

教室紹介

山口大学 農学部 獣医微生物学教室

前田 健

〒 753-8515 山口市吉田 1677-1

電話: 083-933-5887

E-mail: kmaeda@yamaguchi-u.ac.jp

場 所

山口大学は宇部市に医学部の小串キャンパスと工学部の常盤キャンパス、山口市に農学部・理学部・経済学部・人文学部・教育学部の吉田キャンパスと3つのキャンパスに分かれています。吉田キャンパスは姫山と呼ばれる小高い丘に隣接しており、キャンパス内には農学部附属農場および牧場があるため、のどかで緑の多いのが特徴です。更に最寄りの駅名が湯田温泉駅であることからわかるように近くには大きな温泉街のある観光地で、のんびりとした場所にあります。

研究室の構成

教員は前田と下島先生（2010年4月に東京大学医科学研究所より赴任）の2名で、現在大学院博士課程にはエジプト政府より派遣された留学生1名、学部学生には6年生3名、5年生4名、4年生3名が在籍しています。学部学生は3年生の12月頃に研究室配属が決定し、6年生の12月上旬の卒論発表会までの約3年間研究室に在籍します。その間、細菌の取り扱いを修得するとともにウイルスに関する卒論研究を行います。多くの学部学生は開業獣医師へ進路希望ですが、博士課程に進学する学生を増やすために魅力ある研究室にするのが目標です。

研究内容

私は東京大学農学部獣医学科を卒業後、大学院農学生命科学研究科に進学し、修了までの計6年間を見上彪名誉教授の指導のもとでネコヘルペスウイルス1型の研究を行いました。1996年に山口大学に赴任して以降は、ウマヘルペスウイルス、ネコ伝染性腹膜炎ウイルスの研究を開始しました。2001年から2003年にかけてマサチューセッツ州立大学医学部CIDVRのEnnis教授のもとに留学させていただき、ハンタウイルス肺症候群とウエストナイルウイルスの研究を行いました。帰国後は、ウエストナイルウイルスがBSL3の病原体であるため研究を継続できないことから、ウエストナイルウイルスによく似た日本脳炎ウイルスの研究に着手し、更には、イヌ科動物で問題となるイヌジステンパーウイルスの研究も開始しました。現在は、日本脳炎



研究室員と一緒に（筆者：後列中央、下島先生：前列左）

ウイルス、イヌジステンパーウイルス、ネココロナウイルス、ウマヘルペスウイルスの研究を中心に行っています。

私は、「感染症に国境はない」という言葉とともに、「感染症においてヒトは特別な動物ではない」という考えに立っております。これは当たり前のことですが、感染症にとってヒトは一つの種にすぎないということです。ヒトに危害を及ぼす感染症が注目されるのは当然で、その対策が最重要課題であります。自然界では、ウイルスは動物・植物等を巻き込んで人知れず暴れまくっている気がします。その結果の一部がヒトに感染する新興（エマージング）感染症となっているのではないのでしょうか？

我々が研究の対象にしている感染症で、幾つかの興味深い知見がありますので紹介させていただきます。

宿主域を拡大し続けるイヌジステンパーウイルス

イヌジステンパーウイルスは、近々天然痘に次ぐ撲滅感染症になる牛疫ウイルスやワクチン接種により先進国での制御に成功しつつある麻疹ウイルスと同じパラミクソウイルス科モルビリウイルス属に属します。イヌジステンパーウイルスが両ウイルスと大きく異なるのは、牛疫がウシ、麻疹がヒトを自然宿主とするのに対してイヌジステンパーウイルスは宿主域が広い点です。名前の通りイヌ科動物に感染しますが、それ以外にライオンやトラ、アザラシ、ペッカリー（イノシシの仲間）など様々な動物に致死的な病気を引き起こします。更には、2008年には霊長類であるサルに集団死を引き起こしています。また、その発生規模が大きく、アザラシの大量死、ライオンの大量死などの原因となります。ジステンパーウイルスによる野生動物の大量

死は希少動物の保護という観点でも重要となります。アメリカのカリフォルニア州の島に生息するシマギツネがイヌジステンパー感染により10分の1に減少し、絶滅危惧種に指定されました。また、アフリカのイヌ科動物で絶滅危惧種であるリカオンもジステンパーの流行により幾つかの群れが絶滅しております。

国内では、私が直接調査を行っている4地域でもジステンパーウイルスによる野生動物の集団死が観察されています。また野生動物から飼育犬への感染が示唆される例もありましたが、最近になって野生動物から大型ネコ科動物の感染死が発生しました。また、流行地で捕獲されるイヌ科動物は当然ですが、飼育ネコ、イノシシ、シカにまでジステンパーウイルス感染を示唆する抗体が存在していました。

牛疫や麻疹の発生は少なくなっているのに、ジステンパーは宿主域を拡大し続けているようです。今後も注意が必要な感染症だと信じております。

変異の多いコロナウイルス

東アジアを中心に世界中でSARSコロナウイルスが問題となりましたが、ネコの世界では致死性のネココロナウイルス、ネコ伝染性腹膜炎ウイルスが存在しています。ネコ伝染性腹膜炎ウイルスはウイルスに対する抗体が存在すると、逆に感染が増強するという抗体依存性感染増強機構を有するため効果的なワクチンがないのが現状です。このウイルスが、実は、想像よりも変異が激しいことが我々の実験結果から確認されました。

ネココロナウイルスはネコに持続感染していますが、持続感染したネコにイヌ由来のイヌコロナウイルスが重感染すると、ネコの体内でネココロナウイルスとイヌコロナウイルスとが相同性組み換えを起し、II型ネココロナウイルスが出現します。このことは別のグループにより報告されていましたが、我々の調査により、II型ネココロナウイルスが世界各地で高頻度に組み換えにより出現していることが分かりました。

海外の報告から、コロナウイルスは遺伝子の組み換えを起して進化していることが分かってきています。ヒトに感染する新規コロナウイルスが生じる可能性もあると思われるので今後も変異に注目し続ける必要があります。

伴侶動物から学ぶ人獣共通感染症のヒトへの脅威

人口の都市部への集中により、多くのヒトが農村との接触の機会が少なくなってきました。特に、ブタとコガタアカイエカを中心とする感染環をとる日本脳炎はワクチンの普及とも相まって、ヒトでの発症数は激減しています。しかし、ヒトへの感染の可能性は少なくなったのでしょうか？ヒトはワクチンを接種しているために実際の感染を調査することが困難です。我々は、ヒトと生活空間を共有する伴侶動物に注目し、伴侶動物が日本脳炎に対する抗体を

有していれば、ヒトへの感染の危険性を間接的に証明できると考え、イヌでの抗体保有率の調査を行いました。その結果、西日本、農村部に高い日本脳炎抗体保有率が観察されましたが、東日本、都市部、更には室内飼育犬にもかなりの日本脳炎抗体が認められました。このことは、都市部、東日本、そして室内にも日本脳炎媒介蚊が侵入している可能性を示唆しています。我々の研究により、依然として、国内では日本脳炎のヒトへの感染の可能性が高いということが再確認されました。

ヒトと生活空間を共有する伴侶動物は、人獣共通感染症のヒトへの感染の可能性を示唆する重要な指標となるのではないのでしょうか！

細胞株ライブラリーとウイルスデータベースの構築

新興感染症が注目されていますが、その多くは動物、特に野生動物由来です。ヒトに感染してはじめて新興感染症として注目されますが、基本的には動物を自然宿主とする病原体が何らかのきっかけでヒトへ異種間伝播した結果です。このことからWHOも野生動物を含む動物の対策が必要であると提言しています。

我々も、獣医領域から新興感染症の対策に貢献したいと考え、幾つか地道な努力を重ねています。そのひとつが、各種動物由来細胞株ライブラリーの構築です。これは、ウマヘルペスウイルスの研究を行う際にウマ由来の良い培養細胞がなかったことから端を発し、現在では、オオコウモリ3種、食虫コウモリ2種、イノシシ、シカ、アライグマ、ニホンノウサギ、タヌキ、キリン、アライグマ、イヌの細胞の樹立に成功しました。現在も、その種類を充実するべく努めています。新興感染症の発生後にはヒト由来の様々な培養細胞を分離・解析に用いることができますが、発生以前にはウイルスはヒトに馴化しておらず、分離・培養には自然宿主の細胞を用いる必要があります。我々の細胞がこの様な新興感染症発生前のウイルスの解析に役立つことを期待しております。

これらの細胞を使うことにより、コウモリから新規ヘルペスウイルスを2種類と、アデノウイルス1種類の分離に成功しました。これらは特に人獣共通感染症になることはないと思われませんが、コウモリを自然宿主とするウイルスをデータベース化することは、コウモリ由来感染症の対策に重要だと考えております。

また、イノシシの血清中から新規ラプトウイルスの分離に成功しました。このウイルスの病原性は強くないと考えていますが、シカにも感染が認められており、他の動物への感染に注目して研究を進めています。

野生動物の生態と感染症

アライグマに注目しております。これまで国内には存在しなかった特定外来種ですが、天敵が国内には存在しない

ため急激にその分布域と生息数を増やしております。木登り等の高所も得意で、水辺も好みます。更には、果物・野菜のみならず、小動物や小鳥も食べる雑食性です。すなわち、あらゆる感染症の標的となる可能性が高いのではないかと考えております。

アライグマの高病原性鳥インフルエンザ H5N1 の抗体保有率を調べたところ約 1% でした（東京大学医科学研究所の堀本先生）。レプトスピラ症の抗体保有率を調べたところ約 6 割が抗体を保有しており、10 - 20% が腎臓中に菌を保有していました（山口大学奥田優先生）。ジステンパーウイルスに関しましては流行地で約 50% が抗体を保有しておりました。アライグマの生息数の増加と生息域の拡大はこれまで国内に存在していた感染症の流行形態を変えるのではないかと危惧しています。

自然宿主を用いた実験感染

山口大学に赴任して、先端といえる研究がしにくくなったのは事実です。そのため、改めて感染症について考え直す機会を得ることができました。獣医としてウイルス感染症を研究するのなら自然宿主を対象にすべきであるとの基本に戻って、幾つかの感染症の自然宿主を用いた実験感染

系を構築しました。

イヌジステンパーウイルス、ネコカリシウイルス、ネコ伝染性腹膜炎ウイルス、ネコヘルペスウイルス 1 型の実験感染とその評価系を確立しました。ヘルペスウイルス、コロナウイルス、パラミクソウイルス、カリシウイルス等で有効な予防・治療法の候補を探索し、自然宿主を用いた系で評価することにより、獣医学およびヒト医学に貢献できればと考えております。

本年度より

本年 4 月より下島先生が当教室に着任されました。下島先生は数多くのウイルスレセプターの同定に貢献しています。下島先生とともにウイルスの基礎から現場までを解析できる研究室を目指したいと考えております。

最後に

山口は非常にのんびりとした場所で、よい点も多くありますが、研究の刺激が少ないのが難点です。近くにお越しの際はぜひ山口大学にもお寄りいただき、学生を刺激していただけると幸いです。