

4. ラブドウイルス

—50年近くもわが国で発生のない狂犬病の再上陸はあるのか—

万年 和明

いったん発症するとほぼ100%死亡する狂犬病はウイルス性の人獣共通感染症であり、全ての温血動物が感受性を持っている。人類文明の創生期からすでにその怖ろしさが記録に残っているこの疾病は、野犬や野生動物が感染環を維持していて、健康な人や動物が偶発的に発症前後の動物と接触することで感染がおこるが、幸いにも日本では50年近くも発生が見られない。ここでは、狂犬病ウイルスについて概略を説明する。

狂犬病は世界最古級

狂犬病は感染症予防法では全数把握の第4類感染症に指定されている。この病気は世界最古級であって、紀元前2300年ころのシュメール（現在のイラク南部）の法律「エシュンナ法典」に記載があり¹⁾、狂犬病の犬に咬まれた人はやがて発症して死ぬことが既に知られていた。同様に古くから知られている天然痘は、ラムセス5世（BC1145-1141）のミイラに天然痘のあとが見られるとのことで、狂犬病の記録の方がはるかに古い。

狂犬病ウイルスの構造と働き

狂犬病ウイルスの構造は、電子顕微鏡（写真1）での観察などから、図1の模式図のような構造が提案されている。すなわち、大砲の弾のような形をしていて、外側に糖蛋白Gがウイルスエンベロープ（脂質の二重層）につきささり、エンベロープの内側にM蛋白が仲立ちとなって、

ゲノムをつなぎ止めている。G蛋白に対する抗体はウイルス中和抗体であり、このG蛋白のみが、ウイルス感染から免れる唯一のものと思われていたが、内部蛋白（たとえばN蛋白）に対する抗体も感染防御に役立っているとの知見があり、現実的には、G蛋白が最も重要ではあるが、他の構成蛋白に対するものも含めた液性抗体と細胞性免疫機構とがウイルスの監視と排除をしていると思われる。

一方、ゲノムを保護するように核蛋白Nがとりまき、LとNS蛋白はRNAの転写と複製をおこなう酵素ポリメラーゼの働きをしている。

ゲノムは1万2千塩基前後の長さの1本鎖マイナスRNA（図2）で、3'末端からN、NS、M、G、L蛋白をコードする領域が並んでいる。そのうち、L蛋白が最大で、全塩基長の半分の約6400塩基、約2100残基のアミノ酸からな

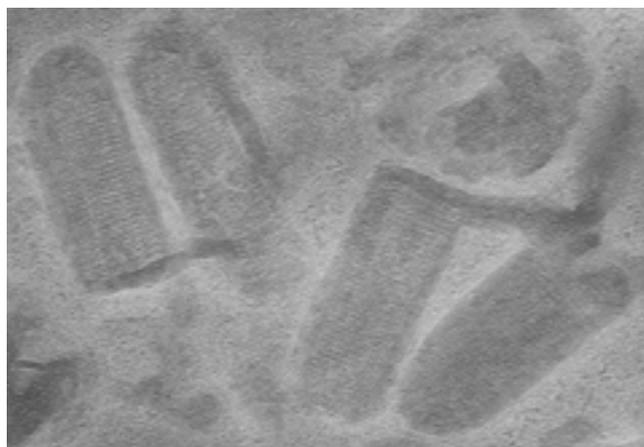


写真1 狂犬病ウイルスの電顕像

大分医科大学動物実験施設（〒879-5593 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘1-1）

Rhabdovirus

—The possibility of rabies reemergence in rabies free Japan—

Kazuaki Mannen

Oita Medical University Laboratory Animal Research Center

1-1 Idaigaoka, Hasama-machi, Oita-gun, Oita 879-5593, Japan

TEL: 097-586-6241 FAX: 097-586-6259

E-mail: mannen@oita-med.ac.jp

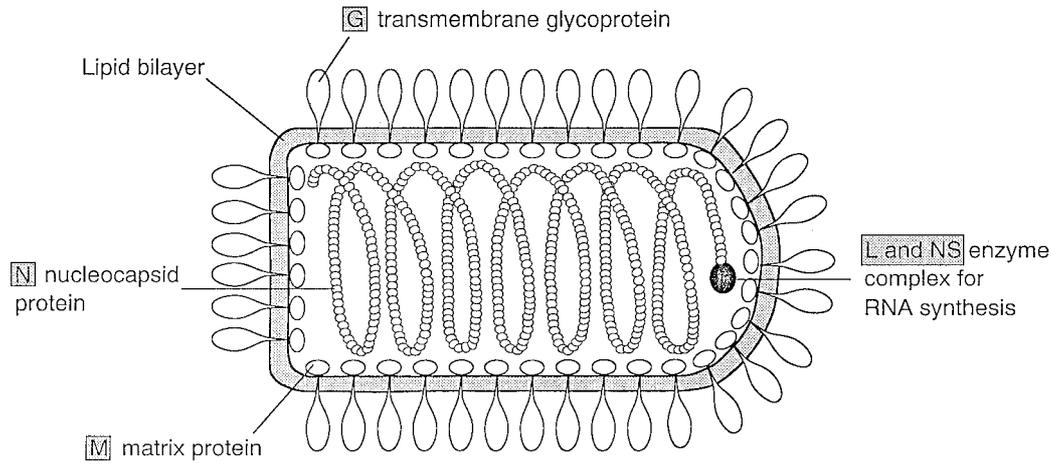


図1 狂犬病ウイルスの模式図

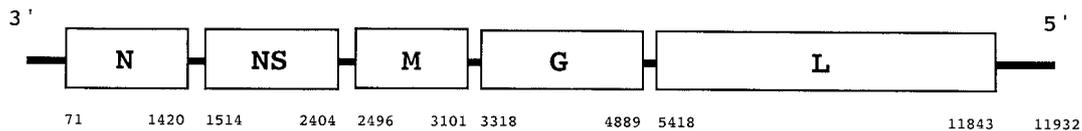


図2 狂犬病ウイルスのゲノム模式図 (数字は塩基番号)

る。L蛋白と共同でポリメラーゼとして働いているNS蛋白は、ゲノムのうちでは最小の893塩基長、290残基のアミノ酸から出来ている。

感染防御に重要な役割をもっている狂犬病ウイルスG蛋白の抗原決定基²⁾は、モノクローナル抗体パネルを用いた解析から、8ヶ所(I, II, III, IV, V, VI, a, G1)の存在が知られており、また、アミノ酸配列から推定される糖鎖付加可能領域は3ヶ所あるが、実際に糖鎖が付加しているかどうかはウイルス株に依存している。

ウイルスゲノムの転写と複製は、NS蛋白とL蛋白の複合体がゲノムの3末端に結合することで始まり、それぞれの蛋白をコードするmRNAに転写されて蛋白が出来る。N蛋白は一番最初に出来るので、効率よく大量に作られる。N蛋白が大量に蓄積されると、転写が抑えられて、ゲノムの複製が起こり、すでに合成された各構成蛋白が、複製されたゲノムとともに、新しいウイルス粒子を形成して、細胞の外に出ていく。

狂犬病ウイルスの分類

狂犬病ウイルスの属するラブドウイルスは、国際ウイルス分類委員会³⁾の分類によれば、モノネガウイルス目に入っている。ベジキュロウイルス、リッサウイルスなどの6属からなり、ベジキュロウイルス属は牛の水疱性口炎であるVSV、リッサウイルス属は狂犬病ウイルスが、エフェメロウイルス属には牛流行熱ウイルスが、その他、魚のウイルス病の病原体や、トマトやレタスなど植物のウイルス

病の病原体、昆虫のウイルス病の病原体などもラブドウイルスに含まれている。

表1は狂犬病ウイルスのWHOの狂犬病専門委員会による分類で、古典的な狂犬病 Rabies ウイルスを血清型1、ゲノム型1とし、さらに Lagos Bat, Mokola, Duvenhage が、それぞれ別の血清型・ゲノム型として分類されている。ヨーロッパの昆虫補食コウモリからの分離ウイルスは、European Bat Lyssavirus (EBL) とし、EBL 1と EBL 2とに分類されている。

1995年にオーストラリアでウマの致死性脳炎の新しい病原体であるヘンドラウイルスが見つかり、そのウイルスがコウモリと関連しているとわかり、そのウイルス検索の過程で Pteropid lyssavirus コウモリ・リッサウイルス、あるいは Ballina virus バリナウイルスが新たに加わった。オーストラリアでの、このウイルスによるヒトの死亡は2例だったが、古典的な狂犬病ウイルスではないということから、狂犬病に症状が類似した疾患として報告があがった。このコウモリ・リッサウイルスを含めて狂犬病ウイルスに対しては、現在市販されている狂犬病ワクチンが全て有効である。

世界の流行状況

図3は世界の狂犬病の発生地域の地図⁴⁾で、2002年現在190カ国の国連加盟国があるが、そのうち、狂犬病のない国はほんのわずかで、ヨーロッパ諸国やアメリカ合衆国では、野生動物の間での狂犬病が主体で、アジア・アフリカ

表1 狂犬病ウイルスの分類

ウイルス名	血清型	遺伝子型	ウイルスが分離された動物名	人に対する病原性
Rabies	1	1	ヒト・イヌ・ネコなど温血動物 昆虫捕食コウモリ（北米） 吸血コウモリ（南米）	ある
Lagos bat	2	2	果実食コウモリ（ナイジェリア）	不明
Mokola	3	3	ヒト（ナイジェリア） トガリネズミ（ナイジェリア） カメルーンのトガリネズミ（カメルーン） イヌ（ジンバブエ）	ある
Duvenhage	4	4	コウモリに咬まれたヒト（南アフリカ） コウモリ（南アフリカ）	ある
European Bat Lyssavirus (EBL)	EBL 1 EBL 2	5 6	昆虫食コウモリとヒト（フィンランド） 昆虫食コウモリとヒト（ウクライナ）	ある ある
Pteropid Lyssavirus, Ballina virus (EBL)	—	7	ヒトと果実食コウモリ（オーストラリア）	ある

WHO Expert Committee on Rabies. Eighth report. (1992)
(WHO Technical Report Series, No. 824) WHO, Geneva. を改編

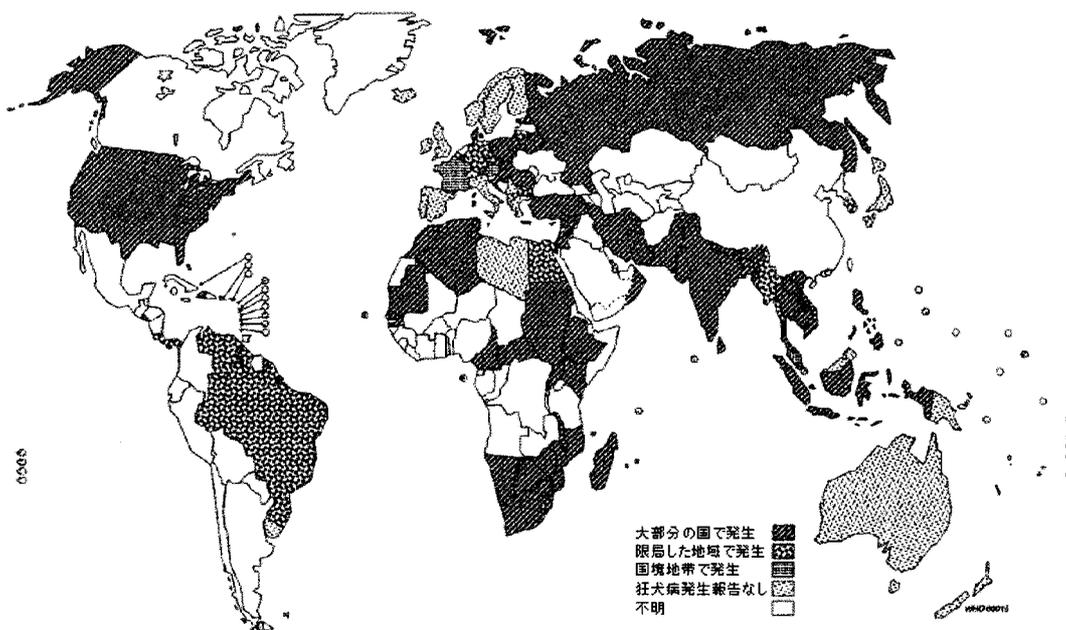


図3 世界の狂犬病発生状況

諸国ではヒトの狂犬病が社会問題となっている。

日本での狂犬病の流行

日本の狂犬病についての科学的な記録は1897年（明治30年）からで、第一次世界大戦（1914-18）や関東大震災（1923）、あるいは太平洋戦争（1941-45）といった混乱期に大流行した。1950年に狂犬病予防法が施行され、狂犬病撲滅の三本柱「登録とワクチン」「野良犬の捕獲」「検疫の

強化」を進めた結果、ヒトでは1954年が最後、犬では1956年が最後の発生以来、今日まで半世紀のあいだ狂犬病の発生を見ない。

狂犬病の症状

通常は、感染動物に咬まれることによって、唾液中に含まれていたウイルスが体内に侵入し、傷口の付近の筋肉から神経末端に入って中枢神経を遡って脳に到達する。この



写真2 フィリピン国立サンラザロ病院の狂犬病ワクチンセンターの風景（2000年2月）

経路以外にも、たとえば、角膜移植などでの感染例や、コウモリの住んでいる洞窟に探検に入って呼吸器経由で感染した例なども報告されている。発症するとほぼ100%死亡するが、発症からの生還例は2例だけ報告されている。

1952年にイランの集落で、32人が狂犬病のオオカミに咬まれ、そのうち4人は発症以前に治療を開始し、2人は、発症後に治療を開始、残りの26人はまったく治療しなかったが、32人中15人（47%）が死亡し、顔面や頸部を咬まれた24人中12人（50%）が死亡、四肢を咬まれた8人中3人（37.5%）が死亡したと報告がある。

潜伏期は様々で、通常は2-8週間。最長7年の報告がある。症状は、前駆症状があり、それに続いて、狂躁型と麻痺型の症状があり、結末は死しかない。ヒトの場合では、風が皮膚に当たる刺激や、水を飲もうとする行為がきっかけで、激しい痙攣をおこす様子から「恐風症」や「恐水症」とよばれる特異的な症状があらわれる。しかし、このヒトの恐水症の出現率はスリランカの報告では17%であり、アメリカでは32%、タイの報告では80%と必ず見られるわけではない。

動物の場合は、喉の筋肉の麻痺で水が飲みこめなくなり、口からだらだらこぼれてしまうようになりうるが、ヒトのような「恐水症」症状は見られない。

診断は蛍光抗体や RT-PCR

人や動物を咬んだ狂犬病を疑われる動物は捕獲し10-15日間観察する。この間に発症すれば大脳部分を傷つけないような方法で安楽死させて大脳海馬の組織を採取し確定診断を行う。発症した人の診断は、生前に狂犬病と診断できても助ける道はない。先進国では対症療法や家族へのカウンセリングが主体だが、アジア・アフリカ諸国では、ほとんどが無処置で死を待つだけだ。

生前診断は、唾液や項部（首の「うなじ」）の毛根、角膜のスタンプなどが検査材料となる。

死後診断では、ヒトの場合は材料採取許可を家族から取

り付けるのは難しい。動物の場合は、開頭し、大脳の海馬部（アンモン角）から材料を取って、蛍光抗体染色によるウイルス特異抗原の検出や、病理組織学的検査による細胞質内封入体「ネグリ小体」の検出、設備に余裕のある場合は、乳飲みマウスの脳内に材料を接種して狂犬病を発症するかどうかの観察を行う。

分子生物学的研究室レベルでは、ウイルス粒子の内側に存在していてゲノムの変異が比較的少ないN蛋白の3末端側の約300塩基部分をRT-PCRするのが世界的慣行となっていて、現地流行株や世界の流行株のゲノム系統樹の解析と比較も進んでいる。

検査法の効率については、蛍光抗体法と乳飲みマウス脳内接種との結果は、ほぼ100%一致し、ネグリ小体の検出率は60-80%であり、RT-PCRの検出率の報告はないが、マウスでの実験では発症の2日前から検出が可能との報告⁹⁾がある。

予防法

予防法については、咬まれたあとの曝露後免疫と咬まれる前の曝露前免疫あり、曝露後免疫は、第一回目のワクチンをDay 0として、3, 7, 14日にワクチン接種する。フルコース満了せずに途中でやめてしまって1年後に発症したといった例もみられる。写真2は、フィリピン・マニラ市の国立サンラザロ病院の狂犬病外来（2001年）で、早朝から深夜まで曝露後ワクチン接種を希望する人々であふれている。

狂犬病研究の現状と課題

狂犬病ウイルスはRNAウイルスであるので、リバーシジェネティック技術を用いて、ゲノムの一部を改変した狂犬病ウイルスを作ることが可能になり、岐阜大学の源らのグループが特にG蛋白部分を改変したウイルスを作って、ウイルス病原性の解析などの研究を進めている。

また、ウイルス感染細胞の細胞骨格や細胞構成成分など

がウイルス粒子に取り込まれていることを発見し、その理由と役割などについての研究を京都大学の河合らがおこなっている。

ラブドウイルスのひとつ、牛水疱性口炎ウイルス VSV は宿主域がひろく、種々の細胞への感染が可能であることから、基本的には HIV で、細胞にとりつく道具が VSV の G 蛋白をいったエイズ治療を目指したベクターへの応用や組換えワクチンの試みもされている。

ゲノム系統樹の解析は、感染研の新井ら、大分医大の西園らが、東南アジア諸国のウイルスについておこなっている。

治療用グロブリン製剤（現在、フランスやタイなどで、献血者から高抗体価血清のプールから作成されているが、日本では輸入も製造もされていない）とくにヒト型組換えモノクローナル抗体産生クローンの樹立をめざした研究もされている。

約50年間発生のない狂犬病は、どこか日本の片隅で細々とウイルスが生息しているのか、日本のコウモリに狂犬病ウイルスはいないのか、また、外国の例では、発症せずにウイルスを体内に持ち続けている野犬もいるとのことであり、日本国内の野犬にはウイルスはいないのか、といった疑問は当然おきるが研究はされていない。

日本で再上陸したら

島国である日本に狂犬病が起こるとすると、国内では絶滅したと仮定して、外国からのウイルス侵入しかありえない。

ヒトの輸入狂犬病も再上陸のひとつであり、海外でヒトが咬まれて帰国後に発症する場合である。在ルーマニア日本大使館の報告では、1977年1名、1998年9名、1999年7名、2000年（10月まで）29名の在留日本人に狂犬病ワクチンを接種しており、長期滞在者の場合は正確な数字の把握ができるが、短期間の観光などで東南アジアの流行地で咬まれて無処置のまま帰国する例もある。

日本のヒトの最後の狂犬病は1954年であるが、その16年後の1970年にネパールで犬に咬まれた日本人大学生が帰国後に発症死亡している。現在も帰国後にワクチンを接種する例が少なからずあり、都立駒込病院⁹⁾での1990年12月から1997年12月までの曝露後免疫を受けた咬傷被害者は119名であった。

第二の狂犬病再上陸のシナリオは、動物の輸入狂犬病で、輸入後に狂犬病を発症する場合である。海を渡ってウイルスが侵入する例として、1996年英国（1922年以来狂犬病の発生はない）ニューヘブンの海岸で、飛べなくなってい

たコウモリが捕獲され、ヨーロッパコウモリタイプの狂犬病ウイルスが検出されコウモリを捕獲したヒトが咬まれてワクチン処置をうけた例⁷⁾もあり、わが国でも、朝鮮半島や台湾から島伝いに飛翔するコウモリの調査も検討課題とすべきだろう。

最も可能性の高い再上陸のシナリオは、外国船の入港時に船内で飼育しているペット犬の一時的な上陸（輸入の意志のない「散歩」であるため、検疫あるいは税関関連の法令の適用外となっている）の際に、港湾に放浪している野犬との接触によりウイルスが伝播し、国内に広がっていくというものである。また、頻度は低いが輸入検疫対象外の小型齧歯類や哺乳類の輸入、検疫対象動物の密輸などに伴うウイルスの上陸も考えられる。

狂犬病が上陸した場合、国内の犬の全頭数の80%にワクチンをうっているならば広がらないと報告があり、また野犬の制御を行っている国では、全頭数の30%にワクチンを接種してあれば拡大が70%はおさえられると計算されている。日本の場合、2000年度の犬の登録数は約578万頭、ワクチン接種頭数は約460万頭（接種率79.7%）であるが、推定頭数（日本ペットフード工業会発表）965万頭を母数とするとワクチン接種率は約48%となり、ワクチン接種率は低率で危険な状態と言わざるを得ない。

日本から狂犬病がなくなって約50年経過し、このまま「無風状態」が維持されることを強く希望しているが、国内での狂犬病発生の疑いがある場合の対応マニュアル「狂犬病対応ガイドライン2001」（編：狂犬病研究対策研究会）が出版されており、同書を参考に不断の警戒は必要であると考えている。

文 献

- 1) 高山直秀 (2000), ヒトの狂犬病, 時空出版, 東京 p1
- 2) Tordo N.(1996). Characteristics and molecular biology of the rabies virus in : Laboratory techniques in rabies 4 th ed. p. 40, WHO, Geneva.
- 3) ラブドウイルスの分類 (1998), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTV/overview/negssrna.h>
- 4) 世界の狂犬病地図 (1998), http://www.who.int/emc/diseases/zoo/wsr98/HTML_version/maps/annex7.pdf
- 5) Luo Tingrong et al.(1994), Nested PCR による狂犬病ウイルスゲノムの検出 第118回日本獣医学会講演要旨集 p. 155
- 6) 高山直秀 (1998), 当院で狂犬病曝露後免疫を受けた咬傷被害者における抗狂犬病抗体産生, 感染症学雑誌 : 72 : 1046-1049.
- 7) Rabies, bats-England (2) (1996), PROMED-AHEAD Archive Number 19960618. 1126