

サルレトロウイルス4型 (SRV-4)

喜多正和¹, 岡本宗裕²¹ 京都府立医科大学大学院医学研究科実験動物センター² 京都大学霊長類研究所人類進化モデル研究センター

要約

京都大学霊長類研究所で発生していたニホンザルの疾病（仮称：ニホンザルの出血症）の原因究明が実施された結果、本疾病は血小板減少を特徴とするSRV-4（サルレトロウイルス4型）を原因とする「ニホンザル・サルレトロウイルス関連流行性血小板減少症」（略称：「ニホンザル血小板減少症」）であることが明らかとなった。なお、このSRV-4は人に感染することはほとんど無いと考えられ、またニホンザル以外の霊長類では、人を含めて、SRV-4感染によりニホンザルで見られたような急性の血小板減少を特徴とする疾病を起こした例は報告されていない。SRV-4はカニクイザルに感染していることが知られているが、このウイルスがカニクイザルに感染してもほとんどの場合無症状である。現在のところ、ニホンザル血小板減少症は、ニホンザルのみでひきおこされる感染症だと考えられる。

1. 経緯

京都大学霊長類研究所には、2010年11月現在、14種類1,210頭（ニホンザル770頭を含む）のサル類が飼育されているが、この10年間で2回、血小板の急激な減少という症状でニホンザルが死亡する事例があった。第1期の2001–2002年の約1年間に7頭発症して6頭死亡し、第2期の2008年3月から2010年4月までの約2年間で41頭発症して40頭死亡（ただし14頭の安楽死の処置を含む）した。第2期のアウトブレイクにおける病気の拡がり方から、何らかの感染症が疑われた。また、炎症性マーカーであるCRPはいずれの個体でも上昇していないこと、白血球数の減少が見られること、抗生物質の投与が無効であることなどから、細菌感染でなく、ウイルス性の感染症であることが強く示唆された。

2010年7月、吉川泰弘（北里大学獣医学部）、松岡雅雄（京都大学ウイルス研究所）、森川 茂（国立感染症研究所ウイルス第1部）、鳥居隆三（滋賀医科大学）、佐倉 統（東京大学）の5名からなる「ニホンザル疾病対策第3者委員会」が発足し、京都大学霊長類研究所、京都大学ウイルス研究所、大阪大学微生物病研究所、社団法人予防衛生協会、国立感染症研究所が原因ウイルスの解析を行った結果、ニホンザル血小板減少症はカニクイザルの一部が感染して

いるサルレトロウイルス4型 (SRV-4) によるものである可能性がもっとも高いことが明らかとなった。

2. ウイルス

サルレトロウイルス (Simian Retrovirus : SRV) はレトロウイルス科 (Retroviridae) に属するRNAウイルスで、血清型から1型~7型に分類されており、6型を除きマカカ属のサルに感染していることが知られている。SRV-4は、1984年にカリフォルニアの施設で飼育されていたカニクイザルから分離されて以来ほとんど報告がなかったが、近年、筑波の霊長類センターのカニクイザルとデンバーの施設で中国より輸入したカニクイザルでの感染が相次いで確認されている。SRV-1~3の全遺伝子配列はすでに報告されていたが、SRV-4の遺伝子配列は2010年によく解明された。デンバーのウイルス、筑波のウイルス、そして今回ニホンザルから分離されたウイルスの間には、RNAレベルで2~3%の差異が認められる。

3. 病原性

SRV-4は上述のようにカニクイザルから分離されているが、このウイルスがカニクイザルに感染して

もほとんどの場合無症状である。ただし、免疫抑制による慢性の下痢やまれに個体によっては軽度の血小板減少症を起こすことがある。しかし、このウイルスがニホンザルに感染すると、一部の個体で急激な血小板減少を起こし、付随して皮膚、粘膜、消化管、肺などに点状あるいは斑状の出血が起こり、死亡する。病名をその原因を冠して呼ぶならば、「ニホンザル・サルレトロウイルス関連流行性血小板減少症」(英名: SRV-Associated Infectious Thrombocytopenia in Japanese Monkeys, 略称:「ニホンザル血小板減少症」)である。なお、人を含めてニホンザル以外の霊長類では、このSRV-4感染により急性の血小板減少症を起こした例はない。また、サルレトロウイルスの人への感染性は極めて低いと考えられ、これまでに4型以外の人への感染は何例か論文報告があるが、病気としての発症例はない。

4. 感染経路と予防法

カニクイザルにおける感染経路として、水平感染と垂直感染がある。水平感染においては、感染したサルや糞便等からの経口・飛沫感染が主たる感染経路と考えられ、空気感染はしない。

サルレトロウイルスの感染が疑われるカニクイザルを扱う研究者や飼育管理者は、サル類に無用に近づかないとか、感染を防御できる衣服つまり手袋やマスク、眼鏡等の装備を身につければ、感染を防ぐことは十分に可能である。しかしながら、感染個体は厳重に隔離し、獣医師の管理のもとで適正に飼育するとともに定期的に検査をする必要がある。また、塩素系の消毒薬が有効であるので、定期的に消毒することも重要な予防法の一つである。

5. 検査法

現在、商業レベルで検査可能なサル類の病原ウイルスは8種(SEBV: Simian Epstein Barr Virus, SCMV: Simian Cytomegalovirus, SVV: Simian Varicella Virus, BV: B virus, SIV: Simian Immunodeficiency Virus, STLV: Simian T-Lymphotropic Virus, SFV: Simian Foamy Virus, SRV: Simian Retrovirus)であり、従来抗体検査しかできなかったSRV感染症についても最近ではウイルス遺伝子の検出が可能となっている。霊長類研究所では、この検査機関に協力を依頼してこれらの病原体に対する検査を実施するとともに、他の研究機関と連携し、種々の検査を行ってきた。これまでに用いられた検査法は①ウイルス本体(ウイルスRNA)や宿主の染色体に入り込んだウイルスDNA(プロウ

イルスDNA)を検出するPCR法、②抗ウイルス抗体の測定、③RDV法(Rapid Determination System of Viral RNA Sequences)による網羅的なウイルス遺伝子解析、④次世代シーケンサーの導入によるメタゲノム解析、⑤ウイルス分離と電子顕微鏡による観察などである。それらの結果から、ニホンザル血小板減少症はSRV-4の感染に起因する疾病であることが推察された。

なお、今回発症した個体について抗SRV-4抗体を検討したところ、解析した全ての例でウイルスRNAは陽性であったのに抗体は陰性であった。つまり、「SRV-4ウイルス血症になっているのに抗ウイルス抗体が産生されない」個体が発症したことになる。このようなサルではウイルスの増殖をコントロールできず、その結果ウイルスが血小板の元となる骨髄細胞を傷害し、発症に至ったものと考えられる。また、その後の検査により、「抗体は陽性であるがSRV-4が陰性である」個体もいることが明らかとなっている。

6. 今後の展望

霊長類研究所では、飼育しているすべてのマカク属サル1,055頭について、抗ウイルス抗体、プロウイルスDNA、ウイルスRNAの検査を行った。その結果、いずれかの検査で陽性となった個体は84頭で、そのうち38頭はニホンザルであった。これらの陽性個体ならびに発症個体との同居等により感染リスクが高いと思われる個体は他の個体から隔離し、厳密な飼育管理をおこなっている。隔離措置を開始して以降、隔離個体を除き、新たな発症はみられていない。現在行っている予防法は、有効に機能していると思われる。

なお、これまで得られた結果は、まだコホの原則を充たすものではない。SRV-4が本疾病の病因であると確定するためには実験感染による病態の再現と病巣部からのウイルスの分離が必要であり、現在感染実験を実施している。

参考文献

1. Montiel, N.A. 2010. An updated review of simian betaretrovirus (SRV) in macaque hosts. *J. Med. Primatol.* 39(5): 303-314.
2. Zao, C.L., Armstrong, K., Tomanek, L., Cooke, A., Berger, R., Estep, J.S., Marx, P.A., Trask, J.S., Smith, D.G., Yee, J.L., and Lerche, N.W. 2010. The complete genome and genetic characteristics of SRV-4 isolated from cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*).

- Virology* 405: 390–396.
3. Fujimoto, K., Takano, J., Narita, T., Hanari, K., Shimozawa, N., Sankai, T., Yosida, T., Terao, K., Kurata, T., and Yasutomi, Y. 2010. Simian betaretrovirus infection in a colony of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Comp. Med.* 60(1): 51–53.
 4. Lerche, N.W., Switzer, W.M., Yee, J.L., Shanmugam, V., Rosenthal, A.N., Chapman, L.E., Folks, T.M., and Heneine, W. 2001. Evidence of infection with simian type D retrovirus in persons occupationally exposed to nonhuman primates. *J. Virol.* 75(4): 1783–1789.
 5. 吉川泰弘. 2010. ニホンザル血小板減少症の原因究明についての報告 (2010-11-11 公表文).
 6. 岡本宗裕. 2010. 京都大学霊長類研究所で発生したニホンザル血小板減少症とその病因. 第108回関西実験動物研究会.
 7. 吉川泰弘. 2011. ニホンザルの流行性血小板減少症について. *LABIO 21* 44: 11–15.