

3. 新しい—D型—インフルエンザウイルス

村上 晋, 堀本 泰介

東京大学大学院農学生命科学研究科獣医微生物学研究室

これまでインフルエンザウイルスには、人の季節性インフルエンザウイルスや鳥インフルエンザウイルスなどが含まれるA型からC型が知られていた。最近、これらとは性質が異なり、ウシをはじめとする家畜に感染するD型インフルエンザウイルスの存在が米国で報告された。これまでの疫学調査によって、D型インフルエンザウイルスは日本を含む世界中で流行し、特にウシの呼吸器病症状候群を引き起こす原因ウイルスの一つであることが明らかとなってきた。本稿では、D型インフルエンザウイルス発見の経緯、流行状況、ウイルス性状について解説するとともに、日本におけるD型インフルエンザの流行状況について紹介する。

はじめに

インフルエンザウイルスはこれまでA, B, C型に分類されたウイルスが知られていた。A型およびB型は季節性インフルエンザの病原ウイルスである。また、A型ウイルスは鳥インフルエンザとして家禽などに感染し病気を引き起こす。加えて、数十年ごとにパンデミックを起こすことが知られている。C型ウイルスは主に小児に“風邪”を引き起こすが、その症状は季節性インフルエンザより軽いことが多い。2013-14年にカンザス大学のグループがウシやブタに感染するD型インフルエンザウイルスを発見した^{1,2)}。現在までの研究で、D型ウイルスはウシ呼吸器病症状候群 (bovine respiratory disease complex: BRDC) の原因ウイルスの一つであることが示唆されている。BRDCは主に3つの要因が重なって発生する疾患である (図1)。
①きゅう舎内の環境因子 (気温, 湿度, ガス, ほこりなど) や輸送によるストレスなどの影響によってウシ個体の免疫状態が低下すると、②牛伝染性鼻気管炎ウイルス, 牛ウイルス性下痢ウイルス, 牛パラインフルエンザウイルス, 牛

RSウイルス, 牛アデノウイルス, 牛コロナウイルス, 牛鼻炎AおよびBウイルス, 牛パルボウイルスなどのウイルスの呼吸器感染によって、呼吸器の上皮細胞が障害をうける、③そこにマンヘミア, マイコプラズマ, パスツレラ, ヒストフィルスなどの細菌が二次感染すると発症・重症化する。BRDCは米国ではウシの第一位の死因となっている³⁾ほか、わが国でも死因の上位を占める重要な疾患である。全世界で毎年3,600億円以上のBRDCによる経済的被害が出ているとされる。米国, 欧州, 日本などではBRDCの制御のために原因ウイルス数種類や細菌に対する混合ワクチンが用いられているが、その効果は限定的である。

本稿では、D型インフルエンザウイルス発見の経緯、流行状況、ウイルス性状について解説するとともに、日本におけるD型インフルエンザの流行状況を調べた私たちの研究について紹介する。

D型インフルエンザウイルスの発見

2011年, 米国オクラホマ州で、呼吸器症状を呈した15週齢のブタから鼻腔拭い液を採取した。A型インフルエンザウイルス感染を疑いRT-PCR法で検査したが、陰性であった。このサンプルをブタ精巢 (ST) 細胞に接種したところ細胞変性効果 (CPE) が認められ、ウイルスが分離された。分離ウイルスは、電子顕微鏡でインフルエンザウイルス様の像が観察された。そこでウイルスゲノムを次世代シーケンズ解析したところ、C型インフルエンザウイルスと最も近い配列が検出され、C/swine/Oklahoma/1334/2011 (後にD/swine/Oklahoma/1334/2011と改名) と命名された。しかし、このウイルスはヒトC型ウイルスと

連絡先

〒113-8657

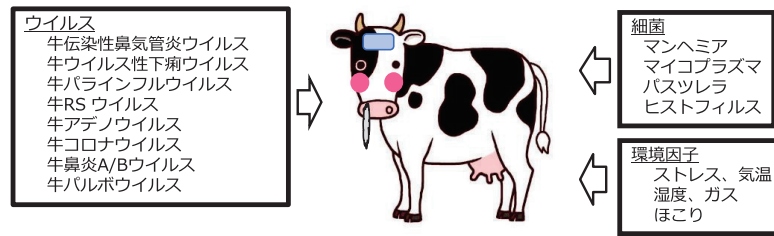
東京都文京区弥生 1-1-1

東京大学大学院農学生命科学研究科獣医微生物学研究室

TEL: 03-5841-5396

FAX: 03-5841-8184

E-mail: ahorimo@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp



臨床症状

- ・急性期：食欲消失、高熱、呼吸促拍、沈鬱、咳、鼻汁
- ・慢性期：衰弱、咳、呼吸困難

図1 ウシ呼吸器病症候群 (BRDC) の機序。ストレス等の環境の変化でウシの免疫状態が低下すると、ウイルス感染が起きる。ウイルス感染によって呼吸器上皮細胞が障害を受けると細菌による二次感染が起き、BRDCを発症する。

はいくつかの異なる性質を持つことがわかった。アミノ酸レベルでの相同性をみると、PB1は72%と比較的高かったもののその他のタンパク質については29-53%であった。また、ヒトC型ウイルスは33℃で良く増殖し37℃ではほとんど増殖しないが、本ウイルスは33℃、37℃ともによく増殖した。米国のブタでの流行状況を調べるために、ブタ血清220検体を用いてC/swine/Oklahoma/1334/2011に対する抗体の有無を調べたところ9.5%が陽性であり、ブタの中で流行していることが示唆された¹⁾。

この続報として、米国のウシにおける流行状況が報告された。呼吸器症状を呈したウシ45検体をC/swine/Oklahoma/1334/2011に対するプライマーを用いてRT-PCR検査したところ、8検体が陽性であった。これらの検体から5株のウイルスが分離された。系統学的解析により、全ての分離株はC/swine/Oklahoma/1334/2011と同じでかつヒトC型ウイルスとは異なるクラスターに分類されることがわかった。血清調査では8農場中7農場のウシ血清から本ウイルスグループに対する抗体が見つかった。抗体陽性率はブタの場合よりも明らかに高く、本ウイルスグループはブタではなくむしろウシで流行しているインフルエンザウイルスであることが示唆された。また、C/swine/Oklahoma/1334/2011はヒトC型ウイルスと培養細胞に共感染させても遺伝子交雑体(リアソータント)を作らず、ゲル内沈降反応を用いてもヒトC型ウイルスとは抗原交差反応が見られなかった。つまり、内部タンパク質の異なる抗原性というインフルエンザウイルスの型分類基準に合致することから、C/swine/Oklahoma/1334/2011および近縁なウシ分離株は新しい型—D型インフルエンザウイルスであることが提唱され²⁾、2016年にInternational Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)によって正式に認められた。

D型インフルエンザの疫学

現在までに、D型ウイルスが最初に発見された米国をはじめとして、中国、フランス、イタリア、日本やアフリカ

諸国など世界中のウシ、ブタなどの家畜からD型ウイルス抗体陽性(表1)あるいはD型ウイルスの遺伝子陽性個体(表2)が多数見つかっている⁴⁻¹⁵⁾。

血清学的調査について宿主別にみると、ウシではブタや他の動物よりも抗体陽性率が高く、D型ウイルスは主にウシの間で流行していることがわかる。ただしブタでも10%程度の陽性率があることから、頻度は低いもののある程度流行しているようである。またウシやブタ以外でも、ヒツジ、ヤギ、ラクダで抗体陽性個体が見つかっている。アフリカではウシやヒツジでの抗体陽性個体は少なかったが、非常に興味深いことに、ケニアのラクダでは98%が抗体陽性であった¹³⁾。今後のさらなる調査が必要であるが、ラクダがD型ウイルスの自然宿主である可能性も考えられる。これまでに、ニワトリや七面鳥からはD型ウイルス抗体はみつつかっていない。

次に遺伝子検査では、呼吸器症状を示してない健康なウシからもウイルス遺伝子が検出されているが、呼吸器症状のあるウシで明らかに陽性率が高く、D型ウイルス感染がBRDCの発症要因の一つであることが示唆される。また国ごとの状況を見ると、米国のウシでは他国よりも高い割合で抗体陽性個体およびRT-PCR陽性個体が認められる。中国では、ウシ、ブタ、ヤギで他国よりも高い陽性率を示しており、特にブタの陽性個体がウシよりも高い割合で検出されているのが特徴的である¹⁴⁾。中国の一部地域では、ウシ、ブタなどの偶蹄目家畜間でD型ウイルスが蔓延しており、それらの呼吸器病発症と密接に関係している可能性がある。一方、フランスやイタリアではRT-PCR陽性率は米国、中国よりも低い^{6,7)}。したがって、国によって飼養形態や衛生環境が異なるためにD型ウイルスの蔓延度に違いがあると考えられる。これらの血清および遺伝学的調査の成績から、D型ウイルスは世界中の偶蹄目家畜間で流行し、ウシだけでなくブタなどでも呼吸器病の発症に関係すると考えられる。

D型ウイルス遺伝子配列を系統樹解析すると、主にD/swine/Oklahoma/1334/2011 (D/OK)、D/bovine/

表1 D型インフルエンザウイルスの血清学的調査 (HI 試験)

国	動物種	検体数	陽性検体数	陽性率 (%)	採取年	参考文献
米国	ウシ	592	459	77.5	2013-2014	(5)
米国	ウシ	605	96	15.9	2004-2005	(5)
米国	ウシ	293	235	80.2	2003-2004	(12)
日本	ウシ	1267	386	30.5	2010-2016	(9)
ベニン	ウシ	207	1	0.5	2012, 2014	(13)
トーゴ	ウシ	201	10	5.0	2009, 2015	(13)
コート ジボワール	ウシ	100	0	0	1991-2013	(13)
モロッコ	ウシ	200	32	16.0	2012-2015	(13)
ケニヤ	ウシ	938	0	0	2010-2012	(13)
米国	ブタ	220	21	9.5	2011	(1)
イタリア	ブタ	3115	364	11.7	2015	(25)
コート ジボワール	ブタ	103	0	0	2013	(13)
米国	ヒツジ	142	29	20.4	2014	(10)
米国	ヒツジ	85	0	0	2001-2007	(10)
ベニン	ヒツジ	67	0	0	2013-2014	(13)
トーゴ	ヒツジ	135	2	1.5	2013	(13)
米国	ヤギ	27	7	25.9	2014	(10)
ベニン	ヤギ	34	0	0	2013-2014	(13)
トーゴ	ヤギ	205	0	0	2013	(13)
米国	ヤギ	64	1	1.6	2001-2006	(10)
ケニヤ	ラクダ	293	287	98.0	2015	(13)
米国	ニワトリ	250	0	0	2014	(10)
米国	七面鳥	250	0	0	2014	(10)

Oklahoma/660/2013 (D/660), 日本の3系統に分けられる (図2)。米国ではD/OK系統とD/660系統のどちらのウイルスも中西部で流行している。また、この2つの系統間で遺伝子再集合 (リアソートメント) が起きていることがわかっている。中国、イタリアではD/OK系統のウイルスのみが、フランスではD/660系統のウイルスのみが検出されていることから、国境を越えてのウイルス移動の頻度はそれほど高くないことが考えられる。また、日本では、D/OK系統とD/660系統からは独立した第3の系統のウイルスが検出されている。ブタやヒツジから検出されたD型ウイルス遺伝子は、D/OK系統あるいはD/660系統のどちらかに属し、ウシ由来のウイルスと同じクラスターを形成している。このことから、D型ウイルスはそれぞれの宿主内だけで流行しているわけではなく、おそらくウイルス保有率の高い宿主であるウシからブタやヒツジに水平伝播しているとみられる。

現在までに、BRDCを発症したウシ呼吸器におけるメタ

ゲノム解析が2報ある。一つは、米国カリフォルニア州のある牧場で呼吸器症状を呈しているウシと健康なウシから鼻咽頭拭い液を採取し、次世代シーケンズで解析した報告である¹⁶⁾。ウシアデノウイルス3型、ウシアデノ随伴ウイルス、ウシ鼻炎AおよびBウイルス、D型インフルエンザウイルス、ウシアストロウイルス、ピコビルナウイルス、ウシパルボウイルス2型、ウシヘルペスウイルス6型が見つかったが、統計学的に有意に呼吸器症状と関係しているのは、ウシアデノウイルス3型、ウシ鼻炎Aウイルス、そしてD型インフルエンザウイルスであることがわかった。もう一つは、米国とメキシコの複数の牧場で同様の解析をした報告で、これまでにBRDCに関与しているとされたウイルスを含む21種類のウイルスが検出されたが、呼吸器症状と有意に関連しているのはD型インフルエンザウイルスのみであることがわかった¹⁷⁾。これらの報告から、D型インフルエンザウイルスが現在の北米のBRDC発症の原因ウイルスであることはほぼ間違いないと

表2 D型インフルエンザウイルスの遺伝子検査

国	動物種	検体	検体数	陽性検体数	陽性率(%)	採取年	症状	参考文献
米国	ウシ	呼吸器スワブ	45	8	17.8	2013	呼吸器症状	(2)
米国	ウシ	呼吸器スワブ	208	10	4.8	?	呼吸器症状	(4)
米国	ウシ	呼吸器スワブ	55	16	29.1	2014	呼吸器症状	(5)
米国	ウシ	呼吸器スワブ	82	2	2.4	2014	健康	(5)
フランス	ウシ	呼吸器スワブ +肺	134	6	4.5	2011-2014	呼吸器症状	(6)
イタリア	ウシ	呼吸器スワブ	150	2	1.3	2014-2015	呼吸器症状	(7)
日本	ウシ	呼吸器スワブ	5	2	40.0	2016	呼吸器症状	(8)
中国	ウシ	呼吸器スワブ	453	3	0.7	2014	健康	(11)
中国	ウシ	呼吸器スワブ	156	20	12.8	2011-2015	呼吸器症状	(14)
中国	ウシ	血清	193	15	7.8	2011-2018	呼吸器症状	(14)
中国	黄牛	呼吸器スワブ	55	4	7.3	2011-2016	呼吸器症状	(14)
イタリア	ブタ	呼吸器スワブ	150	1	0.7	2014-2015	呼吸器症状	(7)
イタリア	ブタ	呼吸器スワブ +肺	845	21	2.5	2015-2016	呼吸器症状	(25)
中国	ブタ	呼吸器スワブ	19	7	36.8	2011-2017	呼吸器症状	(14)
中国	ブタ	肺	45	13	28.9	2011-2021	呼吸器症状	(14)
中国	水牛	血清	51	3	5.9	2011-2019	呼吸器症状	(14)
中国	ヤギ	血清	80	27	33.8	2011-2020	呼吸器症状	(14)

思われる。

D型インフルエンザウイルスのヒトへの感染性

D型ウイルスは、培養したウシおよびブタの気管支上皮細胞のみでなくヒトの気管支上皮細胞にも感染することから、人獣共通感染性のポテンシャルがあると考えられる¹⁸⁾。米国の健常ヒト血清316検体中のD型ウイルス抗体を調べたところ、4検体(1.3%)が陽性だった¹⁾。また、スコットランドで呼吸器症状を呈したヒトの咽頭拭い液3,300検体を用いたRT-PCR法によるウイルス遺伝子検出では、A、B、C型インフルエンザウイルス陽性検体が、それぞれ109(3.3%)、30(0.9%)、6(0.2%)検体ずつみつかったが、D型ウイルス陽性検体はなかった¹⁹⁾。一方、ウシと接触する職業のヒトとウシと接触歴のないヒトからそれぞれ35、11検体の血清を採取し、D型ウイルスに対する中和抗体価を調べたところ、ウシと接触する群では97.2%が抗体陽性と判定された²⁰⁾。しかし、ウシと接触歴のない群でも18.2%の抗体陽性率が示された。これらの成績は、D型ウイルスは人獣共通感染性である可能性、畜産農家や獣医師などは家畜から感染する可能性、また、ヒト-ヒト間伝播により一般社会でも流行する可能性があることを示している。仮にD型ウイルスがヒトに感染するとしてもその病原性については不明である。これまで認識されてい

かったことを考えると、不顕性感染もしくは軽い風邪症状として見逃されてきたのかもしれない。

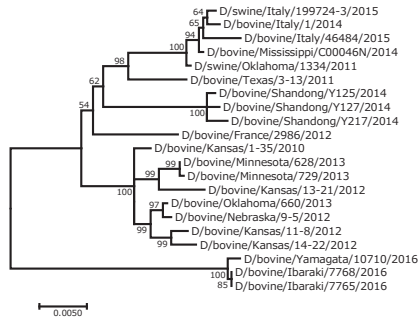
D型インフルエンザウイルスの病原性

D型ウイルスを実験的にウシに経鼻感染させると、ウイルスは主に上部気道で増殖した。病理学的解析では、気管支上皮への好中球の浸潤が見られたが、全体的にその症状は軽度であり、咳や鼻水などがみられるものの心拍数、呼吸数、体温とも対照群と差はなかった²¹⁾。つまり、D型ウイルスの単独感染ではウシへの病原性は低いと考えられる。しかし、D型ウイルス感染牛と非感染牛を同居させると3分の3の確率でウイルスが伝播することから、伝播力は強いとみられる。

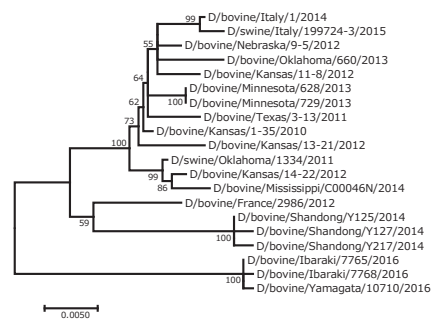
その他、フェレット、モルモットなどの実験動物にD型ウイルスを接種した場合、上部気道でのウイルス増殖が見られるが、症状はほとんど示さなかった。接触による効率的なウイルス伝播はみられたが、空気伝播は起きなかった^{1,23)}。また、人獣共通感染性の可能性を考慮して、感染牛の鼻水に浸したプラスチック製のおもちゃをヒトインフルエンザのモデル動物であるフェレットに与えたが、フェレットには感染しなかった²¹⁾。

不活化ワクチンの効果を検証した報告では、ホルマリン不活化ウイルスをアルミニウムアジュバントとともにウシ

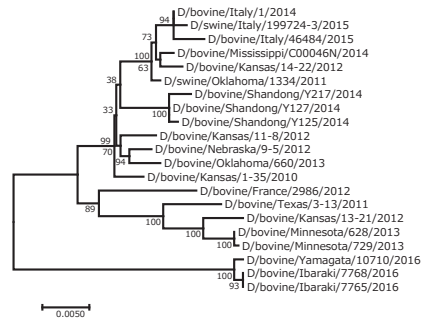
PB2



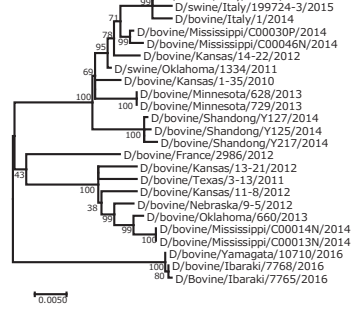
PB1



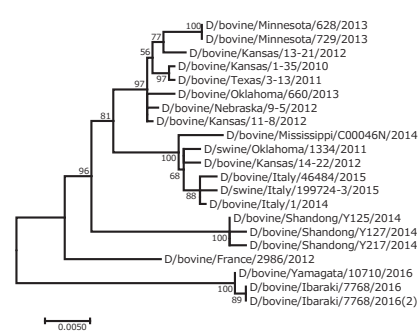
P3



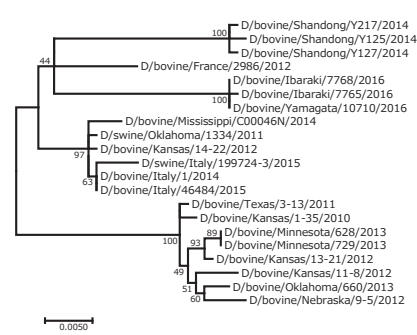
HEF



NP



M



NS

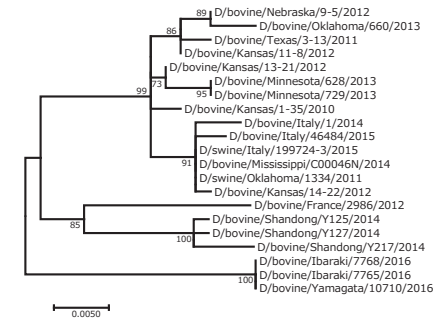


図2 D型インフルエンザウイルスの進化系統樹。各遺伝子分節の塩基配列をもとに最尤法によって作成した。

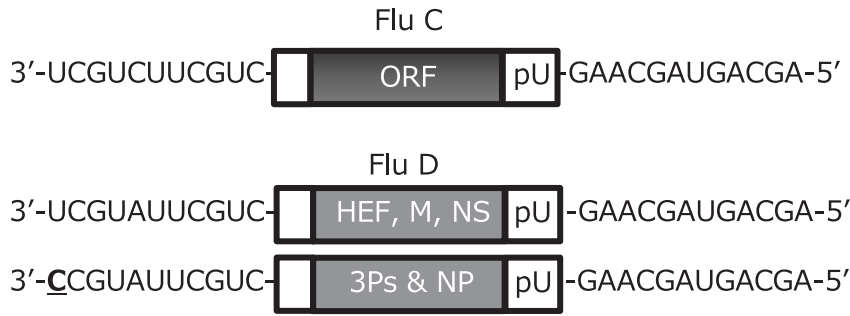


図3 D型インフルエンザウイルスゲノムの3'および5'末端の配列。

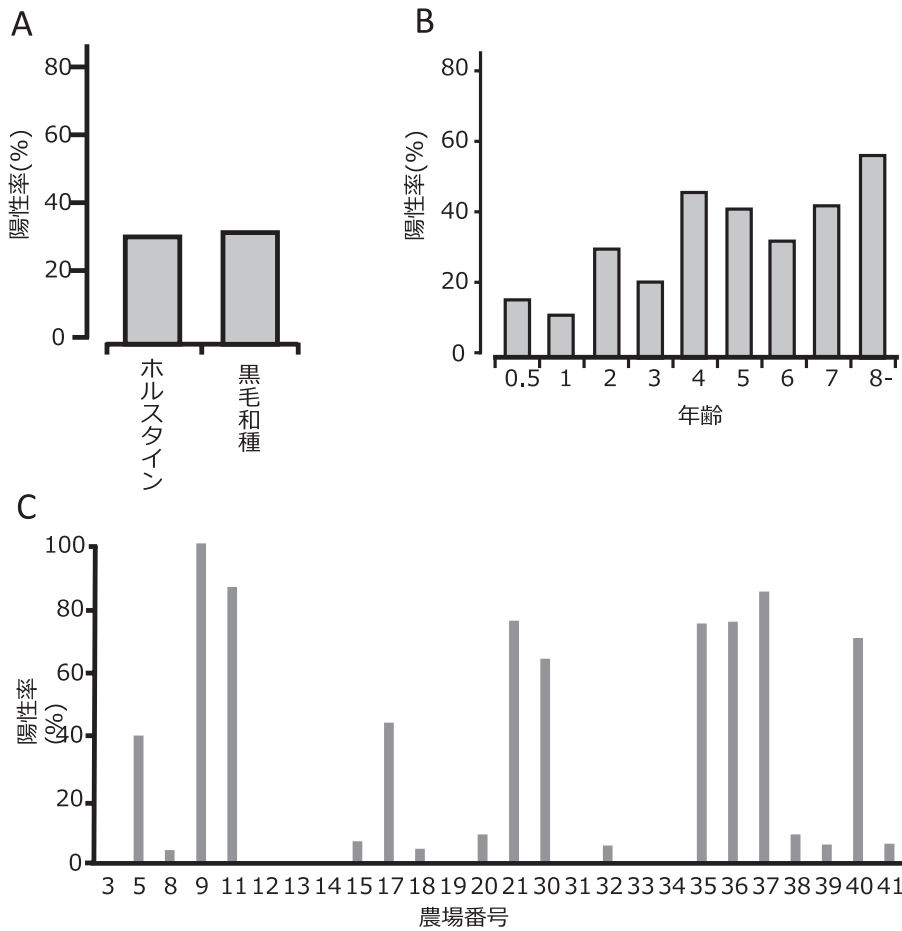


図4 日本のウシにおけるD型インフルエンザウイルスの血清調査。(A)ホルスタインと黒毛和種におけるHI抗体陽性率。(B)ウシの各年齢におけるHI抗体陽性率。(C)宮崎県の各牧場におけるウシのHI抗体陽性率。

に接種すると、抗体価の上昇がみられた²²⁾。また、攻撃試験では、ワクチン未接種対照群と比較すると上部および下部気道でのウイルス増殖を抑えることがわかったが、感染防御はできなかった。D型ウイルス不活化ワクチン接種により、複合疾患であるBRDCが制御可能かの検証は今後の課題である。

D型ウイルスのウイルス学的性状

A型およびB型インフルエンザウイルスは8本に分節化したゲノムをもつ。一方、D型ウイルスはC型ウイルスと同様に7本に分節化したゲノムをもつ。D型およびC型ウイルスでは、A/B型ウイルスのエンベロープ糖タンパク質、Hemagglutinin (HA) および Neuraminidase (NA) をコードする二分節の代わりに、Hemagglutinin-esterase-

表3 2016年の茨城県の牧場におけるD型インフルエンザウイルスの調査

No.	生誕地等	採血時 年齢	HI 価		コメント
			2016.1.8 採血	2016.2.3 採血	
7754	茨城	5y6m	<40	40	
7761	茨城	4y5m	<40	80	
7764	茨城	3y11m	<40	160	
7765	茨城	3y10m	<40	<40	呼吸器症状・RT-PCR 陽性
7766	茨城	3y4m	<40	160	呼吸器症状
7767	茨城	3y4m	<40	320	呼吸器症状
7768	茨城	3y4m	<40	160	呼吸器症状・RT-PCR 陽性
7769	茨城	3y3m	<40	160	
7770	茨城	3y1m	<40	160	
7777	茨城	2y2m	<40	80	
7779	茨城	2y1m	<40	80	
7780	茨城	2y1m	<40	160	
7781	茨城	2y0m	<40	160	
7782	茨城	2y0m	<40	160	
7784	茨城	1y7m	<40	80	
7787	茨城	1y3m	<40	40	
7788	茨城	1y0m	<40	320	
7791	茨城	0y11m	<40	80	
7795	茨城	0y8m	<40	160	
7796	茨城	0y7m	<40	80	
0472	北海道	7y9m	80	160	
0514	北海道	8y0m	160	80	
1336	茨城	6y11m	80	160	
1337	茨城	6y3m	640	320	
1412	北海道	7y10m	160	80	
5266	茨城・北海道	1y11m	80	160	
5270	茨城・北海道	1y10m	80	40	
8003	茨城	9y0m	160	80	

fusion (HEF) タンパク質が一つの分節にコードされているため、A/B型ウイルスよりも1本少ないゲノム構造をとっている。D型ウイルスのHEFタンパク質の立体構造はすでに解かれており、C型HEFと同様にレセプター結合部位と細胞からの遊離時にレセプターを切断する酵素であるエステラーゼドメインを1つの分子上にもっている¹⁸⁾。D型HEFはC型HEFと非常に類似した構造をとっているが、レセプターの結合部位にある窪みがC型HEFよりもやや開いている。その構造による機能の違いは明らかになっていない。D型ウイルスのレセプターはC型ウイルスと同じで、細胞表面の糖鎖の末端にあるシアル酸の9位の炭素にアセチル基が結合した9-O-アセチルシアル酸であ

る¹⁸⁾。また、D型HEFはC型HEFおよびA/B型のHAよりも高温や高pH、低pHに対して安定性が高い²⁴⁾。D型HEFの抗原性はD/OK系統とD/660系統間でやや異なっている⁴⁾。

A, B, C型ウイルスの各ゲノム分節の3'と5'末端の10-12塩基程度の塩基配列はほぼ相補的になっており、各ゲノム分節はパンハンドル構造をとっている。D型ウイルスもゲノム末端配列は同様に相補配列をもつ。しかし、ポリメラーゼサブユニットをコードするPB2, PB1, P3とNP分節では、その3'末端の第一位はシトシン(C)となっており、5'末端の第一位の塩基アデニン(A)と相補塩基ではなく、これは他の型のゲノム分節にはみられない特徴で

ある¹⁾ (図3). ゲノム分節の末端領域はウイルスゲノムの複製や転写およびゲノムの粒子への取り込み (ゲノムパッケージング) などに重要であることが他のウイルス型の研究からわかっているが, この最末端の塩基の違いがどのような機能に関与しているかは興味深い点である.

日本におけるD型インフルエンザの流行

私たちのグループでは, これまでに日本におけるD型インフルエンザウイルスの流行状況を調べてきた. まず, 茨城県のある牧場の同一牛舎内で飼育されているホルスタインについて, 2016年の1月8日に全28頭から採血し, D型ウイルスに対するHI抗体価を調べたところ, 8頭がD型ウイルスHI抗体陽性 (80-640倍) であった (表3). その1週間後の1月15日前後から, 同牧場内で呼吸器症状を呈するウシが4頭出たため, 2月3日に再度全頭採血し, HI抗体価を調べたところ, 1頭 (のちに陽転) を除いてすべて陽性となっていた. また, 呼吸器症状を呈したウシのうちの1頭は二次感染とみられる細菌性肺炎によって死亡した. これは日本で初めてのD型ウイルスの検出事例になる. また, 同一牛舎内のすべてのウシがHI抗体陽転したことから, D型インフルエンザウイルスの高い水平伝播性を示唆している.

さらに, ウイルスの分離はできなかったが, 呼吸器症状を呈したウシの4頭のうち2頭の鼻腔拭い液からRT-PCRによりD型ウイルス遺伝子の検出に成功した. これらの全ゲノム配列を決定し系統樹解析した (図2). その結果, 茨城株はそれまで検出されていた米国, 中国, フランス, イタリア株と遺伝的に離れていることがわかった⁸⁾.

次に, 山形県の2つの牧場から呼吸器症状を呈したウシ計5頭の鼻腔拭い液を採取し, RT-PCRで検査したところ, 1つの牧場の2頭が陽性であった. そこでこれらの検体からウイルス分離を試みた. 検体をヒト結腸癌HRT-18細胞に接種し, トリプシン存在下で5日間培養した. さらにその上清をブタ精巣ST細胞で盲継代したところ, 2代目でCPEが観察された (上清中に8HA価). シークエンス解析によってD型ウイルス (D/bovine/Yamagata/10710/2016) が分離できたことがわかった. この山形株は茨城株と非常に近縁で塩基ベースの相同性は99%以上である. 山形株の培養細胞における増殖性は低く, 米国D/OK株と比較すると上清のウイルス力価は1/100以下であった. 培養細胞での増殖性の低さは, 日本株を分離する際には問題となるかもしれない.

加えて, 各大学の獣医系教員の協力を得て北海道, 岩手, 東京, 岐阜, 大阪, 宮崎, 鹿児島各都道府県からウシ血清を採取し, D型ウイルスに対するHI抗体価を測定した (表3). その結果, 調べたすべての都道府県のウシから抗体陽性個体がみつかった⁹⁾. 抗体陽性率は全体で30.5%であった. ホルスタインと黒毛和種での陽性率はどちらも

30%程度で有意な差はなく, 品種による感受性の違いはないことが示唆された (図4A). また, ウシの年齢と抗体陽性率には正の相関がみられ, 高齢層では50%近い陽性率であった (図4B). 検体数が多かった宮崎県のウシでの抗体陽性率を牧場ごとでみると興味深い傾向が見られた (図4C). 一部を除いて, 抗体陽性率の極めて高い (80-100%) 牧場のグループと, 抗体陽性個体が全くいないか非常に少ない牧場のグループの2つに分けられた. これらの違いは牧場の地理的位置とは関係しないことから, 陽性率の高かった牧場内でD型ウイルスの流行があったこと, そしてD型ウイルスの高い水平伝播性を示唆するものである.

おわりに

D型インフルエンザウイルス感染が, 米国のBRDC発症の原因の一つであることが明らかになってきた. しかし, 日本をはじめその他の国・地域での流行状況やBRDCとの関連性はいまだ不明な点が多い. 今後も, その関係性の解明に向けて継続して調査していく必要がある. 現在, BRDC発症に関与するとされる複数のウイルスに対する混合ワクチンが用いられているが, その防御効果は限定的であり, いまだBRDCの効果的な制御法はみつかっていない. D型インフルエンザウイルスに対するワクチンが開発され使用されるようになれば, より効率の良いBRDCの制御が可能になるかもしれない. また, D型インフルエンザウイルスの公衆衛生的な関わり合いについても今後明らかにしなければならない課題である.

謝辞

疫学調査にご協力頂きました, 北海道大学の迫田義博先生, 日尾野隆大先生, 岩手大学の村上賢二先生, 彦野弘一先生, 東京大学の遠藤麻衣子先生, 麻布大学の阪口雅弘先生, 佐藤礼一郎先生, 村上裕信先生, 岐阜大学の猪島康雄先生, 宮崎大学の目堅博久先生, 乗峰潤三先生, 鹿児島大学の小澤真先生, 安藤貴朗先生, 乙丸孝之介先生, 石井動物病院の石井一功先生, 山形NOSAI佐藤翼先生に深謝致します. 日本の疫学調査に関する研究はJRA畜産振興事業助成金およびJSPS若手研究(A)によって支援されました.

利益相反に関する開示

本稿に関連し, 開示すべき利益相反状態にある企業等はありません.

参考文献

- 1) Hause BM, Ducatez M, Collin EA, Ran Z, Liu R, Sheng Z, Armien A, Kaplan B, Chakravarty S, Hoppe AD, Webby RJ, Simonson RR, Li F.: Isolation of a novel swine influenza virus from Oklahoma in 2011 which is distantly related to human influenza C viruses. *PLoS Pathog* 9:e1003176, 2013.
- 2) Hause BM, Collin EA, Liu R, Huang B, Sheng Z, Lu W, Wang D, Nelson EA, Li F.: Characterization of a novel influenza virus in cattle and Swine: proposal for a new genus in the Orthomyxoviridae family. *MBio* 5:e00031-14, 2014.
- 3) Hilton WM.: BRD in 2014: where have we been, where are we now, and where do we want to go? *Anim Health Res Rev* 15:120-2, 2014.
- 4) Collin EA, Sheng Z, Lang Y, Ma W, Hause BM, Li F.: Cocirculation of two distinct genetic and antigenic lineages of proposed influenza D virus in cattle. *J Virol* 89:1036-42, 2015.
- 5) Ferguson L, Eckard L, Epperson WB, Long LP, Smith D, Huston C, Genova S, Webby R, Wan XF.: Influenza D virus infection in Mississippi beef cattle. *Virology* 486:28-34, 2015.
- 6) Ducatez MF, Pelletier C, Meyer G.: Influenza D virus in cattle, France, 2011-2014. *Emerg Infect Dis* 21:368-71, 2015.
- 7) Chiapponi C, Faccini S, De Mattia A, Baioni L, Barbieri I, Rosignoli C, Nigrelli A, Foni E.: Detection of Influenza D Virus among Swine and Cattle, Italy. *Emerg Infect Dis* 22:352-4, 2016.
- 8) Murakami S, Endoh M, Kobayashi T, Takenaka-Uema A, Chambers JK, Uchida K, Nishihara M, Hause B, Horimoto T.: Influenza D Virus Infection in Herd of Cattle, Japan. *Emerg Infect Dis* 22:1517-9, 2016.
- 9) Horimoto T, Hiono T, Mekata H, Odagiri T, Lei Z, Kobayashi T, Norimine J, Inoshima Y, Hikono H, Murakami K, Sato R, Murakami H, Sakaguchi M, Ishii K, Ando T, Otomaru K, Ozawa M, Sakoda Y, Murakami S.: Nationwide Distribution of Bovine Influenza D Virus Infection in Japan. *PLoS One* 11:e0163828, 2016.
- 10) Quast M, Sreenivasan C, Sexton G, Nedland H, Singrey A, Fawcett L, Miller G, Lauer D, Voss S, Pollock S, Cunha CW, Christopher-Hennings J, Nelson E, Li F.: Serological evidence for the presence of influenza D virus in small ruminants. *Vet Microbiol* 180:281-285, 2015.
- 11) Jiang WM, Wang SC, Peng C, Yu JM, Zhuang QY, Hou GY, Liu S, Li JP, Chen JM.: Identification of a potential novel type of influenza virus in Bovine in China. *Virus Genes* 49:493-6, 2014.
- 12) Luo J, Ferguson L, Smith DR, Woolums AR, Epperson WB, Wan XF.: Serological evidence for high prevalence of Influenza D Viruses in Cattle, Nebraska, United States, 2003-2004. *Virology* 501:88-91, 2017.
- 13) Salem E, Cook EAJ, Lbacha HA, Oliva J, Awoume F, Aplogan GL, Hymann EC, Muloi D, Deem SL, Alali S, Zouagui Z, Fèvre EM, Meyer G, Ducatez MF.: Serologic Evidence for Influenza C and D Virus among Ruminants and Camelids, Africa, 1991-2015. *Emerg Infect Dis* 23:1556-1559, 2017.
- 14) Zhai SL, Zhang H, Chen SN, Zhou X, Lin T, Liu R, Lv DH, Wen XH, Wei WK, Wang D, Li F.: Influenza D Virus in Animal Species in Guangdong Province, Southern China. *Emerg Infect Dis* 23:1392-1396, 2017.
- 15) Faccini S, De Mattia A, Chiapponi C, Barbieri I, Boniotti MB, Rosignoli C, Franzini G, Moreno A, Foni E, Nigrelli AD.: Development and evaluation of a new Real-Time RT-PCR assay for detection of proposed influenza D virus. *J Virol Methods* 243:31-34, 2017.
- 16) Ng TF, Kondov NO, Deng X, Van Eenennaam A, Neibergs HL, Delwart E.: A metagenomics and case-control study to identify viruses associated with bovine respiratory disease. *J Virol* 89:5340-9, 2015.
- 17) Mitra N, Cernicchiaro N, Torres S, Li F, Hause BM.: Metagenomic characterization of the virome associated with bovine respiratory disease in feedlot cattle identified novel viruses and suggests an etiologic role for influenza D virus. *J Gen Virol* 97:1771-84, 2016.
- 18) Song H, Qi J, Khedri Z, Diaz S, Yu H, Chen X, Varki A, Shi Y, Gao GF.: An Open Receptor-Binding Cavity of Hemagglutinin-Esterase-Fusion Glycoprotein from Newly-Identified Influenza D Virus: Basis for Its Broad Cell Tropism. *PLoS Pathog* 12:e1005411, 2016.
- 19) Smith DB, Gaunt ER, Digard P, Templeton K, Simmonds P.: Detection of influenza C virus but not influenza D virus in Scottish respiratory samples. *J Clin Virol* 74:50-3, 2016.
- 20) White SK, Ma W, McDaniel CJ, Gray GC, Lednicky JA.: Serologic evidence of exposure to influenza D virus among persons with occupational contact with cattle. *J Clin Virol* 81:31-3, 2016.
- 21) Ferguson L, Olivier AK, Genova S, Epperson WB, Smith DR, Schneider L, Barton K, McCuan K, Webby RJ, Wan XF.: Pathogenesis of Influenza D Virus in Cattle. *J Virol* 90:5636-42, 2016.
- 22) Hause BM, Huntimer L, Falkenberg S, Henningson J, Lechtenberg K, Halbur T.: An inactivated influenza D virus vaccine partially protects cattle from respiratory disease caused by homologous challenge. *Vet Microbiol* 199:47-53, 2017.
- 23) Sreenivasan C, Thomas M, Sheng Z, Hause BM, Collin EA, Knudsen DE, Pillatzki A, Nelson E, Wang D, Kaushik RS, Li F.: Replication and Transmission of the Novel Bovine Influenza D Virus in a Guinea Pig Model. *J Virol* 89:11990-2001, 2015.
- 24) Yu J, Hika B, Liu R, Sheng Z, Hause BM, Li F, Wang D.: The Hemagglutinin-Esterase Fusion Glycoprotein Is a Primary Determinant of the Exceptional Thermal and Acid Stability of Influenza D Virus. *mSphere* 2, 2017.
- 25) Foni E, Chiapponi C, Baioni L, Zanni I, Merenda M, Rosignoli C, Kyriakis CS, Luini MV, Mandola ML, Bolzoni L, Nigrelli AD, Faccini S.: Influenza D in Italy: towards a better understanding of an emerging viral infection in swine. *Sci Rep* 7:11660, 2017.

Novel -type D- influenza virus

Shin MURAKAMI, Taisuke HORIMOTO

Department of Veterinary Microbiology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences,
The University of Tokyo, Tokyo, Japan
1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan 113-8657
E-mail address: ahorimo@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

Influenza viruses have been known to be types A to C, including human seasonal influenza virus and avian influenza virus. In recent years, the influenza D virus, which possesses different characteristics from other types of influenza viruses, infecting livestock cattle and other domestic animals was discovered in the United States. Epidemiological surveys have revealed that influenza D viruses are prevalent throughout the world, including Japan, and are one of the causative agents of bovine respiratory disease complex (BRDC). In this review, we will describe the discovery of influenza D virus, its epidemiological status, its virological characters, and our researches on the epidemic status of influenza D in Japan.