

センダイウイルス (Sendai virus: HVJ)

山田 靖子

国立感染症研究所 動物管理室

要 約

センダイウイルスは多くの動物種で呼吸器感染症を引き起こすウイルスである。マウスの感受性が高く、伝播力が非常に強いので、汚染コロニー内の感染率は非常に高くなる。SPF動物が普及する以前はマウスの感染症で最も恐れなければならない病原体であった。SPF動物が普及し、また、センダイウイルスの感染がマウスの症状から容易に判断でき、また感染が一過性で抗体が産生されると体内から消失するため、クリーニングが容易であることから、近年ではセンダイウイルスの汚染は激減している。同じくマウスの感染症を引き起こすマウス肝炎ウイルスは現在でも汚染が発生するのに対して、センダイウイルスは過去の感染症になりつつある。ただし、宿主域が広いのでマウス、ラット以外の小動物を同じ飼育施設に導入する場合には注意を要するし、接種材料がセンダイウイルスに汚染していた事例もあるので接種材料の由来にも注意が必要である。

1. ウイルス

センダイウイルスはパラミクソウイルス科に属するエンベロープを有するRNAウイルスである。別名をマウスパラインフルエンザウイルスI型あるいはHVJ (Hemagglutinating Virus of Japan) と呼ばれる。この名が示すように、日本で発見されたウイルスである。ヒト、モルモット、ニワトリ赤血球を凝集する赤血球凝集能を有する。発育鶏卵あるいは初代発育鶏卵細胞やLLC-MK2細胞などヒト、ウシ、サル由来の培養細胞で増殖する。培養細胞での増殖には培地中にトリプシンを添加する必要がある。エーテル、クロロホルム、ホルムアルデヒド、界面活性剤や加熱で不活化される。

2. 宿主・病態

本ウイルスの宿主域は広く、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、フェレット、マーモセットなどの感受性が知られている。

本ウイルスは鼻汁とともに体外に排出される。感染動物との直接接触、あるいは鼻汁で汚染した飼育器具や飼育者の手指による間接触により経鼻感染する。感受性の最も高いマウスでは、感染後2～3日で摂餌・摂水量の減少、立毛、呼吸困難等の症状を示し、異常呼吸音を発するが、鼻汁排出は顕著で

はない。感染後1週間から10日以内に死亡するか、耐過した動物は治癒する。若齢動物、特に乳仔は高い死亡率を示す。成熟マウスでは不顕性感染が多い。

肺病変は感染初期に充出血、極期に赤色肝変化、修復期に灰色肝変化や瘢痕収縮による線状病変を示す。最終的には完全に修復するか、修復不能な肺葉の萎縮と他肺葉の代償性肥大が観察される。

通常のマウスでは感染は一過性であるが、ヌードマウスなど免疫不全マウスでは例外的に持続感染し、慢性の経過をたどって消耗病wasting syndromeを呈し、死亡する。繁殖コロニーの汚染事例では喰殺、発育不良、妊娠率の低下など、生産効率の低下が観察される。マウスの系統により感受性が異なる。

ラットではマウスと同様の症状を示すが、感受性が低いため無症状のものが多い。ナキウサギ、マーモセットで呼吸器病に起因する死亡が認められている。モルモット、ハムスター、ウサギなどでは感染は通常不顕性であるが、ウイルスは異種動物間でも容易に伝播し、マウスやラットへの感染源となりうるので注意を要する。

伝播力が非常に強いので、感染防御が考慮されていないマウスやラットの飼育施設に本病が発生すると、短期間に大半の個体が感染する。血清抗体は感染1週間後には検出され始め、生涯にわたって強い免疫能が付与される。抗体が産生されると体内からウイルスは消失する。最終的にほとんど全ての動物が

免疫を獲得すると、流行は終息する。しかし、免疫を獲得した動物が減少し、免疫を持たない動物が増えるに伴い、再び外部から新たに持ち込まれるウイルスによって流行が起る危険性が大きくなる。

3. 診断

本ウイルスはマウス、ラットへの伝播性が強く、本病に新たに汚染された施設では動物の異常呼吸音や全身状態の悪化および死亡、繁殖成績の低下を招き、さらに肺病変も見出されるため、症状と剖検成績からだけでも概ね推測できるが、確定診断は不可欠である。診断法には、ウイルス分離、抗体検査がある。

①ウイルス分離

ウイルス分離は充血期あるいは赤色肝変期の肺をPBSで10～50倍にした乳剤を用い、発育鶏卵羊膜腔に接種して、ウイルスを分離する。病理組織学的には感染初期の気管や気管上皮細胞内のウイルス抗原を蛍光抗体法や免疫染色法で検出する。本病の経過は一過性であるので、ウイルスの検出は感染後1週間以内の材料でのみ可能である。ウイルス検出を実施するためには封じ込めが必要であり、実施可能な施設は限られる。

②抗体検査

検査方法として、酵素抗体法(ELISA法)が高感度であり、一般的である。ELISAキットは2社から市販されており、また市販のCF用抗原をELISA抗原として用いて自家検査をすることも可能である。また、センダイウイルスには赤血球凝集能があるので、赤血球凝集抑制反応(HI法)が摘要できる。補体結合反応(CF法)の抗原も市販されている。また感染LLC-MK2細胞を抗原とした間接蛍光抗体法(IFA)による抗体検査も実施されている。

ELISAによる抗体検査において、パラインフルエンザウイルスとの交差反応でセンダイウイルス陽性と診断された事例があった。事例では、モルモットでセンダイウイルスに対するELISAが陽性と出たため、HI法あるいはIFA法を用いた抗体検査を実施して、センダイウイルスの汚染ではなく、パラインフルエンザウイルス3型の感染であることを確認した。遺伝子解析により、モルモットから分離されたパラインフルエンザウイルス3型はヒトのパラインフルエンザウイルス3型に近縁であったため、従事者から実験動物へ侵入した可能性が示唆された。

4. 感染経路

汚染動物の施設への導入に関して、近年はマウスやラットでは微生物モニタリングや施設に導入する際の事前チェックで、十分に汚染の有無が確認されている。本ウイルスは宿主域が広いので、その他の実験動物が汚染している可能性は否定できない。

センダイウイルスに汚染した接種材料から、マウスコロニーがセンダイウイルスに汚染した事例も報告されている。まだSPF動物が普及する前に作成された接種材料を用いる場合は、PCR法などによって汚染の有無を確認することが勧められる。

5. 汚染に対する対応

呼吸器感染であり、伝播が急速であるため、汚染が発覚した場合は施設内の動物を安楽死処分することが一般的に勧められている。ただし、近年、さまざまな飼育装置が開発されているので、汚染動物を封じ込める設備が整い、管理運営体制が十分に整備されている施設ではセンダイウイルスでも汚染を封じ込めることが可能であろう。全動物を安楽死処分するか、封じ込め対策を講じるか、はそれぞれの施設が自分の施設の技量を基に判断する時代になっている。

センダイウイルスではウイルスが動物間で急速に伝播すること、感染個体からウイルスが一過性で排除されることから、感染後の耐過動物を利用して汚染除去が可能とされている。全ての動物が抗体陽性となった段階で動物の新たな持ち込みと繁殖を一定期間停止し抗体陰性の動物を導入しない、あるいは抗体陽性の母獣からの移行抗体を持った仔を早期離乳させ、汚染のない施設で育成し、ウイルス汚染のない動物を作出する、などの手段が可能とされる。この方法により施設からのウイルス排除が比較的容易である。

本ウイルスの子宮内感染の報告はないので、帝王切開、受精卵の移植などによるクリーニング方法は有効である。

施設のクリーニングは、汚染動物を飼育していた装置を設置したままで行うとよい。燻蒸はもちろん有効であるが、センダイウイルスに効果のある消毒剤を、消毒剤の種類を換えて複数回行うことでも効果がある。

6. おわりに

近年はセンダイウイルスの汚染が激減しているの

で、多くの施設はセンダイウイルスによる汚染を経験していないと思われる。本稿により、センダイウイルス汚染に関して知識を習得していただければ幸いである。

参考文献

1. 藤原公策編. 1985. 実験動物感染病学. ソフトサイエンス社.
2. 本間守男. 2013. センダイウイルス (HVJ) のマウス肺病原性の機構. モダンメディア 110-116.
3. 日本実験動物協会編. 2005. 実験動物の微生物モニタリングマニュアル. アドスリー.
4. 日本実験動物学会編. 2011. 実験動物としてのマウス・ラットの感染症対策と予防. アドスリー.
5. Ohsawa, K., Yamada, A., Takeuchi, K., Watanabe, Y., Miyata, H., and Sato, H. 1998. Genetic Characterization of Parainfluenza Virus 3 Derived from Guinea Pigs. *J. Vet. Med. Sci.* 60: 919-922.
6. Takimoto, K., Nakayama, K., Yabe, M., Ami, Y., Yamada, Y.K., Tamura, S., Suzuki, Y., Asano, T., and Saito, M. 1998. Contamination of Mouse-adapted Influenza Virus with Sendai Virus. *Exp. Anim.* 47: 137-140.
7. Pritchett-Corning, K.R., Cosentino, J., and Clifford, C.B. 2009. Contemporary prevalence of infectious agents in laboratory mice and rats. *Lab. Anim.* 43: 165-173.
8. Zenner, L. and Regnault, J-P. 2000. Ten-year long monitoring of laboratory mouse and rats colonies in French facilities: a retrospective study. *Lab. Anim.* 34: 76-83.
9. ICLAS モニタリングセンター微生物検査結果. <http://www.iclasmonic.jp/jigyou/results/monipos.html>