

図1 コウモリ ACE2 の SARS-CoV レセプター機能

- A: ACE2 のアミノ酸配列の比較。ヒト、ラット、ルーセットオオコウモリおよびキクガシラコウモリ ACE2 のアミノ酸配列の一部を示す。ヒト ACE2 を用いた解析<sup>3)</sup> から SARS-CoV S 蛋白質との結合に必須であると報告されているアミノ酸を赤字で示した。N-link 糖鎖付加が予想されるアミノ酸モチーフを□で囲った。ラット ACE2 は 82-84 番目のモチーフに糖鎖が付加することにより S 蛋白質との結合が阻害されると考えられている<sup>3)</sup>。
- B: ACE2 発現細胞における SARS-CoV 感染性。ヒト、ルーセットオオコウモリあるいはキクガシラコウモリ ACE2 を発現する BHK 細胞に SARS-CoV S 蛋白質を被った VSV シュードタイプ (VSV-SARS) を接種した。ポジティブコントロールとして VSV-G 蛋白質を被った VSV シュードタイプ (VSV-VSV-G) を接種した。18 時間後、レポーター遺伝子 (分泌型アルカリフォスファターゼ) の発現を化学発光法で測定し、ウイルスの感染性を比較した。
- C: キクガシラコウモリ ACE2 mutant を用いた SARS-CoV 感染性の比較。キクガシラコウモリ ACE2 の 31, 41 あるいは 82-84 番目のアミノ酸をヒト ACE2 のアミノ酸に置換した (それぞれ 31K, 41Y あるいは 82-84MYP) あるいは、それらを同時に置換した (31K82-84MYP および 41Y82-84MYP) ACE2 を BHK 細胞に発現させた。B と同様、VSV-SARS の感染性を調べた。

コウモリ ACE2 は S 蛋白質との結合に必要なアミノ酸のうち、31 と 41 残基が異なっていた。さらにアミノ酸残基 82-84 には、SARS-CoV に感受性の低いラットの ACE2 と同様に S 蛋白質との結合を阻害する N 型糖鎖付加モチーフが存在していた<sup>3)</sup>。これらのアミノ酸配列の比較から、ルーセットオオコウモリ ACE2 は S 蛋白質と結合しやすいのに対し、キクガシラコウモリ ACE2 は S 蛋白質に結合し難いと予想された。

#### コウモリ ACE2 発現細胞への SARS-CoV の感染性

コウモリの ACE2 を BHK 細胞で発現させて、SARS-CoV

S 蛋白質を被った増殖欠損型水泡性口内炎ウイルスシュードタイプ (VSV-SARS)<sup>1)</sup> を感染させ、感染細胞で VSV-SARS により発現されるレポーター酵素 (分泌型アルカリフォスファターゼ) 活性を指標に SARS-CoV の感染性を比較した (図 1B)。VSV-SARS をキクガシラコウモリ ACE2 発現細胞に接種しても感染は認められなかったことから、キクガシラコウモリ ACE2 はレセプターとして機能しないと考えられた。一方、ルーセットオオコウモリ ACE2 発現細胞ではヒト ACE2 発現細胞と同程度の感染効率で VSV-SARS の感染が認められた。前述のようにアミノ酸配列の比較解析から、ルーセットオオコウモリとキク

ガシラコウモリの ACE2 では S 蛋白質との親和性に差があると予想されたが、これは VSV-SARS の感染性の結果とよく一致した。そこで、キクガシラコウモリ ACE2 の一部をヒト ACE2 のアミノ酸配列に置換したキクガシラコウモリ ACE2 mutant 遺伝子を作製し、これらを発現する細胞への VSV-SARS の感染を解析した (図 1C)。キクガシラコウモリ ACE2 のアミノ酸残基 31 と 41 をそれぞれヒト型の Lys と Tyr に置換すると、レセプター活性が認められた (図 1C の 31K および 41Y)。これらのアミノ酸置換に加え、残基 82-84 の N 型糖鎖付加部位 (NFS) を同時にヒト型のアミノ酸配列 (MYP) に置換すると、ヒト ACE2 と同等のレセプター効率を示した (図 1C の 31K82-84MYP および 41Y82-84MYP)。これらの結果から、キクガシラコウモリ ACE2 は S 蛋白質との結合領域内の重要なアミノ酸を欠き、さらに糖鎖付加により S 蛋白質との結合が阻害されるため、SARS-CoV のレセプターとして機能しないと考えられた。

## 考 察

本研究で、キクガシラコウモリ *R. ferrumequinum* の ACE2 はレセプターとして機能しないことが明らかになった。L.Wang らは、別のキクガシラコウモリ種である *R. pearsonii* の ACE2 も同様に SARS-CoV のレセプターとして機能しないことを報告している<sup>10)</sup>。したがって、これらのキクガシラコウモリには SARS-CoV は感染し難いと考えられる。一方、デマレルーセットオオコウモリから

SARS-CoV 抗体が検出されていること<sup>7)</sup>、その ACE2 がレセプター機能を有することから、ルーセットオオコウモリ類が SARS-CoV に高い感受性を有することが示唆された。SARS-CoV の自然宿主は未だに不明である。しかし、最近の分子進化学的解析から SARS-CoV の直接の起源となるウイルスがコウモリに感染する可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。どのようなコウモリが SARS-CoV 感受性を示すのか、さらに多くの種の ACE2 について解析を進めていくことにより、SARS-CoV の自然宿主と人への伝播経路を解明する上で有用な知見が得られると期待される。

## 引用文献

- 1) Fukushi.S., Mizutani.T., Sakai.K. et al. (2007) : *J. Virol.* 81, 10831-10834.
- 2) Halpin.K., Young.P.L., Field.H.E. et al. (2000) : *J. Gen. Virol.* 81, 1927-1932.
- 3) Holmes.K.V. (2005) : *Science* 309, 1822-1823.
- 4) Hon.C.C., Lam.T.Y., Shi.Z.L. et al. *J. Virol.* (in press)
- 5) Lau.S.K., Woo.P.C., Li.K.S. et al. (2005) : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 14040-14045.
- 6) Leroy.E.M., Kumulungui.B., Pourrut.X. et al. (2005) : *Nature* 438,575-576.
- 7) Li.W., Shi.Z., Yu.M. et al. (2005) : *Science* 310, 676-679.
- 8) Li.W., Zhang.C. & Sui.J. (2005) : *EMBO J.* 24, 1634-1643.
- 9) Olson.J.G., Rupprecht.C., Rollin.P.E. et al. (2002) : *Emerg. Infect. Dis.* 8, 987-988.
- 10) Ren.W., Qu.X., Li.W. et al. *J. Virol.* (in press)

## 新たなオウム病診断用抗原の探索

杉浦尚子<sup>\*1</sup> 大屋賢司<sup>\*1</sup> 山口剛士<sup>\*2</sup> 福士秀人<sup>\*1</sup>

## 要約

オウム病は愛玩鳥から人に感染する人獣共通感染症である。現在のところ、オウム病を特異的に診断するキットは実用化されていない。そこで今回、診断用キットの開発を最終目標に、オウム病クラミジアに特異性の高い抗原の探索を行った。その結果、GroEL および多形外膜蛋白質 (polymorphic outer membrane protein : POMP) を発現していると考えられるクローンが得られた。今後、診断用抗原としての有用性を検討し実用化に向けていきたい。

## はじめに

オウム病は、オウム病クラミジア (*Chlamydophila psittaci*) を病原体とする人獣共通感染症で、人において肺炎や気管支炎などを呈す。1999年に施行された感染症法により、オウム病は4類感染症に指定されている。現在、年間約30例の届出がなされている<sup>2)</sup>。オウム病と鑑別が必要となる疾患に5類感染症で非致死性の呼吸器疾患であるクラミジア肺炎 (*Chlamydophila pneumoniae* および *Chlamydia trachomatis*) がある。本研究では *C. psittaci* に特異性の高い抗原発現遺伝子の探索を行った。

## 材料および方法

2002年に国内で発生したオウム病集団感染事例から分離された *C. psittaci* Mat116株を用い、λ ZAP II をベクターとするゲノムライブラリーを作成した。

*C. psittaci* Mat116株マウス感染血清および *C. psittaci* Cal10株ウサギ免疫血清を用い抗原発現クローンを検出した。

発現蛋白質の分子量をウエスタンブロッティングにより確認した。PCRにて挿入DNA断片の確認および塩基配列解読を行った。既読の反鋳産物産クラミジア *Chlamydomydia abortus* の塩基配列との相同性を解析した。

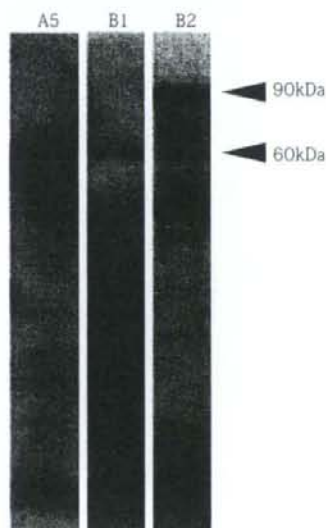


図1 各陽性クローンのウエスタンブロッティング像  
クローン A5, B1 において GroEL の分子量と推察される約 60kDa に、クローン B2 において POMP の分子量と推察される約 90kDa に著明なシグナルが確認された。

\*1 Naoko SUGIURA (写真・コメント), Kenji OHYA & Hideto FUKUSHI : 岐阜大学応用生物科学部 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)

\*2 Tsuyoshi YAMAGUCHI : 鳥取大学農学部付属鳥由来人獣共通感染症疫学研究センター (〒680-8550 鳥取市湖山町南4-101)



卒業論文で、新たなオウム病診断用抗原の探索を行いました。4月から大学院に進学し、国立感染症研究所で狂犬病の研究を行う予定です。

# 輸入齧歯類におけるバルトネラ属菌の保有状況 ならびに分離株 *gltA* 遺伝子の比較系統解析

井上 快<sup>\*1</sup> 丸山総一<sup>\*1</sup> 壁谷英則<sup>\*1</sup> 瀧川裕一郎<sup>\*1</sup> 谷原 光<sup>\*1</sup>  
泉 泰仁<sup>\*1</sup> 萩谷佳子<sup>\*1</sup> 宇根有美<sup>\*2</sup> 吉川泰弘<sup>\*3</sup>

## 要 約

近年、海外から輸入された多くの齧歯類が愛玩用として販売、飼育されている。本研究では、平成16年から18年に輸入された愛玩用齧歯類27種516頭について、バルトネラ属菌の保有状況の検討、ならびに分離株の *gltA* 領域における系統解析を行った。検討した齧歯類のうち17種142頭(27.5%)から本属菌が分離された。特に野外捕獲されたリス科の43.9%、ネズミ科の38.6%、トビネズミ科の43.2%、施設繁殖されたシマリスの16.7%が本属菌を保有していることが判明した。さらに、輸入齧歯類には人に対し心内膜炎や視神経網膜炎の起因菌として考えられている菌種や、病原性が不明な新種と思われるバルトネラ属菌が広く分布していることが明らかとなった。

## はじめに

近年、住宅事情の変化あるいは愛玩動物に対する嗜好の多様化から、犬・猫のみならず様々な動物が家庭で飼育さ

れるようになった。このような背景のもと、平成18年には、456,139頭の齧歯類が輸入、販売されており、その割合は哺乳類全体(475,224頭)の96.0%を占めている。その一方で、齧歯類は種々の人獣共通感染症の病原菌あるいは感染源となる場合があり、実際に、2005年に輸入されたアメリカモモンガを感染源とするレプトスピラ症も発生している。

齧歯類を自然病原菌とするバルトネラ属菌は10種2亜種が知られているが、そのうち *Bartonella elizabethae*, *B. grahamii*, *B. vinsonii* subsp. *arupensis*, および *B. washoensis* は、人に対し心内膜炎や視神経網膜炎などを起こすことが報告されている<sup>1)</sup>。しかしながら、これまで輸入齧歯類における本属菌の保有状況を調査した報告はない。そこで本研究では、平成16年から18年に輸入された愛玩用齧歯類におけるバルトネラ属菌の保有状況について細菌学および分子生物学的に検討するとともに、分離株の系統解析を行い、その公衆衛生学的意義について検討した。

<sup>\*1</sup> Kai INOUE (コメント, 写真右端), Soichi MARUYAMA, Hidenori KABEYA, Yuichiro TAKIKAWA, Hikaru TANIHARA, Yasuhiro IZUMI & Keiko HAGIYA: 日本大学獣医公衆衛生学研究室(〒252-8510 藤沢市亀井野1866 動物医科学研究センター)

<sup>\*2</sup> Yumi UNE: 麻布大学病理学研究室(〒229-8501 相模原市淵野辺1-17-71)

<sup>\*3</sup> Yasuhiro YOSHIKAWA: 東京大学大学院農学生命科学研究科(〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1)



写真: 知床国立公園 羅臼ビジターセンター前にて毎年、長期休暇を利用して研究用のサンプリング(野鼠の捕獲)を行っています。昨年は、琵琶湖と知床半島に行くことができました。どちらも素晴らしい自然に囲まれた作業になりました。その土地の歴史や文化を知ることができるのも、サンプリングに行く楽しみのひとつです。

表1 わが国に輸入された愛玩用齧歯類のバルトネラ属菌の保有状況

輸入地域		動物種	科	検査頭数	陽性頭数 (%)	小計 (%)			
<b>野生捕獲</b>									
アジア	中国	ダウリアハタリス	リス科	10	4 (40.0)	42/89	(47.2)		
	中国	エゾリス	リス科	10	2 (20.0)				
	中国	シマリス	リス科	29	12 (41.4)				
	中国	タイリクモモンガ	リス科	10	5 (50.0)				
	タイ	バナナリス	リス科	30	19 (63.3)				
北米	アメリカ	アメリカアカリス	リス科	18	3 (16.7)	27/68	(39.7)		
	アメリカ	アメリカモモンガ	リス科	10	6 (60.0)				
	不明	コロンビアジリス	リス科	20	6 (30.0)				
	不明	リチャードソンジリス	リス科	20	12 (60.0)				
ヨーロッパ	オランダ	フトオアレチネズミ	ネズミ科	18	13 (72.2)	13/47	(27.7)		
	オランダ, チェコ	デグー	デグー科	29	0 (0.0)				
中近東	エジプト	アフリカチビネズミ	ネズミ科	20	0 (0.0)	55/163	(33.7)		
	エジプト	カイロトゲマウス	ネズミ科	31	3 (9.7)				
	エジプト	キンイロスバイニーマウス	ネズミ科	13	8 (61.5)				
	エジプト	ゼブラマウス	ネズミ科	11	0 (0.0)				
	エジプト	デブスナネズミ	ネズミ科	10	6 (60.0)				
	エジプト	シナイスナネズミ	ネズミ科	4	0 (0.0)				
	エジプト	フサオジャービル	ネズミ科	10	10 (100)				
	エジプト	オオエジプトアレチネズミ	ネズミ科	10	9 (90.0)				
	エジプト	オオミュビトビネズミ	トビネズミ科	16	13 (81.3)				
	エジプト	ヒメミュビトビネズミ	トビネズミ科	8	6 (75.0)				
	エジプト	ミミナガハリネズミ <sup>†</sup>	ハリネズミ科	10	0 (0.0)				
	エジプト	ビグミージェルボア	トビネズミ科	20	0 (0.0)				
	パキスタン								
	小計							137/367	(37.3)
<b>施設繁殖</b>									
アジア	中国	シマリス	リス科	30	5 (16.7)	5/30	(16.7)		
ヨーロッパ	オランダ	ステップレミング	ネズミ科	9	0 (0.0)	0/99	(0.0)		
	オランダ	フトオアレチネズミ	ネズミ科	10	0 (0.0)				
	オランダ	ゴールデンハムスター	ネズミ科	20	0 (0.0)				
	オランダ	ロポロフスキーハムスター	ネズミ科	10	0 (0.0)				
	オランダ, チェコ	ジャンガリアンハムスター	ネズミ科	30	0 (0.0)				
	オランダ, チェコ	デグー	デグー科	20	0 (0.0)				
	中近東	パキスタン	ビグミージェルボア	トビネズミ科	20	0 (0.0)	0/20	(0.0)	
小計						5/149	(3.4)		
合計				516	142 (27.5)				

<sup>†</sup> ミミナガハリネズミは食虫目に属する。その他の動物は、齧歯目に属する。

### 輸入齧歯類におけるバルトネラ属菌の保有状況

平成16年から18年に輸入された野生捕獲あるいは施設繁殖された愛玩用齧歯類27種516頭を材料とした。血

液培養の結果、17種142頭(27.5%)からバルトネラ属菌が分離された。輸入動物の由来別にみた保菌率は、野生個体が37.3%(136/367)、繁殖個体が3.4%(5/149)であった。野生個体の輸入地域別にみた保菌率は、アジ



離されたのに対し、*B. elizabethae* 近縁株はリス科、ネズミ科、トビネズミ科の3科の動物から分離された。また、本来猫を自然宿主とする *B. clarridgeiae* に近縁な株がアメリカアカリスから初めて分離された。さらに、新種と思われる7グループに属する株のうち、New *Bartonella* 1～5はそれぞれ単一の動物種から分離されたのに対し、New *Bartonella* 6と7は、複数の動物種から分離された(図1)。

輸入齧歯類分離株とわが国の野鼠分離株を比較系統解析した結果、各 genotype はそれぞれ異なるグループに分類されたことから、輸入齧歯類に分布するバルトネラ属菌は、わが国の野鼠には未だ浸潤していないことが示唆された(図1)。

### おわりに

わが国に輸入された愛玩用齧歯類が高率(27.5%)にバルトネラ属菌を保菌していることが明らかとなった。また、分布している菌種は人に対して病原性のある4菌種と、

病原性の不明な新種と思われる7グループのバルトネラ属菌であった。現在では、平成17年から動物の輸入届出制度が開始され、輸入動物の種類、数量だけでなく、動物毎に特定の感染症にかかっていない旨等を記載した証明書を届け出ることにより、輸入動物の現状が把握できるようになった。しかしながら、バルトネラ属菌を含む多くの病原菌の保菌状況を把握することは困難であるため、今後、輸入齧歯類の飼い主および動物取り扱い業等に対しては飼育や公衆衛生面での指導を行うとともに、動物の放逐により輸入齧歯類が保有するバルトネラ属菌がわが国の野鼠に浸潤することを未然に防止する啓発が重要であると思われる。

### 引用文献

- 1) Boulouis, H.J., Chang, C.C., Henn, J.B. et al. (2005) : *Vet. Res.* 36, 383-410.

2005.12.15



## 第 2 章 動物由来ウイルス感染症の現状と問題点

吉川 泰弘

東京大学大学院農学生命科学研究科

### 1. 動物に由来する感染症の特性

#### 1.1 はじめに

人畜共通感染症というタイトルで5回にわたり新聞で連載記事を書いたことがある。内容は第1回「人畜共通感染症とは？動物からヒトへの感染症」、WHOの感染症戦略の変遷、楽観論を撤回し危機宣言へ出すに至った理由、第2回「感染症の発生・拡大の背景にはどのような原因が潜んでいるか？」、人畜共通感染症の制圧には新しい発想が必要である、第3回「人畜共通感染症は人類への警告である」、感染症は現在の人類の活動、世界観への警告を発しているのではないか？第4回「制圧への道筋」、新興感染症を制圧するにはグローバルな対応と、多様性を認める国際協調路線が必須である、第5回「これからの課題」、国内の対応として、科学的リスク評価と、予防原則の導入、総合対策の必要性を述べた。これに沿って、動物由来感染症の現状と問題点について



て紹介する。

## 1.2 動物からヒトへ

動物由来感染症は「ヒト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」、「ズーノーシス」などと、いろいろな名称で呼ばれることがある。これは、ヒトと動物が同じ病原体によって罹る病気であり（自然宿主-レゼルポ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ので注意が必要である）、WHOの専門家会議では「脊椎動物からヒトに感染する病気あるいはヒトと脊椎動物に共通する感染症」と定義されている。動物由来感染症には動物からヒトに感染するもの他に、ヒトから動物に感染し、またヒトが罹るものがある（サル類の赤痢、結核、ウイルス性肝炎など。また人型結核菌は飼いイヌやネコなどにも感染することがある）。

動物由来感染症の歴史は古く、たとえば中世の黒死病で知られる、げっ歯類からノミを介して感染するペストがある。ペストの歴史を振り返ると、その大流行は世界史上3回知られ、流行はいずれも中国を起源にしていると考えられる。6~7世紀シルクロードを介してヨーロッパに広がった古典型（*Antiqua*）、14世紀の中世の大流行を起こした地中海型（*Medievalis*）、および、19世紀以降の世界貿易の進歩に伴いネズミと共に世界中に拡散した東洋型（*Orientalis*）である。現在の世界各地で見られる流行株はこのときの株である。病原性は一番古い流行株が最も強く、最後の流行株が最も弱い。いずれの株も中国の中西部に現存している。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、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。米国では中西部の乾燥地帯で野生のプレーリードッグと蚤の間でペスト菌が行き来している。

また、発症したイヌや感染コウモリなどを介してヒトに感染する狂犬病のように、発症したら100%死亡する有名なものがある。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。狂犬病は他の感染症と異なり、ウイルスに暴露された後でもワクチンが有効である（暴露後ワクチン）。咬傷部位からウイルスが逆行性に中

中枢神経に行く間に、免疫で止めることができれば発症しない。2006年、フィリピンで狂犬に咬まれ帰国後、発症・死亡した例が2例報告され、話題になった。汚染国で狂犬に咬まれた場合は、即座にワクチンを打つ必要がある。

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。

一体どの位あるかという点、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、現在は重要なもので500~700種類以上あると考えられている。近年、世界を震撼させた感染症(図2.1)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)、西ナイル熱のように野生動物を媒介するもの、O-157腸管出血性大腸菌感染症、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。さらに、家畜に由来する感染症は日常的に食品を介してヒト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

**野生動物**

- エボラ出血熱、マールブルグ病(未知の動物)
- ラッサ熱、アルゼンチン出血熱、ハンタウイルス肺症候群(げっ歯類)
- ニパウイルス感染症、ヘンドラウイルス感染症(オオコウモリ)
- SARS(ハクビシン?)
- ウエストナイル熱(野鳥)



**家畜**

- 腸管出血性大腸菌症(O-157)、クリミアコンゴ出血熱、BSE(反芻動物)
- E型肝炎(ブタ、シカ、イノシシ)
- 高病原性トリインフルエンザ(鶏)



**昆虫**

- デング熱やデング出血熱(蚊)

20世紀後半に出現したウイルス感染症の約3分の2は共通感染症である。

図 2.1 近年、世界を震撼させた感染症

性腸球菌, E型肝炎, O-157, BSEなど), 食の安全性の点でも不断の監視が重要である。

これまでの感染症の歴史を振り返ると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, 歴史上初めて, 人類はウイルスに打ち勝つことができた。しかし, 皮肉なことに最近バイオテロの病原体として, 別の意味で撲滅されなかったことが心配されている。また, 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

表2.1 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
ニバウイルス感染症	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	トリー-蚊
SARS	中国	ハクビシン?

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、昭和26(1951)年には癌が死亡原因の第1位を占めるようになった。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ていった。しかし、新興感染症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(表2.1)、さらに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問題を引き起こしている。このような事態に直面し、WHOは感染症に対する楽観論を撤回、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。その後、先進国サミットでは国際的な感染症の制御が繰り返しテーマとして取り上げられることとなった。

### 1.3 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、ヒト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持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、げっ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げっ歯類からヒトに流行を起こした、ポリビア出血熱、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って、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、航空機輸送によるヒト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などが挙げられる。

一方先進国ではエキゾチックアニマルや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、プレーリードッグによる野兔病、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げっ歯類が感染しており、同居したプレーリードッグに感染し、ペットとしてプレーリードッグを購入したヒトの間に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際の野生動物との接触、節足動物に刺されることも、動物由来感染症に罹患する原因となっている。たとえば野性げっ歯類やダニなどによる、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挙げられる。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生まれている。これらにはサルモネラ症、BSE、O-157、高病原性鳥インフルエンザ、E型肝炎などがある。

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ヒト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。

ブタ由来のニパウイルス感染症、E型肝炎、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)、牛型結核、ニワトリ由来の高病原性鳥インフルエンザ、カンピロバクター症のように、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比較的高頻度に病原体の遺伝子変異する可能性があることなどから、以前とは異なり、高い危険性を帯びるようになってきている。

さらに野生動物間でも、環境汚染が進んでいる。環境汚染化学物質の多くは変異原性があり、また免疫抑制作用を持っている。汚染された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。特に従来から行われていたヒトや家畜を対象とする下流からの感染症制御ではなく、野生動物や環境からといった上流からの研究や対応措置をとることが求められている。

## 2. 家畜由来感染症の特性

### 2.1 家畜由来の感染症とは？

人類は従属栄養型生物に属しており、その栄養源を動物と植物に依存している。そのうち乳、肉、内臓など、多くの動物性タンパク質・脂肪などの供給源になっているのが家畜である。ヒトと家畜の付き合いは長い。歴史的には現在のヒトの感染症のほとんどは動物に由来したものと考えられる。すなわち、ヒト特有の感染症と考えられている天然痘、麻疹、インフルエンザウイルスなども、その祖先は動物に由来するか、動物のウイルスと共通の祖先からヒトの社会に順化してきたものと考えられる。また、人獣共通感染症として家畜とヒトの間で感染を起こす疾病は現在でも数多くある。古くからあるもの、新しく登場したもの、家畜の飼育形態が近代化されたために問題となってしまったものなど、多彩である。ここでは、近年問題となった二つの感染症について紹介する。

#### 2.2.1 高病原性鳥インフルエンザ

すべてのA型インフルエンザウイルスは、シベリアやアラスカ地域のカモなど水禽類の腸管で増殖し、糞中に排出され、経口感染を繰り返している。これらの動物では病気を起こさずウイルスと宿主は共存している。インフルエンザウイルスは冬期には湖に冷凍保存されているが、一方、カモなどの南下により運ばれたウイルスは渡り鳥のルートで排出され、同じ水鳥であるアヒル・ガチョウなどに感染する。

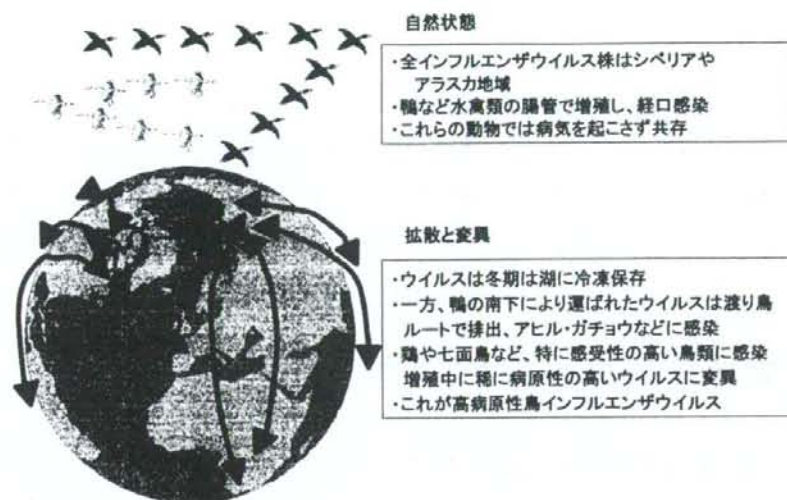


図 2.2 インフルエンザウイルスの生態

このウイルスが鶏や七面鳥など、特に感受性の高い鳥類に感染すると、効率よく増殖する。増殖中に稀に病原性の高いウイルスに変異することがある。これが高病原性鳥インフルエンザウイルスである。

インフルエンザウイルスの侵入は有史以来何度もあったはずであるが、いわゆるパンデミックといわれる世界的な大流行は20世紀に入って初めて出現した。かつて世界を震撼させたヒトのインフルエンザウイルスには1918年のスペインかぜ(H1N1)、1957年のアジアかぜ(A型, H2N2)、1967年の香港かぜ(A型, H3N2)、1977年のロシアかぜ(A型, H1N1)などがある。これらは新型のインフルエンザウイルスで、ブタが鳥インフルエンザウイルスとヒトのインフルエンザウイルスに同時に感染し、体内で組換えを起こした結果、新型ウイルスになったものと考えられている。新型ウイルスに対して人類は免疫を獲得していないため、いちど流行が起こると世界的なアウトブレイクとなる。スペインかぜでは世界で6億人が発症し、2,000万人以上が死亡したと報告されている。

鳥インフルエンザウイルスのレセプターとヒトのインフルエンザウイルスのレセプターは同じではない。したがって、鳥インフルエンザウイルスは鳥

類に、ヒトのインフルエンザウイルスはヒトに感染するだけである。しかし、ブタは鳥、およびヒトのインフルエンザウイルスの両方に対してレセプターを持っているため、両方のウイルスに同時に感染することがある。このとき稀にウイルス遺伝子の組換えが起こる。これまでの疫学では中国南部などのヒトとトリとブタの生活が密な地域で、新型ウイルスが出現した可能性が高いと考えられている。また、インフルエンザウイルスのゲノムは8本の分節(HA, NA, NP, NS, M, PB1, PB2, PA)に分かれている。分節はバラバラにウイルス粒子に取り込まれるので、2種類のウイルスが同時に感染すると理論的には2の8乗(256)とおりのウイルス粒子ができる可能性がある。さらに、A型ウイルスには16種のHA亜型、9種のNA亜型があることが知られているので、HAとNAの組合せだけでも144とおりがあがる。ゲノムの変異が連続的であるのに比べ、分節の組換えは一度にウイルスの特性を変えてしまう。これまでの新型インフルエンザウイルスは抗原シフト(遺伝子組換え)により出現したと考えられている。

ヒトのインフルエンザウイルスはトリからブタへ、そしてヒトの順で感染し、人間に定着したものであると考えられている。しかし近年、このようなルールから外れるケースが報告された。1997年香港における鳥インフルエンザの流行時に死亡した3歳の男の子の検体から新型のインフルエンザウイルス(A型:H5N1)が分離された。これは鳥インフルエンザウイルスであり、鳥類にしか感染せずヒトへの感染はないと考えられていたものであった。疫学調査の結果、感染者18名(うち死亡者6名)と無症状の抗体陽性者9名が発見された。抗体陽性者は主に養鶏場の労働者やウイルスに直接暴露されたヒトであったため、このインフルエンザはヒトからヒトへの感染ではなく、トリからヒトへ直接感染した可能性が高いと考えられた。危機管理上、香港政府は160万羽の鶏を処分した。

家禽に致死的なインフルエンザを起こす高病原性ウイルス株の流行は米国で1983年から84年にかけて起こっている(H5N2)。さらに92年メキシコ、97年オーストラリア、イタリア、99年から2001年にかけてイタリア(H7N1)、03年韓国(H5N1)、タイ、04年には日本、ベトナム、タイ、カンボジア、



中国、ラオス、パキスタン、北米、欧州で異なる株が流行した。他方、鳥インフルエンザウイルスにヒトが感染した例としては香港の例を始め、1999年の香港(H9N2)、2003年のオランダ(H7N7:83名感染、1名死亡)、香港(H5N1)、03年から04年にかけてベトナム(H5N1:22名感染、15名死亡)、タイ(H5N1:12名感染、8名死亡)が挙げられる。その後H5N1ウイルス株は、アジアに定着する傾向を示すとともに、中近東、ヨーロッパ、アフリカを巻き込み、WHOがしばしば世界に警告を発することになった。危惧される点は、①ヒトに感染した鳥インフルエンザウイルスが順化適応して、容易にヒトで流行するようになる危険性、②鳥インフルエンザウイルスとヒトのインフルエンザウイルスがヒトの中で組換えを起こし、新型のウイルスができる危険性、③ブタで鳥インフルエンザウイルスとヒトのウイルスが組換えを起こし、新型のウイルスが出現する可能性である。

### 2.2.2 新型インフルエンザウイルスに対する対応

WHOは高病原性鳥インフルエンザウイルスによるヒトの感染例について情報を公開すると同時に、国際的な監視網や研究機関の組織化を行った。また流行規模をわかりやすく6段階に分類している。フェーズ1は新しいインフルエンザウイルスがまだヒトに感染した例が報告されていない。フェーズ2はヒトの感染例はまだ見つからないが、動物の感染例があり、ヒトが感染するリスクがある。3はヒトが感染した例が出現。ヒトからヒトへの伝播はないか、あっても非常に稀である。4はヒトからヒトへの感染はある。伝播の地域が非常に限定的でウイルスが充分ヒトに適応していない。5は大きな集団で感染が認められる。ヒトからヒトへの感染はまだ地域限定的。大流行のリスクが高い。6はパンデミック(大流行)、感染が一般に拡大

表 2.2 WHOによる新型インフルエンザの勧告

フェーズ1	新しいインフルエンザウイルスがまだヒトに感染した例が報告されていない
フェーズ2	ヒトの感染例はまだ見つからないが、動物の感染例があり、ヒトが感染するリスクがある
フェーズ3	ヒトが感染した例が出現。ヒトからヒトへの伝播はないか、あっても非常に稀
フェーズ4	ヒトからヒトへの感染はある。伝播の地域が非常に限定的でウイルスが充分ヒトに適応していない
フェーズ5	大きな集団で感染が認められる。ヒトからヒトへの感染はまだ地域限定的。大流行のリスクが高い
フェーズ6	パンデミック(大流行)、感染が一般に拡大

表 2.3 厚生労働省の行動計画

サーベイランス	監視体制確立(ヒト, ブタ, トリ)	抗ウイルス薬(タミフル) 備蓄 ① 政府 1,050万人分 ② 都道府県 1,050万人分 抗ウイルス薬の国内流通量 400万人分
予防・封じ込め	発生国から鳥類輸入禁止, 証明書 渡航者の注意喚起, 国内発生時拡散防 止措置	
パンデミック 対応	患者隔離, 接触者調査, 抗ウイルス薬 投与	抗ウイルス薬(リレンサ) 備蓄 ① 政府 60万人分 ② 国内流通量 15万人分
医療	患者, 接触者, 医療従事者にワクチン, 抗ウイルス薬投与, 特定医療機関への 入院	

の地域が非常に限定的でウイルスが充分ヒトに適応していない。5は大きな集団で感染が認められる。ヒトからヒトへの感染はまだ地域限定的。大流行のリスクが高い。6はパンデミック(大流行)である。現在はフェーズ3の段階であり、この状態から先に進めないこと、フェーズを2, 1に戻すことが当面の目標である。

厚生労働省はH5N1株を指定感染症にし、また新型インフルエンザに対する行動計画を明らかにした。それらはヒト、ブタ、トリに対する監視体制を確立すること、リスク回避措置として高病原性鳥インフルエンザ発生国からの鳥類輸入禁止(鳥類の輸入には衛生証明書添付)、発生国への渡航者の注意喚起、国内での発生時の拡散防止、封じ込め措置のマニュアル作成、危機管理として大流行時の対応(患者の隔離、接触者調査、抗ウイルス薬投与についての手順、教育、訓練の実施、医療対応のマニュアル作成)などである。また抗ウイルス薬(タミフル)を政府が1,050万人分、都道府県が1,050万人分備蓄し、抗ウイルス薬の国内流通量400万人分を確保するとしている。抗ウイルス薬(リレンサ)についても政府が60万人分備蓄し、国内流通量15万人分を確保することとしている。

## 2.3 牛海綿状脳症(BSE)

## 2.3.1 BSEと変異型クロイツフェルトヤコブ病(vCJD)の経緯

BSEは1986年に英国で発見され、1988年にBSEという名前で国際機関(国際獣疫事務局:OIE)に報告されている。英国では1992~93年が摘発のピークで、公式発表では18万頭を越える感染牛が出たとされている。他方、アイルランド、ポルトガル、フランスは大体1,000頭前後、スペイン、スイス、ドイツが大体400~500頭、その他のEU諸国が100頭前後、日本は現在第12位、一所懸命調べた結果、順番がどんどんあがっている。

英国では疫学者により、早い段階で原因が肉骨粉であることがつきとめられ、その後の対策も適切であったために、英国国内では収束する傾向が見られた。しかし、余った肉骨粉が欧州を中心に国外に輸出された結果、汚染はEUに広がった。EUの汚染ピークは1995~96年であり、飼料規制により陽性牛の摘発は2002~03年をピークに欧州の流行も収束傾向にある。1990年、

イギリス	184,453	スイス	464	ポーランド	49	カナダ	10	リトベニヤ	2
アイルランド	1,578	ドイツ	404	日本	31	スロベニア	7	スウェーデン	1
ポルトガル	996	イタリア	134	チェコ共和国	24	オーストリア	5	イスラエル	1
フランス	976	ベルギー	131	スロバキア	23	ルクセンブルグ	3	フィンランド	1
スペイン	654	オランダ	80	デンマーク	15	米国	2	ギリシア	1



図2.3 世界のBSEの発生数

イギリス	164	スイス		ポーランド		カナダ	1	リヒテンシュタイン	
アイルランド	4	ドイツ		日本	1	スロベニア		スウェーデン	
ポルトガル	1	イタリア	1	チェコ共和国		オーストリア		イスラエル	
フランス	21	ベルギー		スロバキア		ルクセンブルグ		フィンランド	
スペイン	1	オランダ	2	デンマーク		米国	2	ギリシア	
								サウジアラビア	1



2007年1月 OIE出典

図 2.4 世界の vCJD の発生数

EUが英国から肉骨粉の輸入を禁止した後、英国の肉骨粉はアジア、北南米などに輸出先が変更された。また欧州の汚染された肉骨粉も、その後アジア、北南米などに輸出され、結局 BSE 汚染は1990年代から2000年にかけて世界中に広がり、現在、世界25カ国で約19万頭の感染牛が発見されている。

他方、1994年頃から英国で、クロイツフェルトヤコブ病 (CJD) とは臨床症状は異なるが、病変が類似する若年性海綿状脳症患者が現れるようになった。1996年になって、英国政府が新しいタイプのクロイツフェルトヤコブ病 (vCJD) は、BSEが原因である可能性を示唆したことから世界的なパニックとなった。2007年1月現在、英国で164人、フランス21人、日本1人など、世界11カ国の発生例は総数約200例にのぼる。英国では最初のグループの発症ピークが2000年で、現在は減ってきており、2006年は新規患者が3人と、最初の流行は終わっただろうと考えられている。BSEの発生数と比較すると、英国で患者数が多いのは理解できるが、フランスはBSE陽性牛の数に比較して、vCJD患者数は非常に多く、現在も増加傾向にある。英国では機械回収肉にBSE感染牛の神経組織が混入したため、これを食べた若齢者が発症し