

Bウイルス

大沢一貴

長崎大学先導生命科学研究支援センター 比較動物医学分野

要約

Bウイルス (*Macacine herpesvirus 1*) は、アカゲザルやカニクイザル、ニホンザルなどマカク属のサルを自然宿主とするヘルペスウイルス科、シンプレックスウイルス属のウイルスである。また、咬傷事故等によりヒトに感染し、重篤な神経症状を伴う致死性のBウイルス感染症を起こすことで知られている。これまでにヒトのBウイルス感染事例は米国を中心に約50例が報告されており、犠牲者は1997年の事例以降報告はない。医学研究領域では、Bウイルス感染予防のガイドラインが広く周知されているが、日本を含むアジア地域では、ヒトの生活環境に近いところでマカクも生活していることを、いま一度認識しておきたい。

はじめに

Bウイルス感染症については、これまでに多くの総説や資料などが公表されており [1, 2, 3], 国内にも多くの知見が蓄積されてきたことで、ヒトの感染予防のための対策が実施され有効に機能していると考えられる。しかし、ヒトが感染し治療に至らなかった場合の症状の重篤さを考慮すると、今後も決して予断を許さない疾病であり、この機会に比較的最近の情報を中心にまとめることに心がけた。

1. ウイルスと自然宿主

Bウイルスは、アカゲザルやカニクイザル、ニホンザルなどのマカカ属 (Genus *Macaca*) のサル (以下、マカク) を自然宿主とするアルファヘルペスウイルス亜科、シンプレックスウイルス属のウイルスである。今日では、*Macacine herpesvirus 1* (McHV-1) の種名が与えられ、*Cercopithecine herpesvirus 1* のほか *Herpesvirus simiae*, *Monkey B virus*, *Herpes B*, *B-virus* など複数の呼称がある。Bウイルスに近縁のウイルスとして、ヒトの単純ヘルペスウイルス1型 (*Human herpesvirus 1*: HHV-1, HSV1) や2型 (*Human herpesvirus 2*: HHV-2, HSV2) のほか、アフリカミドリザルから分離された *Cercopithecine herpesvirus 2* (*Simian agent 8*: SA8), ヒビの *Papiine herpesvirus 2* (*PaHV-2*, *HVP2*), リスザルの *Saimiriine herpesvirus 1*

(*SaHV-1*) などがある。また、これらシンプレックスウイルス属のウイルスは、神経侵襲性がありニューロンに潜伏感染し、相互に血清学的な交差反応性 (共通抗原性) を有していることが特徴である。

ヘルペスウイルスでは、ウイルスが宿主種とともに進化しているとの *McGeoch DJ* の共進化説が有力である。Bウイルスも例外でないとしたら、マカク種毎に固有のBウイルスが存在することが推察される。今日までに、アカゲザル、カニクイザル、ブタオザル、シシオザル、タイワンザルからのBウイルス分離報告があるが、現在利用可能なマカク種固有のBウイルスは前4種由来のウイルスのみである。

2. 病原性と感染事例

Bウイルスが自然宿主であるマカクに感染すると、多くの場合は明瞭な症状を示さず、神経節で持続感染している。時にウイルスが再活性化して節後ニューロン遠位部の粘膜に移動して、上皮細胞で増殖し排泄されると、これがヒトなどへの感染源となる。ヒト以外でも、アフリカ産のクロシコロブス (*Colobus guereza*) やパタスマンキー (*Erythrocebus patas*), ブラッザグエノン (*Cercopithecus neglectus*) に感染し、死亡に至った例がある [1]。これらのサルはマカクと同じオナガザル科 (いわゆる旧世界ザル) に属しており、マカクとの遺伝的近縁度とウイルス感染時の重症度との間に関連性は乏しいようにみえる。

ヒトでの感染事例は50例程度であり、感染した場合は進行性の上行性脳脊髄膜炎を起し、致死になる場合が多い。予防衛生協会の霊長類フォーラム「人獣共通感染症連続講座」でも重ねて紹介されており、第179回の同講座では最初の感染例である1932年のWilliam B. Brebner博士からのウイルス分離についての詳細が、原著を引用しつつ記載されている[2]。また最後の犠牲者は、1997年の12月に米国アトランタのヤークス霊長類センターで発生した事例で、女性職員がアカゲザルからの生体物質（おそらく糞便）が右目に入り、その42日後にBウイルス感染によって死亡したものである。翌1998年12月、CDCが「粘膜暴露にともなう致死性Bウイルス感染および労働者保護のための暫定勧告」を発し[4]、このことが第75回の同講座でも紹介されている。米国のBウイルス検査機関であるジョージア州立大学National B Virus Resource Centerによれば、最も近年のヒト感染例は2008年という。

アジア地域では、Bウイルスを排泄するマカクがヒトの生活の身近なところに生存し、ヒトが咬傷等で曝露された可能性があるにも関わらず、なぜ明確な感染例が報告されていないのかは未解決のままである。解決の糸口がウイルス側にあると考える研究者もいれば、これを宿主の側に求める者もあり、様々な議論が先行しがちであるが、いずれも科学的根拠に乏しいのが現状である。

マカクでは高齢の個体ほどBウイルスの抗体保有率が高いことから、自然界あるいは群飼育下においても、コロニー内での闘争や繁殖行為等によって水平感染していると考えられる。1996年に実施された日本国内の大学で飼育されているサル抗体保有調査によれば、マカクで40% (381/947頭)、うちニホンザルで34% (211/629頭)、アカゲザルで53% (102/191頭)、カニクイザルで60% (57/95頭)と報告されている。この時の調査で、アフリカミドリザル (50%: 1/2頭) やヒヒ (67%: 2/3頭) でも抗体保有個体が見つかっているが、これはBウイルス感染というより、種固有のヘルペスウイルス、すなわちSA8やHVP2に各々感染していたことを示唆するものと考えられる[5]。1950年代にも国内ニホンザルのBウイルスに対する抗体保有が確認されていること[6]、ならびに日本産ニホンザルの三叉神経節からニホンザル固有のBウイルス遺伝子断片が検出されたことなどから[7]、野生のニホンザルも程度の差こそあれBウイルスに対する抗体を有している、すなわち過去にBウイルスに感染し、ある頻度でウイルスが再活性化し、一定の割合の個体からウイルスが排泄されていることが予想される。

農林水産省動物検疫所の動物検疫年報によれば、2011年までの4年間に、年間平均5,500頭のサルが中国、カンボジア、ベトナム、フィリピン、インドネシアから日本国内に輸入されている。現行の感染症法では、マカクの輸入およびBウイルス感染症は監視下に置かれており、今後も輸出国での自然感染が続く限りは同様の対応が期待されているといえる。

3. 検査と診断

前述のように、アルファヘルペスウイルス亜科のシンプレックスウイルス属では、ウイルス間に共通抗原性があることから、血清学的検査で確定診断を下すことは困難である。マカクで抗体が検出されればBウイルス感染を、ヒヒで交差抗体が検出されればHVP2感染を概ね推定できるにすぎず、ヒトで検出された抗体について、HHV-1/HHV-2依存か、Bウイルス依存かを議論することはあまり有意義でないと考ええる。

最も確実な診断法はウイルスを分離することであるが、Bウイルスは、感染症法で三種病原体に指定されており、ウイルス分離による検査・診断の普及は難しい。国立感染症研究所は、このBウイルスについての病原体検出マニュアルを公表しており、参照することができる[8]。実験者及び環境中への安全が確保できるP3実験室を有していれば、遺伝子検査はマニュアルに従って可能と思われる。

アカゲザル由来のBウイルス (BVrh) であるE2490株について、全塩基配列情報が公表されている[10]。全塩基中のGC比が平均74.5%に達することから、25～30塩基程度の特異プライマーを設計すれば、アニーリング温度が65℃以上になり、比較的特異性の高いシャトルPCR (2ステップPCR) が可能であろう。しかし、カニクイザル、ブタオザル、シシオザル、ニホンザル由来のBウイルスについては、配列情報が一部の遺伝子領域に限られている。アカゲザルのBVrh特異プライマーがカニクイザルやニホンザル由来のBウイルス (BVcy, BVjp) をも検出可能かどうか、既に多くが検証されているものの、検出できないというネガティブな情報は共有されにくい状況にある。それに比べ、Black DHのプライマーセットは、複数のアカゲザル由来Bウイルス株のほか、上記4種のマカク由来Bウイルス株を検出するマルチプレックスPCRにも応用可能であり、制限酵素切断片長分析法 (RFLP法) により、SA8 (B264株) やHVP2 (X313株, OU1-76株など) のほか、ヒトのHHV-1やHHV-2とも鑑別することが可能である[6, 9]。

4. 予防と治療

多くの国民にとって、最善の感染予防策はマカクに近づかないことである。いっぽう、マカクの飼育施設においては、どの個体も B ウイルスに感染しているものとして対応することが肝要である。1995 年改訂のガイドライン (Guidelines for the prevention and treatment of B-virus infections in exposed persons.) がそれから間もなく翻訳され [11], 1997 年のヤークス霊長類センターでの事例をきっかけに再改訂されたガイドライン (2002 年) も邦文が利用できる [12]。マカクの取扱いについては、適切な麻酔薬の使用やスクイズケージ (狭体装置付ケージ) の利用のほか、手袋やマスク、フェイスマスク等の個人防護具の着用等により、これまでに格段の安全対策が施されてきており、これらの対策をいかに継続して実施していくかが今後の課題となるであろう。

予防治療が診断をより困難にさせるなどの賛否はあるものの、米国では状況によって発症予防のためのバラシクロビルやアシクロビル等による予防的治療が推奨されている。いっぽう日本では、これまでに国内発症例が報告されていないこと、および発症予防目的での使用に保険適用がなされないこと等から、積極的な発症予防治療が適用されない可能性もある。B ウイルス感染のリスクを正しく評価し、検査あるいは発症予防治療の実施の有無を決定することになるが、医療機関にとってもあるいはマカクの飼育施設にとっても難しい判断となることも予想される。

ウイルスに曝露されたおそれのある人を診察した医療機関にとっての問合せ先として、国立感染症研究所のウイルス第一部 (新宿区戸山) を、サル血清の B ウイルス抗体検査機関として一般社団法人予防衛生協会 (茨城県つくば市) を紹介する。

5. 今後の展望

シンプレックスウイルス属のウイルスとして、ヒトの HHV-1 (17 株) や HHV-2 (HG52 株), アカゲザルの BVrh (E2490 株) に続き、アフリカミドリザルから分離された SA8 (B264 株), ヒヒの HVP2 (X313 株), リスザルの *Saimiriine herpesvirus 1* (MV5-4 株) の全塩基配列情報が相次いで公表されている [13, 14, 15]。特に RL 領域において、前述のヒトとリスザルのウイルスでのみ RL1 と RL2 の 2 つの読み枠が見つかっており、この奇妙な状況がどんな意味をもつか大変興味深い。

医科学研究用のマカクについては、B ウイルスに

感染していない個体からなる群を作出し、そこから供給される個体を研究に利用する努力が重ねられている。今後も定期的に抗体検査を続けていくことにより、このウイルスはほぼ制御下に置くことができると考えられる。いっぽう、一部の野生マカクが、スノーモンキー (日本の雪国に棲息するニホンザルの愛称) や各地の寺院で生活するテンプルモンキー (プノンペン、カトマンズなど) など親しみを込めて呼ばれているように、アジア地域ではヒトの生活環境に近いところでマカクが生活をともにしており、少なからず国際的な観光地になっていることをいま一度認識しておく必要があるであろう。

参考文献

1. Elmore, D., and Eberle, R. 2008. Monkey B virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*). *Comp. Med.* 58: 11–21.
2. 山内一也, 人獣共通感染症連続講座 (第 2 回, 第 75 回, 第 86 回, 第 94 回, 第 177 回, 第 179 回), <http://www.primate.or.jp/PF/yamanouchi/index.html>
3. 棚林 清, 2009. B ウイルス感染症とその対策, *モダンメディア* 55: 277–282.
4. CDC. MMWR, 47, p1073–1076, 1998, <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056008.htm> (和訳: <http://idsc.nih.gov/jp/iasr/20/228/fr2283.html> ほか)
5. Sato, H., Arikawa, J., Furuya, M., Kitoh, J., Mannen, K., Nishimune, Y., Ohsawa, K., Serikawa, T., Shibahara, T., Watanabe, Y., Yagami, K., Yamamoto, H., Yoshikawa, Y. 1998. Prevalence of herpes B virus antibody in nonhuman primates reared at the National University of Japan. *Exp. Anim.* 47(3): 199–202.
6. Endo, M., Kamimura, T., Aoyama, Y., Hayashida, T., Kinjo, T., Ono, Y., Kotera, S., Suzuki, K., Tajima, Y., Ando, K. 1960. Étude du virus B au Japon. I. Recherche des anticorps neutralisant le virus B chez les singes d'origine japonaise et les singes étrangers importés au Japon. *Jap. J. Exp. Med.* 30: 227–233.
7. Ohsawa, K., Black, D.H., Torii, R., Sato, H., and Eberle, R. 2002. Detection of a Unique Genotype of Monkey B Virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*) Indigenous to Native Japanese Macaques (*Macaca fuscata*). *Comp. Med.* 52: 555–559.
8. 病原体検出マニュアル「B ウイルス」, http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/bvirus_2011.pdf
9. Black, D.H. and R. Eberle. 1997. Detection and diffe-

- rentiation of primate alpha-herpesviruses by PCR. *J. Vet. Diagn. Invest.* 9: 225–231.
10. Perelygina, L., Zhu, L., Zurkuhlen, H., Mills, R., Borodovsky, M., and Hilliard, J.K. 2003. Complete sequence and comparative analysis of the genome of herpes B virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*) from a rhesus monkey. *J. Virol.* 77: 6167–6177.
 11. Holmes, G.P., Chapman, L.E., Stewart, J.A., Straus, S.E., Hilliard, J.K., and Davenport, D.S. 1995. Guidelines for the prevention and treatment of B-virus infections in exposed persons. The B virus Working Group. *Clin. Infect. Dis.* 20: 421–439. (和訳：長文昭, 1997. Bウイルスに接触し感染するかもしれない人のための予防法と治療法のガイドライン, オベリスク増刊号：6–23.)
 12. Cohen, J.I., Davenport, D.S., Stewart, J.A., Deitchman, S., Hilliard, J.K., Chapman, L.E., and the B Virus Working Group. 2002. Recommendations for Prevention of and Therapy for Exposure to B Virus (*Cercopithecine Herpesvirus 1*). *Clin. Infect. Dis.* 35: 1191–1203. (和訳：光永聡子, 藤本浩二, 中村伸, 2004. Bウイルス (*Cercopithecine Herpesvirus 1*) 感染の予防, 緊急対応および治療に関するガイドライン. 霊長類研究 20: 147-164. https://www.jstage.jst.go.jp/article/psj/20/2/20_2_147/_pdf)
 13. Tyler, S.D., Peters, G.A., and Severini, A. 2005. Complete genome sequence of cercopithecine herpesvirus 2 (SA8) and comparison with other simplexviruses. *Virology* 331: 429–440.
 14. Tyler, S.D., and Severini, A. 2006. The complete genome sequence of herpesvirus papio 2 (*Cercopithecine herpesvirus 16*) shows evidence of recombination events among various progenitor herpesviruses. *J. Virol.* 80: 1214–1221.
 15. Tyler S, Severini A, Black D, Walker M and Eberle R. 2011. Structure and sequence of the saimiriine herpesvirus 1 genome. *Virology* 410: 181–191.