

ナイロウイルス出血熱感染マウスモデルの開発にはじめて成功

研究成果のポイント

- ・野生コウモリから新規ナイロウイルス属ウイルスである Leopards Hill (レオパーズヒル) ウイルスを発見，分離した。
- ・同ウイルスを用いてマウスにおけるナイロウイルス出血熱感染モデルを構築した。
- ・ウイルス性出血熱の発症機構解明及び治療法開発の進展に期待。

研究成果の概要

重篤な感染症の1つであるウイルス性出血熱は，これまで免疫機能が正常なマウスでの感染発症モデルがなく，ウイルスの動物生体内での動態や発症機構の研究が困難でした。本研究は，アフリカのザンビア共和国由来野生コウモリ試料から発見，分離した新規ブニヤウイルス科ナイロウイルス属ウイルスである Leopards Hill ウイルスがマウスに対して，同属のクリミア・コンゴ・出血熱ウイルスによるヒト出血熱と同様の症状を惹起することを明らかにしました。さらに，本ウイルスをマウスに接種することにより，ナイロウイルス出血熱感染症のマウスモデルとなることを示しました。

今後，本成果による動物感染モデルを解析することにより，出血熱発症機構の解明や，その治療法開発に貢献することが期待できます。

論文発表の概要

研究論文名：A nairovirus isolated from African bats causes hemorrhagic gastroenteritis and severe hepatic disease in mice. (アフリカ野生コウモリ由来新規ナイロウイルスはマウスに出血性腸炎を引き起こす)

著者：石井秋宏¹，上野恵介¹，大場靖子¹，佐々木道仁¹，Ladslav Moonga²，Bernard M. Hang'ombe²，Aaron S. Mweene²，梅村孝史³，伊藤公人¹，William W. Hall^{4,5}，澤 洋文^{1,5}

1. 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター， 2. University of Zambia， 3. 北海道大学大学院獣医学研究科， 4. University College Dublin， 5. 北海道大学国際連携研究教育局 (GI-CoRE)

公表雑誌：Nature Communications

公表日：英国時間 2014 年 12 月 2 日 (火)

研究成果の概要

(背景)

出血熱ウイルス等の病原体の多くは、自然宿主である野生動物が保有してヒトへと感染する人獣共通感染症です。アフリカ大陸には、コウモリが保有すると考えられているエボラウイルスをはじめ、齧歯類に属するマストミスが保有するラッサウイルス、野生動物からダニによって媒介されるクリミア・コンゴ出血熱ウイルス等、多くの出血熱ウイルスが存在しています。これらのウイルス性出血熱は、アフリカ大陸で地域性の流行を繰り返してきましたが、比較的小規模の流行であったため、あまり顧みられることのない熱帯病 (Neglected Tropical Disease : NTD) となっていました。しかし、平成 25 年から始まったエボラウイルス感染症は感染が拡大し、発生地域の住民のみならず、国際社会への脅威となっています。このようなウイルス性出血熱の流行拡大の原因としては、現地医療体制が不足していることに加え、NTD であったことから研究が遅れており、現段階では収束に向けた方策として発症者の隔離以外有効な手段が無いことが考えられます。すなわち、ウイルス性出血熱の治療・予防法の開発は喫緊の課題であると言えます。

(研究手法及び成果)

本研究において、人獣共通感染症リサーチセンターの石井助教らは、平成 20 年にアフリカ・ザンビア共和国のザンビア大学獣医学部に設置した北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターザンビア拠点を活用して、病原体の自然宿主として重要な野生コウモリを採取し、保有しているウイルスを次世代シーケンス技術を用いて網羅的に探索しました。

この解析から新規ブニヤウイルス科ナイロウイルス属ウイルスを発見し、Leopards Hill ウイルスと命名しました。ブニヤウイルス科ウイルスのうち、ヒト感染症に関わるウイルスとしては、ハンタウイルス属ハンターウイルス、フレボウイルス属リフトバレー熱ウイルス、重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス及びナイロウイルス属クリミア・コンゴ出血熱ウイルス等 が知られています。

本研究で発見されたナイロウイルス属ウイルスには、ヒト出血熱ウイルスであるクリミア・コンゴ出血熱ウイルスや、ウシ・ヒツジ等に出血熱を起こす Nairobi sheep disease ウイルス等が属しています。

発見した新規ナイロウイルス属ウイルスである Leopards Hill ウイルスを培養細胞を用いて単離し、性状を解析するためマウスに接種したところ、致死性の感染症を惹起し、白血球及び血小板の減少、肝・腎障害といった多臓器不全、腸管での出血等の症状が確認されました。これらの症状は、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスによるヒト出血熱の症状と類似したものでした。

クリミア・コンゴ出血熱ウイルスのみならず、エボラウイルス、ラッサウイルス等重要な出血熱ウイルスは、小動物の内でも取り扱いが最も容易かつ知識の集積が多い動物であるマウスにおいて、免疫機能が不全である場合のみ感染、発症するため、病態を反映するモデルとして使用できず、病原性の解析、治療・予防法の確立等の基礎実験が実施できませんでした。しかし Leopards Hill ウイルスの発見によって、免疫機能が正常なマウスにおける出血熱様症状を含む完全な感染 - 発症モデルが構築できました。

(今後への期待)

本成果により、出血熱ウイルスの動物生体内での動態及び、感染した動物の防御反応等がより正確に解析できるようになりました。動物生体内でのウイルスの感染動態や増殖動態を明らかとし、出血

熱発症機構を解析することで、感染の予防や薬剤等を用いた出血熱の治療法の開発に貢献できることが期待されます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 助教 石井 秋宏 (いしい あきひろ)

TEL : 011-706-9517 FAX : 011-706-7370 E-mail : ishiia@czc.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://www.czc.hokudai.ac.jp/>



図 1. ザンビア共和国 Leopards Hill 洞窟でのコウモリ採材の様子

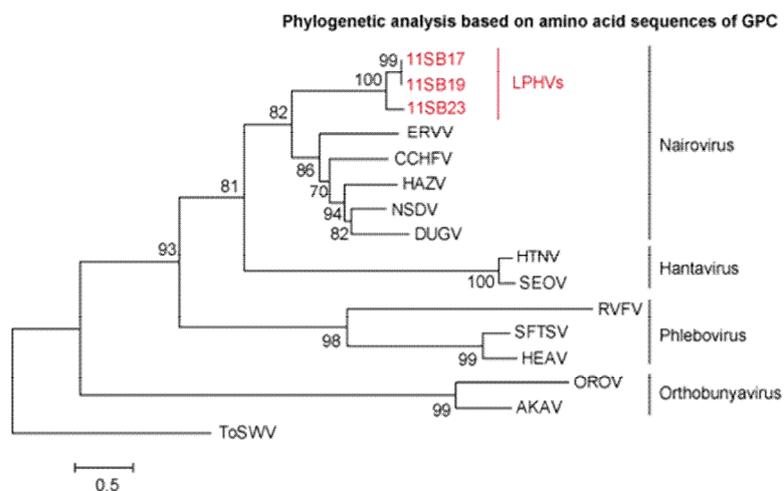


図 2. 新規ナイロウイルス Leopards Hill ウイルスの分子系統学的解析

発見された新規ウイルス Leopards Hill ウイルス (赤字) はナイロウイルス属に分類された。

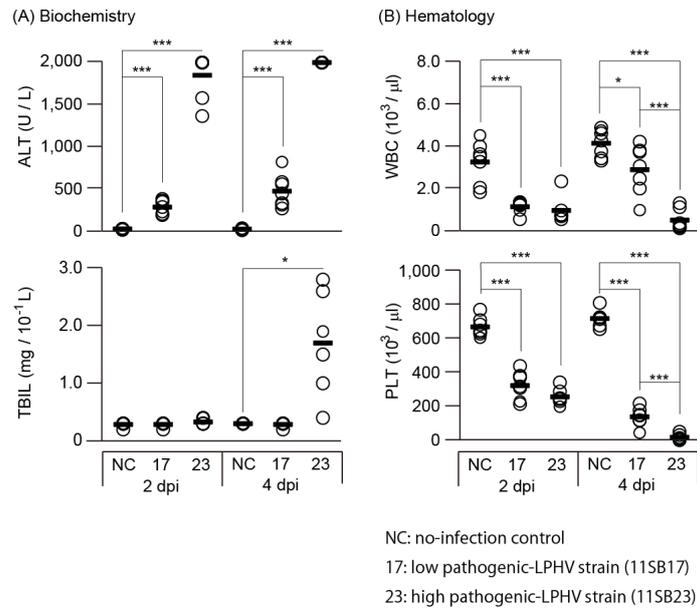


図3. Leptopards Hill ウイルス感染マウスの血液生化学及び血球数の測定

Leptopards Hill ウイルス 11SB23 株をマウスに投与すると血中の(A) ALT 値 (肝障害マーカー), ビリルビン値 (腎障害マーカー) が上昇し, (B) 白血球, 血小板が減少する。