

表3 日本の動物園における人型結核菌感染例の報告

日本動物園水族館協会雑誌 (1959~1999) より抜粋

題名	掲載年	動物種	分離菌
「さる」の結核症に関する研究	1960	ブタオザル, タイワンザル	<i>M. tuberculosis</i>
ゾウの結核症	1962	アジアゾウ	<i>M. tuberculosis</i>
オランウータンの重症結核例について	1966	オランウータン	<i>M. tuberculosis</i>
ニホンカモシカの尿結石症と肺結核症	1968	ニホンカモシカ	<i>M. tuberculosis</i>
マレーバクに見られた肺結核症について	1991	マレーバク	<i>M. tuberculosis</i>
チンパンジー (Pan troglodytes) に発症した結核とその治療経過について	1995	チンパンジー	<i>M. tuberculosis</i>

(参考1) 動物園動物の病理学 (千葉胤孝) より抜粋: 名古屋市東山動物園症例 (1950~1987年)

動物種	解剖年	原因	原因菌
ブタオザル	1952	人からの感染?	<i>M. tuberculosis</i>
タイワンザル	1956	人からの感染?	<i>M. tuberculosis</i>
シロクマ	1962	?	<i>M. tuberculosis</i> ?

(参考2) A動物園で2004年ニホンザルコロニーで集団感染, B動物園2003~04年2種のサル類が感染

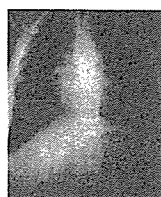
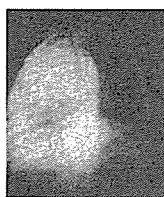
〈事例の経過〉

- ・1992年, チンパンジー 4頭中3頭が結核を発症
- ・隔離後, INHとRFP (7.5~10 mg/kg/日) を投与
- ・1年半の治療で治癒後, 毎年健康診断 (菌検査, 血液, X線, 内視鏡, ツ反応) を実施, 再発なし

〈発症までの経過〉

個体名	性	出生年	来園年	発症時
ミナミ	♀	1984年	1986年	1991年12月
リッキー	♂	1983年	1985年	1992年2月
アップル	♀	1981年	1991年	1992年2月

〈投薬の状況とリッキーの胸部X線写真の推移〉



1992年2月

1993年2月

ミナミ



アップル



リッキー



図2 類人猿の結核の事例 (天王寺動物園の症例)

り, 249ロット中17ロットで結核菌による汚染が確認され, 調査した23,000頭のうち, 約90頭が感染していたとされている。しかし, 輸入相手国によって汚染頻度が異なっており, その際のロットの中ではモーリシャス由来のものの汚染が非常に多く, 3,967頭中76頭が結核に感染していたと報告している。しかしながら, 当時の報告ではフィリピンやインドネシア由来についても汚染が報告されており, 中国やミャンマー, カナダから輸入されたアカゲザルに関しても結核感染例が報告されている。その際に接触したヒトに関しても調査結果が報告され, ツベルクリン反応で多数が陽転したが活動性結核の発症は見られなかったとされている。

わが国におけるアジア産輸入サルの代表的な3つのリスクである結核, 赤痢, およびB-virusに関する2002年~2004年の成績を表4に示す。この成績中, 輸入後に行った自主検査のツベルクリン反応検査で陽性例は認められなかったが, 赤痢は1万頭中に50例前後が見られた。2003年の感染症法の見直しの際, サルに関しては赤痢について遵守すべき届け出の項目に指定したが, 2004年10月の届け出開始以降2005年9月までで34頭の届け出があり, 同じ傾向と思われる。結核に関しては届け出項目には指定しておらず, あくまでも業者の自主検査の報告であるため正確な発生数は不明であるが, それほど高いものとは考えられない。

表4 輸入サル類に見られる結核・赤痢・Bウイルスの感染状況

輸入者	サル種	検査数	結核	赤痢	Bウイルス	調査年
A	カニクイ	2,350	0	3	4	02～04
B	カニクイ	1,548	0	0	3	02～04
C	カニクイ	360	0	4	3	04
D	カニクイ	750	0	15	2	04
D	アカゲ	180	0	4	0	04
E	カニクイ	3,200	0	0	0	04
F	カニクイ	55	0	0	35	04
G	カニクイ	64	0	0	11	04
H	カニクイ	1,861	0	24	1	02～03
H	アカゲ	94	0	0	0	00～03
合計		10,462	0	50	59	00～03

備考・感染症法の見直しでサル類の赤痢は獣医師からの届け出となった。

・届出は2004年10月から開始、2005年9月末現在で細菌性赤痢(サル)は34例に見られたが、結核については報告が見られない。

国際組織の取り組み

先にも触れたが、動物の国際取引に関してはOIEが責任を有している。動物由来感染症、家畜の感染症のすべてに関する国際基準を決定する機関であり、1927年に政府間国際組織として設立されて現在では160カ国ほどが参加している。この機関の主な目的は家畜の感染症のコントロールであり、FAO、WHOと協定を結んでいるが、最近では世界貿易機関(WTO)と協定を結び、動物由来の感染症および食品分野の専門機関として基準を決定している。この基準、すなわち International Animal Health Code に対しては、WTOの加盟国が国内で法を履行する際に義務が生じ、加盟国はすべてこの基準に拘束されることになる。

サルに関しては、このコードの2-10-1という箇所に記載されており、輸出国では獣医の監視下にある施設に由来するサル類以外の輸出は禁止されている。獣医師が健康証明書を出すことになるが、結核に関しては2年間結核の発生していない施設で生育したことが必要であり、輸出前の30日間の検疫期間中、2週間隔の2回の結核菌に関する検査で陰性であることが要求される。なお、サルはペットとしての輸出入が禁止されており、平成17年10月からはわが国でも国内法が整備されてペットとしてのサルの輸入が禁止された。

検疫の実際

輸入国における検疫基準中、抗酸菌に関しては、すべての動物種において *M. tuberculosis* と *M. bovis* が検疫の対象となり、輸入後30日の検疫期間中検査を1回行うことになるが、皮膚反応であるツベルクリン反応検査に最も信頼性がおかれている。接種部位は、通常の動物では眼瞼皮膚、小型動物では腹部皮膚である。オランウー

タンでは経験的に偽陽性の非常に多いことが知られており、ツベルクリン反応検査そのもの、あるいは用いるPPDの種類を検討すると共に、結核菌の培養やX線検査、ELISA検査などが推奨されている。

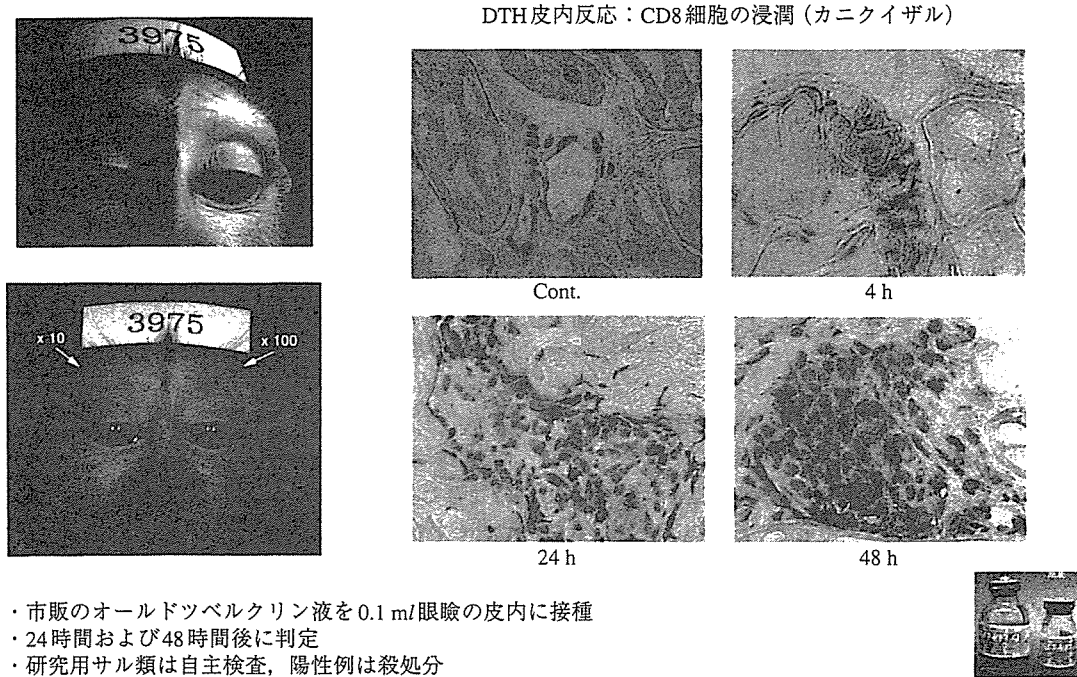
なお、動物を対象とした Quanti-FERON 検査キットも実用化されており、霊長類用 PRIMAGAM やウシ用 BOVIGAM がいずれもオーストラリアで開発されて市販されている。図3はアジア産のサルのオールドツベルクリン0.1 ml接種後の陽性の例であり、陽性の個体は殺処分になるが、接種24時間および48時間後に判定している。組織学的にはCD8の陽性細胞が集積するものであり、ヒトとの違いはない。

牛型結核菌の問題

動物の抗酸菌症で次に重要な牛型結核菌 (*M. bovis*) も野生動物や動物園動物、家畜、等種々の動物に感染する危険性がある。ヒトへの曝露は、通常は汚染された家畜由来食品、すなわち牛乳や乳製品から経口感染する例がほとんどであるが、動物との接触機会の多い獣医や動物飼育者等のハイリスク群では飛沫感染も考えうる。

先述の日本動物園水族館協会の成績から牛型結核菌による感染例を抜き出すと、シカの63例が多く、サイやキリン、あるいはアメリカンビーバーといった種々の動物が *M. bovis* に感染している。名古屋市東山動物園の例でもヤギ、ホンダタヌキ、あるいはニホンジカなどで *M. bovis* の感染が疑われた記録がある。

2005年6月24日付のCDCのMMWRにはニューヨークにおける2001年～2004年のヒトの結核症に関するサーベイランス成績が報告されている。4,524例の結核の発症報告の中で結核菌培養は3,417例で実施されており、うち35例、約1%が *M. bovis* の感染であったとされている。その35例中12例が15歳以下の小児であり、うち5



- ・市販のオールドツベルクリン液を0.1 ml眼瞼の皮内に接種
- ・24時間および48時間後に判定
- ・研究用サル類は自主検査，陽性例は殺処分

図3 サル類のツベルクリン反応検査の実際（資料：国立感染症研究所）

例は5歳以下であった。成人結核は23例あったが、うち22例は米国外で出生しており、疫学的に大きな特徴があった。*M. bovis*の感染は経口感染が多いため病巣の部位に特徴があり、肺内に局限している例は9例のみ、肺内と肺外の双方にまたがるものが5例、肺外が21例であり、これは後述する疫学成績にも関連があると考えられる。薬剤感受性にも特徴があり、すべての抗結核薬に感受性を有するものは1例のみ、17例がピラジナミドに耐性、ピラジナミドとイソニアジドの2剤に耐性が1例、ピラジナミドとストレプトマイシンの2剤に耐性が14例、イソニアジドを加えた3剤に耐性が2例であった。*M. bovis*ではピラジナミド耐性が以前から知られていて*M. tuberculosis*との簡単な鑑別に用いることもよくあるが、ピラジナミド感受性の*M. bovis*も存在することを銘記しておく必要がある。

疫学調査としては35例中23例で聞き取り調査が可能であり、うち19例がメキシコ産のチーズを摂取していたが、特に5歳以下の小児5例中4例が該当していた。また重複はあるが18例は日本ではあまり考えられない低温殺菌（pasteurization）を行っていない牛乳の飲用が見られている。一方で、ヒトからヒトへの感染や空気感染は人型結核とは違って原因としては考えられないと報告されている。

海外では、反芻動物や野生動物、あるいは肉食動物が保菌していることが多く、特に野生動物が保菌動物に

なっているため、家畜だけのコントロールでは伝播を抑えることができない。特に英国ではアナグマ、ニュージーランドではオポッサムが野生動物として牛型結核菌を保菌しており、除菌が困難となっている。

わが国の牛型結核菌の汚染状況

わが国におけるヒトへの牛型結核菌感染の状況はかなり異なっている。わが国の人型結核菌の感染に関する新規登録者は現在でも3万人を数えているが、ウシに関してはわが国では淘汰という戦略をとっているため劇的に減少してきた。時にアウトブレイクはあるものの最近では年間1～0例という発生数までに封じ込めている。歴史的にわが国では1901年から、乳牛を対象にツベルクリン反応検査で陽性となったウシを淘汰する家畜伝染病予防法を実施している。現在、乳牛における発生はほとんどないが、肉牛でまれに集団感染の報告がある。その推移を見ると、1980年代には年間100頭を超える発生が見られ、1992年～1993年にはシカを含むやや大規模の流行があったが、その後は抑制の効果がみられ、最近の5～6年間は1～2頭の発生に減少した（表5）。

動物の輸出入と結核

International Animal Health Codeの2-3-3の箇所には国際家畜伝染病のA、Bのランクがあり、牛型結核はリストBに掲載されている。ここでは、生体牛、精液、肉・

表5 わが国の牛結核感染頭数の推移

年	頭数	年	頭数	年	頭数
1980	120	1989	35	1998	1
1981	121	1990	32	1999	37
1982	45	1991	33	2000	2
1983	35	1992	195	2001	0
1984	18	1993	203	2002	1
1985	32	1994	10	2003	1
1986	45	1995	9	2004	1
1987	89	1996	8	2005	1
1988	40	1997	2		

肉製品、乳・乳製品に分けて安全性の基準が規定されているが、実際の輸入にあたっては牛型結核に汚染されていない地域から輸入することになる。その条件は、牛型結核が当該国において届け出感染症であること、対象はウシと水牛だけであるが定期検査では99.8%の群において99.9%の動物で3年間結核が認められていないこと、屠畜場における屠畜検査として結核のサーベイランスを実施していること、であり、これらすべての条件を満たして初めて牛型結核非汚染国の証明が得られる。

輸出入条件としては、結核非汚染の動物群という考え方を採用している。国単位であればわが国にも発生は見られるが、汚染国からは1頭たりとも輸入しないということではなく、動物群が評価の対象となる。その動物群が結核に汚染されていないという証明書の条件としては、群の個体に臨床症状がないこと、毎年行う結核に関する検査でその群が陰性であること、6カ月間隔で2回の結核に関する検査が陰性の個体であること、その親が結核非汚染国から導入したものであること、であり、これらを満たせば結核非汚染動物群として輸入可能となる。したがって、輸入された個体については到着日の時点で、結核の症状がなく、結核非汚染群由来の個体であること、輸出30日前の結核に関する検査が陰性であること、輸出の3カ月前から隔離されていて60日以上の間隔で行った結核に関する検査が陰性であること、といった条件が整っていることになる。なお、肉製品あるいは乳製品については、屠畜場における屠畜前の検査、あるいは屠畜・解体後の検査で正常なウシ由来の製品であること、結核非汚染のウシ由来の製品であること、あるいは滅菌済みの乳由来の製品であること、といったことが国際的な基準となっている。

動物の結核への今後の対応

平成18年4月現在、結核予防法は感染症法に統合される見込みであり、改正感染症法の中で結核は第Ⅱ類の感染症に入ることが想定される。感染症法は本来、急性感染症への対応のあり方が主題であり、結核のような慢

性感染症を組み入れるのは困難とも考えられるが、改正が成立すれば「獣医師の届け出」という項目が新設される。その際の届け出対象動物をいかなる範囲に設定するのは難しい。というのは、人型結核菌に感染する動物の種は広汎であり、ヒトへのリスクという観点からは人型結核菌が分離されたすべての動物が届け出の対象となるのかは疑問だからである。ただし、ペットや動物園動物等については届け出の必要があると考えられる。

人型結核菌以上に難しいのは牛型結核菌である。牛型結核菌感染によるヒトの病態も臨床的に見れば結核症であるから、医師が結核症と判断したが分離された菌が*M. bovis*の場合の対応はどうすべきであろうか。あるいは、獣医師が家畜伝染病対象以外の動物で牛型結核菌感染動物であると診断した場合には届け出はどのようにするのか、といった問題も想定される。輸入動物の届け出に関しても、サル類にOIEの求めるような結核非汚染の証明書を添付することになるのか、さらに、その他の動物も感受性を有するのであれば同様に必要となるのか、あるいは牛型結核についても各種動物において各国に証明書を求めることになるのか、という新たな問題が浮上している。いずれも、結核症がこれまで感染症法の中に含まれていなかったために獣医の側にも新しい問題が起きてきたことを意味している。

ヒトの結核症が感染症法に組み入れられれば最大の感染症になる。近年の種々の感染症の中でも発症が際立って多かったのは10年ほど前の大阪を中心とする大腸菌O-157の感染症であり、その発生数は10,000人弱であったが、結核の新規登録患者は今でも30,000人前後であり、感染症法の中でも類例のない大きな感染症である。わが国の罹患率が10万人当たり25人前後と先進国中では非常に高い中、動物から感染する結核に今後どのように対処するのが課題である。

動物由来の人型結核菌に関するシナリオは次のように想定される。年間5,000～6,000頭輸入されるサル類の結核感染率を0～0.5%とすれば、1年間でゼロから最大でも25頭程度が想定されるにすぎないので、ヒトへの曝露の可能性は非常に低いと考えられる。ただし、ハイリスク者としてサルの飼育者や解剖を担当する獣医には、何らかの形で注意を喚起しておく必要がある。逆に動物の側から見ると、ヒトの社会には大きな結核感染者の母集団があり、とりわけ都市の動物園では住居不定者（ホームレス）も含めて結核菌排菌者と動物が接触する機会は多く、また再帰感染の頻度は低いもののペット動物としてのイヌやネコ、齧歯類の中のモルモット、ハムスター等は結核菌に対して感受性が高いので、これらがヒトの排菌者から結核感染を受ける可能性が考えられる。動物園は時に人型結核菌の感染に巻き込まれるが、

公衆衛生上は不特定多数の入園者の中の結核菌排菌者から動物および入園者を保護するための対策も必要になると考えられる。

一方、牛型結核菌に関するシナリオは次のように想定される。国内の結核感染牛は非常によくコントロールされているため年間の発生数が1～2頭であり、この感染牛から直接、あるいは乳製品を介してヒトが曝露される可能性はほとんどない。ただし、輸入動物に関しては種々の動物が感受性を有しているため、これを含めて対処するのであればOIEにならって証明書を要求する必要があると考えられる。また、感染症法の範疇からは外れるが、輸入食品についても対処の必要がある。

おわりに

感染症法と結核予防法の統合は予想される問題であ

り、獣医の立場からも新しく考える必要がある。ヒトを診る医師の立場からみても、結核はヒトだけの疾患ではなく、結核菌が非常に古い半独立栄養菌として多くの生物と長い年月付き合ってきた中で、特に霊長類と反芻動物を主要な標的としてきた菌類であり、ヒトも決してそこから免れるものではないことを最後に強調して私の講演を閉じたい。ご清聴を感謝いたします。

謝 辞

麻布大学獣医病理 宇根有美先生、ならびに天王寺動物園 高橋雅之先生には貴重な資料を提供していただきました。また、東北大学加齢医学研究所 渡辺彰先生には本稿の作成に多大なご協力を賜りました。併せて厚く御礼申し上げます。

————— The 81st Annual Meeting Invited Lecture —————

TUBERCULOSIS AS A ZOOZONOSIS

Yasuhiro YOSHIKAWA

Abstract There are more than 700 different kinds of major zoonosis. Among them, tuberculosis is important, since mycobacteriosis, including tuberculosis, is common among non-human primates and ruminants. Although the natural host of *tubercle bacilli* is human, many kinds of animals are susceptible to *Mycobacterium* spp., including *Mycobacterium bovis* and other non-tuberculous *Mycobacteria*. In Japan, the prevalence of the recurrent infection between human and pet animals leads to increasing trends of, and mycobacteriosis of exhibition animals sometimes present a severe problem in a zoo. International standards for the control of infections caused by animals and foods are established by the Office International des Epizooties (OIE), which was founded in 1927. Member nations are required to ensure the protection of human and animal life and health on the basis of the international standards. Owing to the standards, animal diseases have been relatively well controlled in Japan. For example, the occurrence of bovine tuberculosis in dairy cattle is extremely limited, and the incidence rate of human

tuberculosis in imported laboratory monkeys is quite low. At present, there is the political plan that the Tuberculosis Prevention Law will be incorporated into the Infectious Diseases Control Law without consideration of the notification procedures of the infected animals or certification of non-affected animals. Not only veterinarians but also physicians should be aware of this problem.

Key words : Zoonosis, Mycobacteriosis, *Tubercle bacilli*, Quarantine, Infectious Diseases Control Law

Department of Biomedical Science, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, the University of Tokyo

Correspondence to : Yasuhiro Yoshikawa, Department of Biomedical Science, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, the University of Tokyo, 1-1-1, Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8657 Japan.

【総 説】

1. 霊長類を用いたヒトの疾患モデルに関する研究

吉 川 泰 弘

東京大学大学院農学生命科学研究科

Human Disease Models Using Non-Human Primates

Yasuhiro YOSHIKAWA

Graduate School of Agricultural and Life Sciences, the University of Tokyo

Summary

Among 200 species of NHPs, several monkeys and great apes are used for biomedical research. They are chimpanzees, and rhesus, cynomolgus and Japanese macaques which belong to the Old World monkeys, and the New World monkeys such as squirrel monkeys and common marmosets.

NHPs have advantages over other biomedical research mammals such as rodents in the ability to more reliably extrapolate their data directly to humans, because they have a closer genetic, morphological, and physiological relationship to humans than other experimental animals. Thus, infectious, senile or neurological disease models have been developed using NHPs. They are also used for translational studies of new medical technologies.

However, NHP also have some weak points, such as: they are expensive, hard to handle, the absence of genetic and biological controls, the high risk of zoonoses, need for compliance for CITES, legal quarantine before use etc. Despite these, and other disadvantages, NHP are still necessary for biomedical researches.

The key point of any NHP animal model is as follows. 1) The same animal model cannot be obtained in rodents. That is if the model is obtainable in rodents, then there is no need to develop a NHP animal model because it is easier to get results from rodents than from NHPs. 2) The NHP model covers data, which cannot be obtained from patients. That is if the data can be obtained from patients directly, it is easier to get results from patients than from NHPs. Only the NHP models which have the above two characters may be a breakthrough of biomedical sciences.

I would like to introduce several NHP animal models including AID, EHEC, AZD, AMD, TCDD exposure and Gene therapy models in which we are conducting our projects in this symposium.

はじめに

進化的には霊長目が樹上生活を選び、空を飛んだ翼手目や地に潜った食虫目・齧歯目など他の哺乳類と分岐したのが約7,000万年前。その後原猿類と真猿類が分かれ、約4,000万年前に新世界ザルと旧世界ザルが分岐した。ヒト上科ではオランウータンが1,600万年前に分岐し、650万年前にゴリラが分かれた。ヒトと

チンパンジーが共通の祖先から分かれたのが500～600万年前と考えられる。人類はその後、猿人、原人、旧人、新人と進化し、現在の直接の祖先は約5～6万年前にアフリカ大陸を出て、それまでの人類を凌駕して全世界に放散したと考えられている。ヒトが霊長類に属し、チンパンジーが「ヒトの進化の隣人」といわれる所以である。

Table 1 NHP for human disease models.

Category	Characteristics	Models	Disease	Mechanism
Biologically & genetically close relation	Common receptors	Infectious diseases	HIV, SIV O-157 (EHEC) SARS	CD4 CTH ACE2R?
Ecological & life span similarity	Long life span, Diurnal & optic animals	Senile diseases	Alzheimer disease (AZD) Aged macular degeneration (AMD) Type II diabetes (DM)	A β , PS, ApoE Light stress? Auto Ab?
Extrapolation for risk assessment	Brain development & higher cognition, & common metabolism	Psychiatric neurological diseases	ADHD, Autism	PCB, TCDD BPA? CYP450 & conjugation enzymes
Trial of new medical technology	Between rodent models and human patients	Translational study	Gene therapy Regeneration therapy	Similar host response

ヒトを含めて、現存する約 200 種の霊長類（ヒト、類人猿、旧世界ザル、新世界ザル、原猿類）のうち実験に使用されるサル類は主に類人猿ではチンパンジー、旧世界ザルではアカゲザル、カニクイザル、ニホンザル、アフリカミドリザル、新世界ザルではリスザル、マーモセット、タマリンなどである。霊長類を実験に用いる利点は遺伝子のみならず、その形態、機能、代謝、生理などおよび生態、行動、知能など全ての点でヒトと共通点が多く、齧歯類やウサギ、イヌなどに比べ、得られたデータがヒトに外挿しやすいことである。またヒトで開発されたモノクローナル抗体、遺伝子組換え蛋白、先端医療技術などが容易に利用可能であることが挙げられる。そのため、多くの医学研究分野でモデルとして霊長類が用いられている。本稿では我々が用いたマカカ属サル類のヒト疾患モデルの研究成果について紹介する。モデルとしては感染症、老化、環境化学物質、先端医療を取り上げる。

サル類を用いたモデル

Table 1 に示したように、感染症のモデルとしてサル類を用いるのはヒトとサル類が生物学的、遺伝学的に非常に近縁であるためである。これは病原体に対して共通のレセプターを有していることを示している。ポリオウイルス・レセプター (PVR) の例をとるまでもなく、エイズウイルス (CD4)、O-157 (CTH)、SARS

(ACE2R) などについてもいえることである。人とサル類以外に自然感染しない、あるいは発病しない病原体はかなり多い。

また、サル類はヒトと同様に、中枢神経系の発達が著しく、長い寿命を有し、昼行性の視覚動物である。他の動物と異なり、生殖年齢を経た後も長い期間生存する。このため、神経系や視覚系の老化に伴う疾患が多い。この例としてアルツハイマー病や網膜黄斑変性症がある。中枢神経の老人斑には A β やプレセニリン、アポ E 蛋白が関係し、黄斑変性に酸化ストレスや自己抗体、異常沈着物が見られることは、非常に類似している。

化学物質の暴露に対する吸収、分布、代謝、排出の類似性は、サル類を用いて評価したリスクが、齧歯類等と異なり、直接ヒトに外挿しやすい点では大きな利点を有している。特に、中枢神経系の発達に対する影響や、その影響を高次認知機能や社会行動学的に評価する場合は、他の実験動物ではできない評価が可能である。近年、小児で問題となっている高機能自閉症や注意欠陥多動症、およびその原因として考えられている残留農薬や PCB などを用いたモデルの開発には、サル類が必要であると思われる。

先端医療技術開発の先進国である米国では、しばしば霊長類を用いたトランスレーショナル研究なしに、

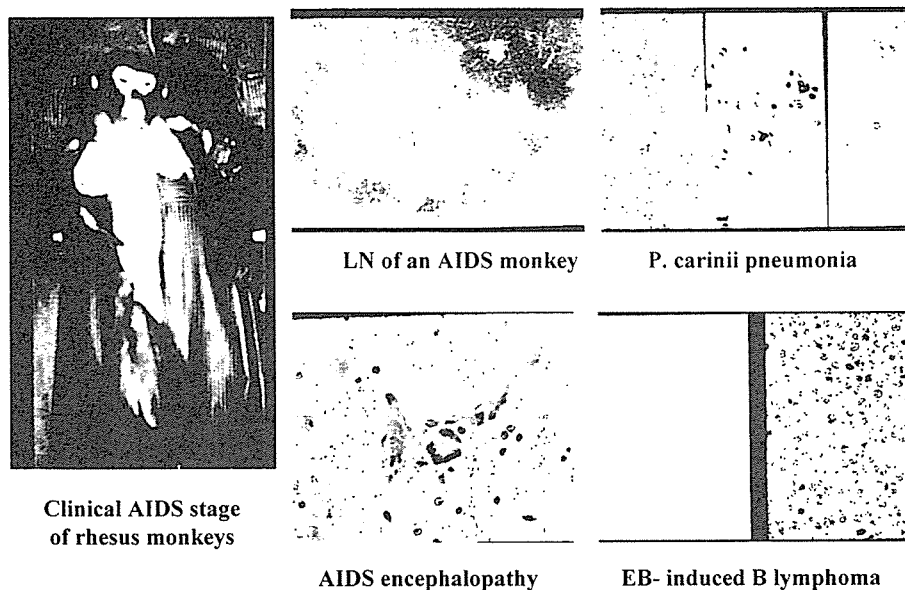


Fig. 1 AIDS model-1.

齧歯類のデータでヒトの臨床試験が進められており、新規治療法の安全性にかかわる疑義や死亡事故などの問題が発生している。サル類は齧歯類の基礎情報を患者に応用する場合の媒介ステップとして必須である。特に遺伝子治療や再生医療などの新技術が一般に受け入れられるためには、患者でのリスクを極力減らすことが必要で、拙速なトライアルと失敗は、その分野の研究を長期間にわたって著しく阻害する。時間を要しても、サル類のモデルを用いた有効性と安全性評価が必要である。

感染症モデル

1. AIDS モデル

サル類を用いた AIDS のモデルには、全く異なる 2 種類のタイプがある。1 つは AIDS の疾患モデルであり、他は進化の中で AIDS ウイルスと宿主の共生が成り立ったモデルである。

第 1 の例は、アジア産のマカカ属サル類を用いた疾患モデルである。このモデルの利点は、サルの AIDS ウイルス (SIV) がヒトの AIDS ウイルスである HIV とゲノム構造がほとんど同じであること、SIV の感染により、ヒトの AIDS と同様の初期反応が起きること、長い潜伏期を経て最終的に免疫不全を誘発すること、免疫不全の結果誘導される日和見感染 (サイトメガロウイルス感染、カンジダ症、カリニ肺炎、AIDS 脳症、EB ウイルス感染と節外性リンパ腫など) が非

常に類似している点などである。その意味では、他の動物のレンチウイルス感染と異なり、サルの AIDS モデルは真の意味でヒトの AIDS のカウンターパートといえる。そのため、AIDS の発病機構の解析、持続感染のメカニズム、ウイルスの変異と薬剤抵抗性、抗 AIDS 薬の有効性評価、ワクチン開発等、種々の研究にモデルとして利用される (Fig. 1)。

もう 1 つのモデルは、アフリカミドリザルと SIV の共存関係である。ヒトの T 細胞は胸腺で分化する過程で CD4、CD8 の両方のマーカーが陽性になるが、その後 CD4 を単独に発現する T 細胞がヘルパー細胞に、CD8 を単独に発現する T 細胞がキラー T 細胞に分化し、抹消血中に出てゆく。他方、サル類はヒトと異なり、末梢血中に CD4T 細胞、CD8T 細胞のほかに、CD4、CD8 の両方のマーカーを持つ dP-T 細胞が存在する。

特にアフリカミドリザルはユニークな T 細胞構成をしている。末梢血 T 細胞のほとんどは CD8T 細胞であり、そのほかに dP-T 細胞を持っている。この T 細胞はヘルパーとキラー活性の両方の機能を有しており、活性化すると CD4 抗原が消失してしまうが、ヘルパー活性は維持している。アフリカミドリザルの SIV も CD4 をレセプターとしているため、dP-T 細胞には感染するが、活性化した dP-T 細胞は CD4 分子を消失しているために SIV は感染できなくなる。

そのために SIV に感染したアフリカミドリザルは正常な免疫反応を起こすことができ、免疫不全にならずに SIV を終生維持していくことになる (Fig. 2). アフリカミドリザルが SIV と長い相互作用の結果、このような特殊な T 細胞分化の様式を身につけたかどうかは不明である。レトロウイルスと宿主の関係は通

常のウイルスと宿主の関係とは異なり、非常に複雑である。長期的にヒトと AIDS ウイルスの相互作用を考えていく上で、非常に興味あるモデルである。

2. 腸管出血性大腸菌症モデル (Fig. 3)

赤痢に自然界で感染するのはサル類とヒトだけである。これは赤痢菌の産生するシガ毒素 (ペロ毒素) の

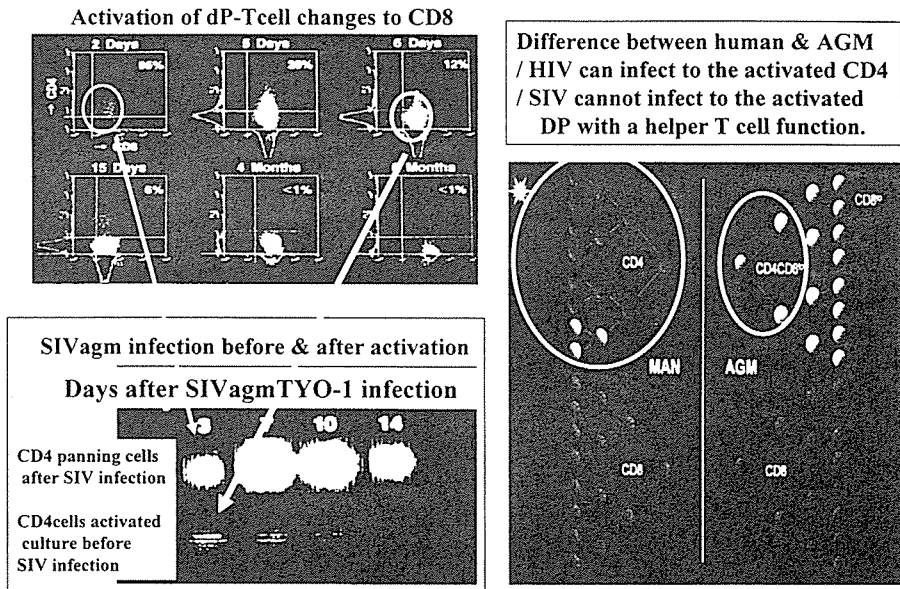


Fig. 2 AIDS model-2.

/ Enterohemorrhagic E. coli can produce Vero toxins which are derived from Shigella.
 / Vero toxins bind to the receptor
Ceramide tri-hexose (CTH) is expressed >1000 times in primates than other animals.
 / CTH distributes intestinal epithelium, renal tubular epithelium, blood vessels.
 / EHEC induced fatal hemorrhagic urinary syndrome (HUS) in human & NHP
 / It is important using animal models to develop toxin neutralization methods.

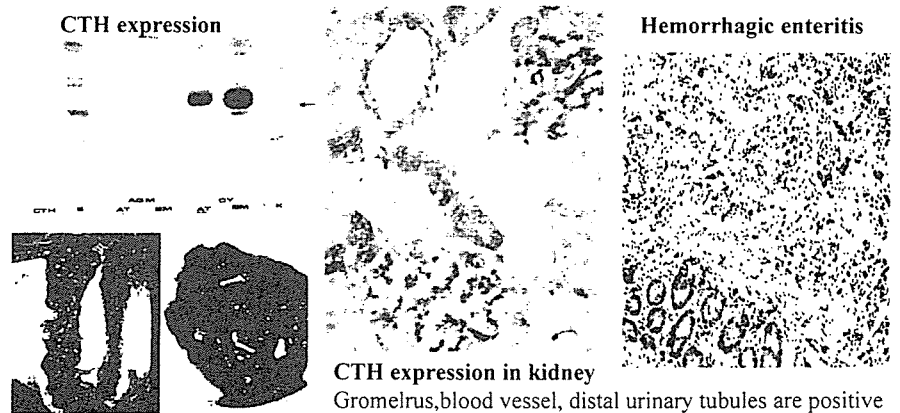
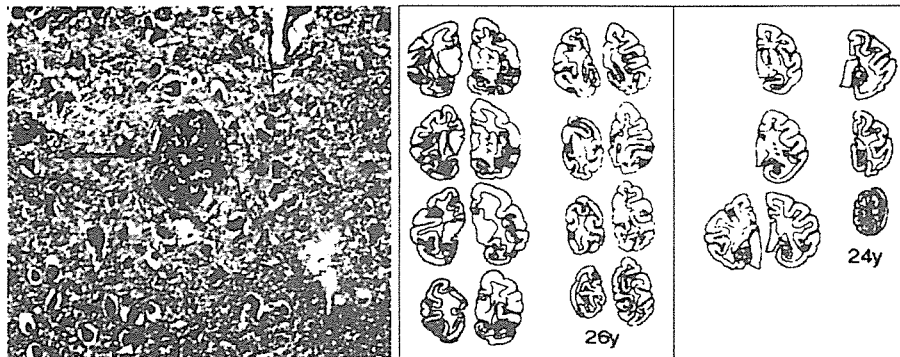


Fig. 3 O-157 (EHEC: HUS) model.

/ Senile plaque and paired helical filament (PHF) are the cause of neuronal loss in AZD
 / Thus, senile plaque formation is considered as the primary change of AZD
The senile plaque is not naturally formed in rodents.
It is formed in dogs, bears, cats, or woodpeckers, but not similar to those of human
 / Aged NHP and human have both diffuse and classical senile plaques.



Senile (primitive) plaque

Distribution of SP in the aged monkeys.

Fig. 4 AZD (Alzheimer disease) model.

レセプターである CTH (セラミド・トリ・ヘキソース) の発現量が多く, 少量の毒素でも腸管の出血を伴う粘血便を排出する (赤痢) からである。

腸管出血性大腸菌 (EHEC) は, 大腸菌ゲノムに赤痢菌のペロ毒素遺伝子が挿入された株 (O-157) であり, 主として牛などの腸管に棲息している。牛は発症しないが, O-157 に汚染した食品をヒトが食べると腸管出血性大腸菌症を起こす。特に問題となるのは小児が感染した場合, 合併症として出血性尿毒症症候群 (HUS) を引き起こすことである。CTH はサル類でも腸管粘膜, 血管内皮, 腎糸球体や尿細管上皮などに発現しており, ペロ毒素によりこれらの細胞が傷害されると, HUS 類似の症状が引き起こされる。毒素の解毒法の開発, ワクチン開発等に有用なモデルである。

老人病モデル

1. アルツハイマー病モデル

高齢化社会を迎えるにあたり, 老人病の克服は今後の先進諸国が抱えてゆく重大な課題の 1 つである。中でもアルツハイマー病は患者数が多いこと, 正常の老化過程でも同様の変化がゆっくりと進行すること, 患者の QOL の低下, 社会的負担の増大など, 特に深刻な問題である。このためトランスジェニックマウスをはじめ多くの動物モデルを用いて研究が進められている。

アルツハイマー病の典型的病理像は中枢神経系に見

られる老人斑と神経原線維変化および神経細胞の消失である。神経細胞の消失は神経原線維変化と関係しているといわれているが, 原線維変化に先立って認められる変化が老人斑である。そのため老人斑はアルツハイマー病の初期病変と考えられている。老人斑は齧歯類には認められないが, イヌ, ネコ, クマ, ラクダなどでは報告されている。しかし, ヒトと同様に慢性老人斑と古典的老人斑の両方が見られるのはサル類である (Fig. 4)。医学実験によく用いられるカニクイザルでは老人斑が認められる年齢は 20 歳齢以上である。新世界ザルのリスザルでは 10 歳齢で認められる。老人斑の組成は人でもサル類でも $A\beta$, アポ E, プレセニリン蛋白が主体であり, また慢性老人斑は $A\beta_{42/43}$ が, 古典的老人斑では $A\beta_{40}$ が主体を占める点では, サル類とヒトは共通である。

初代神経系細胞培養のレベルでも齧歯類と霊長類では異なっており, また $A\beta$ 蛋白の分子種に対する神経細胞とグリア細胞の反応も齧歯類と霊長類では異なっている。ヒトでの問題を解決するには, 時間がかかっても齧歯類モデルからデータを外挿するだけでなく, 霊長類のモデルを用いて研究を進める必要がある。

2. 網膜黄斑変性症 (MD) モデル

加齢性疾患の中でも感覚器疾患は患者の QOL の低下をもたらす, 社会適応を阻害するため特に重要であ

Familial macular degeneration (FMD)

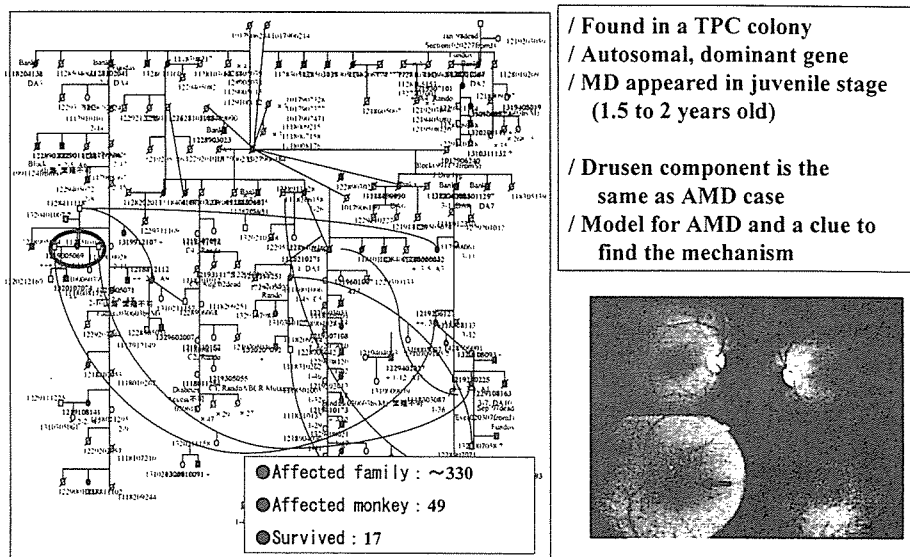


Fig. 5 AMD model with FMD (genetic mutant).

る。古くからある視覚系疾患の白内障および緑内障については、近年外科的治療法の著しい進歩があった。他方、網膜の黄斑部の変性に関してはその原因が不明で、有効な治療法がないため、先進国では白内障、緑内障を上回る問題となっている。

「はじめに」で述べたように、霊長類は昼行性で齧歯類と異なり聴覚、嗅覚よりも視覚情報の処理に重きを置いてきた。このため網膜の中心部に視覚細胞を集中させ黄斑を形成させた。加齢性変化としてこの黄斑部に drusen という蓄積蛋白を伴う変性と脈絡膜からの血管新生を伴う治療法のない疾患、すなわち加齢性網膜黄斑変性症 (AMD) が起こる。欧州や米国では加齢性眼疾患の第1位になっている。米国では年間20万人の新規患者が発生し、総計1千万人の患者がいるとされている。わが国でも糖尿病性網膜症に次ぐ第2位の網膜疾患であり、視覚の中心の像が見えないことにより自覚されるが、その時では既に治療が困難なステージになっている。

カニクイザルでは、ヒトの黄斑変性に関連する2つの異なるモデルが作成されている。1つは筑波霊長類センターで飼育しているカニクイザルに見られた常染色体優勢のMD家系である (Fig. 5)。鈴木らにより発見されたこの家系は現在も維持されている。加齢性黄斑変性と異なり1~2歳齢という非常に若い年齢から発症する。梅田らはこのカニクイザルMD家系の

遺伝子は、ヒトで報告されているMD遺伝子とは異なる遺伝子によるものであることを、遺伝子配列と連鎖解析の結果から報告している。

他方、カニクイザルにおいて、ヒトと同様に加齢性の網膜黄斑変性症 (AMD) が見つかっている。これはフィリピンの屋外で集団飼育されているカニクイザルで発見され、15歳齢以上の個体に高頻度に認められる。この例では網膜の黄斑変性病巣に認められる drusen 蛋白がヒトのAMD、および上記カニクイザルMD家系のものと類似していること、プロテオーム解析の結果から、主として炎症性の蛋白群、補体系の活性化蛋白群、補体系の活性化抑制蛋白群の沈着があることが明らかにされた (Fig. 6)。自己抗体の産生が見られることから、長期間の光ストレス、老化、過酸化状態などで細胞の障害が続き、慢性炎症と自己抗体産生が引き起こされることが原因と考えられる。

しかし、これまでの例ではAMDの進行例の患者で見られる血管の新生像はほとんど見られず、必ずしもヒトとサル類のAMDの転帰が同じであるとはいえない。これはアルツハイマー病モデルでもいえることである。動物モデルでは初期病変と考えられる老人斑は見られるが、老人斑が出現してから数年~数十年後に出現する神経原線維変化は決して見られない。神経原線維変化は直接神経細胞の減少と関連すると考えられている。また、アテローム (粥状動脈硬化症) モ

/ Drusen morphology is very similar to that of human patients
 / Drusen is positive for complement components, activators & inhibitors.
 The same character is confirmed in human drusen. Sun light stress, super oxide, chronic inflammation, tissue damage & auto-antibody production may be the cause of the drusen.

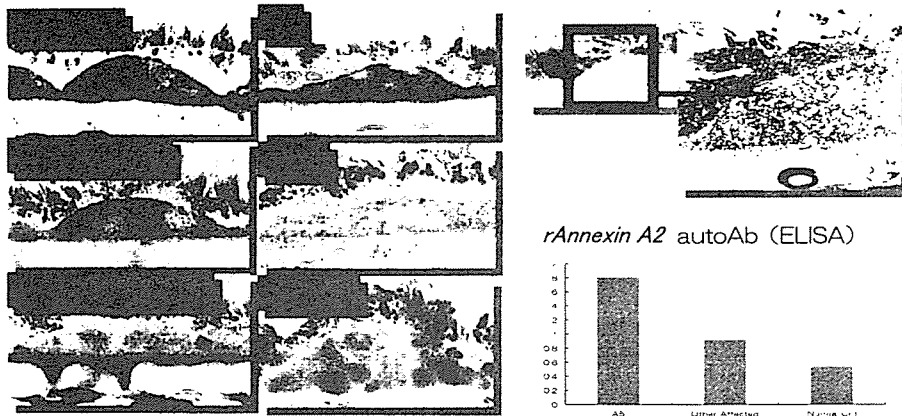


Fig. 6 AMD model (aged monkeys).

デルでも血小板の沈着を伴う、炎症の繰り返し病変は動物モデルでは、なかなか再現できない。このような、絶対的に時間のかかる病変や長寿命の影響で引き起こされる加齢性病巣の再現には、モデルとしてさらに別のバイアスが必要とされるかもしれない。

しかし、このような差異はあるとしても、AMDの治療法は全く見つかっておらず、レーザー光線で病巣を焼いて進行を止めることしかできない。こうした事実を考えると、サル類を用いた家系性のMDの疾患モデルで新規の責任遺伝子が同定できれば、AMDの新しい発病機構が明らかになるかもしれない。またカニクイザルのMD家系モデルを用いた遺伝子治療や再生医療の試みが可能である。

環境化学物質のリスク評価モデル

1. ダイオキシン暴露の影響評価

化学物質の毒性評価の中で神経毒性評価は必ずしも容易ではない。主な理由は2つ挙げられる。1つは対象とする化学物質の神経傷害により形態的变化が出る場合は病理学的評価が可能であるが、明瞭な形態学的変化を伴わないで機能が障害を受ける場合は、その評価が難しいことである。第2に神経発達は他の臓器に比べて特に種差が著しいことである。そのため単純に動物実験の結果をヒトへ外挿することが困難である。一般にヒトに代謝が近く、脳神経構造・機能が類似しているサル類を用いてリスク評価することになる。

Fig. 7はダイオキシン暴露の影響を評価したものである。妊娠20日齢の60頭の妊娠アカゲザルを各群20頭の3群に分け、対象群には溶媒を、低用量群には30 ng、高容量群には300 ng/kgのTCDDを背部皮下に投与した。その後毎月、初回投与量の5%量を追加投与し、出産後、次世代の子ザルを試験に用いた。指迷路試験は生後12~15カ月齢に行った。出会わせ試験は発達行動を見るために12~15カ月齢と24~27カ月齢の2度行った。アイコンタクト試験は23~26カ月齢に行った。

TCDDの子ザルへの影響評価は、これらの3種類の試験結果を総合して評価した。その結果、①TCDD投与は今回用いられた用量(30, 300 ng/kg)では、妊娠アカゲザルから生まれた子ザルに、妊娠期間、出生率、雌雄比、出生時体重などの点で、特に深刻な影響を与えなかった。②4段指迷路試験(高次認知機能検査)では、1~1歳3カ月齢のアカゲザルで既に指迷路試験が可能であること、TCDD投与群のほうが第2課題までのクリアーが早く、高用量群では第4課題までのクリアーが早い傾向が見られたが、各群間で統計的に有意差は見られなかった。これはTCDD群で知能発達が進んだ可能性、この種のタスクに対する適応性が高くなった可能性、幼若期の自己指向性が減少した可能性などが考えられる。③アイコンタクト試験ではTCDD群も含め、統計的な有意差でメスのほ

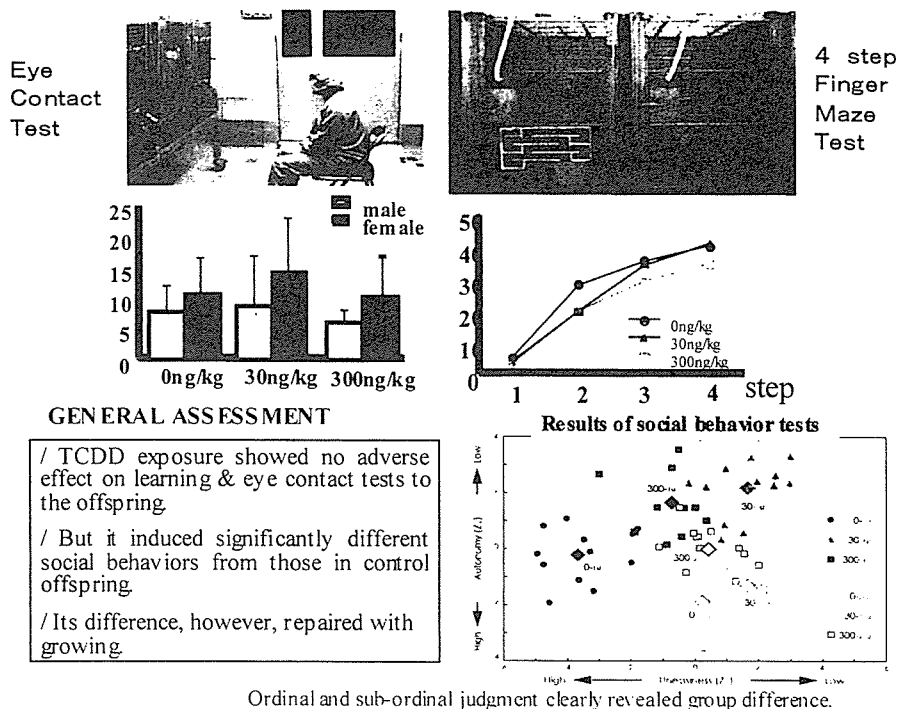


Fig. 7 TCDD risk assessment using rhesus monkeys.

うがオスよりもアイコンタクト回数が多かった。また TCDD 投与による各群の差は認められず、雌雄の傾向の変化もみられなかった。TCDD 投与による雌雄の偏りは変化しなかったことから、オス個体のメス化はアイコンタクト試験で評価される限り影響されなかったと思われる。④出合わせ試験では第1回目試験で TCDD 投与群は対照群に比べ視覚探索、環境への興味が高く、また社会行動的には緊張感が低い傾向を示した。他方、対象群ではステレオタイプ行動や自己指向性行動のような自己性が高かった。しかし、これらの TCDD 投与による影響は第2回目の試験 (24~27 カ月齢) では減少し、対象群との差は少なくなっていた。

以上から総合的に判断すると、ダイオキシン投与アカゲザルの次世代での認知・行動評価では、発育個体の初期社会性行動には影響が出る可能性が示されたが、認知・学習や警戒心には強い影響を与えないことが示唆された。また個体の発達に伴い、こうした社会性異常も減少する可能性が示唆された。このように、初期に予想されたダイオキシン暴露の中枢神経系へのリスクはサル類で見る限り、それ程深刻ではなかったと思われる。

2. ビスフェノール A (BPA) と PCB の暴露評価
プラスチックなどの可塑剤として広く使用されている BPA は、エストロゲン作用があることが知られており、齧歯類を用いた試験では母親が暴露された場合、次世代の神経行動に影響が出ることから注目されている。この研究では、妊娠カニクイザルの皮下に浸透圧ポンプを包埋し、BPA を 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で妊娠 50 日から出産 (妊娠 150 日) まで暴露させた。次世代についてはダイオキシンと同様の試験を行った。BPA については齧歯類と霊長類では代謝・排出経路が異なることが知られている。またここでは示さないが、アイソトープラベルの BPA を用いた母子間での BPA の移行を調べると、妊娠時期により胎児への移動が非常に異なることが明らかになった。こうした点から、ヒトへの外挿にはサル類のデータが必要であることが示唆された。

BPA 暴露の結果は予想外であった。Fig. 8 から明らかのように暴露されたオスザルのみが、正常オスザルと異なり、指迷路試験もアイコンタクト試験もメス群と類似のパターンを示している。同様の傾向は社会行動および母子行動において、統計的有意差を持ってより明瞭に見られた (data not shown)。また、この

/ BPA was inoculated by osmotic pressure pump in SC route
 10 μ g/kg/day from 50 to 150 days of gestation
 / Offspring were checked for eye contact & 4 step finger maze test
 / BAP treatment is apparently no effect on daughters but feminizing on sons?

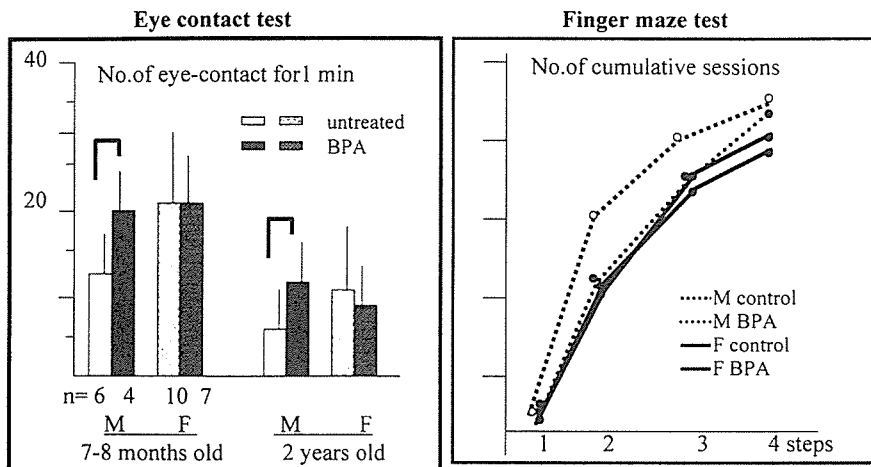


Fig. 8 Effect of Bisphenol A (BPA) exposure to offspring.

行動異常はダイオキシンの場合と異なり、発達行動学的に解消されなかった。中枢神経系への影響は行動学的にラットを用いた実験結果より明確であった。現在、中枢神経系への影響を確認するため病理形態学的検索を予定している。

サル類を用いた PCB 暴露の問題は、母体が既に暴露量に近い PCB 汚染をしていることが明らかになった点である。予備調査では PCB の暴露量とアイコンタクト試験成績は相関しないが、4 段指迷路試験の成績とは逆相関する傾向が見られた。そのため、サルの PCB 暴露実験は、人工的暴露でなく、すでに暴露されている個体群を用いて次世代の疫学調査研究に変更した。すなわち特定の PCB 異性体を投与するのではなく、母体の汚染量と次世代の行動評価の成績の相関を調べる方法をとった。現在、母子行動などについてデータを収集している。

先端医療のためのモデル

1. 脳梗塞モデルの遺伝子治療

2030 年には 65 歳以上の高齢者が人口の 30% 以上を占める超高齢化社会を迎える。こうした状況は先進国中、日本が最初でモデル国は存在しない。従って弊害をどう克服するかは独自に解決する必要がある。特に血管性痴呆は患者数の多さ、QOL 低下、社会的負担の増大から深刻な疾患である。本研究班はヒトに近縁

な霊長類を用い 3 つの脳虚血（微小血管，中大脳動脈，全脳虚血）モデルを作成し、有効な遺伝子治療法を開発することを目的として研究を進めた。

これまで齧歯類を使用した脳梗塞モデルで薬剤の探索や、遺伝子治療・再生医療研究が進められている。しかし、齧歯類と霊長類では梗塞巣に対する反応が全く異なる。そこで①再現性を持って 3 種類の脳虚血モデルを霊長類で完成するための条件を決定すること、②サル類では個体差が激しいので、個別のモデルを用いた脳梗塞の基礎的、臨床的評価方法の開発、③治療遺伝子の in vivo, ex vivo デリバリーによる有効性、安全性評価の方法を検討した。ベクターは独自に開発し神経保護因子を搭載したセンダイウイルスを用いた。

齧歯類モデルのデータは全く霊長類に適応できなかったため、総数 20 頭のサルを用い、3 つの脳虚血モデルを完成することができた。その結果、霊長類は齧歯類と異なり梗塞後のダメージに対する感受性が極端に高く容易に死亡してしまうため、再疎通条件を限定する必要がある（中大脳動脈梗塞後 3 時間で再疎通）。②血管の伏流が多いために、全脳虚血では通常の頸動脈閉塞では完全に脳血流をとめられず、スナネズミのモデルで見られたような海馬の神経細胞死は誘導されなかった。神経細胞死を誘導するには閉塞後の

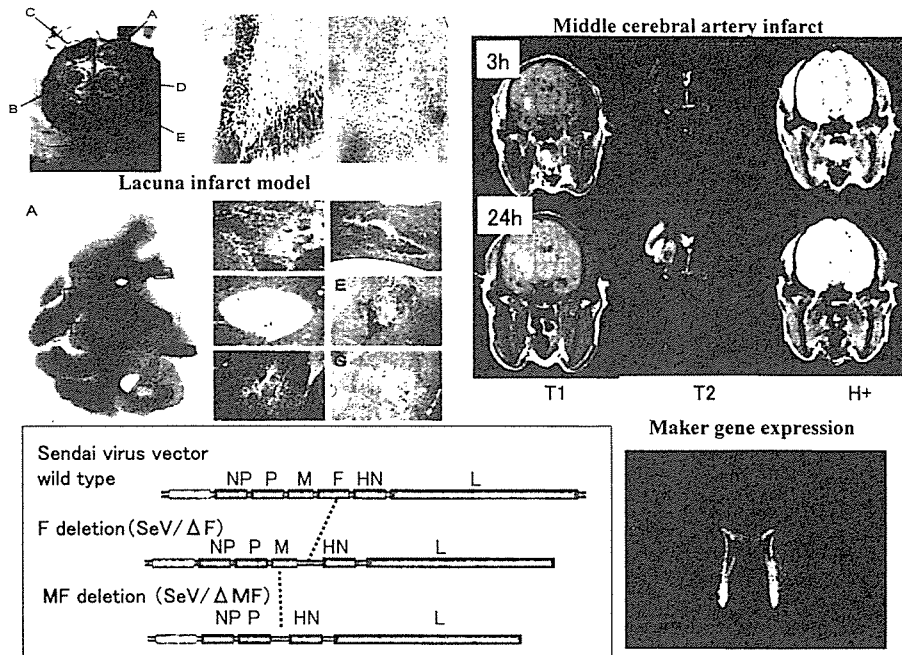


Fig. 9 Gene therapy model of brain infarct.

血圧を下げるための脱血操作が必要であった。③ラクナ梗塞モデルでは特に白質の反応が齧歯類に比べて極めて強く持続することが明らかとなった。④これらのモデルの完成のほか、抹消血を用いた ex vivo の遺伝子導入、マイクロスフェアを用いたヒトのラクナ梗塞モデルの完成、蛋白解析による新規治療用遺伝子探索、新しい脳障害測定のための高次認知測定法開発を進めた。

このように、齧歯類と霊長類では梗塞巣に対する反応が全く異なることが明らかになった。ヒトへの応用を考えるとサル類で時間がかかっても完全なモデル作成が急務である。2年間で齧歯類から霊長類にモデルを移行させ、3つの脳虚血モデルを再現性よく誘発する条件を決定することができ、モデルを用いて形態的・機能的障害の評価を行うことができた。この成果は今後、国際的にも霊長類脳梗塞モデルを用いて研究を推進する際の貴重な情報を提供するであろう。しかし、近年の研究評価は性急であり、この研究をこれ以上継続するだけの時間と研究費は保証されなかった。そのため完成されたサル類モデルを使ってウイルスベクターの有効・安全性を評価し、臨床応用まで行くための機会は失われてしまった (Fig. 9)。

おわりに

霊長類を用いた疾患モデルは多くの利点を持っているが、他方で、多くの欠点も持っている。すなわちサルは実験動物としては非常に高価であること、取り扱いが困難で専門の研究支援者を必要とすること、遺伝的統御や微生物統御がなされていないこと、動物由来感染症に関してハイリスク動物であること、国際的に規制が厳しく、輸入に当たって法定検疫を必要とすること、動物福祉のレベルが高いことなどである。

それでも医学実験に用いられるのは、やはりヒトとの共通性が高く、データの互換が行いやすいためであろう。霊長類モデルとして用いる場合のキーポイントが2つある。①同じモデルが齧歯類で得られないこと。もし齧歯類でモデルができるなら、霊長類のモデルは必要でない。なぜなら霊長類よりも齧歯類のほうが成果を得るのに容易で早いからである。②霊長類モデルではヒトの患者で得られないデータを得られること。もし患者から直接データが得られるなら霊長類のモデルは必要ない。なぜなら霊長類のモデルからデータを得るより、患者からデータを得るほうが正確で容易であるからである。

上記の2つの特徴を持った霊長類モデルは医学研究のブレークスルーになる可能性を秘めている。

動物由来感染症への対策

東京大学大学院農学生命科学研究科

吉川 泰弘

Key words: zoonoses, emerging and reemerging diseases,
domestic animals and wild animals, risk analysis,
prevention law of infectious diseases

はじめに

世界貿易機構 (WTO) が推し進める自由市場の拡大路線は家畜や穀物だけでなくペットや野生動物の自由な移動や輸出入にも影響している。我が国には世界各地から食品だけでなく種々の動物が輸入されており、これまでに動物由来感染症の侵入する危険性が指摘されてきた。BSE, O-157, 高病原性鳥インフルエンザ (HPAI) のように実際に病原体の侵入を受けた例もあるし、狂犬病, ペスト, サル痘や野兎病のように、いつ侵入されてもおかしくない例もある。ここでは動物由来感染症について、動物から人へ、感染症拡大の背景, 人類への警告, 制圧への筋道, これからの課題という点から紹介したい。

1. 動物から人へ

動物由来感染症は「人と動物の共通感染症」あるいは単に「共通感染症」, 「人獣・人畜共通感染症 (伝染病)」, 「ズーノーシス」などと呼ばれる。人と動物が同じ病原体によって罹る病気である。しかし, 自然宿主—レゼルボアでは病原体を保有していても病気にならない場合が多い。世界保健機構 (WHO) と世界食糧機構 (FAO) の専門家会議の定義では「脊椎動物から人に感染する病気あるいは人と脊椎動物に共通する感染症」となっている。動物由来感染症には動物から人に来るものの他に, 人から動物に感染し, また人が罹るものがある。サル類の赤痢, 結核, ウイルス性肝炎などである。

動物由来感染症の歴史は古い。例えば中世の黒死病で知られる, 齧歯類から蚤を介して感染するペストがある。この疾病は現在でもアフリカ, アジア, アメリカ大陸に汚染地帯が存在し, そこでは齧歯類と蚤の間でペスト菌が維持されている。ペストはしばしば流行

を繰り返しており, 決して過去の病気ではない。敗血症により死亡するが, リンパ節を冒す腺ペストに比べ呼吸器系を巻き込む肺ペストは伝播力が強く危険性が高い。

また発症したイヌや感染コウモリなどを介して人に感染する狂犬病のように, 発症したら 100% 死亡するものがある。現在日本を含め狂犬病の清浄国は世界に十数カ国しかなく, それ以外のほとんど全ての国は汚染国である。狂犬病による死者は毎年 3~5 万人で, その大半はアジアである。これらの感染症以外にも寄生虫感染症, リケッチア・クラミジア症, 細菌感染症, ウイルス感染症など数多くの動物由来感染症がある。

動物由来感染症の数は 1959 年 WHO・FAO の合同専門家会議で確認されたものだけで 150 種類以上, 現在は 700~900 種類あると考えられている。近年, 世界を震撼させた感染症にはエボラ出血熱, ニパウイルス感染症, コロナウイルスによる SARS (重症急性呼吸器症候群), ウエストナイル熱のように野生動物を媒介するもの, O-157 腸管出血性大腸菌症, BSE (ウシ海綿状脳症), 高病原性鳥インフルエンザのように家畜に由来するもの, デング熱やデング出血熱, マラリアのように節足動物を媒介するものがある。20 世紀後半に出現したウイルス感染症の約 3 分の 2 は動物由来感染症である。

歴史を振り返ると 1980 年 WHO から天然痘撲滅宣言が出された。1 種類ではあるが歴史上はじめて人類はウイルスに打ち勝つことができた。ほぼ同時期に先進諸国では抗生物質による細菌感染症の制圧が現実的になり, 人類は感染症を防御し得るのではないかという楽観論が広がった。わが国でも長く死亡原因の第 1 位を占めてきた感染症が戦後著しく減少し, 癌が死亡原因の 1 位を占めるようになり, ついで循環器疾患が第 2 位を占め, 厚生行政は感染症対策より癌, 生活習慣病, 福祉対策が中心になった。しかし, 新興感染症

別刷請求先: (〒113-8657) 文京区弥生1丁目1-1

東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻
実験動物学教室

吉川 泰弘

であるエイズや種々のウイルス性出血熱が世界各地で流行し、デング熱や結核など再興感染症が再び人類の大きな脅威となり、抗生物質の乱用によりMRSA（メチシリン耐性ブドウ球菌）、VRE（バンコマイシン耐性腸球菌）、VRSA（バンコマイシン耐性ブドウ球菌）などの耐性菌が院内感染症を引き起こしている。このような事態に直面しWHOは楽観論を撤回し、いずれの国も感染症の危機に見舞われているという危機宣言を出すこととなった。

2. 動物由来感染症の発生・拡大の背景

動物由来感染症の多くは開発途上国に由来している。その原因としては第一に熱帯雨林開発など、人の生産活動範囲の拡大により熱帯雨林の未知の野生動物がもっている病原体と接触する機会が増加したことが挙げられる。このような感染症としてはエボラ出血熱、マールブルグ病、サル痘などがある。また生産性が向上し齧歯類などの繁殖が盛んになり、生態系が攪乱されることにより、齧歯類から人に流行を起こした、ボリビア出血熱、ラッサ熱、アルゼンチン出血熱などがある。他方、途上国における急速な都市化・人口集中と貧弱なインフラストラクチャーにより、森林でサル類と蚊の間で循環していた感染症が都市に定着することにより爆発的なアウトブレイクを起こした例として黄熱、デング熱、デング出血熱などがある。さらに、航空機輸送による人と動物の短時間の移動により短期間に途上国から先進国へと感染症が拡大するケースがある。このような輸入感染症としてはラッサ熱、マールブルグ病、SARSなどがあげられる。

一方、先進国ではエキゾチックペットといわれる野生動物のペット化が進み、プレーリードックによる野兔病、ペスト、サル痘などが米国で発生した。サル痘の場合はアフリカから輸入した野生の齧歯類が感染しており、同居したプレーリードックに感染し、ペットとしてプレーリードックを購入した人の間にサル痘が流行したものである。また、キャンプや森林浴などアウトドア生活をエンジョイするさい野生動物と接触すること、節足動物に刺されることも原因となっている。例えば野性齧歯類やダニ、ツツガムシなどによる、日本紅斑熱、ツツガムシ病、ハンタウイルス肺症候群、ライム病、キタキツネによるエキノコックス症などがあげられる。

さらに先進国では家畜の経済効率を求める大量飼育方式や蛋白源の再利用（レンダリングによる肉骨粉使用）などによる新しい感染症が起こった。ブタ由来のニパウイルス感染症、ウマ由来のヘンドラウイルス感染症、ウシのBSE由来と考えられる変異型クロイツフェルトヤコブ病（vCJD）、ニワトリ由来の高病原性鳥インフルエンザのように家畜を介する感染症は、野

生動物由来感染症に比べヒトとの接触頻度が高く、また食用に利用されること、大規模な工場型飼育が盛んになるにつれ、一度病原体が群飼育の家畜に侵入すると爆発的流行になること、高頻度で新しい宿主の中で伝播する間に容易に病原体の遺伝子変異する可能性があることなどから、以前とは違い、高い危険性を帯びようになってきた。家畜に由来する感染症は日常的に食品を介して人に感染する可能性があることから（サルモネラ中毒、バンコマイシン耐性腸球菌、E型肝炎、O-157、BSE、豚連鎖球菌症など）、食の安全性の点でも不断の監視が重要である。

また近年、ヘンドラウイルスやニパウイルス感染症のように、これまで病原体保有動物として知られていなかった熱帯のオオコウモリから家畜を介して間接的に人に伝播する感染症が出現し、その複雑さが増している。コウモリは狂犬病の他に、狂犬病類似のコウモリリッサウイルスを保有していることが知られている。環境汚染が進み、宿主の免疫機能が低下したため、野生動物でも本来であれば自然宿主と共存していたと考えられるウイルスが爆発的流行を起こす場合が明らかにされた。北海のアザラシなどに流行したモルビリウイルスがこの例である。世界的規模で進行する環境汚染物質により、ウイルスの変異頻度が上昇する可能性や共生していたウイルスとのバランスの崩壊などの、新しい危険性が考えられる。こうしたことは動物由来感染症の制圧・リスク回避に従来の対策とは違った、新しい発想と対応が必要になっていることを示唆している。保全医学という新しい考えは、人と動物の健康のほかに適正な環境の保持が感染症制御に必要であるという考え方をとっている。

3. 人類への警告

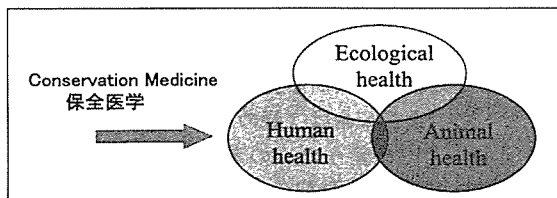
20世紀は「科学技術の世紀」であり、エネルギー革命と人類が自然の改造・支配を生み出した世紀であった。その結果、人口爆発と食糧革命をもたらすこととなった。食糧革命は「緑の革命」といわれ、急激に増加する人口を養うための革命であった。エネルギー消費をみると20世紀は異常な世紀であったといえる。19世紀以降、蒸気、電気、石炭、石油エネルギーの利用が盛んになり、20世紀だけで人類が地球上に登場して以来使ったエネルギーの数倍のエネルギーを消費してしまった。21世紀中にエネルギーを使い果たして完全に枯渇するプログラムになるか、なんとか削減していけるのか、代替エネルギーを充てることが可能になるか？いずれにせよ、20世紀の延長線上でエネルギー消費が拡大するシナリオは不可能である。人口についても同じことがいえる。我々の直接の祖先が5～6万年前にアフリカを出発したあと、1万年前に地球の気候が安定期に入り農耕が定着し、そ

主要な新興・再興ウイルス関連疾患（過去 30 年）

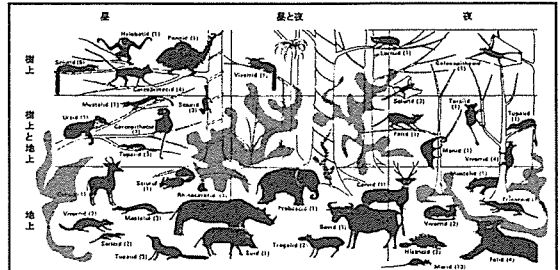
疾病	地域	宿主
狂犬病	世界各地	温血動物
黄熱病	南米、アフリカ	サル類—蚊
デング熱、デング出血熱	アジア、中南米、アフリカ	サル類—蚊
クリミアコンゴ出血熱	アフリカ、アジア、東欧	家畜、トリ
日本脳炎	日本、東南アジア	ブタ—蚊
高病原性鳥インフルエンザ	アジア・欧州・北米	トリ
腎症候性出血熱	アジア、欧州	げっ歯類
ハンタウイルス肺症候群	南北アメリカ	げっ歯類
マールブルグ病	欧州、アフリカ	サル類
ラッサ熱	西アフリカ	げっ歯類
エボラ出血熱	アフリカ、(アジア)	サル類
ベネズエラ出血熱	ベネズエラ	げっ歯類
アルゼンチン出血熱	アルゼンチン	げっ歯類
ボリビア出血熱	ボリビア	げっ歯類
リフトバレー熱	アフリカ	家畜—蚊
ベネズエラ脳炎	中南米	蚊
エイズ (HIV1, 2)	アフリカ	サル類?
成人 T 細胞白血病 (HTLV1, 2)		
肝炎 (B, C, E)		E 型: ブタ
ヒトパピローマウイルス感染		
突発性発疹 (HHV6, HHV7)		
カポシ肉腫 (HHV8)		
ヒトパルボウイルス感染		
下痢症 (ロタウイルス、ノロウイルス)		
ウシ海綿状脳症 (vCJD)	イギリス	ウシ
ニパウイルス感染症	マレーシア	コウモリ、ブタ
ヘンドラウイルス感染症	オーストラリア	コウモリ、ウマ
ウエストナイル熱	米国	トリ—蚊
SARS	中国	ハクビシン?

野生動物のリスク

- ・野生動物間でも環境汚染が進み、宿主の免疫機能が低下したため、本来であれば自然宿主と共存していたウイルスが爆発的に流行（北海のアザランのモルビリウイルス感染）
- ・環境汚染物質により、ウイルスの変異頻度が上昇する危険性
- ・こうしたことは、共通感染症の制圧・リスク回避に従来の対策とは違った、新しい発想と対応が必要になっていることを示唆している。



- ・地球上には病原微生物を含め判っているだけでも140万種の生物種が共存（昆虫75万、他の動物28万、植物25万、真菌7万、原生動物3万、細菌5千、ウイルス千種）
- ・これらの生物種が37億年の生命史を担う末裔として複雑な生態系を築いている
- ・人間の都合だけで感染症を完全に制圧することは不可能？
- ・基本的には生物の多様性を認め、バランスのとれた共存の道を探るべき



こから少しずつ人口が増え始めた。しかし、ここ 100 年の間に人口は不連続的、爆発的に伸びた。21 世紀に総人口は徐々に減っていくか、このままの規模で安定化するか？いずれにせよ、20 世紀のように伸び続けることは不可能である。このように 20 世紀というのは、それまでの世紀と全く連続性を持たない不連続に近い技術革命の世紀であった。21 世紀は「シンプル・イズ・ベスト」といった「単純主義」、あるいは「人間中心主義」というものから、本来の生物として

の“ヒト”という人間自身の意味を問い直すことが必要である。

前述したように、動物由来感染症は人類の生産活動の拡大や経済効率の追求、ライフスタイルの変化などに関連して、その発生・拡大の様式を変化させてきている。その点では PCB, DDT, ダイオキシンあるいは POPs (残留性有機汚染化学物質) などのような環境汚染物質との共通点が多い。便利で快適な生活を追及することは決して悪いことではないが、科学技術の

制圧への道筋

- ・国際的なレベルで感染症を制御する責務を負っている機関
人の感染症についてはWHO（世界保健機構）
動物の感染症及び食品由来感染症についてはOIE（国際獣疫事務局）
- ・OIEの決定は各国の家畜や家畜由来食品の貿易等に直接関連するので、WTO（世界貿易機構）の関連機関としての役割も果たしている。

戦略 WHOやOIEを中心としたグローバルな動物由来感染症対策が必要
戦術 ・国際機関の専門家委員会で用いられる分析手法としてリスク分析 ・リスク分析法は自然科学と社会科学が完全に融合した分析法 （リスク評価、リスク管理、リスクコミュニケーション） ・科学的・定量的なリスク評価に基き、費用対効果を検討し、対策を作成し、人々への説明と同意を求め、より効率のよい防御システムを確立

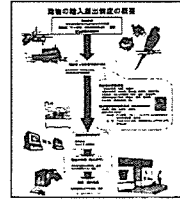
開発や人間中心主義に立脚して、バランスを無視した環境破壊や生態系の破壊を続けて行くと、その結果は必ず人類に戻ってくる。先進国の矛盾を途上国に押し付けることによる問題解決の仕方や、一国安全主義は既に破綻しつつある。また自国の経済活動保護や民意の安定化政策のために、しばしば感染症を隠蔽することは結果的に国際的な感染症のリスクを増大させることになる。こうした例としては中国のSARS、東南アジアの高病原性鳥インフルエンザ、英国のBSEに汚染した肉骨粉輸出などがある。

世界で最も感染症防御システムが進んでおり、CDC（米国疾病予防制御センター）のように世界の感染症コントロールの中心的役割を果たしている機関を保有する米国でさえ、ウエストナイル熱のように野生動物を介した感染症をコントロールすることは容易ではない。トリと蚊の間で循環するこの感染症は1999年の東部ニューヨークにおける7例の発症者から始まったが、2003年には全米に広がり8,000例を越す感染者と200例を越す死亡者を出し、まだ終息する傾向を示してはいない。また中西部の乾燥地帯に常在するペストはプレーリードッグと蚤の間で循環しており、その制圧はほとんど不可能である。また、北米・南米大陸におけるコウモリを介した狂犬病の制圧も非常に困難な状態である。一方、野生動物由来と考えられるSARSが僅か数か月で世界中に伝播した事実は、現代の感染症の流行が国境という人為的バリアーを問題にしていることを明らかに示した。また、アジアを中心に流行域が広がった高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）も、発症国の多さ、流行規模の大きさ、および従来の鳥由来インフルエンザウイルスと異なりヒトに直接感染・発症させる病原性の強さなどから、WHOがその危険性を摘指したところである。

現在、地球上には病原微生物を含め判っているだけでも140万種の生物種が共存している（昆虫75万種、その他の動物28万種、高等植物25万種、真菌7万種、

動物由来感染症のリスク管理（対策強化）

- ・ハイリスク動物の輸入禁止：翼手目・マストミス（平成15年11月）
プレーリードッグ、ハクビシン等は既に輸入禁止
- ・動物由来感染症の新4類への追加（レプトスピラ、ニパ、リッサウイルスなど）
- ・法定検査の対象であるサル類（赤痢の届出）
- ・他の輸入動物は輸入届出と衛生証明書（保留・施設基準などを含む）
- ・国内の動物感染症届出（イヌのエキノコックス、鳥のウエストナイル熱）
- ・感染症発生時の動物調査（アクティブサーベイランス）、対物措置の強化



原生動物3万種、細菌5,000種、ウイルス1,000種）。これらの生物種の約半数は熱帯及び1億5千万年前の生態系を現在も維持していると考えられる熱帯雨林に生息している。これらの生物種が、それぞれ37億年の生命の歴史を担う末裔として、複雑な生態系を築いていることを考えれば、人間の都合だけで動物由来感染症を完全に制圧することは不可能である。21世紀には生物の多様性を認め、バランスのとれた住み分けと共存の道を探るべきであろう。

4. 制圧への道筋

国際的なレベルで感染症を制御する責務を負っている機関は人の感染症についてはジュネーブに本部を置くWHOであり、動物の感染症及び食品に由来する感染症についてはFAO及びフランスに本部を置く国際獣疫事務局（OIE）が責任を負っている。OIEの基準は各国の家畜や家畜由来食品の貿易等に直接関連するので、WTOの関連機関としての役割も果たしている。

こうした国際機関の専門家委員会で、よく用いられる分析手法としてリスク分析法がある。本来、医薬品や食品添加物などの人への国際的安全性評価基準を決めるのに用いられてきたが、最近は微生物による食中毒の防疫や感染症の制御に利用されるようになってきた。リスク分析法は自然科学と社会科学が完全に融合した領域で、リスク評価、リスク管理、リスクコミュニケーションの3つの要素から成り立っている。そこでは中立・定量的な科学的評価（risk assessment）に基づいて、費用対効果等を検討し現実的なリスク管理施策を作成し（risk management）、人々に判りやすく説明するとともに意見を求め（risk communication）、説明と同意に基づく効率のよい防御システムを確立しようとするものである。わが国でもBSEパニックの後に、内閣府にリスク管理機関とは独立してリスク評価を行う機関として食品安全委員会が設けられた。国際機関では各国あるいは各地域の専門家や行

2006年3月20日

政担当者が分野別に招集され、持続的に感染症制圧へ向けて検討を進めている。

感染症の制圧には医学の進歩が必須であるが、基本的には自然科学の問題というより政治問題であり経済問題である。貧困と飢餓、戦争が続く限り、国際的な公衆衛生レベルの向上は望めない。各国・地域の文化の違い、国民性の違いや生活・習慣の違いなど、多様性を認めたくて、グローバルな感染症防御のための基準やシステムを構築していくという国際協調路線が感染症制圧への道筋と言える。近年、EUでは各国による個別の対応だけでなく国を超えた有機的な感染症のリスク管理を行うため、欧州の19カ国をカバーするECDC (European CDC) を立ち上げた。世界を震撼させる動物由来感染症の原因がアジア・アフリカにあることを考えると、アジアについても類似のセンターを組織し、グローバルな観点から動物由来感染症の制御を目指す必要がある。

5. 日本の新しい感染症対策とこれからの課題

わが国では高度経済成長後、社会体制や価値観の急激な変化により核家族化、少子化が進み、ペット動物が伴侶動物として人の代替の役を果たすようになった。さらにバブル経済期を経て、従来のペット動物種とは異なるエキゾチックアニマルの輸入が盛んになった。少子・高齢化の速度は先進国の中でも群を抜いており、また野生動物輸入の多さでも群を抜いている。こうした社会変化と人の行動様式の多様化から、従来にはない動物由来感染症の発生が強く懸念された。こうした事態を受け、感染症法の制定（平成11年施行）にあたり、初めてヒトからヒトへの感染症の他に、動物由来感染症が取り上げられサル類および狂犬病予防法により（対象動物がネコ、スカンク、アライグマ、キツネに拡大された）、法定検疫が開始された。しかし、これ以外の感染症・動物種に関しては規制対象とされず、5年後の感染症法見直し時に対策強化を検討することとなった。

感染症のリスクはダイナミックに変動するものである。また感染症ごとにリスクの高さにも差がある。こうしたリスクの違いに応じた管理を行うにはリスクレベルに対応する管理をとる必要があり、そのためには定量的なリスク評価が前提となる。今回の見直しにあたっては動物由来感染症に関する情報、輸入動物の実態、疾病の重要度評価などのデータを入手し、厚労省の動物由来感染症検討班でリスク評価を行った。

リスク評価の手順は危害の同定として感染症法1～4類に含まれる動物由来感染症および前回ワーキンググループ（WG）が行った動物種別感染症重要度分類を対象に評価した。導入リスクとして動物輸出国の当該疾病発生状況をGIDEON, OIE, WHOなどが公表

している国別、地域別データベースに基づき、過去5～10年間検索し、「清浄国（地域）」から「高度汚染国」まで5段階に分類した。当該疾病を媒介する可能性のある動物に関しては、財務省の貿易税関統計、農水省統計等をもとに、「少ない」から「非常に多い」まで4段階に分類した。これを縦横の行列に組み合わせ、リスクレベルを「問題なし」から「非常に危険」まで6段階に分類した。ついで動物由来感染症重要度分類のレベルを組み合わせ付帯評価とした。その上で包括的リスク分析として地域・動物種別総合評価を行った。

その結果、翼手目とマストミス（ラッサ熱の自然宿主）は平成15年11月から全面輸入禁止となった。既に輸入禁止となっているプレーリードッグ、ハクビシン等、及び法定検疫の対象であるサル類と食肉目の動物以外のものに関しては、輸入届出、健康証明書、係留など、リスクレベルに応じた対応をとることになった。すなわち、今回の対策強化は従来のように単純に動物検疫を増加させるものではなく、輸入禁止動物種の追加、係留措置、動物由来感染症の新4類への追加、国内動物による特定感染症診断時の獣医師の届出追加（イヌのエキノコックス、サル類の赤痢、トリのウエストナイル熱）、サーベイランスシステムを含む侵入動物・国内の野生動物対策の強化、動物由来感染症発生時の動物調査、対物措置の強化を盛り込んだ。特に輸入動物の届出制度と健康証明書の添付、特定の病原体に関するフリーの証明書添付の要求は、これまで野放しであった輸入野生動物を事実上禁止するものであり、検疫に代わってリスクを回避する有効な措置となっている。動物由来感染症対策に関する法律は、ほぼ整備されたと言ってよい。しかし、法律が整備されるとそれだけで遵守されると考えがちであるが、今後は遵守されるかどうかを科学的に検証する必要がある。

おわりに

既に述べたように、近年世界を震撼させた感染症の多くは動物由来感染症であり、容易にグローバル化し繰り返し流行を起こす。特に野生動物に由来する場合は原因が不明で制御困難という特徴を有している。従って、野生動物に由来する動物由来感染症は従来型の人や家畜を対象とした下流、エンド・ポイントの感染症対策（農水省、厚労省）とは別に、21世紀は環境、野生動物及び自然宿主に寄生する病原体の生態学といった上流の視点から研究を進め、グローバルな対策をたてることが求められている。感染症研究も感染の源である環境、宿主、病原体の生態系の解析という、トップダウン方式の導入が必要であり、フィールド科学と疫学、生態学、感染症学、リスク科学といった異