

2. げっ歯類媒介性人獣共通感染症としての ハンタウイルス感染症対策

有川 二郎

はじめに

ハンタウイルスはブニヤウイルス科ハンタウイルス属に分類され、腎症候性出血熱 (HFRS) とハンタウイルス肺症候群 (HFPS) の原因ウイルスを含む。人の疾患との関連が不明なものも含めると現在22のウイルス種 (virus species) に分類されているが、1種をのぞき、全てげっ歯類が自然宿主である。糞尿中に排泄されるウイルスによって人は呼吸器感染する。

ハンタウイルスはげっ歯類に不顕性に持続感染するが、人には HFRS や HPS という異なった症状を特徴とする重篤な疾患を引き起こす。また、げっ歯類と共進化したと考えられること、ブニヤウイルス科のウイルス中で唯一、節足動物のベクターを持たないこと、3分節の RNA ゲノムを有し自然界で reassortant が出現しているなど、ウイルスの生態学的にもまたウイルス学的にも興味あるウイルスである。一方、HFRS は歴史的に我が国と関連の深い疾患でもあり、我が国は本症やウイルスの研究についても先導的役割を果たしてきた。

本稿ではハンタウイルスと HFRS, HPS について概説したあと、我が国とハンタウイルス, HFRS との関連について振り返り、ついで我が国と近隣諸国における本症流行の疫学的状況を概観し、ハンタウイルス研究での経緯をもとにウイルス病克服に向けた展望について述べてみたい。HFRS と HPS の詳細については既報を参照されたい^{2,3)}。

ハンタウイルスについて

ハンタウイルスはブニヤウイルス科に分類され、ブニヤウイルス属、フレボウイルス属、ナイロウイルス属、トスポウイルス属と共に5番目のハンタウイルス属を構成している。250以上のウイルス種が分類され、その中には多くの重篤なウイルス感染症の原因ウイルスが含まれている (表1)。ハンタウイルスは直径約100から120nmの球形のエンベロップウイルスで、粒子中には3分節に分かれた一本鎖、マイナス鎖の RNA を保有する。各 RNA 分節はパンハンドル構造をとるように5'と3'末端の塩基配列は相補的になっている。この部分の塩基配列の相違からハンタウイルスはブニヤウイルス科の中の独立した属に分類されている。

ハンタウイルスは交差中和試験での4倍以上の相違、エンベロップ蛋白のアミノ酸の7%以上の相違さらに主要な自然宿主げっ歯類の種類を元に現在22のウイルス種 (virus species) の分類することが提唱されている。同一種内のウイルス間では組換えウイルス (reassortant virus) がげっ歯類宿主内で出現する場合のあることが報告されている。それらのうち、4種 (Hantaan, Seoul, Dobrava, Puumal virus) が HFRS の原因ウイルスであり、6種 (Sin Nombre, New York, Bayou, Black Creek Canal, Andes, Laguna Negra virus) が HPS の原因ウイルスであることが確認されている⁵⁾。

北海道大学大学院医学研究科附属動物実験施設
(〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目)

Hantavirus infection as a rodent borne zoonosis.

Jiro Arikawa

Institute for Animal Experimentation, Hokkaido University School of Medicine

North 15, West 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Hokkaido, Japan

TEL: 81-11-706-6905

FAX: 81-11-706-7879

E-mail: j_arika@med.hokudai.ac.jp

表1 ブニヤウイルス科を構成する属

Genus	Human disease
<i>Bunyavirus</i>	La Crosse encephalitis
<i>Phlebovirus</i>	Rift Valley fever, Phlebotoms fever
<i>Nairovirus</i>	Crimean-Congo hemorrhagic fever
<i>Tospovirus</i>	No known human disease
<i>Hantavirus</i>	Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS): 腎症候性出血熱 Hantavirus pulmonary syndrome (HPS): ハンタウイルス肺症候群

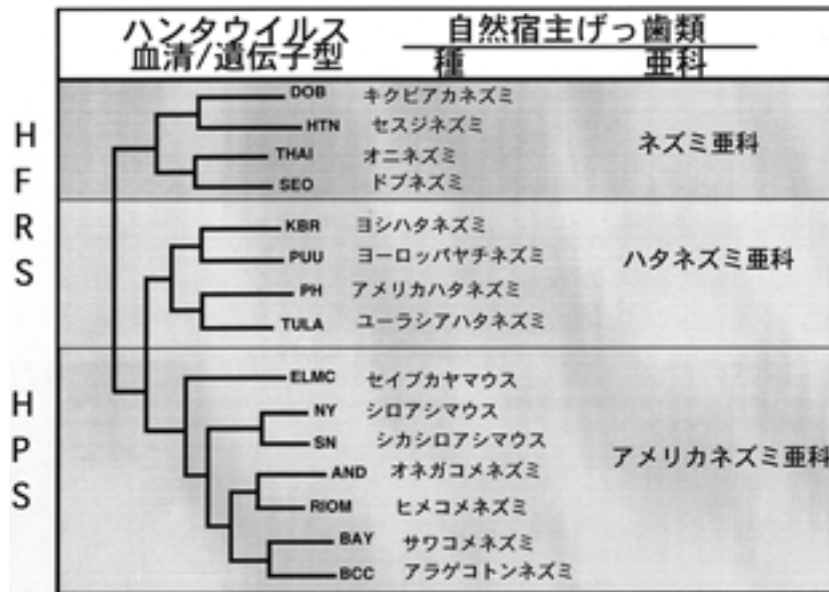


図1 ハンタウイルス遺伝子の進化系統樹と自然宿主げっ歯類種の関係

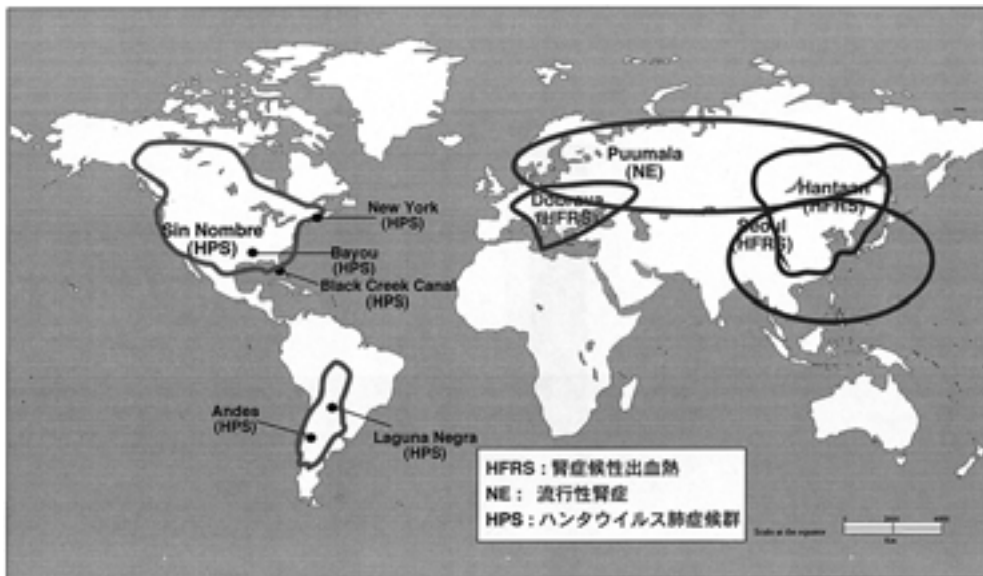


図2 ハンタウイルスとハンタウイルス感染症の分布

ハンタウイルスと自然宿主との共進化

ウイルス RNA の塩基配列に基づく進化系統樹解析の結果、ハンタウイルスは大きく3つのグループに分けられる(図1)。そして、自然宿主げっ歯類もそれぞれのグループに対応して同一の亜科に分類される。しかし、各ウイルス種はそれぞれ異なった種類のげっ歯類を自然宿主としている。このため、ハンタウイルスは、数千万年前に現在のげっ歯類の祖先が出現した際にすでに感染し、以後、げっ

歯類と共に進化してきたと考えられている¹³⁾。北欧でヤチネズミを自然宿主としている Puumala virus の進化速度が $0.7 \times 10^{-7} - 2.2 \times 10^{-6}$ nt/site/year と極めて遅いことが報告されている¹⁴⁾。この進化速度は、新大陸と旧大陸に生息する別種のハタネズミ間の比較で類推されたハタネズミの進化速度 ($2.4 - 2.7 \times 10^{-7}$ nt/site/year) と近い値であった。このため、ハンタウイルスはそれぞれの自然宿主げっ歯類に強く適応した結果、大きな変異を許容せずに存在している可能性が示唆されている。自然感染げっ歯類は全く症状

表2 我が国とハンタウイルス感染症との関わり

年代	場所	媒介動物	患者数	死亡数
1940年代	中国 (旧満州)	セスジネズミ (<i>Apodemus agrarius</i>)	10,000	3,000
1960~70	梅田 (大阪)	ドブネズミ (<i>Rattus norvegicus</i>)	119	2
1970~84	動物実験施設 全国21施設	実験用ラット (<i>Rattus norvegicus</i>)	126	1
1984~現在	全国約20カ所の港湾地区のドブネズミ および北海道のタイリクヤチネズミ (<i>Clethrionomys rufocanus</i>) に抗体陽性例 海外からの HFRS, HPS の侵入?		患者発生報告なし 未診断患者?	

を示さず、高い中和抗体を維持しながら、肺や多くの臓器の実質細胞や血管内皮細胞を中心に持続感染し、糞尿や唾液中にウイルスを排泄する。このような持続感染形態を成立・維持させるメカニズムとして、組織障害性細胞性免疫の抑制が動物実験から示唆されている¹⁾。自然感染例での詳細は不明であるが、長い年月を経た宿主寄生体関係の結果確立された一つの形態を確立していると考えられる。このため、ハンタウイルスの流行地域は自然宿主げっ歯類の生息域に一致している (図2)。

HFRS と HPS

HFRS と HPS はいずれもげっ歯類媒介性の人獣共通感染症である。症状により腎臓の機能障害を特徴とする出血熱である腎症候性出血熱 (Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: HFRS) と急速な肺水腫の出現によって重篤な呼吸障害とショックによって高い死亡率を示すハンタウイルス肺症候群 (Hantavirus Pulmonary Syndrome: HPS) に分けられる。いずれも不顕性に持続感染したげっ歯類が糞尿中に排出したウイルスを感染源として呼吸器感染する。HFRS は広くユーラシア大陸全域で流行が確認され、セスジネズミを自然宿主とする重症型の流行が Hantaan 型を原因として極東アジアを中心に年間数万人規模で、ヤチネズミを感染源とする軽症型 (別名流行性腎症, Nephropathia Epidemica, NE) の流行が Puumala 型を原因として北欧から東欧にかけてユーラシア大陸北部に報告されている (年間数千人規模)。ドブネズミを感染源とする Seoul 型に流行は、感染ドブネズミは世界各地で発見されているが、流行は主に極東と東南アジアで報告されている。また、キクビネズミを感染源として重症型の流行が Dobrava 型によって東欧を中心に報告されている。一方、HPS は1993年米国南西部に突如出現し、以後、流行が南北アメリカ全域に広がっていたことが確認されている。HFRS と HPS は、感染症新法によって、届出が必要な四類感染症に分類されている。このため、本症の臨床診断は感染症新法と関連法規等に基づき、届出の基準によって診断されることになる。詳細については基準¹¹⁾および既報^{2,3)}を参照された

い。

我が国と HFRS のかかわり (表2)

我が国と HFRS の関係は、第二次世界大戦時に中国東北部 (旧満州) に駐屯した旧日本軍に発生した出血傾向と腎症候を伴う急性熱性疾患の流行にさかのぼる³⁾。1940年当時、約1万人の患者と10%の死亡率を示したと報告され、大きな問題となっていた。当初、流行地域の名称から孫呉熱、虎林熱、二道崗熱など様々な名称がつけられていた。日本軍医団は、本症がセスジネズミによって媒介されるウイルス性の疾患であることを確認し、流行性出血熱 (epidemic hemorrhagic fever) と名付けた。当時の研究や現在の中国での研究からも、トゲダニが媒介することが報告されているが、ヨーロッパの流行地域では節足動物の媒介については確認されておらず今後の研究が待たれている。

国内では1960年代に大阪梅田駅近辺の一地区でドブネズミを感染源と推察される流行が発生し、119例の患者と2例の死亡が報告されている。1980年になって、当時の患者を対象に行われた血清診断の結果、これが我が国で初めての HFRS の流行であることが確認された¹²⁾。原因ウイルスが大陸からもたらされた可能性は推測の域を出ない。

その後、動物実験に用いられたラットを感染源とする実験室型の流行が発生し、1970年から1984年までに全国21大学、研究機関で126名の患者と1例の死亡が報告された⁹⁾。1981年、札幌医科大学、北海道大学および国立予防衛生研究所 (当時) との共同研究が、当時国立予防衛生研究所に竣工間もなかった高度安全実験施設 (P4) を用いて開始された。その結果、札幌医科大学での流行の原因となったラットの肺組織から原因ウイルスの分離に成功し、Sapporo Rat number 11として SR-11株と命名された¹⁰⁾。当時、すでに韓国の李らが韓国型出血熱の原因ウイルスとしてハンタウイルス、Hantaan ウイルスをセスジネズミから分離していた。しかし、SR-11株はラットから分離された新たな血清型 (後に Seoul 型の血清型となる) のウイルスであり、肺組織乳剤を Vero 細胞に直接接種して分離し

表3 日本の小型哺乳類におけるハンタウイルス抗体保有状況

捕獲地	年代	種名(和名)	検体数	陽性数	陽性率(%)
北海道	1985-2000	<i>Clethrionomys rufocanus</i> (タイリクヤチネズミ)	385	36	9.4
		<i>Clethrionomys rutilus</i> (ヒメヤチネズミ)	5	0	0
		<i>Apodemus speciosus</i> (アカネズミ)	274	4	1.5
		<i>Apodemus argenteus</i> (ヒメネズミ)	223	0	0
		<i>Sorex spp.</i> (トガリネズミ類)	48	0	0
		合計	935	40	4.3
本州以南	1988-2000	<i>Eothenomys smithii</i> (スミスネズミ)	35	0	0
		<i>Eothenomys andersoni</i> (ヤチネズミ)	4	0	0
		<i>Apodemus speciosus</i> (アカネズミ)	163	1	0.6
		<i>Apodemus argenteus</i> (ヒメネズミ)	102	0	0
		<i>Urotrichus talpoides</i> (ヒミズ)	7	0	0
		<i>Crocidura dsinezumi</i> (ジネズミ)	3	0	0
		<i>Microtus montebelli</i> (ハタネズミ)	43	0	0
		<i>Suncus murinus</i> (ジャコウネズミ)	4	0	0
				合計	361

表4 わが国の各種集団におけるハンタウイルス抗体保有率

検査対象	都道府県	採集年	検体数	陽性数	陽性率(%)	
一般健常者	東京	1983	530	5	0.94	
	秋田, 岩手, 宮城, 群馬, 埼玉, 長野, 新潟, 福岡	1991	550	0	0	
	北海道	1993	1,000	0	0	
	合計		2,080	5	0.24	
ハイリスクグループ	東京湾埋立 処分場従業員	1983	732	33	4.5	
	自衛隊員	北海道	1999	207	2	1
	原因不明の 肝疾患患者	東京	1990年代	105	3	2.9
	原因不明の 肝疾患患者	北海道	1990年代	60	1	1.7
	合計		1,104	39	3.5	

た(Hantaan ウイルスはセスジネズミで数回継代後に組織培養細胞に馴化させた)初めての分離成功例として評価されている。また、大阪大学の研究グループによっても坦癌ラットから同様の Seoul 型ウイルス (B1 株) が分離され¹⁷⁾、本格的なウイルス学研究が我が国で開始された。

我が国のげっ歯類と人の疫学

分離ウイルスを用いて種々の血清診断法が確立され、実験動物を対象とした感染の摘発・淘汰と検疫が実施された。これにより1984年以降、HFRS 発生の報告はない。し

かし、ドブネズミや野ネズミを対象にした血清疫学的調査によって、これまでに全国19の港湾地区等で捕獲されたドブネズミ¹⁵⁾や北海道の7地区に生息するタイリクヤチネズミ⁸⁾がそれぞれ、Seoul 型ウイルスと Puumala 型ウイルスに感染していることが明らかになっている。しかし、本州以南ではドブネズミ以外に感染野ネズミはほとんど発見されておらず(表3)⁴⁾、今後のさらなる調査が望まれる。

一般健常人を対象にした抗体調査では、これまでに2,080例中5例(0.24%)に低力価の抗体が検出されたのみである。しかし、感染ドブネズミが生息していた埋め立て処分

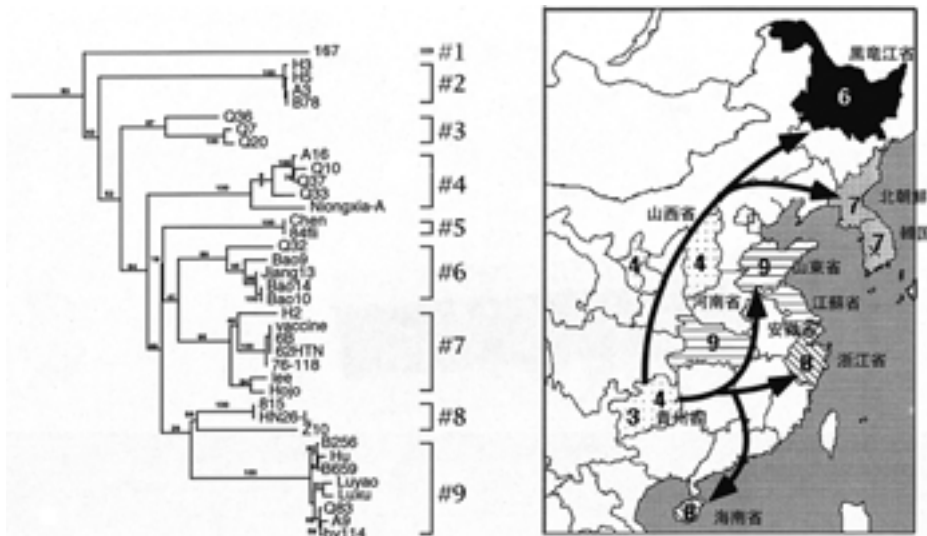


図3 Hantaan型ハンタウイルス遺伝子（Mセグメント）の系統樹解析に基づくハンタウイルス移動経路の推測

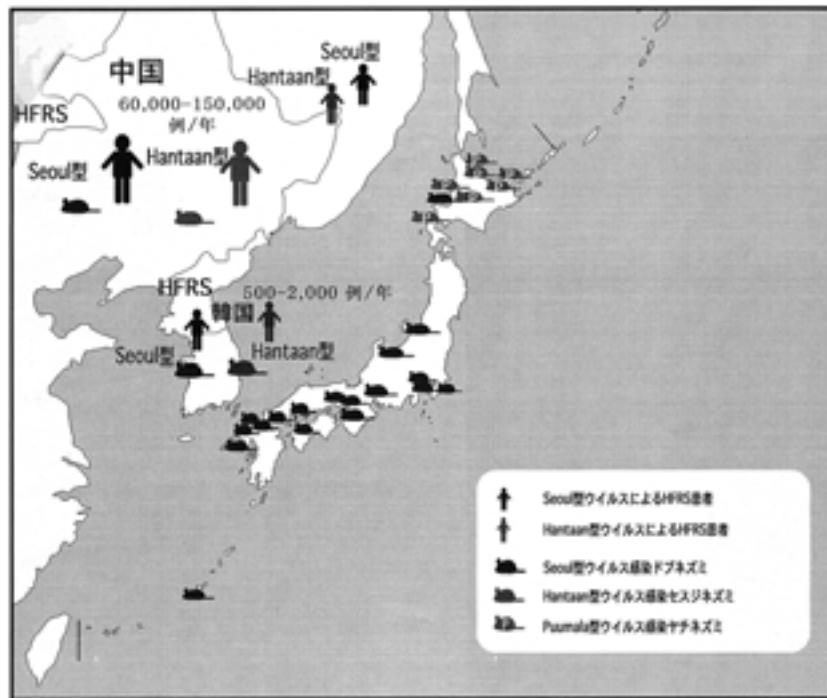


図4 日本と近隣諸国におけるハンタウイルスの分布

場の作業従事者や感染ヤチネズミ生息地域に駐屯していた自衛隊員ではそれぞれ732人中33人（4.5%）、207人中2人（0.97%）に抗体陽性例が認められた⁴⁾。これらの陽性例はいずれも HFRS の症状は示さず、血清学的な抗体検出のみの成績である。しかし、原因不明の肝炎患者165人中4人が抗体陽性であることが判明した⁷⁾。いずれも慢性肝炎例であり、肝炎発症とハンタウイルス感染との直接関連は確認出来ていないが、これまでもハンタウイルス感染

が肝炎を発症させるとの報告があり、今後とも注意が必要である（表4）。さらに、最近になって、近畿、中国地方の病院で慢性腎不全で人工透析を受けていた患者1,382例中14例が抗体陽性であり、そのうちの12例の生活圏の中に陽性ドブネズミが生息していたことが明らかになった¹⁵⁾。これらの成績は、我が国においても感染ドブネズミが潜在的な感染源となっていることを示唆しており、継続的な調査と類似疾患に対する情報提供が望まれる。

近隣諸国における流行

中国, 韓国, 極東ロシアという我が国の近隣諸国はいずれも HFRS の流行国であり, 輸入感染症としても注意を払う必要がある. これまでに中国と韓国で得られた人またはげっ歯類由来の合計46株のハンタウイルスについてその塩基配列をもとに分子疫学を実施した¹⁶⁾. その結果, それらはセスジネズミを自然宿主とする Hantaan 型ウイルスグループとドブネズミや実験用ラットを自然宿主とする Seoul 型ウイルスの2つのグループに分かれ, さらに, Hantaan 型ウイルスは分離地域に一致して9つのグループに

分かれた. 系統樹の分岐パターンから, 貴州省で分離されたウイルスで構成されるグループ3のウイルスが, あたかも各地へ分散し, グループ6の黒竜江省由来ウイルスへと最後に分散したことが示唆された(図3). 従来, 中国における HFRS の発生は1930年代は東北部に局限し, 戦争と共に強毒ウイルスが次第に南下したと考えられてきた. しかし, 各地での分離ウイルスの分子疫学的解析では, 各地に既に以前よりウイルスが土着しており, むしろ戦乱などで人が移動することで流行が拡大した可能性が示唆される.

また, 極東ロシア, 沿海州にも広くハンタウイルスが存在しており, Hantaan 型と Puumala 型ウイルスによって HFRS の流行が報告されている(図4). 北海道では患者の報告はないものの, 上磯町や当別町他少なくとも7地区で捕獲されたタイリクヤチネズミが Puumala 型ウイルスに感染していることが明かにされている. 分子系統樹解析の結果, 北海道の Puumala 型ウイルスはハバロフスクで捕獲されたタイリクヤチネズミ由来株(Khekechir 株)やヨーロッパ由来株とは互いに区別され地域性のあることも判明した(図5)⁶⁾. これらの成績から, Puumala 型ウイルスは北方より伝播した可能性が示唆された. 一方, Hantaan 型や Seoul 型ウイルスに関しては大陸から半島経由での進入ルートが類推されるものの, いまだ, 本州以南での野生げっ歯類(ドブネズミ以外)における陽性例は確認されていないため, 今後の調査を待たねばならない.

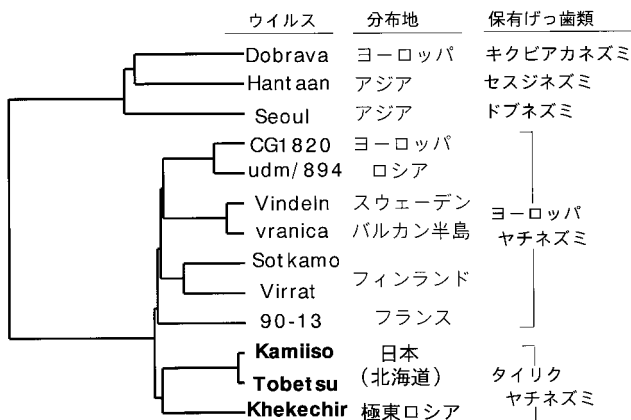


図5 ハンタウイルスS遺伝子の系統樹解析



図6 竣工当時(1981年)の国立予防衛生研究所高度安全実験施設(日立バイオハザード対策システム・機器カタログより転載)

終わりに

ハンタウイルスが我が国で初めて分離されてから20年以上が経過した。この間、ウイルス分離によって診断法が確立し、疫学調査が進み、摘発・淘汰によって実験用ラットを感染源とする実験室型流行を終息させることが出来た。これは、感染症の予防・コントロールに病原体の分離・同定、研究がいかに重要であるかを如実に示す例である。ハンタウイルス分離プロジェクトの実行に際して、村山の国立予防衛生研究所に竣工した高度安全実験室の存在は極めて重要であり、分離実験に直接携わった者の一人としては、それは計り知れない安心を与えてくれた。言い換えれば、このような設備があればこそ、当時、病原性について過剰な危惧のあった腎症候性出血熱ウイルスの分離プロジェクトが速やかに立ち上がり、ウイルスの分離の成功とその後のウイルス学に基づく診断、予防が可能になった。しかし、さまざまな事情によってハンタウイルス分離のプロジェクトがP4施設をP4として使用した最初で最後になろうとしているのは残念である。ハンタウイルスでの経験をもとに、適切な施設の必要性和その理解が得られることを望んでいる(図6)。

謝 辞

これまで研究を続けるに当たり、大変に多くの方々のご協力をいただきました。

特に、ハンタウイルスの分離は、札幌医科大学、国立予防衛生研究所、北大獣医学部公衆衛生学講座の共同プロジェクトでなしたものです。また、大阪大学、大阪大学微生物病研究所の関係各位に深謝致します。今回示した成績の多くを実施してくれた、北大獣医学研究科、菊和宏明助教授、医学研究科吉松組子助手、多くの学生諸君に感謝したいと思います。

引用文献

- 1) Araki, K., Yoshimatsu, K., Lee, B. H. et al. (2003). Hantavirus-specific CD8 + T cell responses in newborn mice persistently infected with Hantaan virus. *J Virol* **77**.
- 2) 有川二郎. (1996). ハンタウイルス感染症. *ウイルス*, **46**, 119-129.
- 3) 有川二郎, 橋本信夫. (1986). 腎症候性出血熱. *ウイルス*, **36**, 233-251.
- 4) Arikawa, J., Yoshimatsu, K., Kariwa, H. (2001). Epidemiology and epizootiology of hantavirus infection in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* **54**, 95-102.

- 5) Elliott, R. M., Bouloy, C. H., Calisher C. R. et al. (2000). Family Bunyaviridae. *Virus taxonomy. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* (Van Regenmortel MHV et al ed), Academic Press, San Diego, California. 599-621.
- 6) 菊和宏明. (2002). ウイルスと宿主の相互関係・ハンタウイルスとげっ歯類の共進化. *ウイルス*, **52**, 61-67.
- 7) Kariwa, H., Yoshimatsu, K., Araki, K. et al. (2000). Detection of hantaviral antibodies among patients with hepatitis of unknown etiology in Japan. *Microbiol and Immunol* **44**, 357-362.
- 8) Kariwa, H., Yoshizumi, S., Arikawa, J. et al. (1995). Evidence for the existence of Puumala-related virus among *Clethrionomys rufocanus* in Hokkaido, Japan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **53**, 222-227.
- 9) Kawamata, J., Yamanouchi, T., Dohmae, K. et al. (1987). Control of laboratory acquired hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Japan. *Lab Anim Sci* **37**, 431-436.
- 10) Kitamura, T., Morita, C., Komatsu, T. et al. (1983). Isolation of virus causing hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) through a cell culture system. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.* **36**, 17-25.
- 11) 厚生省保健医療局結核感染症課長通知「感染症新法に基づく医師からの都道府県知事等への届出のための基準について」(平成11年3月30日 健医感発第46号 各都道府県・各政令市・各特別区衛生主管部(局)長宛)
- 12) Lee, H. W., Lee, P. W., Tamura, M. et al (1979). Etiological relation between Korean hemorrhagic fever and epidemic hemorrhagic fever in Japan. *Biken j* **22**, 41-45.
- 13) Schmaljohn, C. S. and Hjelle, B. (1997). Hantavirus: A global disease problem. *Emerg Infect Dis*, **3**, 95-104.
- 14) Sironen, T., Vaheri, A., Plyusnin, A. (2001). Molecular evolution of Puumala hantavirus. *J Virol*. **75**. 11803-11810.
- 15) 内田幸憲. (2003). 我が国におけるハンタウイルス感染症(腎症候性出血熱)の疫学的検証・・・腎炎・透析患者血清抗体価調査とそ族のハンタウイルス抗体調査・・・厚生労働省科学研究費 新興・再興感染症研究事業 輸入動物が媒介する動物由来感染症の実態把握及び防御対策に関する研究 平成14年度研究成果報告書 6-22.
- 16) Wang, H. W., Yoshimatsu, K., Ebihara, H. et al. (2000). Genetic diversity of Hantavirus isolated in China and characterization of novel Hantaviruses isolated from *Niviventer confucianus* and *Rattus rattus*. *Virology*, **278**, 332-345.
- 17) Yamanishi, K., Dantas, J. R., Takahashi, M. et al. (1983). Isolation of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) virus from a tumor specimen in a rat. *Biken J.* **26**, 155-160.