

豚のコロナウイルス感染症

中 川 敬 介

(岐阜大学応用生物科学部 獣医微生物学研究室 〒501-1193 岐阜県岐阜市柳戸 1-1)

Nakagawa, K. (2021): Coronavirus Diseases in Swine

All about SWINE 57・58, 29-37

1. はじめに

昨今の新型コロナウイルス感染症の世界的流行により、コロナウイルスは「ヒトに悪さをするウイルス」の代表例となってしまったかも知れません。しかし、コロナウイルスはもともと、「動物に悪さをするウイルス」として畜産業界では恐れられてきました。それは養豚業界においても同様で、いくつかの豚のコロナウイルス感染症は豚に致死的な下痢症を引き起こします。このように、豚のコロナウイルス感染症は、未だ養豚産業において大きな脅威となります。さらに海外では新たな豚のコロナウイルス感染症も報告されており、それらに対する研究およびワクチン開発は、将来的な脅威への備えとして重要だと考えられます。本稿では、国内の豚のコロナウイルス感染症として、豚伝染性下痢症について、最近の基礎研究を踏まえ重点的に説明しようと思います。さらに、豚伝染性胃腸炎、豚デルタコロナウイルス感染症ならびに新興感染症である豚急性下痢症候群コロナウイルス感染症について紹介し、これら豚のコロナウイルス感染症の今後の課題について考えてみたいと思います。また、新型コロナウイルスと豚などの家畜との関係についても説明しようと思います。

2. コロナウイルスとは

コロナウイルスはプラス鎖1本鎖RNAをゲノムとし、エンベロープ（脂質二重膜）を有するウイルスです。このエンベロープをもつウイルスとは、アルコール消毒がよく効くウイルスになります。ひと口にコロナウイルスといいますが、様々なコロナウイルスが存在し、幅広い動物種に対し、多種多様な病態を引き起こします。例えば、鶏に対する呼吸器疾患を引き起こす鶏伝染性気管支炎ウイルス、牛に呼吸器疾患あるいは下痢症を引き起こす牛コロナウイルス、豚に致死的な下痢症を引き起こす豚伝染性下痢ウイルス、猫に致死的な腹膜炎を引き起こす猫伝染性腹膜炎ウイルスなどが獣医領域では問題となっています。ここに列挙した様に、コロナウイルスは基本的に「動物に悪さをするウイルス」として認識されてきた経緯があり、現在も獣医領域では無視できない動物の感染症として知られています。また、2020年にパンデミックを引き起こした新型コロナウイルスについても、その起源はコウモリ由来と考えられており [1]、やはりコロナウイルスは動物と深い関わりがあるウイルスと言えます。残念ながら、国内の養豚業界においても、豚のコロナウイルスの脅威は依然として存在しておりま

す。また、海外では新型コロナウイルス同様、コウモリを起源とすると考えられる新種の豚のコロナウイルス感染症も報告されています [2]。では次に、国内外で問題となっている豚のコロナウイルス感染症について説明していこうと思います。

3. 豚伝染性下痢

3-1. 症状と日本国内での発生状況

現在の日本において、豚のコロナウイルスによる感染症として最も警戒すべきものは豚伝染性下痢です。豚伝染性下痢は豚伝染性下痢ウイルスを病原体とし、豚に水溶性の下痢と嘔吐を引き起こすコロナウイルス感染症です。非常に強い伝播力をもつ本ウイルスは全ての日齢の豚が感染し、なかでも新生豚は重篤化しやすく、その死亡率は100%に達することもあります [3]。感染母豚においても、食欲不振、下痢、嘔吐が認められ、それに伴う泌乳量の減少が感染哺乳豚の症状悪化を引き起こします。潜伏期間は2-4日とされています。少量のウイルス量でも感染が成立し、さらに、感染しても発症しない豚（不顕性感染）も認められることが、本病の対策を困難なものにしています。日本国内では、2002年から2012年にかけてその発生は1戸（3頭）に抑えることに成功していました [4]。しかしながら、2013年に7年ぶりに豚伝染性下痢が発生すると、2014年には866戸（1,197,489頭）の感染が確認されてしまいました。それ以降、年によって流行の程度の違いはありますが、数百から数万頭の感染豚が日本で確認されています。この様に、豚伝染性下痢は現在も日本の養豚産業における大きな問題となっています。

3-2. 豚伝染性下痢ウイルスの感染経路：経口経路と新たに見つかった経鼻経路

豚伝染性下痢ウイルスは経口的にウイルスが侵入することで豚に感染することが知られています。ウイルスは腸管を通過して小腸にて増殖し、感染した豚の下痢便中には大量の感染性ウイルスが含まれます。こうして、本ウイルスは感染豚の下痢便を介して非感染豚へ伝播します。さらに、糞便に汚染されたトラック、作業員、器具、餌なども農場間の感染を拡大させる要因となってしまうと考えられています。また、豚伝染性下痢ウイルスは、環境中で最大9ヶ月も感染性を保持する可能性が報告されています [5]。

これまでに、豚伝染性下痢が発生した豚舎の風下では、やはり豚伝染性下痢が発生するという事例が知られていました [6, 7]。すなわち、豚伝染性下痢ウイルスは風に乗って伝播している可能性が疑われてきました。最近、それを支持する興味深い研究が発表されました。その研究は、風に乗った豚伝染性下痢ウイルスが、経鼻的に豚に感染することで下痢を引き起こす新たな感染経路を示したものです [8]。彼らの報告によると、スプレーにより幼豚に接種された豚伝染性下痢ウイルスは、まず鼻腔粘膜上皮にて増殖します。その後、免疫細胞（樹状細胞）に拘束されたウイルスは血流あるいはリンパ流に乗り免疫細胞と共に小腸に到達します。最終的に免疫細胞から感染性ウイルスが小腸粘膜へ放出され、小腸粘膜上皮にてウイルス増殖し、下痢が引き起こされます。すなわち、豚伝染性下痢ウイルスは経口および経鼻といった2つのルートから豚に感染し、小腸に到達することで豚に下痢を引き起こすこと分かりました。この報告は、これまで疑われていた風を介し

た豚伝染性下痢ウイルスの伝播が実際に起こり得ることを示しており、なぜ本ウイルスの伝播力が高いのかを説明しています。

3-3. 豚伝染性下痢の予防・制御

3-3-1. 予防：豚伝染性下痢ワクチン

国内で市販されている豚伝染性下痢用ワクチンは、乳汁免疫という免疫方法をとります。すなわち、2回のワクチン接種（筋肉内接種）により妊娠母豚を免疫し、豚伝染性下痢に対する中和抗体を含んだ初乳および常乳を作らせます。こうした中和抗体を含んだ初乳および常乳を飲んだ哺乳豚の腸管内では、口から侵入した豚伝染性下痢ウイルスが中和され、豚伝染性下痢の発症を阻止またはその症状を軽減させることができます。一方、初乳あるいは常乳に含まれる中和抗体のレベルを上回るウイルス量に哺乳豚が暴露されると、やはり感染し、発症してしまいます。日本では、豚伝染性下痢ウイルスを Vero 細胞において連続継代することで樹立された弱毒株が生ワクチン株として使用されています。また、本生ワクチン株は高い安全性を有することが証明されていますが [9]、残念ながら、一部のワクチン接種農場においても豚伝染性下痢の発症が認められていることも事実です。ワクチンの効果を担保するためには、以下に述べます飼養衛生管理の徹底による環境ウイルス量の低減措置が関わってきます。

3-3-2. 制御：飼養衛生管理の徹底

豚伝染性下痢の制御対策については、豚流行性下痢貿易マニュアルに詳しく書かれています [10]。他の感染症と同じく、本病への対策は飼養衛生管理の徹底による、ウイルスの侵入防止が基

本になります。具体的には、ワンウェイ化や専従化、畜舎の出入りに消毒槽の配置、畜舎内外の定期的な消毒などが挙げられます。また、農場外からのウイルスの侵入を阻止するため、人、物、および車両の出入り管理の強化も大事になります。さらに、毎日の豚群の観察を心がけることが症状の早期発見および被害軽減に繋がります。残念ながら本病の症状は、豚ロタウイルス病や大腸菌性下痢などと類似の症状を示すため、臨床症状のみで本病とは判断するのは困難と言えます。したがって、症状を確認した場合は、家畜保健衛生所などの専門機関による早期の検査を依頼することが重要になります。残念ながら、本ウイルス感染豚では不顕性感染も認められるため、特に豚の導入時には必要に応じて検査を実施するとともに、十分な検疫期間を設け、健康状態を観察することも大切です。もし、万一農場に侵入してしまった場合は、ほかの豚舎、特に分娩豚舎への感染拡大を阻止するため、防疫ラインを設定し、作業動線の管理、畜舎ごとに専用の作業服・長靴の使用および作業の専従化などの対策をとることになります。特に哺乳豚に感染が発生した場合、その被害は大きくなるため、繁殖豚舎や離乳豚舎への感染拡大を防止するため、動線は明確に区別する、さらには、豚舎での消毒をより強化し、豚舎内のウイルス量をできるだけ低下させることで、感染拡大を食い止めることが重要になります。以上のように、豚伝染性下痢の対策は、他の感染症対策と大きく変わりは無いと思われます。一方で、こうした飼養衛生管理の徹底により豚舎内の環境ウイルス量を低下させることが、豚舎内および農家間への感染拡大を防止するためにも、さらには、先ほど述べましたワクチンの効果を担保するため

にも重要となります。

4. 豚伝染性胃腸炎

豚伝染性下痢とよく似た症状を示す感染症として、豚伝染性胃腸炎があります。本病は豚伝染性胃腸炎ウイルスを原因とし、豚伝染性下痢ウイルスと同じコロナウイルスの仲間に入ります。豚伝染性下痢と同じく、特に哺乳豚に対し非常に高い致死性を示します。残念ながら、豚伝染性下痢のワクチンでは、豚伝染性胃腸炎は防げず、別のワクチン（豚伝染性胃腸炎用の生ワクチンあるいは不活化ワクチン）を用いて、やはり母豚の免疫を介した乳汁免疫により哺乳豚を守ることになります。幸い、効果的なワクチンの存在や各農家での衛生管理の徹底により、近年の日本では大きな流行は見られません。本病は冬に流行が拡大する傾向がありますが、最近では春～初夏に発生が見られることもあり [11]、夏にリスクがないという訳ではありません。また、本病に対する対策については、上記の豚伝染性下痢と同様の飼養衛生管理の徹底となります。

5. 豚デルタコロナウイルス感染症

豚デルタコロナウイルス感染症は、豚デルタコロナウイルスを原因ウイルスとし、主に哺乳豚に下痢症や嘔吐を引き起こすコロナウイルス感染症です。臨床症状のみでは、既述した豚伝染性下痢や豚伝染性胃腸炎とは区別がつかえません。本ウイルスは2012年に、香港で新たに豚から検出されたコロナウイルスで [12]、発見されてから間もないウイルスです。続いて、アメリカでの本ウイルスのアウトブレイクがあり、その後、急速に中国、カナダ、韓国、タイ、ベトナムへと感染が広

まっていきました [13-18]。日本国内では、2014年に下痢症を示した豚で初確認されて以降、散発的な発生が報告されていますが [19-20]、大きな流行には至っていません。しかしながら、効果的なワクチンもまだ存在しないことから、やはり、飼養衛生管理の徹底による侵入対策が基本となります。また、興味深いことに、豚デルタコロナウイルスは鳥のコロナウイルスと遺伝的に近縁であることが分かっています [12, 21]。今後、野鳥を介した豚デルタコロナウイルス伝播の可能性についても調査が待たれるところです。

6. 豚急性下痢症候群コロナウイルス感染症

豚急性下痢症候群 (SADS: Swine Acute Diarrhea Syndrome) コロナウイルスは、2017年に、中国広東省にて、2万4000頭以上の豚を死に追いやった新種の豚のウイルスです [2]。やはり SADS コロナウイルスについても、豚に下痢症や嘔吐を引き起こします。特に幼豚に対する致死性が非常に高く、5日齢以下の哺乳豚では90%以上の致死率を示すとの報告もあります [2]。こうした非常に高い致死性から、本ウイルスの感染拡大が恐れられていますが、今のところ、中国での限定的な発生に留まっています [22]。すなわち、現在、日本では本ウイルスは確認されていません。一方で、新興感染症であることから、まだ有効なワクチンも存在しないことから、その流行状況については注視していく必要があります。

では、こうした人類が遭遇したことがないコロナウイルスどこからやってくるのでしょうか。SADS コロナウイルスの遺伝学的な特徴から、本ウイルスはキクガシラコウモリから豚に伝播したことが強く疑われています [2]。名前が非常によ

く似ているため注意が必要ですが、2002年に流行したヒトのSARS コロナウイルスも同様に、キクガシラコウモリから種間伝播したと考えられています [23]。さらに、パンデミックを引き起こした新型コロナウイルスもコウモリのコロナウイルスと遺伝学的に近縁である事実を考えると [1]、今後の新興感染症の防疫には、野生動物が保有するウイルスの多様性を理解することも必要であると考えられます。

7. 新型コロナウイルスは豚などの家畜に感染するのか？

上述したSADS コロナウイルス、SARS コロナウイルス、さらには新型コロナウイルスもコウモリという野生動物から豚あるいはヒトへ種間伝播したウイルスであることが強く示唆されています。では、現在、世界的に流行している新型コロナウイルスが、ヒトから豚へ、あるいは豚からヒトへ種間伝播する危険性はあるのでしょうか。結論から言いますと、新型コロナウイルスは豚には感染しません。実際に豚（および鶏）に新型コロナウイルスを接種しても、これらの動物における感染は確認されなかったという報告があります [24]。この事実から、ヒトから豚へ、あるいは豚からヒトに新型コロナウイルスが感染することはほぼないと言えます。また同時に、新型コロナウイルス感染により豚肉（および鶏肉）の安全性が脅かされることもありません。新型コロナウイルスの感染拡大が続いている中で、豚と鶏（ならびに豚肉と鶏肉）が、その感染拡大を助長する役割は果たさないという点は、畜産関係者の皆様には特に強調したく思います。

では、豚と鶏以外の動物は新型コロナウイルス

に感染するのでしょうか。これまでに（2020年12月現在）、新型コロナウイルスへの自然感染例が報告されている動物を挙げますと、犬、猫、トラ、ライオン、ミンクになります [25]。実験感染例も含めると、これらに加えハムスター、フェレットとサルも含まれます。これら動物間での新型コロナウイルスの伝播が証明されているのは、実験感染により猫とフェレットで [24, 26]、また自然感染ではミンクのみです [27]。さらに、新型コロナウイルス感染動物からヒトにウイルス伝播を引き起こした事例が確認されているのは、ミンクのみであり [27]、またそれも極めて稀な事例です。以上より、これらの動物については、新型コロナウイルスに対する感受性が極めて低く、ウイルスを伝播する能力も高くないと言えます。すなわち、家畜を含めた動物は、ヒトへの新型コロナウイルス感染拡大のリスク因子とはならないと考えられます。

8. おわりに：豚のコロナウイルス感染症における今後の課題

多くの感染症でも同じことが言えますが、感染源・感受性宿主・感染経路のいずれかを断てば、感染症は流行しないはずで、感染源を断つ方法としては、上述した様な豚伝染性下痢における衛生管理の徹底が、ほとんどの豚のコロナウイルス感染症に対し当てはまると考えられます。また、感受性宿主に対する対策は、家畜感染症においては、1頭ずつの病畜を治療することよりも、ワクチンによる集団免疫が重要になるかと思えます。一方で、豚デルタコロナウイルス感染症やSADS コロナウイルス感染症など、日本では大きな脅威になっていないものの、未だワクチンが開発され

ていない感染症もあります。また、既にワクチンが開発されている豚伝染性下痢や豚伝染性胃腸炎などについても、その流行をより効果的に抑えるためには、免疫効果の優れたワクチンの開発が重要になるとも考えられます。本稿でも述べましたが、最近、豚伝染性下痢ウイルスが経鼻経路により、豚に感染することが明らかになりました。こうした新たなウイルス感染経路が分かると、注射器を使わず、豚の鼻にスプレーすることで免疫する新しいタイプの生ワクチンも開発可能かもしれません。また、感染経路を断つためには、豚のコロナウイルスが普段どこに潜んでいるのか、どのような侵入経路が考えられるのかを明らかにし、具体的な防疫対策を提案することも重要になります。

これまで、養豚関係者の皆様の御尽力により、豚のコロナウイルスの防疫はなされてきました。こうした弛まぬ努力が防疫には重要である一方、それだけでは感染症の制御は難しいという現実もあります。大学でコロナウイルスを研究する身としましては、これまでに蓄積されてきた知見を応用し、豚のコロナウイルス対策に貢献できる様、上記の課題に取りかかりたく思っています。

引用文献

- [1] 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. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar; 579(7798): 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32015507; PMCID: PMC7095418.
- [2] Zhou P, Fan H, Lan T, Yang XL, Shi WF, Zhang W, Zhu Y, Zhang YW, Xie QM, Mani S, Zheng XS, Li B, Li JM, Guo H, Pei GQ, An XP, Chen JW, Zhou L, Mai KJ, Wu ZX, Li D, Anderson DE, Zhang LB, Li SY, Mi ZQ, He TT, Cong F, Guo PJ, Huang R, Luo Y, Liu XL, Chen J, Huang Y, Sun Q, Zhang XL, Wang YY, Xing SZ, Chen YS, Sun Y, Li J, Daszak P, Wang LF, Shi ZL, Tong YG, Ma JY. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature*. 2018 Apr; 556(7700): 255-258. doi: 10.1038/s41586-018-0010-9. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29618817; PMCID: PMC7094983.
- [3] 農研機構 動物衛生研究部門. 豚流行性下痢 (PED). <http://www.naro.affrc.go.jp/laboratory/niah/disease/ped/index.html>
- [4] 農林水産省. 豚流行性下痢とは. <https://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/attach/pdf/ped-288.pdf>
- [5] Tun HM, Cai Z, Khafipour E. Monitoring Survivability and Infectivity of Porcine Epidemic Diarrhea Virus (PEDv) in the Infected On-Farm Earthen Manure Storages (EMS). *Front Microbiol*. 2016 Mar 9; 7: 265. doi: 10.3389/fmicb.2016.00265. PMID: 27014197; PMCID: PMC4783413.
- [6] Beam A, Goede D, Fox A, McCool MJ, Wall G, Haley C, Morrison R. A Porcine Epidemic Diarrhea Virus Outbreak in One

- Geographic Region of the United States: Descriptive Epidemiology and Investigation of the Possibility of Airborne Virus Spread. *PLoS One*. 2015 Dec 28; 10(12): e0144818. doi: 10.1371/journal.pone.0144818. PMID: 26709512; PMCID: PMC4692406.
- [7] Alvarez J, Goede D, Morrison R, Perez A. Spatial and temporal epidemiology of porcine epidemic diarrhea (PED) in the Midwest and Southeast regions of the United States. *Prev Vet Med*. 2016 Jan 1;123:155-160. doi: 10.1016/j.prevetmed.2015.11.003. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26586344.
- [8] Li Y, Wu Q, Huang L, Yuan C, Wang J, Yang Q. An alternative pathway of enteric PEDV dissemination from nasal cavity to intestinal mucosa in swine. *Nat Commun*. 2018 Sep 19; 9(1): 3811. doi: 10.1038/s41467-018-06056-w. PMID: 30232333; PMCID: PMC6145876.
- [9] 佐藤哲郎. 生ワクチンを利用した豚伝染性下痢対策の現状と今後の展望. *All about Swine*, 2016年, 49号, 13-21頁.
- [10] 農林水産省. 豚流行性下痢 (PED) 防疫マニュアル. https://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/pdf/ped_manual_set.pdf
- [11] KM バイオロジクス株式会社. Swine Disease Information 第2号. 豚伝染性胃腸炎 (TGE) の要点と対策について. <https://www.kmbiologics.com/vet/sdi/pdf/KSDI-No2.pdf>
- [12] Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, Bai R, Teng JL, Tsang CC, Wang M, Zheng BJ, Chan KH, Yuen KY. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol*. 2012 Apr; 86(7): 3995-4008. doi: 10.1128/JVI.06540-11. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22278237; PMCID: PMC3302495.
- [13] Wang L, Byrum B, Zhang Y. Detection and genetic characterization of deltacoronavirus in pigs, Ohio, USA, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jul; 20(7): 1227-30. doi: 10.3201/eid2007.140296. PMID: 24964136; PMCID: PMC4073853.
- [14] Lee JH, Chung HC, Nguyen VG, Moon HJ, Kim HK, Park SJ, Lee CH, Lee GE, Park BK. Detection and Phylogenetic Analysis of Porcine Deltacoronavirus in Korean Swine Farms, 2015. *Transbound Emerg Dis*. 2016 Jun; 63(3): 248-52. doi: 10.1111/tbed.12490. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26968326; PMCID: PMC7169800.
- [15] Janetanakit T, Lumyai M, Bunpapong N, Boonyapisitsopa S, Chaiyawong S, Nonthabenjawan N, Kesdaengsakonwut S, Amonsin A. Porcine Deltacoronavirus, Thailand, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016 Apr; 22(4): 757-9. doi: 10.3201/eid2204.151852. PMID: 26982324; PMCID: PMC4806967.
- [16] Saeng-Chuto K, Lorsirigoool A, Temeeyasen G, Vui DT, Stott CJ, Madapong A, Tripipat T, Wegner M, Intrakamhaeng M, Chongcharoen W, Tantituvanont A, Kaewprommal P,

- Piriyapongsa J, Nilubol D. Different Lineage of Porcine Deltacoronavirus in Thailand, Vietnam and Lao PDR in 2015. *Transbound Emerg Dis*. 2017 Feb; 64(1): 3-10. doi: 10.1111/tbed.12585. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27718337; PMCID: PMC7169859.
- [17] Ajayi T, Dara R, Misener M, Pasma T, Moser L, Poljak Z. Herd-level prevalence and incidence of porcine epidemic diarrhoea virus (PEDV) and porcine deltacoronavirus (PDCoV) in swine herds in Ontario, Canada. *Transbound Emerg Dis*. 2018 Oct; 65(5): 1197-1207. doi: 10.1111/tbed.12858. Epub 2018 Apr 1. PMID: 29607611; PMCID: PMC7169835.
- [18] Zhang H, Liang Q, Li B, Cui X, Wei X, Ding Q, Wang Y, Hu H. Prevalence, phylogenetic and evolutionary analysis of porcine delta-coronavirus in Henan province, China. *Prev Vet Med*. 2019 May 1; 166: 8-15. doi: 10.1016/j.prevetmed.2019.02.017. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30935509; PMCID: PMC7114282.
- [19] Suzuki T, Shibahara T, Imai N, Yamamoto T, Ohashi S. Genetic characterization and pathogenicity of Japanese porcine deltacoronavirus. *Infect Genet Evol*. 2018 Jul; 61: 176-182. doi: 10.1016/j.meegid.2018.03.030. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29621617; PMCID: PMC7172274.
- [20] 本田光平, 平野かおり, 小嶋 暢, 鈴木 亨, 大橋誠一. 嘔吐・下痢を認めた豚から分離された豚デルタコロナウイルス. *日本獣医師会雑誌*, 2018年, 71巻, 7号, 354-360頁.
- [21] Jung K, Hu H, Saif LJ. Porcine deltacoronavirus infection: Etiology, cell culture for virus isolation and propagation, molecular epidemiology and pathogenesis. *Virus Res*. 2016 Dec 2; 226: 50-59. doi: 10.1016/j.virusres.2016.04.009. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27086031; PMCID: PMC7114557.
- [22] Yang YL, Yu JQ, Huang YW. Swine enteric alphacoronavirus (swine acute diarrhea syndrome coronavirus): An update three years after its discovery. *Virus Res*. 2020 Aug; 285: 198024. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198024. Epub 2020 May 16. PMID: 32482591; PMCID: PMC7229464.
- [23] Lau SK, Woo PC, Li KS, Huang Y, Tsoi HW, Wong BH, Wong SS, Leung SY, Chan KH, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Sep 27; 102(39): 14040-5. doi: 10.1073/pnas.0506735102. Epub 2005 Sep 16. PMID: 16169905; PMCID: PMC1236580.
- [24] Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, Liu R, He X, Shuai L, Sun Z, Zhao Y, Liu P, Liang L, Cui P, Wang J, Zhang X, Guan Y, Tan W, Wu G, Chen H, Bu Z. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*. 2020 May 29; 368(6494): 1016-1020. doi: 10.1126/science.abb7015. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32269068; PMCID: PMC7164390.
- [25] Abdel-Moneim AS, Abdelwhab EM. Evidence for SARS-CoV-2 Infection of Animal Hosts. *Pathogens*. 2020 Jun 30; 9(7): 529. doi: 10.3390/pathogens9070529. PMID: 32629960; PMCID:

PMC7400078.

- [26] Richard M, Kok A, de Meulder D, Bestebroer TM, Lamers MM, Okba NMA, Fentener van Vlissingen M, Rockx B, Haagmans BL, Koopmans MPG, Fouchier RAM, Herfst S. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nat Commun.* 2020 Jul 8; 11(1): 3496. doi: 10.1038/s41467-020-17367-2. PMID: 32641684; PMCID: PMC7343828.
- [27] Oude Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, van

der Spek A, Tolsma P, Rietveld A, Brouwer M, Bouwmeester-Vincken N, Harders F, Hakze-van der Honing R, Wegdam-Blans MCA, Bouwstra RJ, GeurtsvanKessel C, van der Eijk AA, Velkers FC, Smit LAM, Stegeman A, van der Poel WHM, Koopmans MPG. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science.* 2021 Jan 8; 371(6525): 172-177. doi: 10.1126/science.abe5901. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33172935.