起こす。コロナウイルスはニドウイルス目に分類され、ヒトのコロナウイルスは一般的に風邪の原因ウイルスの一つである。しかしながら、コロナウイルスにより重篤な肺炎を示す2002年の重症急性呼吸器症候群と2012年の中東呼吸器症候群が発生した。そして、2019年には新型肺炎が中国を発生源として世界各国に感染拡大した。この新型肺炎はCOVID-19、その病原体はSARS コロナウイルス-2である。

序文：

コロナウイルスは、一般にヒトにおいては風邪の原因ウイルスの一つであったが、今から約20年前の重症急性呼吸器症候群 (SARS) の出現により¹⁻⁴⁾、病原体としてのコロナウイルスに対する我々の認識が大きく変わった。これまでに、我々は、SARS コロナウイルスを含めて、3回のコロナウイルスのアウトブレイクに遭遇している。SARSの発生の後、約10年後の2012年には中東において中東呼吸器症候群 (MERS) コロナウイルスの発生⁵⁾、そして、今現在発生している、いわゆる新型コロナウイルスの発生である。

2019年末に中国・武漢を発生源として出現した新型肺炎^{6,7)}は、2002年度に発生した重症急性呼吸器症候群 (Severe acute respiratory syndrome: SARS) と同じように世界中にその肺炎は拡大している。さらに、すでに、SARSの時の全世界での感染者数を優に超えている。この2019年の新型肺炎の正式名はCOVID-19 (Coronavirus disease-2019) と名付けられ、その原因ウイルスは、SARS

コロナウイルス-2と命名された⁸⁾。今日 (2020/4/28) の段階で、世界で約300万人の感染者が報告されている。各国では都市封鎖も行われ、我が国においても5月6日まで緊急事態宣言下で、このウイルスの拡大の減少を目指して努力が続けられている。

コロナウイルスの分類：

コロナウイルスはウイルス分類学上、ニドウイルス目のコロナウイルス科に分類される (図1参照)。コロナウイルス科は、さらにコロナウイルス亜科とトロウイルス亜科に分けられる。コロナウイルス亜科は、アルファ (α)、ベータ (β)、ガンマ (γ)、デルタ (δ) の4つの属にさらに分類される。ただし、2019年のICTVの分類が改訂されたことに伴い、ニドウイルス目は9個の亜目から構成され、旧来のコロナウイルス科はコルニドウイルス亜目 (*Cornidovirineae*) に分類される。コロナウイルス科は、レトウイルス亜科 (*Letovirinae*) とオルトコロナウイルス亜科 (*Orthocoronavirinae*) に分類され、上記の4つの属がコロナウイルス亜科に分類されることになる。他のウイルスもそうであるが、非常に分類が細くなり筆者も正確に分類を覚えるのに苦労している状況である。

コロナウイルス科の特徴はやはりRNAウイルスの中で最長のウイルスゲノム長 (約26から32 kb) をもつエンベロープウイルスであると言える⁹⁾。コロナウイルスの基本的な遺伝子構造の骨格として、その長い遺伝子内に16個の非構造蛋白質と4個の構造蛋白質をコードしている。構造蛋白質はスパイク、エンベロープ、マトリックス

連絡先

〒371-8511
群馬県前橋市昭和町3-39-22
群馬大学大学院医学系研究科 生体防御学講座
TEL: 027-220-8020
FAX: 027-220-8025
E-mail: wakamita@gunma-u.ac.jp

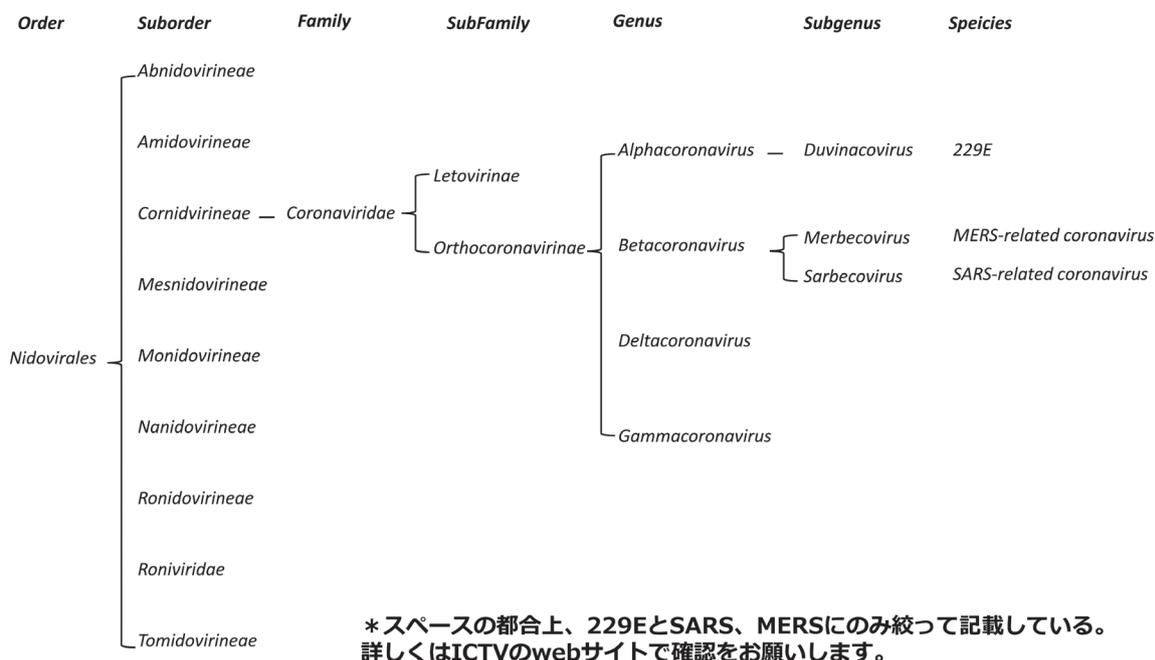


図1 コロナウイルスの分類

とヌクレオカプシドでウイルス粒子が構成され、その直径80から160nmのウイルス粒子内に30kbにもおよぶウイルスゲノムを内包する。

コロナウイルスの遺伝子構造：

コロナウイルスのウイルスゲノム構造は、おおよそ30kbの長鎖のプラス鎖RNAをゲノムとし、その5'末端にはキャッピング構造と3'末端にはポリA構造を持っている(図2参照)。5'末端からおおよそ2/3の領域にはORF1aと1bがコードされている。このORF1aと1bはフレームシフトにより合計16個の非構造蛋白質を産生する¹⁰⁾(図3参照)。ただし、実際には11番目の蛋白質(nsp11)はアミノ酸の数が数個と短く、機能性の蛋白質であるかどうか不明である。ウイルスのメッセンジャーRNAはウイルスゲノムRNAをmRNA-1として、5'末端側が共通の約70塩基から成る配列を持つサブ・ゲノミックmRNAが転写される。これにより、サブ・ゲノミックmRNAは、5'末端から削れていったようなmRNAが転写されることになる。例えば、mRNA-2からS蛋白質が作られるが、このmRNA-2には、S遺伝子以降のORFもあるが、S蛋白質のみが翻訳されることとなる。

また、コロナウイルスのこのサブ・ゲノミックmRNAの合成には、それぞれのORFの上流にあるtranscription regulatory sequence (TRS)が深く関与している¹¹⁻¹³⁾。このサブ・ゲノミックmRNAの合成には、① Leader primed transcription

mechanizeと② Discontinues (-) RNA synthesisの2つの説があり、どちらが正しいかといった明確な結論はまだ出ていないように思えるが、いずれにしてもTRSという数塩基の配列が重要であるのは間違いない。さらに、コロナウイルスではこのTRSの配列により厳密に合成されるサブ・ゲノミックmRNAの量が制御されている。実際にノーザンブロットにより感染細胞内におけるウイルスゲノムとサブ・ゲノミックmRNA量を見てみるとN蛋白質を発現するmRNAが一番多いことがわかる。

一方、ウイルスゲノムのORF1ab後のおおよそ1/3には、S、M、E、Nの遺伝子がコードされており、それぞれのサブ・ゲノミックmRNAが合成される。これらの遺伝子の間には、ウイルスの複製に必須でないアクセサリ遺伝子群がコードされている。現在発生しているSARS-CoV-2にも特有のアクセサリ遺伝子群が存在する。ORF1abは一本の長いポリプロテインとして翻訳され、ウイルス自身が持っているプロテアーゼにより、成熟したnsp蛋白質群となる。ウイルスの複製に必須であり、このことから抗コロナウイルス薬の開発の標的の一つである。非構造蛋白質のうち、nsp3とnsp4とnsp6の相互作用によりDouble Membrane Vesicle (DMV)と呼ばれる特徴的な構造が作られる¹⁴⁻¹⁶⁾。このDMVの中でウイルスゲノムからの転写と複製が行われる¹⁷⁾。このDMVの役割の一つは、細胞内のパターン認識受容体から逃れるのに有利に働いていると考えられている。実際に、我々の研究においても、

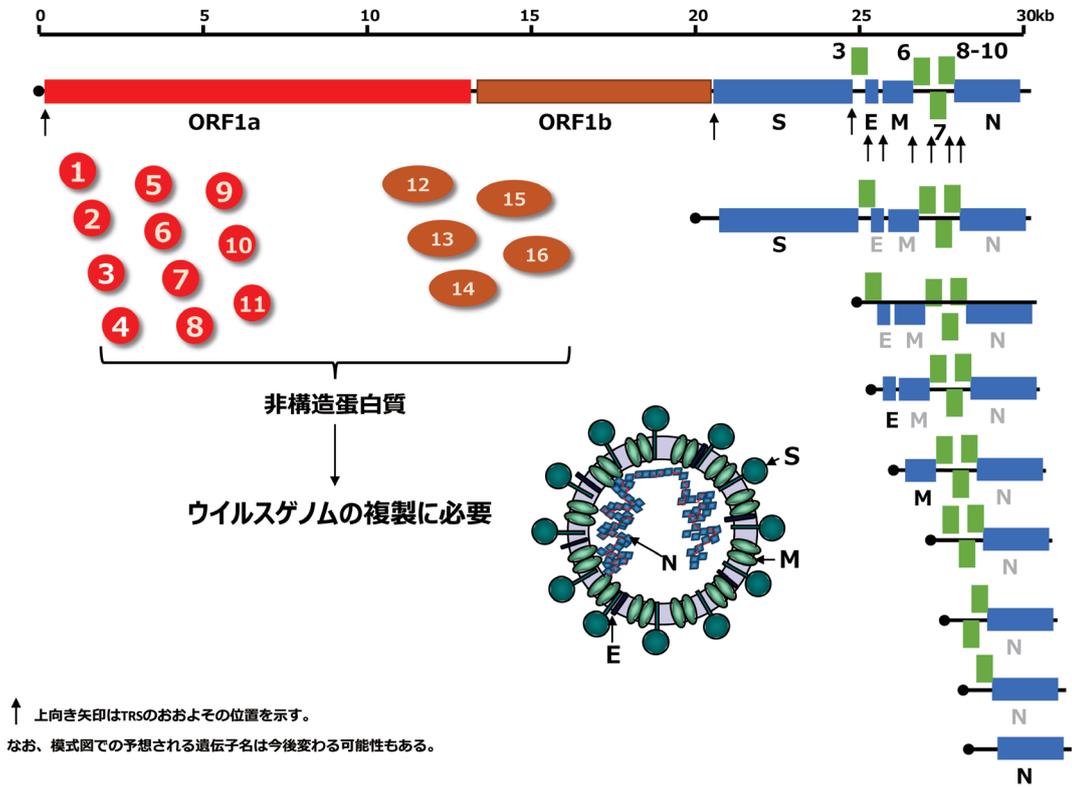


図2 コロナウイルスの遺伝子構造 (下の模式図は SARS コロナウイルス -2 の模式図)

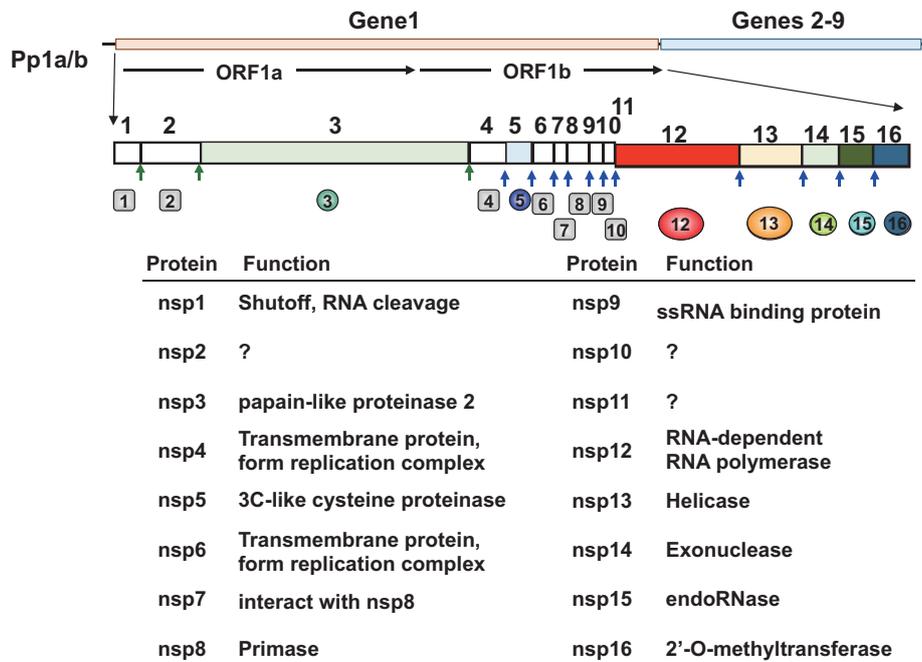


図3 コロナウイルスの非構造蛋白質

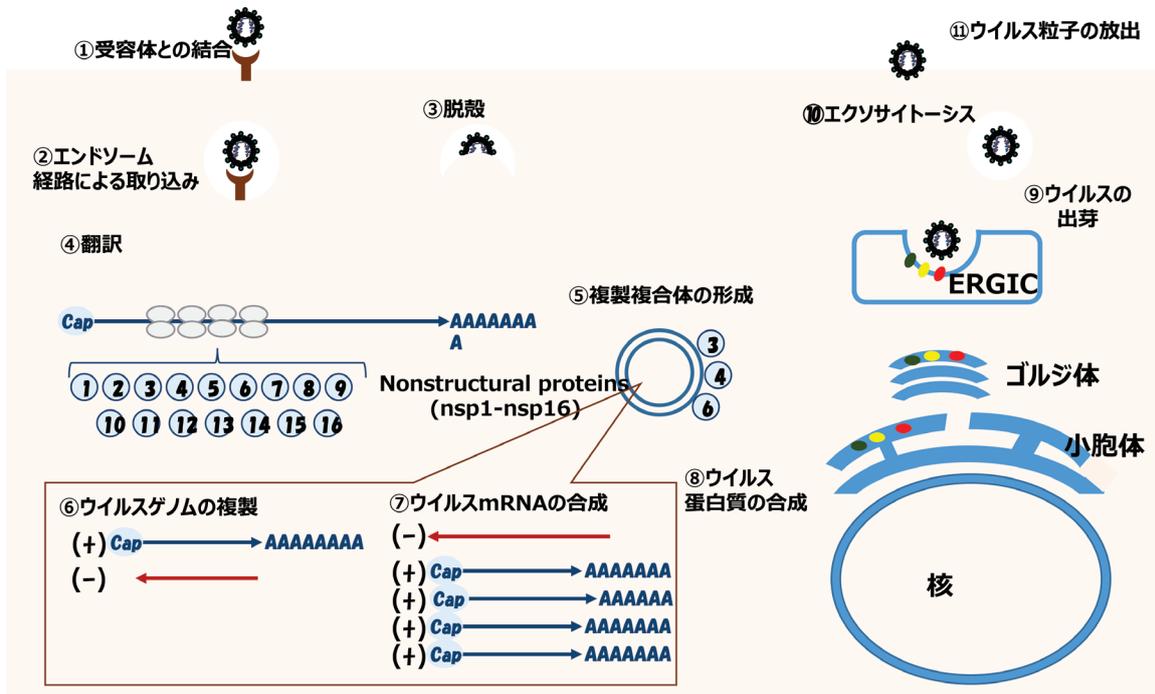


図4 コロナウイルスの生活環

nsp3 と nsp4 の相互作用は DMV の形成に重要であり、これらの蛋白質の相互作用領域に変異を挿入するとウイルス複製が認められなかった。

コロナウイルスの生活環 (図4 参照) :

コロナウイルスは、ウイルス粒子表面にある S 蛋白質が細胞表面上にある受容体と結合し細胞内に侵入する¹⁸⁾。この受容体には ACE2, DPP4, APN といった分子が利用される (図5 参照)。脱殻の後、プラス鎖のウイルスゲノムからまず始めに ORF1a と 1b にコードされている非構造蛋白質が長いポリプロテインとして翻訳される^{9, 10)}。ウイルス由来のプロテアーゼ (nsp3 あるいは nsp5) により、このポリプロテインは切断され成熟した蛋白質となる。例えば、Nsp12 は RNA-dependent RNA polymerase 活性を持つなど、表に示すように、それぞれの機能が知られている。その中でも、nsp14 は endonuclease 活性を持っており、長い間その酵素活性の意義はわからなかったが、近年、この酵素活性が nsp12 の酵素活性機能を補う校正酵素として働くことが明らかとなっている^{19, 20)}。一般的に、RdRp は酵素自体のフィデリティが低くエラーが入りやすいが、コロナウイルスはその遺伝子長が長いので、nsp14 による校正機能でそのエラー頻度を下げていることが考えられる。

また、我々のグループは nsp1 が蛋白質合成を抑制すること、さらに、ウイルスゲノムの 5' 末端の非翻訳領域と特異的に結合することにより、ウイルスの複製を促進して

いることを明らかにしている^{21, 22)}。

表に示すように、非構造蛋白質のそれぞれの機能は解明されつつあるが、それぞれの蛋白質はマルチファンクションであることを疑う余地はないことから、今後、非構造蛋白質のウイルス複製に関わる機能以外の解析が重要になる。これらの解析は、今後の抗ウイルス薬開発にも重要な知見を提供してくれると思われる。

コロナウイルスの粒子形成 :

S, E, M 遺伝子のサブ・ゲノミック mRNA から翻訳された蛋白質は、小胞体からゴルジ体に至る小胞内 (ER-Golgi Intermediate Compartment: ERGIC) で介介し、ウイルス粒子が形成される。つまり、粒子の出芽場所は ERGIC であると考えられている^{23, 24)}。ウイルス粒子内には、ゲノム RNA の取り込みが必要であるが、これには N 蛋白質と M 蛋白質が深く関与している。N 蛋白質は核酸結合蛋白質でありウイルスゲノムと結合し Ribonucleoprotein: RNP を形成する。N 蛋白質は、M 蛋白質の細胞質内ドメインと結合する、さらに、M 蛋白質が S 蛋白質の細胞内ドメインと結合することにより、ERGIC 上で形成されたウイルス粒子内にウイルスゲノムが取り込まれる。ERGIC 内で出芽したウイルス粒子は、エクソサイトーシスにより子孫粒子として細胞外へと放出される。

コロナウイルスの細胞内侵入に関するプロテアーゼ :

コロナウイルスの細胞内侵入は、S 蛋白質が受容体と結

Receptor	CoV	
APN	TGEV	} α -CoV
APN	fCoV	
APN	cCoV	
APN	hCoV-229E	
ACE2	hCoV-NL63	
CECAM1	MHV	} β -CoV
ACE2	SARS-CoV	
ACE2	SARS-CoV-2	
DPP4	MERS-CoV	

注釈：fはfeline, cはcanine, hはhuman

図5 主なコロナウイルスの受容体

合し、エンドサイトーシスにより取り込まれ、細胞内でカテプシンなどのプロテアーゼにより切断を受けることにより膜融合すると考えられている。一方で、膜貫通型セリンプロテアーゼである TMPRSS2 により細胞侵入時に S 蛋白質が開裂を受け膜融合が起こると考えられている。実際に、先ごろ国立感染症研究所での国内初の SARS コロナウイルス -2 の分離には、この TMPRSS2 発現細胞が使われている。この発現細胞を用いた場合では、SARS コロナウイルス -2 が効率よく増殖することが報告されている。なお、コロナウイルスの細胞内侵入に関しては松山らの報告^{25,26)}に詳しく書かれているのでそちらをお勧めする。

β コロナウイルス：

2002 年以降に出現した SARS コロナウイルスを含めて、MERS コロナウイルス、今回の SARS コロナウイルス -2 は、すべて β コロナウイルスに分類される。ヒトに感染し、時として重篤な肺炎を引き起こすこれらの 3 つのウイルスが、どうして偶然に β コロナウイルスに属するのか？どうかは今後検討しなければならない課題であると思われる。SARS コロナウイルスと SARS コロナウイルス -2 は、その遺伝子構造が類似しており、今回の SARS コロナウイルス -2 も ACE2 を受容体として利用することが報告されている²⁷⁻²⁹⁾。一方で、MERS コロナウイルスは ACE2 とは異なり、DPP4 を受容体として利用する³⁰⁾。 β コロナウイルスに属するこれら 3 つのウイルスの基本骨格は同じであるが、アクセサリ遺伝子群が異なることがわかる。SARS コロナウイルスではこれらのアクセサリ遺伝子は、粒子に取り込まれることや、また、自然免疫を抑える

のに働くと考えられている³¹⁻³³⁾。今後、SARS コロナウイルス -2 でもアクセサリ遺伝子に関する機能が解析されていくことが予想される。

コロナウイルスの遺伝子操作系：

コロナウイルスの研究は、ゲノムが巨大であるためにウイルスの遺伝子操作系が開発されたのが 2000 年になってからである。現在、コロナウイルスでよく用いられている遺伝子操作系は、アメリカとスペインのグループから別々の方法として報告されている³⁴⁻³⁶⁾。アメリカのグループの方法は、ウイルスゲノムを 7 つほどの断片に分けそれぞれプラスミドにクローニングし、その後、制限酵素にて遺伝子を切り出し、ライゲーションにより全長の cDNA を作製する。この時、5' 末端に T7 ポリメラーゼのプロモータ配列を付加することで、in vitro で RNA を合成する。合成した RNA を培養細胞に導入することで組換えウイルスを回収できる。

一方、スペインのグループの方法は、細菌人工染色体 (Bacterial Artificial Chromosome: BAC) にウイルス全長の cDNA をクローニングする方法である。この時に 5' 末端にサイトメガロウイルスのプロモータ配列を付加することで、培養細胞に導入した BAC-DNA からウイルス RNA が細胞内で合成され、組換えウイルスを回収することができる。

それぞれの方法に一長一短がある。例えば、アメリカのグループの方法では約 30kb のゲノムを分割してクローニングするため、早くプラスミドを構築することができる。一方で、in vitro でライゲーションにより全長をつなぎ合

わせる過程は、実際に想像以上の難しさがある。一方で、スペインのグループの方法は、長鎖DNAの保持に優れたBACを使用するためその取扱いは簡単であるが、約30kbのウイルスゲノム全長をクローニングするのは想像以上に難しい。ちなみに、筆者は両方の方法を試し、現在はスペインのグループの方法を好んで使用している^{21, 22, 37, 38}。BACの方が一度全長をクローニングしてしまえば、誰でも扱いやすいと思う。今後は、より簡便でより早く30kbをクローニングできる新しい方法を取り入れていく必要があると思われる。もし、コロナウイルスの遺伝子操作系を使用したい研究者の方は連絡をいただければ実験方法を共有することができますので、筆者に連絡いただければと思います。

コロナウイルスの進化：

今回のSARSコロナウイルス-2は突如としてヒトの世界に侵入してきたが、よく知られていることとしては、ヒトコロナウイルスOC43は、元は牛コロナウイルスがヒトの世界に入り込んだものであると考えられている。また、最近の研究ではMERSコロナウイルスはヒトコロナウイルス229E関連ウイルスが由来であるとも報告されている³⁹。このことからコロナウイルスは人獣共通感染症であると考えられる。

さらに、コロナウイルスは同一細胞に重複して感染すると組換え体が発生することも知られており、例えば、ネココロナウイルスではI型ネココロナウイルスとII型のイヌコロナウイルスが重複感染することで、個体内で相同組み換えが起り、ネコに重篤な症状（ネコ伝染性腹膜炎ウイルス：FIPV）を引き起こすII型FIPVが作られることが示唆されている⁴⁰。この相同組み換えが起きる詳しい機序は不明であるが、この相同組み換えにより、ウイルスの進化が加速する可能性は十分にある。

一方、コロナウイルスの中のデルタコロナウイルスは鳥類を自然宿主とするとされていたが、近年になりブタに感染するデルタコロナウイルスが出現していること、また、我々の研究成果では、ブタ流行性下痢ウイルスは実験的にはヒト由来の培養細胞でも増えることが証明されている³⁷、さらに、ネココロナウイルスもヒト由来の細胞で増えることも確認している³⁸。もちろん、*in vitro*の系なので上記のことが起りえても不思議ではないが、このように、今まで固有の種でしか増殖できないと思われていたものが、別の種でも感染性を許容することは明らかである。このことから、今回のSARSコロナウイルス、MERSコロナウイルス、SARSコロナウイルス-2が属するベータコロナウイルス以外でも、今後、ヒトの世界において猛威を振るうコロナウイルスの出現はあり得ると考えられる。

最後に：

2019年に発生したCOVID-19は2002年にSARSよりも世界中に影響を及ぼしているのは疑う余地はない。結果的に、SARS発生以来20年の間に、3回のコロナウイルスによるエピソードあるいはパンデミックと対峙している。幸運にも2012年に発生したMERSコロナウイルスは中東地域での限局的な発生に留まっているが、現在も中東でそのMERSコロナウイルスの発生が続いていることも忘れてはいけないと思う。20年間に3回の発生なので、「もうこれでコロナウイルスの発生は終わりでしょ」とは誰も考えないと思う。コロナウイルスに限らず、今後も新興あるいは再興感染症と呼ばれるウイルス性疾患は発生するであろう。何よりも大事なことは、絶え間ないウイルスの研究、そして決して流行に囚われることなく基礎研究を続けていくことが感染症対策には重要であると考えられる。

私事ですが2019年10月より、群馬大学医学系研究科・生体防御学講座に移動しております、ようやく研究室の整備も終わり、これから本格的にコロナウイルス研究を稼働させる予定です。コロナウイルス研究にご興味のある方はぜひ私までご連絡いただければと思います。-ありがとうございました。-

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

参考文献

- 1) Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguiere AM, Cinatl J, Eickmann M, Escρίου N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Muller S, Rickerts V, Sturmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW.2003. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348:1967-76.
- 2) Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ, Group SW.2003. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348:1953-66.
- 3) Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K, Tellier R, Draker R, Adachi D, Ayers M, Chan AK, Skowronski DM, Salit I, Simor AE, Slutsky AS, Doyle PW, Krajden M, Petric M, Brunham RC, McGeer AJ, National Microbiology Laboratory C, Canadian Severe Acute Respiratory Syndrome Study T.2003. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 348:1995-2005.
- 4) Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, Lam WK, Seto WH, Yam LY, Cheung TM, Wong PC, Lam B, Ip MS, Chan J, Yuen KY, Lai

- KN.2003. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 348:1977-85.
- 5) Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA.2012. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 367:1814-20.
 - 6) Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ.2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579:265-269.
 - 7) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus I, Research T.2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727-733.
 - 8) Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V.2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 5:536-544.
 - 9) Woo PC, Huang Y, Lau SK, Yuen KY.2010. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses* 2:1804-20.
 - 10) Prentice E, McAuliffe J, Lu X, Subbarao K, Denison MR.2004. Identification and characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus replicase proteins. *J Virol* 78:9977-86.
 - 11) Lai MM.1986. Coronavirus leader-RNA-primed transcription: an alternative mechanism to RNA splicing. *Bioessays* 5:257-60.
 - 12) Lai MM, Cavanagh D.1997. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 48:1-100.
 - 13) Sethna PB, Hung SL, Brian DA.1989. Coronavirus subgenomic minus-strand RNAs and the potential for mRNA replicons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:5626-30.
 - 14) Kanjanahaluethai A, Chen Z, Jukneliene D, Baker SC.2007. Membrane topology of murine coronavirus replicase nonstructural protein 3. *Virology* 361:391-401.
 - 15) Oostra M, Hagemeyer MC, van Gent M, Bekker CP, te Lintelo EG, Rottier PJ, de Haan CA.2008. Topology and membrane anchoring of the coronavirus replication complex: not all hydrophobic domains of nsp3 and nsp6 are membrane spanning. *J Virol* 82:12392-405.
 - 16) Ratia K, Pegan S, Takayama J, Sleeman K, Coughlin M, Baliji S, Chaudhuri R, Fu W, Prabhakar BS, Johnson ME, Baker SC, Ghosh AK, Mesecar AD.2008. A noncovalent class of papain-like protease/deubiquitinase inhibitors blocks SARS virus replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:16119-24.
 - 17) Hagemeyer MC, Monastyrska I, Griffith J, van der Sluijs P, Voortman J, van Bergen en Henegouwen PM, Vonk AM, Rottier PJ, Reggiori F, de Haan CA.2014. Membrane rearrangements mediated by coronavirus nonstructural proteins 3 and 4. *Virology* 458-459:125-35.
 - 18) Li F.2016. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol* 3:237-261.
 - 19) Eckerle LD, Becker MM, Halpin RA, Li K, Venter E, Lu X, Scherbakova S, Graham RL, Baric RS, Stockwell TB, Spiro DJ, Denison MR.2010. Infidelity of SARS-CoV Nsp14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing. *PLoS Pathog* 6:e1000896.
 - 20) Graepel KW, Lu X, Case JB, Sexton NR, Smith EC, Denison MR.2017. Proofreading-Deficient Coronaviruses Adapt for Increased Fitness over Long-Term Passage without Reversion of Exoribonuclease-Inactivating Mutations. *mBio* 8.
 - 21) Tanaka T, Kamitani W, DeDiego ML, Enjuanes L, Matsuura Y.2012. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp1 facilitates efficient propagation in cells through a specific translational shutoff of host mRNA. *J Virol* 86:11128-37.
 - 22) Terada Y, Kawachi K, Matsuura Y, Kamitani W.2017. MERS coronavirus nsp1 participates in an efficient propagation through a specific interaction with viral RNA. *Virology* 511:95-105.
 - 23) Masters PS.2006. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 66:193-292.
 - 24) Tooze J, Tooze S, Warren G.1984. Replication of coronavirus MHV-A59 in sac- cells: determination of the first site of budding of progeny virions. *Eur J Cell Biol* 33:281-93.
 - 25) Taguchi F, Matsuyama S.2009. [Cell entry mechanisms of coronaviruses]. *Uirusu* 59:215-22.
 - 26) Matsuyama S.2011. [Protease-dependent cell entry mechanism of coronaviruses]. *Uirusu* 61:109-16.
 - 27) Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL.2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579:270-273.
 - 28) Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F.2020. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 94.
 - 29) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S.2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181:271-280 e8.
 - 30) Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, Thiel V, Drosten C, Rottier PJ, Osterhaus AD, Bosch BJ, Haagmans BL.2013. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 495:251-4.
 - 31) Narayanan K, Huang C, Makino S.2008. SARS coronavirus accessory proteins. *Virus Res* 133:113-21.
 - 32) Ito N, Mossel EC, Narayanan K, Popov VL, Huang C,

- Inoue T, Peters CJ, Makino S.2005. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a protein is a viral structural protein. *J Virol* 79:3182-6.
- 33) Huang C, Ito N, Tseng CT, Makino S.2006. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 7a accessory protein is a viral structural protein. *J Virol* 80:7287-94.
- 34) Almazan F, Gonzalez JM, Penzes Z, Izeta A, Calvo E, Plana-Duran J, Enjuanes L.2000. Engineering the largest RNA virus genome as an infectious bacterial artificial chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:5516-21.
- 35) Yount B, Curtis KM, Fritz EA, Hensley LE, Jahrling PB, Prentice E, Denison MR, Geisbert TW, Baric RS.2003. Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:12995-3000.
- 36) Donaldson EF, Sims AC, Baric RS.2008. Systematic assembly and genetic manipulation of the mouse hepatitis virus A59 genome. *Methods Mol Biol* 454:293-315.
- 37) Suzuki T, Terada Y, Enjuanes L, Ohashi S, Kamitani W.2018. S1 Subunit of Spike Protein from a Current Highly Virulent Porcine Epidemic Diarrhea Virus Is an Important Determinant of Virulence in Piglets. *Viruses* 10.
- 38) Terada Y, Kuroda Y, Morikawa S, Matsuura Y, Maeda K, Kamitani W.2019. Establishment of a Virulent Full-Length cDNA Clone for Type I Feline Coronavirus Strain C3663. *J Virol* 93.
- 39) Corman VM, Eckerle I, Memish ZA, Liljander AM, Dijkman R, Jonsdottir H, Juma Ngeiywa KJ, Kamau E, Younan M, Al Masri M, Assiri A, Gluecks I, Musa BE, Meyer B, Muller MA, Hilali M, Bornstein S, Wernery U, Thiel V, Jores J, Drexler JF, Drosten C.2016. Link of a ubiquitous human coronavirus to dromedary camels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:9864-9.
- 40) Terada Y, Matsui N, Noguchi K, Kuwata R, Shimoda H, Soma T, Mochizuki M, Maeda K.2014. Emergence of pathogenic coronaviruses in cats by homologous recombination between feline and canine coronaviruses. *PLoS One* 9:e106534.

Basic information of Coronavirus

Wataru KAMITANI

Gunma University, Graduate school of medicine,
Department of Infectious diseases and host defense.

Coronaviruses are pathogens that infect many of animals, resulting in respiratory or enteric diseases. Coronaviruses constitute *Nidovirales* together with *Arteriviridae*. Most of human coronaviruses are known to cause mild illness and common cold. However, an epidemic of severe acute respiratory syndrome (SARS) occurred in 2002, ten years after SARS epidemic Middle East respiratory syndrome (MERS) emerged in 2012. Now, we face on a novel coronavirus which emerges in end of 2019. This novel coronavirus is named as SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 is spread to worldwide within one to two months and causes coronavirus disease 2019 (COVID-19), respiratory illness.

Coronaviruses are enveloped viruses possessing a positive-sense and large single stranded RNA genomes. The 5' two-thirds of the CoV genome consists of two overlapping open reading frames (ORFs 1a and 1b) that encode non-structural proteins (nsps). The other one-third of the genome consists of ORFs encoding structural proteins, including spike (S), membrane (M), envelope (E) and nucleocapsid (N) proteins, and accessory proteins. Upon infection of CoV into host cells, the translation of two precursor polyproteins, pp1a and pp1ab, occurs and these polyproteins are cleaved into 16 nsps by viral proteases. Structural proteins assemble to the vesicles located from ER to Golgi (ER Golgiintermediate compartment) and virions bud into the vesicles. Virions are released from infected-cells via exocytosis.