

## アストロウイルス

丸山 滋

日本チャールス・リバー株式会社

### 要 約

Astrovirus (アストロウイルス) は多くの哺乳類から分離されているウイルス科の一つで、これまでラット、ウサギなどの実験動物からもアストロウイルス科のウイルス分離報告がある。マウスを宿主とするアストロウイルス科、マウスアストロウイルス (Murine Astrovirus, MuAstV) は野生マウスからの分離報告があったが、近年、実験施設のマウスからも分離され、実験動物の感染症として知られるようになった。これら実験用マウスに関する報告の中には日本国内の動物実験施設等も含まれており、その地域的な広がりから注目されつつある。しかし、まだ一般的な知名度は低いことから、本稿では文献を元に特徴や発生状況、病原性などについて紹介する。

### 1. アストロウイルスおよび MuAstV について

アストロウイルス科はエンベロープを欠くプラス 1 本鎖の RNA1 分子をゲノムとするウイルスである。ビリオン形態がほぼ正二十面体で、電子顕微鏡像で星型に見えることからこの名がある (astro はラテン語で「星の」の意) [1-6]。アストロウイルスは 1975 年に腸炎を呈する患者から分離されたものが最初の報告で [2, 3, 6]、比較的新しいウイルスの一つである。ヒトアストロウイルス (Human Astrovirus) は免疫が低下した患者に胃腸炎を発症させる [5-10]。ヒト以外の哺乳類に関する報告は野生動物や家畜由来が中心 [2-6, 11-19] であり、これらには哺乳類の中で二番目に多いコウモリ [6, 11, 15] のほか、ラット [5, 6, 18], マウス [4, 6, 18, 19] といったげっ歯類やウサギ [2, 3] も含まれる。哺乳類のアストロウイルスの多くはヒトと同様、ウイルス性腸炎を引き起こすことが知られている。

実験マウスからの MuAstV 分離報告は 2000 年以前にあったが [20]、2010 年代に入り相次いで論文が発表され [4, 19, 20]、実験動物業界で注目されることとなった。これらの報告において、MuAstV は免疫的に正常なマウスに加え、重度免疫不全動物マウスにおいても症状が全く認められなかったことが示されている。現在まで、実験動物における MuAstV が自然感染、実験感染に依らず、また免疫不全および免疫正常のいずれの系統に対しても症状を認めたとの報告は見当たらない。このため、MuAstV は新種の

感染症の発見というより、単にマウスが保有している未知のウイルスの一つである可能性がある。またこのことは同時に、未知のウイルスをマウスやヒトをはじめとする哺乳類が多数保有している可能性を示しているかもしれない。実際、近年になってコウモリ [6, 11, 15] や他の哺乳類 [2-6, 11-19] から遺伝的に多様なアストロウイルス科のウイルスが発見されていることは、家畜や野生動物などヒトを取り巻く環境に多くの未知のアストロウイルスが存在する可能性を示唆しているといえる [5]。

### 2. 感染様式および臨床症状

MuAstV の伝播は他のアストロウイルス科のウイルスと同様、糞便に排泄されたウイルスの経口感染により成立する [19]。ウイルスは感染後約 2 日間で感染個体の糞便から排出されるようになる。マウス個体からのウイルス排除には適応免疫による反応が関わる [19] ことから、免疫不全動物では感染に十分な量のウイルスを継続的、そして時に数カ月に及び排出することがわかっている (Charles River グループデータ / 未発表)。加えて、ウイルス粒子がエンベロープを持たず環境中でも安定して感染性を保つ点、さらには感染動物から排出されるウイルス量が非常に多い点などから、免疫不全動物が一度でも感染した施設では、MuAstV の抗原検出は非常に容易であると考えられる。一方、免疫正常動物からは比較的早く排除される可能性が示唆されている。

臨床症状については、ヒトでは免疫が低下している患者等で下痢、発熱、腹痛などの症状を示すが [5, 6–10], MuAstV は免疫不全動物を含め感染動物における肉眼的、および病理組織学的のいずれにおいても報告はない [21]。

### 3. 発生状況

欧米諸国でも実験動物施設等において一般的に監視が行われている感染症ではないため例数としては多くないが、PCR によるスクリーニングを行った約 40% の施設が MuAstV 陽性であったというデータがある (Charles River グループデータ / 未発表)。これは MuAstV と同様に比較的新しいマウスの感染症として知られている Murine Norovirus の汚染状況と同様、高い割合である [19]。また、2013 年の報告 [21] では、米国とともに日本の実験動物施設、大学等の実験マウスでも広く感染が確認されており、MuAstV が広い地域で流行している可能性を示している。当該データによると、調査した大学、研究施設、製薬企業のサンプルの半数以上が陽性となっており、その中には日本の施設も含まれている。さらに驚くべきことは、米国では一部の実験動物生産施設においても MuAstV 陽性結果が出ていることである。

MuAstV は免疫状態によらず、また系統によらずマウスに感染し、広範囲での流行が示唆されているが [21]、要因として、1) MuAstV の感染履歴がある生産施設から提供された、2) MuAstV 陽性施設で飼育されたマウスを導入した、等の可能性が考えられる。

### 4. 検査方法

PCR による検索が一般的な施設において最も現実的な方法である。最適な材料は糞便もしくは盲腸内容物であるが、環境中に安定して存在するアストロウイルス科の特徴から、床や壁等の飼育環境の拭き取りサンプルを用いた施設自体の評価も有効かもしれない。なお、プライマーを明記した論文もあり [4, 18, 19]、PCR を用いることで自施設でのスクリーニングが可能である。また日本でも MuAstV 検査を請け負う施設が弊社を含め複数あるなど、施設管理上 MuAstV の評価を希望する施設にとっては選択肢が広がっている。

前述の通り MuAstV は糞便にて排出されるウイルス量が多いことから、感染動物における菌量が多く PCR 結果に影響を及ぼす傾向にある *Helicobacter* 属と同様、PCR の判定を少々困難にすることもするという点を、微生物評価を行う立場の経験上の意見として付記しておきたい。

### 5. 汚染対策

MuAstV の消毒に関する研究報告は現在のところ見当たらないが、ヒトアストロウイルス (Human Astrovirus) に関する報告 [5, 7–10] が参考になるであろう。アストロウイルス科のウイルスは酸に抵抗性があり、広範囲の洗剤・消毒薬や脂質溶媒にも耐性を示す。また、56℃ 以上の熱に対しても短時間では抵抗性があり、-20℃ 以下では長期間生存する。このように、エンベロープを欠くウイルス特有の強い環境耐性を有していることから、MuAstV 汚染に対する対策を実施するにあたっては、当該施設の十分な評価により感染状況を把握した後、厳密な計画のもとに実施することが重要であろう。

なお、現在、残念ながら実験動物を供給する生産施設においても MuAstV に対する定期的なモニタリングを行っているところがない中で、各々の実験動物施設が定期的な評価を実施したとしても、微生物統御の意味合いからは多くを期待できない。また本ウイルスの病原性の低さから実施の重要性も低いと考える。

### 6. まとめ

MuAstV は実験マウスにおいては新たに報告されてから間がないものの、国内外を問わず、また大学、研究施設を問わず実験動物を扱う施設に汚染が拡大しており、Murine Norovirus と類似した汚染状況となっている可能性がある [19]。このため国内での関心は少しずつ高まっており、今年 5 月に開催された日本実験動物科学技術さっぽろ 2014 においても MuAstV に関するいくつかの発表があった [22, 23]。一方で、MuAstV は病原性においては重度免疫不全動物でも臨床症状を示さないことから、現時点では定常的な監視により徹底した排除が必要なウイルスとしての位置づけにはない。

今後当該ウイルスに関する研究が進められることで、各研究分野への影響についても知られることになっていくであろう。現時点では神経質に構えることなく、近年新たに発見されたウイルスとして、まずは研究の対象として捉えるのが妥当と思われる。

### 参考文献

1. 鹿江雅光, 新城敏晴, 高橋英司, 田淵 清, 原澤 亮. 1998. ウイルス. 最新家畜微生物学 233–261.
2. Stenglein, M.D., Velazquez, E., Greenacre, C., Wilkes, R.P., Ruby, J.G., Lankton, J.S., Ganem, D.,

- Kennedy, M.A., and DeRisi, J.L. 2012. Complete genome sequence of an astrovirus identified in a domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) with gastroenteritis. *Viol. J.* 9: 216.
3. Martella, V., Moschidou, P., Pinto, P., Catella, C., Desario, C., Larocca, V., Circella, E., Bányai, K., and Lavazza, A. 2011. Astroviruses in Rabbits. *Emerg. Infect. Dis.* 17: 2287-2293.
  4. Yokoyama, C.C.I., Loh, J., Zhao, G., Stappenbeck, T.S., Wang, D., Huang, H.V., Virgin, H.W., and Thackray, L.B. 2012. Adaptive Immunity Restricts Replication of Novel Murine Astroviruses. *J. Virol.* 86:12262-12270.
  5. Chu, D.K.W., Chin, A.W.H., Smith, G.J., Chan, K., Guan, Y., Peiris, J.S.M., and Poon, L.L.M. 2010. Detection of novel astroviruses in urban brown rats and previously known astroviruses in humans. *J. Gen. Virol.* 91: 2457-2462.
  6. Benedictis, P.D., Schultz-Cherry, S., Burnham, A., and Cattol, G. 2011. Astrovirus infections in humans and animals – Molecular biology, genetic diversity, and interspecies transmissions. *Infect. Genet. Evol.* 11:1529-1544.
  7. Cunliffe, N.A., Dove, W., Gondwe, J.S., Thindwa, B.D.M., Greensill, J., Holmes, J.L., Bresee, J.S., Monroe, S.S., Glass, R.I., Broadhead, R.L., Molyneux, M.E., and Hart, C.A. 2002. Detection and characterisation of human astroviruses in children with acute gastroenteritis in Blantyre, Malawi. *J. Med. Virol.* 67: 563–566.
  8. Grohmann, G.S., Glass, R.I., Pereira, H.G., Monroe, S.S., Hightower, A.W., Weber, R., and Bryan, R.T. 1993. Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. Enteric Opportunistic Infections Working Group. *N. Engl. J. Med.* 329: 14–20.
  9. Walter, J.E. and Mitchell, D.K. 2003. Astrovirus infection in children. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 16: 247–253.
  10. Kapoor, A., Li, L., Victoria, J., Oderinde, B., Mason, C., Pandey, P., Zaidi, S.Z., and Delwart, E. 2009. Multiple novel astrovirus species in human stool. *J. Gen. Virol.* 90: 2965–2972.
  11. Chu, D.K., Poon, L.L., Guan, Y., and Peiris, J.S. 2008. Novel astroviruses in insectivorous bats. *J. Virol.* 82: 9107–9114.
  12. Snodgrass, D.R. and Gray, E.W. 1977. Detection and transmission of 30 nm virus particles (astroviruses) in faeces of lambs with diarrhoea. *Arch. Virol.* 55: 287-291.
  13. Rivera, R., Nollens, H.H., Venn-Watson, S., Gulland, F.M.D., and Wellehan, J.F.X. 2010. Characterization of phylogenetically diverse astroviruses of marine mammals. *J. Gen. Virol.* 91: 166-173.
  14. Bridger, J.C., Hall, G.A., and Brown, J.F. 1984. Characterization of a calici-like virus (Newbury agent) found in association with astrovirus in bovine diarrhea. *Infect. Immun.* 43:133–138.
  15. Zhu, H.C., Chu, D.K.W., Liu, W., Dong, B.Q., Zhang, S.Y., Zhang, J.X., Li, L.F., Vijaykrishna, D., Smith, G.J.D., Chen, H.L., Poon, L.L.M., Peiris, J.S.M., and Guan, Y. 2009. Detection of diverse astroviruses from bats in China. *J. Gen. Virol.* 90: 883–887.
  16. Atkins, A., Wellehan, J.F.X., Childress, A.L., Archer, L.L., Fraser, W.A., and Citino, S.B. 2009. Characterization of an outbreak of astroviral diarrhea in a group of cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Vet. Microbiol.* 136:160–165.
  17. Moser, L.A. and Schultz-Cherry, S. 2005. Pathogenesis of astrovirus infection. *Viral Immunol.* 18: 4–10.
  18. Phan, T.G., Kapusinszky, B., Wang, C., Rose, R.K., Lipton, H.L., and Delwart, E.L. 2011. The fecal viral flora of wild rodents. *PLoS Pathog.* 7: e1002218.
  19. Farkas, T., Fey, B., Keller, G., Martella, V., and Egyed, L. 2012. Molecular detection of novel astroviruses in wild and laboratory mice. *Virus Genes.* 45: 518-525.
  20. Kjeldsberg, E. and Hem, A. 1985. Detection of astroviruses in gut contents of nude and normal mice. *Arch. Virol.* 84: 135–140.
  21. Ng, T.F.F., Kondov, N.O., Hayashimoto, N., Uchida, R., Cha, Y., Beyer, A.I., Wong, W., Pesavento, P.A., Suemizu, H., Muench, M.O., and Delwart, E. 2013. Identification of an Astrovirus Commonly Infecting Laboratory Mice in the US and Japan. *PLoS ONE* 8.
  22. 梶田亜矢子, 小川ちいみ, 坂田ひろみ, 結城 忍, 吉木 淳, 池 郁生. 2014. PCR 法によるマウスノロウイルスとマウスアストロウイルスの検出と汚染調査. 日本実験動物科学技術さっぽろ 2014 講演要旨集. 267.
  23. 小谷祐子, 安藤理恵子, 愛原勝巳, 平岩吾朗, 水野洋子, 金子司郎, 鍵山壮一郎, 岡本 明, 田島 優. 2014. 大阪大学医学部附属動物実験施設の Murine astrovirus 汚染状況. 日本実験動物科学技術さっぽろ 2014 講演要旨集. 270.