

実験動物感染症の現状

## Murine Astrovirus 2 (MuAstV-2)

丸山 滋  
日本チャールス・リバー株式会社

### 要 約

アストロウイルス (Astrovirus, AstV) は多くの哺乳類から分離されているウイルスの一つで、マウス、ラット、ウサギなどの実験動物からも報告がある。実験マウスの感染症としてはマウスアストロウイルス (Murine Astrovirus, MuAstV) が知られているが、2020年に新たなマウスアストロウイルス 2 (Murine Astrovirus 2, MuAstV-2) に関する報告があった。実験動物感染症の情報として、MuAstV-2 について紹介する。

AstV は 1970 年代に胃腸炎の乳児から最初に発見されたプラス鎖一本鎖 RNA ウイルスで [1]、鳥類に感染するアブアストロウイルス属 (Avastrovirus) と哺乳類に感染するマムアストロウイルス属 (Mamastrovirus) の 2 属がある [2]。それぞれ 3 種および 19 種が知られていたが、近年多くの追加種が提案されている [3]。MuAstV は野生マウスからの報告を最初に、1975 年には実験マウスからも分離され [4]、2010 年代に入ると実験動物に関する論文発表が相次いだことから実験動物の感染症として知られるようになったことは既報の通りである [5]。2020 年 8 月、実験施設からの MuAstV-2 検出が論文発表された [6]。これは実験動物における MuAstV-2

の最初の報告であった。以下、MuAstV-2 の特徴を当該論文から抜粋する。なお、表 1 にマウス、ラット、ヒトのマムアストロウイルスについてまとめた [2,6-10]。

実験マウスの MuAstV-2 は、定期的微生物評価のために廃棄床敷混入を行っているおとりマウス、およびマウスのリンパ節由来細胞株から最初に検出された。おとりマウス糞便より分離の 2 株、細胞株より分離の 1 株がメタゲノム解析、ウイルスゲノム全配列決定、ML 法による系統樹解析により MuAstV-2 と同定された。いずれも過去に報告されているニューヨーク市の野鼠から分離された MuAstV-2 と 89.2 ~ 89.9% のヌクレオチド同一性を示し [9]、実験マウスの感染症として知られている従来の MuAstV との

表 1 マウス、ラットおよびヒトのアストロウイルス (抜粋暫定版)

宿主	種名 <sup>*1</sup>	通称	略称	属名
マウス	– (未分類)	マウスアストロウイルス / マウスアストロウイルス 1	MuAstV / MuAstV-1	<i>Mamastrovirus</i>
	– (未分類)	マウスアストロウイルス 2	MuAstV-2	<i>Mamastrovirus</i>
ラット <sup>*2</sup>	– (未分類)	ラットアストロウイルス	RAstV	<i>Mamastrovirus</i>
ヒト	<i>Mamastrovirus 1</i>	ヒトアストロウイルス (古典的ヒトアストロウイルス)	HAstV 1 型 ~ 8 型	<i>Mamastrovirus</i>
	<i>Mamastrovirus 6</i>	ヒトアストロウイルス	HAstV MLB1 ~ MLB3	<i>Mamastrovirus</i>
	<i>Mamastrovirus 8</i>	ヒトアストロウイルス	HAstV VA2 (VA4, VA5, HMO-A)	<i>Mamastrovirus</i>
	<i>Mamastrovirus 9</i>	ヒトアストロウイルス	HAstV VA1, VA3 (HMO-B, HMO-C)	<i>Mamastrovirus</i>

<sup>\*1</sup>International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) の Virus Taxonomy: 2020 Release に記載の種名。

<sup>\*2</sup>*Rattus norvegicus* から分離したアストロウイルスを記載。

同一性は50%未満であった。また、同様に過去報告の香港・中国のクマネズミ属 (*Rattus* sp.) 由来ラットアストロウイルス (Rat Astrovirus, RAstV) の塩基配列との類似性もみられた [10]。

免疫正常マウスへのウイルス経口投与による感染実験で、免疫正常マウスに経口感染が成立すること、接種3日後には糞便に排出され、少なくとも21日後まで排出が継続することが確認された。陽性マウスの臨床症状は、自然感染マウス、実験感染マウスのいずれにおいても、無気力、円背位などを含め全く認められなかった。

重度免疫不全マウスに関しては、NCG (NOD-*Prkdc<sup>em26Cd52</sup>Il2rg<sup>em26Cd22</sup>*/NjuCr1) へのウイルス経口投与による感染実験で、糞便中へのMuAstV-2排出が認められず、感染は成立しなかった。また、MuAstV-2陽性マウスと同居させたNSG (NOD.Cg-*Prkdc<sup>scid</sup>Il2rg<sup>m1Wjl</sup>*/SzJ) において、肉眼的な臨床症状を認めなかった。重度免疫不全動物は通常、ウイルス感染症を持続的に保有し高レベルのウイルスを放出し、臨床症状を呈するのが一般的であるが、MuAstV-2に関しNCG、NSGのいずれも一般的な経緯をとらないという想定外の結果であった。このことから、MuAstV-2の侵入あるいは複製において、両系統で欠失しているサイトカインのシグナル伝達経路の少なくとも1つが必要である可能性がある。

ラットにおけるマウスと同様の感染実験では、感染が成立しなかった。

陽性コロニーからのMuAstV-2排除は、汚染が確認された動物室の動物数を必要最小限まで減らし、その中から糞便利用のqRT-PCRにより陰性動物を確定してMuAstV-2フリーの動物室に移し、最終的に汚染動物室から動物が全てなくなった後に二酸化塩素系消毒薬にて除染を行うことにより成功した。

マウス室のMuAstV-2汚染の原因は、実験を行っていた研究施設への野鼠侵入、およびそこからマウス室への汚染源持ち込みが最も有力と考えられた。仮定を裏付けるように、施設敷地内で捕獲された野鼠からもMuAstV-2が検出された。マウス細胞株のMuAstV-2汚染の原因は、共培養していた別細胞に起因する可能性とともに、細胞株供給元でのウイルス混入の可能性もあったことから、供給元にMuAstV-2検出の報告を行った。

上記の報告内容から、MuAstV-2はラットに感染しない、マウス特有のウイルスであると考えられる。

免疫不全マウスへの感染性については今後の報告を待つ必要があるが、少なくともNSG、NCG両系統には感染が成立しないという特性を有する。陽性動物に臨床症状が認められず、実験への影響に関する情報もないことから、マウス施設の監視対象とする必要性は現時点ではないと思われる。今後の実験動物におけるMuAstV-2に関する続報が望まれる。

#### 参考文献

1. Madeley CR, Cosgrove BP. 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis. *Lancet*. 1975; 2(7932): 451–452.
2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV): Virus Taxonomy 2020 Release. [cited 2020 Sept 30]. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
3. De Benedictis P, Schultz-Cherry S, Burnham A, Catoli G. Astrovirus infections in humans and animals – molecular biology, genetic diversity, and interspecies transmissions. *Infect Genet Evol*. 2011; 11(7): 1529–1544.
4. Kjeldsberg E, Hem A. Detection of astroviruses in gut contents of nude and normal mice. *Arch Virol*. 1985; 84(1): 135–140.
5. 丸山 滋. 実験動物感染症の現状 アストロウイルス. *実験動物ニュース* 2014; 63(4): 68–70.
6. Arbona RJR, Kelly S, Wang C, Dhawan RK, Henderson KS, Shek WR, et al. Serendipitous discovery of a novel murine astrovirus contaminating a murine helper T-cell line and incapable of infecting highly immunodeficient mice. *Comp Med*. 2020; 70(4): 359–369.
7. Bosch A, Pintó RM, Guix S. Human astroviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(4): 1048–1074.
8. Vu DL, Cordey S, Brito F, Kaiser L. Novel human astroviruses: Novel human diseases? *J Clin Virol*. 2016; 82: 56–63.
9. Williams SH, Che X, Garcia JA, Klena JD, Lee B, Muller D, et al. Viral diversity of house mice in New York City. *mBio*. 2018; 9(2): 1–17.
10. To KKW, Chan WM, Li KSM, Lam CSF, Chen Z, Tse H, et al. High prevalence of four novel astrovirus genotype species identified from rodents in China. *J Gen Virol*. 2017; 98(5): 1004–1015.