

## Macaca 属のサルにおける *Bartonella quintana* 感染状況

佐藤真伍

日本大学 生物資源科学部 獣医公衆衛生学研究室

### 要 約

*Bartonella quintana* はコロモジラミによって媒介されるグラム陰性菌で、塹壕熱の原因菌として古くから知られている。近年、海外で飼育されていた実験用のアカゲザルやカニクイザルから *B. quintana* が分離され、野生のニホンザルも *B. quintana* を保菌していることが明らかとなった。わが国には、年間約 4,000 ～ 6,000 頭のサル類が輸入されているが、エボラ出血熱やマールブルグ病以外の人獣共通感染症は検疫の対象外である。今後、国内の実験用サルについても *B. quintana* の保菌状況を検討していく必要があるだろう。

### 1. 実験用サルの検査体制

農林水産省 動物検疫所の統計によると、わが国には 2011 年～ 2015 年の間に、年間約 4,000 ～ 6,000 頭のサル類が輸入されている。輸入可能な国はインドネシア、フィリピン、ベトナム、スリナム、ガイアナ、カンボジア、中国および米国に限定されており、その他の国から日本へサルを輸入することはできない。わが国への愛玩用サルの輸入は、2005 年 7 月 1 日より全面的に禁止されたことから、近年輸入されているサル類のほとんどがアカゲザル (*Macaca mulatta*) やカニクイザル (*Macaca fascicularis*) といった医学・生物学研究に用いられるサルと考えられる。わが国に輸入されたサル類は、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づいて、エボラ出血熱およびマールブルグ病の検疫を受けるよう義務付けられている。上述の疾病以外は検疫対象ではないものの、サル類の品質管理のため、輸入検疫期間中に輸入者による“自主検査”が実施されており、2014 年には結核に罹患したサルが摘発されている [1]。また、サル類を用いた研究に対する支援を目的として、一般社団法人予防衛生協会では、1993 年度より実験用サルにおける感染症の検査を請け負っており、赤痢菌、サルモネラ菌、大腸菌などの他、赤痢アメーバ、B ウイルス、麻疹ウイルスなどに関する検査体制を確立している。

結核や麻疹は飛沫核感染（空気感染）するため、

研究施設内への感染サルの搬入を防ぐ対策が公衆衛生上、重要である。特に、結核に罹患したサルは、実験従事者や飼育者への感染源になるため、十分な注意が必要である。B ウイルス病は唾液や排泄物などを介してヒトに感染し、しばしば致死性的となる。感染サルは明瞭な臨床症状を示さず持続感染しているため、無症候性キャリアのサルを事前検査で摘発すること、あるいは SPF 化されたサルを研究に利用することが重要である。サルとヒトは、共通の感染症に罹患しやすく、中には致死的な疾病も含まれることから、サルの実験従事者や飼育者は、サル由来人獣共通感染症の予防に留意する必要がある。本実験動物ニュースでは、実験用の *Macaca* 属のサルから近年見つかった *Bartonella quintana* について紹介するとともに、野生のニホンザルにおける *B. quintana* の保菌状況について解説する。

### 2. *Bartonella* 菌とは？

*Bartonella* 菌は、 $\alpha$ -プロテオバクテリア綱リゾビアル目バルトネラ科バルトネラ属の 1 科 1 属のグラム陰性菌で、現在までに 35 種 3 亜種が報告されている。*Bartonella* 菌の大きさは、菌種を問わず、概ね  $1 \sim 2 \times 0.5 \sim 0.7 \mu\text{m}$  で、一部の菌種では鞭毛が確認されている [2, 3]。*Bartonella* 菌は、ノミやシラミなどの吸血性節足動物を介して動物から動物へ伝播するベクター媒介型の病原体である。本菌は、哺乳動物の

血管内皮細胞に感染・増殖した後、赤血球に接着・侵入し、増殖しながら持続感染する。*Bartonella* 菌の宿主は猫・鹿・鼠といった哺乳動物で、菌種ごとに感染する宿主動物が異なる傾向にある [4, 5]。

*Bartonella quintana* は、塹壕熱の原因菌として古くから知られている。塹壕熱は、第一次・第二次世界大戦時に欧州の兵士に流行していたヒトの感染症で、主な症状は発熱、回帰性の菌血症、脛骨前部の痛みなどである [6]。*B. quintana* はコロモジラミによって媒介されるため、世界大戦時には、衣服に付いたコロモジラミを除去する兵士の姿が写真に記録されている。不衛生な環境下で暮らす人々はコロモジラミの寄生を受けやすく、現在では、欧米や日本の都市部に生活する路上生活者の間に都市型塹壕熱が発生している [7, 8]。フランスのマルセイユでは、路上生活者の 14% から *B. quintana* が分離されており、患者由来のコロモジラミからも *B. quintana* の遺伝子が検出されている [9]。*B. quintana* に感染した路上生活者の一部は、菌血症状態を維持しながら、感染性心内膜炎 [10] を併発する。免疫不全状態の患者では、心内膜炎のほか、皮膚表面の腫瘍を特徴とした細菌性血管腫も認められる [11]。以上の背景から、塹壕熱は再興感染症としても近年、注目されている。

### 3. 実験用サルにおける *B. quintana*

塹壕熱の歴史的背景から、*B. quintana* の宿主はヒトのみと考えられてきた。しかしながら、2001年に米国の製薬会社に搬入されたベトナム産の1頭のカニクイザルから *B. quintana* が分離されたことから [12]、*Macaca* 属のサルにも本菌種が分布している可能性が初めて示された。

当該のカニクイザルについて、各種感染症の検査を実施したところ、末梢血にマラリアとは異なる構造物が確認された。同個体の赤血球を電子顕微鏡解析したところ、赤血球内に菌体様の構造物を認め、さらに赤血球表面には微小な窪みも確認された。サル血液から菌分離を試みたところ、*Bartonella* 菌が分離され、菌種同定の結果、*Bartonella quintana* と同定された。その後暫く、サルが関与する *Bartonella* 菌についての研究報告はなかったが、2011年に中国北京市内の生物研究所で飼育されていた健康なアカゲザル2頭 [13]、2013年に米国内の研究所で飼育されていたカニクイザル1頭（原産地不明） [14] から *B. quintana* がそれぞれ分離されている。

その後、中国では実験用サルにおける *B. quintana* の大規模な保菌調査が実施されている [15]。南陽市、

南寧市、宜賓市、莆田市および海口市の各霊長類センターからカニクイザルやアカゲザルの血液（計636頭）が採取され、8.3% (53/636) から *B. quintana* が分離されている。ヒト、カニクイザル、アカゲザルがそれぞれ保菌する *B. quintana* の系統進化的な位置関係を明らかにするために、Multi-Locus Sequence Typing (MLST) 法によって解析した結果、ヒト由来株は ST1～7、カニクイザル由来株は ST8～14、アカゲザル由来株は ST15～21 にそれぞれ型別された。さらに、MLST 法に用いた9つの遺伝子の塩基配列に基づいて系統解析したところ、*B. quintana* は由来動物種ごとに系統分類された。これらの結果から、*B. quintana* は宿主動物種に適応しながら共進化している可能性が示された。

### 4. 野生ニホンザルにおける *B. quintana*

米国や中国の実験用サルは *B. quintana* を保菌していることが明らかとなったものの、飼育環境下におかれたサルであるため、ヒトから *B. quintana* に偶発的に感染していた可能性も考えられた。そこで我々は、野生のニホンザル (*Macaca fuscata*) を研究対象として *B. quintana* の保菌状況を検討してきた [16]。

2011年7月～2014年4月の間に、青森県 (25頭)、山形県 (5頭)、和歌山県 (15頭) から計45頭の野生ニホンザルの血液を採取し、*B. quintana* の分離を試みた。その結果、13.3% (6/45) のニホンザルから *B. quintana* が分離され、県ごとの保菌率は、青森県で4.0% (1/25)、山形県で20.0% (1/5)、和歌山県で26.7% (4/15) であった。地域ごとにサルの保菌率に違いがみられるものの、青森県から和歌山県まで、*B. quintana* はニホンザルに広く分布していることが明らかとなった。野生ニホンザルにおける *B. quintana* の菌血症レベルは最も高い個体で  $3.7 \times 10^4$  Colony Forming Unit (CFU)/ml で、外見上、異常な所見はみられなかった。中国の霊長類センターのアカゲザルやカニクイザルでは、 $1.9 \times 10^2$  CFU/ml が最高値であったことから、野生下のサルは極めて高い菌血症状態を維持していると考えられる。ニホンザル由来株をヒト、アカゲザル、カニクイザル由来株とともに MLST 法で解析したところ、ニホンザル由来株は新規の ST22 に型別された。系統解析では、ニホンザル由来株はニホンザル独自の系統に分類された。以上の成績を考慮すると、*B. quintana* はヒトや *Macaca* 属のサルといった霊長類に特異的に感染する *Bartonella* 種で、宿主動物種とともに共進化している細菌であろうと考えられる。今後、関東や西日本地

域のニホンザルに分布する *B. quintana* の系統を解析していくとともに、サルにおける *B. quintana* のベクターを解明していく必要がある。

#### 5. サルの実験従事者への注意喚起と今後の課題

サルを感染源とした壱塚熱患者はこれまで報告されていない。しかしながら、サル由来 *B. quintana* のヒトへの感染性は未だ不明確であるため、サルを取り扱う際には、グローブや防護服の着用、サルの外部寄生虫駆除などの一般的な感染防護策を講じる必要がある。なお、これまで壱塚熱を含む、バルトネラ症に対するワクチンは開発されていない。

わが国は、インドネシアやフィリピンなどからアカゲザルやカニクイザルを輸入しているものの、*B. quintana* に対する輸入検疫は実施されていない。また、国内繁殖された実験用サルの *B. quintana* 感染状況は不明であることから、霊長類を取り扱う各研究機関と綿密に連携しながら、本菌の保菌状況を明らかにしていく必要があるだろう。

#### 参考文献

1. 秋田紗希. 2016. 輸入検疫期間中のサルにおける結核発生事例について. *Labio* 21. 63: 13–14.
2. Dehio, C., Lanz, C., Pohl, R., Behrens, P., Bermond, D., Piemont, Y., Pelz, K., and Sander, A. 2001. *Bartonella schoenbuchii* sp. nov., isolated from the blood of wild roe deer. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 51: 1557–1565.
3. Lydy, S.L., Eremeeva, M.E., Asnis, D., Paddock, C.D., Nicholson, W.L., Silverman, D.J., and Dasch, G.A. 2008. Isolation and characterization of *Bartonella bacilliformis* from an expatriate Ecuadorian. *J. Clin. Microbiol.* 46: 627–637.
4. Dehio, C. 2005. *Bartonella*-host-cell interactions and vascular tumour formation. *Nat. Rev. Microbiol.* 3: 621–631.
5. Tsai, Y.L., Chang, C.C., Chunang, S.T., and Chomel, B.B. 2011. *Bartonella* species and their ectoparasites: Selective host adaptation or strain selection between the vector and the mammalian host? *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 34: 299–314.
6. Foucault, C., Brouqui, P., and Raoult, D. 2006. *Bartonella quintana* characteristics and clinical management. *Emerg. Infect. Dis.* 12: 217–223.
7. Ohl, M.E., and Spach, D.H. 2000. *Bartonella quintana* and Urban Trench Fever. *Clin. Infect. Dis.* 31: 131–135.
8. Seki, N., Sasaki, T., Sawabe, K., Sasaki, T., Matsuo-ka, M., Arakawa, Y., Marui, E., and Kobayashi, M. 2006. Epidemiological studies on *Bartonella quintana* infections among homeless people in Tokyo, Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 59: 31–35.
9. Brouqui, P., Lascola, B., Roux, V., and Raoult, D. 1999. Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients. *N. Engl. J. Med.* 340: 184–189.
10. Drancourt, M., Mainardi, J.L., Brouqui, P., Vandenesch, F., Carta, A., Lehnert, F., Etienne, J., Goldstein, F., Acar, J., and Raoult, D. 1995. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* endocarditis in three homeless men. *N. Engl. J. Med.* 332: 419–423.
11. Koehler, J.E., Sanchez, M.A., Garrido, C.S., Whitfield, M.J., Chen, F.M., Berger, T.G., Rodriguez-Barradas, M.C., LeBoit, P.E., and Tappero, J.W. 1997. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N. Engl. J. Med.* 337: 1876–1883.
12. O'Rourke, L.G., Pitulle, C., Hegarty, B.C., Kraycirik, S., Killary, K.A., Grosenstein, P., Brown, J.W., and Breitschwerdt, E.B. 2005. *Bartonella quintana* in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Emerg. Infect. Dis.* 11: 1931–1934.
13. Huang, R., Liu, Q., Li, G., Li, D., Song, X., Birtles, R.J., and Zhao, F. 2011. *Bartonella quintana* infections in captive monkeys, China. *Emerg. Infect. Dis.* 17: 1707–1709.
14. Maggi, R.G., Mascarelli, P.E., Balakrishnan, N., Rohde, C.M., Kelly, C.M., Ramaiah, L., Leach, M.W., and Breitschwerdt, E.B. 2013. *J. Clin. Microbiol.* 51: 1408–1411.
15. Li, H., Bai, J.Y., Wang, L.Y., Zeng, L., Shi, Y.S., Qiu, Z.L., Ye, H.H., Zhang, X.F., Lu, Q.B., Kosoy, M., Liu, W., and Cao, W.C. 2013. Genetic diversity of *Bartonella quintana* in macaques suggests zoonotic origin of trench fever. *Mol. Ecol.* 22: 2118–2127.
16. Sato, S., Kabeya, H., Yoshino, A., Sekine, W., Suzuki, K., Tamate, H.B., Yamazaki, S., Chomel, B.B., and Maruyama, S. 2015. Japanese Macaques (*Macaca fuscata*) as natural reservoir of *Bartonella quintana*. *Emerg. Infect. Dis.* 21: 2168–2170.