

2. ネコモルビリウイルスの発見と現状について

古谷 哲也¹⁾, 森川 茂²⁾, 宮沢 孝幸³⁾

1) 東京農工大学農学部共同獣医学科 獣医微生物学研究室

2) 国立感染症研究所 獣医科学部

3) 京都大学ウイルス・再生医科学研究所附属感染症モデル研究センター ウイルス共進化分野

ネコモルビリウイルス (feline morbillivirus : FeMV) は2012年に香港で初めて発見され、ネコの慢性腎不全 (尿細管間質性腎炎) との関連が示唆された。FeMV はモルビリウイルス属に分類されているが、他のモルビリウイルスのグループから遺伝的に離れており、感染標的組織や病原性にも違いがある。FeMV は世界各地で検出されており、遺伝的多様性に富んでいる。その一方で、遺伝的に極めて近縁な株が遠く離れた場所で見つかっており、伝播経路については不明である。FeMV 発見後の研究でも、疫学的に FeMV と腎疾患や下部尿路疾患との関係が示唆されているが、感染実験で疾病が再現されておらず、FeMV の病原性については不明な点も多い。FeMV の診断には、核酸検査と抗体検査が用いられているが、検査法は統一されておらず、感度や特異性についての検討もなされていない。FeMV の疫学調査や病態解明のためには、簡便で特異性が高い核酸検査法や抗体検査法の開発が望まれる。FeMV は慢性疾患を引き起こすモルビリウイルスとしてウイルス学的見地からも興味深い。慢性腎疾患というネコにとってもっとも重要な疾病の一つに関わるため、獣医学的にも重要であり、今後の研究が期待される。

1. はじめに

これまでイエネコ (*Felis catus*) (以後ネコと略す) に感染する病原性のパラミクソウイルス科に属するウイルスは見つかっていなかった。ところが2012年になって、パラミクソウイルス科モルビリウイルス属に分類されるネコモルビリウイルス (feline morbillivirus : FeMV) が香港で発見された¹⁾。FeMV 発見の論文は獣医療関係者に大きな衝撃をもって受け止められた。というのも、ネコ (特に高齢ネコ) は慢性腎不全を高率に発症し、臨床上大きな問題となっているが、その論文では FeMV 感染と慢性腎不全 (尿細管間質性腎炎) に関連があることが示唆されたからである²⁾。もし FeMV がネコの慢性腎不全の原因ウイルスで

あれば、感染を予防することで慢性腎不全の発症率を下げることが期待できる。国内外の多くの研究グループが FeMV 研究に乗り出し4年が経過したが、残念ながら現在も FeMV の病原性や感染機序に関しては不明な点が多く残されている。解析が難航している主な要因は、ウイルス分離法と培養法が確立されていないこと、確実な動物感染実験法が確立されていないこと、慢性腎炎誘導までは相当な時間がかかることなどが挙げられる。さらに、FeMV は遺伝的に多様性が高く、すべてのウイルス株を検出する核酸診断法の開発が難しい。研究グループ間で統一された検査法も確立されておらず、各グループが報告する疫学調査結果の統一的な解釈も困難である。本稿では現在までの FeMV 研究で判明したことと今後の課題について概説する。

2. 分類と遺伝学的特徴

FeMV はその名の通りモルビリウイルス属 (上位分類はモノネガウイルス目パラミクソウイルス科) に現在分類されている。FeMV 発見時、このウイルスは既知のウイルスの中では、モルビリウイルス属に分類されるウイルス群 (麻疹ウイルスやイヌジステンパーウイルスなど) に最も近縁

連絡先

〒183-8509

東京都府中市幸町3-5-8

東京農工大学農学部共同獣医学科獣医微生物学研究室

TEL/FAX: 042-367-5255

E-mail: furuyat@cc.tuat.ac.jp

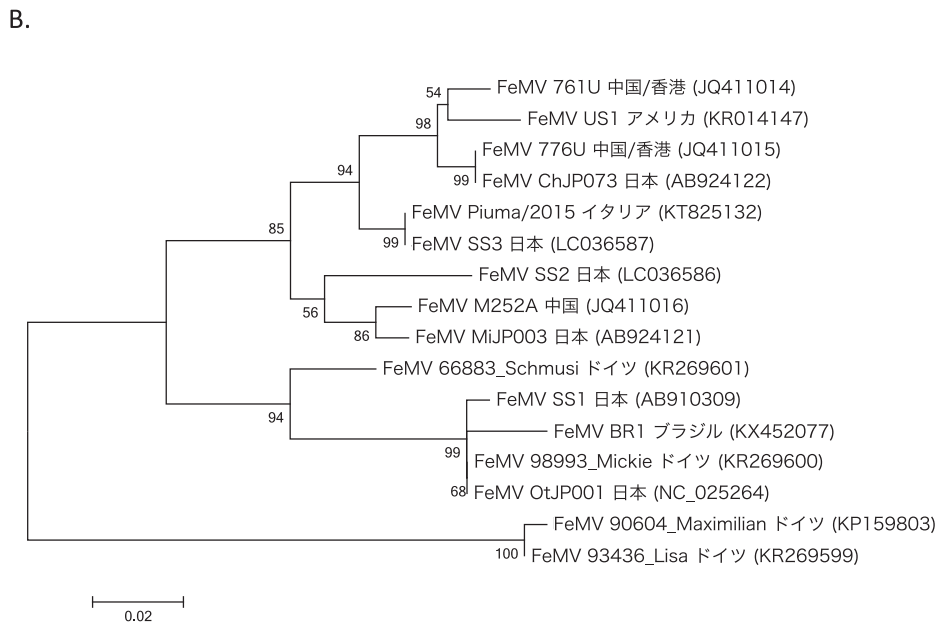
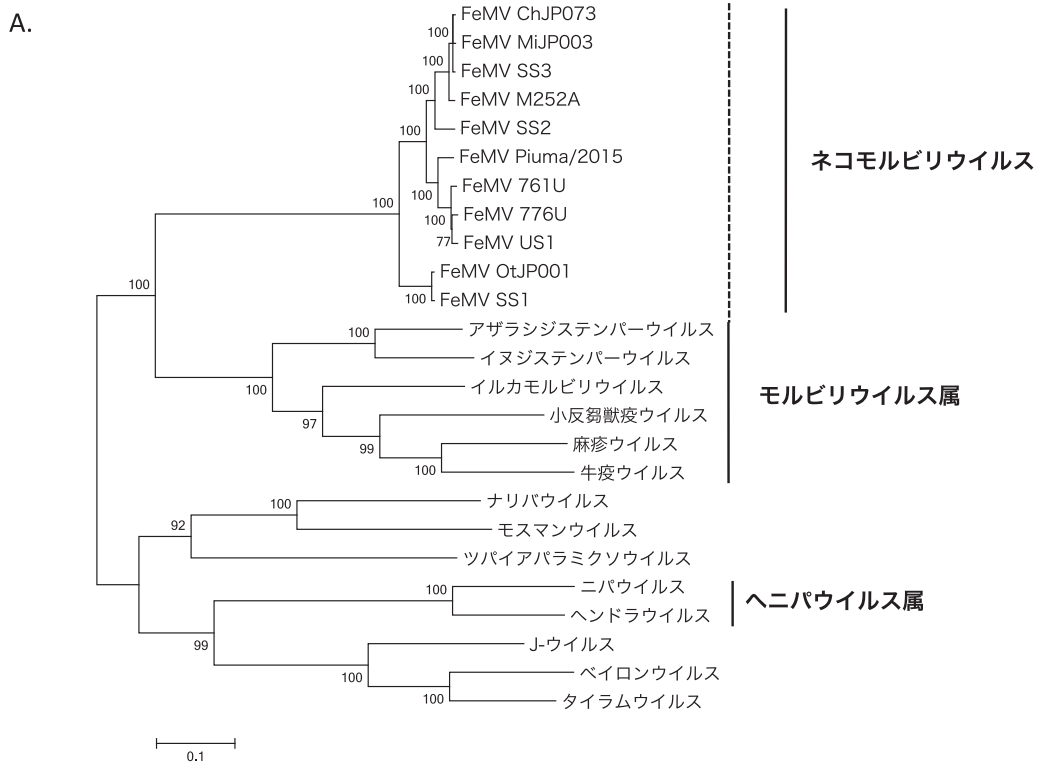


図 1 A. L 遺伝子塩基配列を用いた、ネコモルビリウイルスと近縁ウイルス種の系統樹解析図
 系統樹は MEGA5 を用いて Maximum-likelihood 法により作製した。数字は 1000 回の繰り返しによる bootstrap support value を示す。スケールバーは各塩基ごとの置換数を示す。
 B. NCBI データベースで入手可能な FeMV L 遺伝子部分配列 (405 塩基) を用いた系統樹解析図
 系統樹は A と同様に作製した。

であることから、モルビリウイルス属に分類されると判断された。しかしながら、FeMV と他のモルビリウイルスとは遺伝的には大きく離れている (図 1 A)。その一方で、FeMV 以外のモルビリウイルス間の遺伝的距離は比較的

く、FeMV はモルビリウイルス属とは異なり、新しい属に分類し直すべきとしている報告もある³⁾。FeMV の病原性は他のモルビリウイルスとは大きく異なることから、分類については今後見直しされるかも知れない。

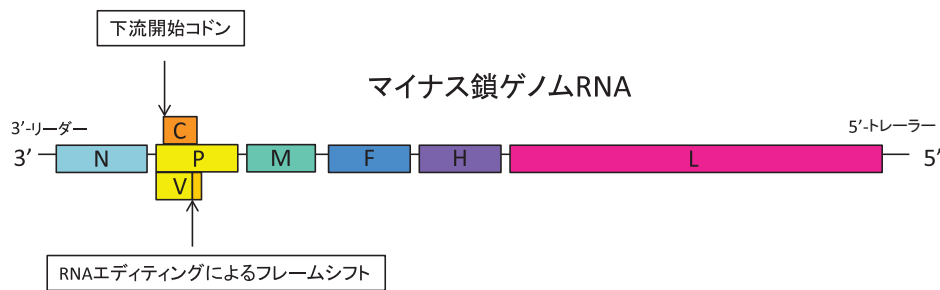


図2 ネコモルビリウイルスゲノムの遺伝子構成

FeMV の遺伝子構成は他のモルビリウイルス同様、マイナス鎖ゲノム RNA 3'-末端から、N、P、M、F、H、L 遺伝子を持ち、それぞれ、N (ヌクレオ)、P (フォスフォ)、M (マトリックス)、F (フュージョン)、H (ヘマグルチニン)、L (ポリメラーゼ) 蛋白質をコードしている (図 2)。P 遺伝子は P 蛋白質以外に V 蛋白質と C 蛋白質をコードしており、V 蛋白質は mRNA エディティングを介したフレームシフトにより、また C 蛋白質は翻訳の際に P 蛋白質よりも下流の開始コドンを用いることにより、それぞれ P 蛋白質と異なった蛋白質を翻訳する。他のモルビリウイルス同様、FeMV も 3'-リーダー配列と 5'-トレーラー配列を末端にもつ。しかし、5'-トレーラー配列は 400 bp もあり、他のモルビリウイルスより明らかに長く、これはパラミクソウイルスの中でも特異な特徴である。FeMV の F 蛋白質は蛋白分解酵素の塩基性開裂配列を一つだけもち、複数の同様のアミノ酸配列をもつ他のモルビリウイルスと異なる¹⁾。パラミクソウイルスの F 蛋白質は、活性化されるために、宿主細胞のトリプシン様蛋白分解酵素によって F 蛋白質 (F₀) が開裂して F₁ と F₂ になることが知られているが⁴⁾、小出ら⁵⁾は分離された FeMV の再感染において、トリプシン添加が接種後のウイルス増殖に変化を与えないことを報告している。FeMV において F 蛋白質開裂の現象がみられるかどうかは今後の研究課題である。Park らは日本と香港の FeMV 株間で、F 遺伝子と H 遺伝子それぞれの一部を含む領域が遺伝子組み換えを起こしている証拠を示し、モノネガウイルス目のウイルスに非常に稀な自然の遺伝子組み換えが FeMV で起こることを報告した⁸⁾。

3. 日本と世界における FeMV 検出

FeMV は 2012 年の発見後、日本をはじめとして、世界各国で検出されている。国内においては古谷ら⁶⁾が国内の北海道、東京都、愛媛県、山口県の開業獣医師から提供された尿検体から nested RT-PCR によって FeMV を検出し、次いで坂口ら⁷⁾、Park ら⁸⁾が、それぞれ開業獣医師 (京都府、茨城県)、東京都動物愛護相談センターからの尿検体を同じプライマーを用いた RT-PCR 法によって検出した。海外においては先ずヨーロッパにおいて、イタリアか

ら RT-PCR と次世代シーケンシング法により^{9,10)}、ドイツからはパラミクソウイルス科ウイルスの L 遺伝子に対する共通縮重プライマーを用いた semi-nested RT-PCR によって¹¹⁾ FeMV が検出された。その後、アメリカ合衆国から¹²⁾、さらにはブラジルから¹³⁾も同様の semi-nested RT-PCR により検出がなされている。この中で、ドイツ、イタリア、ブラジルでは日本や香港で分離された株と遺伝的に極めて近い配列が検出されている一方で、ドイツとアメリカではそれらから遺伝的に距離のある FeMV も検出されており、ヨーロッパとアメリカ大陸における独自の進化が示唆されている (図 1 B)。加えて、ドイツからの報告では FeMV とは異なる、コウモリパラミクソウイルスとげっ歯類パラミクソウイルスに比較的近縁のネコパラミクソウイルス (feline paramyxovirus : FePV) が検出されており¹¹⁾、ネコに感染する FeMV 以外のパラミクソウイルスが存在することが示された。

上記以外に、トルコで検出された FeMV 配列が NCBI データベースに登録されているが、論文としての報告はなされていない。逆に論文報告はあるが¹²⁾、アメリカ株のうち、アジア型の配列から遺伝的に距離のあるもの (US5) はデータベースへの登録はされていないため、配列の詳細については不明である。

4. ウイルス分離と生物学的特徴

これまでに香港と日本の研究グループのみがウイルス分離に成功しているが、ウイルスが安定的に増殖する分離株は極めて限られている。最初の分離報告は香港の研究グループであり¹⁾、RT-PCR 陽性のネコの尿検体をネコの腎由来株化細胞である CRFK 細胞に接種することで 1 株のみ分離された。尿を接種して盲 (めくら) 継代を 8 代行い、14 日目によりやく巨細胞形成性の細胞変性効果 (cytopathic effects : CPE) が確認された。CPE を呈した CRFK 細胞において FeMV RNA が RT-PCR で検出され、ウイルスの複製が確認された。さらにその培養上清をアフリカミドリザルの腎由来細胞である VeroE6 細胞に接種したところ、RT-PCR により感染が確認された。これらの結果から、FeMV はネコ腎由来 CRFK 細胞で増殖できること、アフ

リカミドリザルという霊長類由来の細胞にも感染しうることが明らかとなった。

国内では坂口らが2014年1月にFeMV陽性ネコ3頭からウイルス分離に成功した⁷⁾。京都の動物病院より集めた飼ひネコの尿検体よりRNAを抽出しRT-PCRを行ったところ、10頭中3頭がFeMV陽性となった。これら3頭のネコの尿をCRFK細胞に接種したところ、接種後、約3週間で細胞融合を伴うCPEが観察された。CPEを示すCRFK細胞ではRT-PCRによりFeMVのRNAが検出された。また間接蛍光抗体法により、CPEが観察された培養細胞中にFeMV抗原の存在が示された。坂口らはこれら3株をSS1株、SS2株およびSS3株と命名した。ウイルス分離の成功例は限られており、国内では明確にウイルス分離が確認できているのはこの3株のみである。ウイルス分離が困難な原因については不明であるが、FeMVが細胞に感染するとインターフェロン(IFN)を誘導し、IFNによってウイルスの増殖が抑えられてしまう可能性や、FeMVが不完全干渉(DI)粒子を産生し、感染性ウイルス粒子の産生を抑制している可能性などが考えられている。

小出らは⁵⁾、CRFK細胞と間接蛍光抗体法を用いたウイルス感染価定量法を開発し、それを用いてFeMVの温度感受性を調べた。その結果、FeMVは4℃では少なくとも12日間は安定であった。25℃でもかなり安定であり、11日間でおおよそ1/10程度にしか感染価は下がらなかった。37℃では12日間で検出限界以下となった。一方、高温には弱く60℃でおおよそ10分、70℃ではおおよそ2分で、感染価は検出限界以下となった。感染ネコの尿や糞便中にFeMVのRNAが認められ、尿からは感染性のウイルスが分離されることから、感染ネコは尿や糞便中にFeMVを排出していると考えられる。温度感受性試験の結果を考慮すると、FeMVは環境中においては安定であり、尿や糞便を介してウイルスが伝播している可能性が高いと考えられた。

それでは、感染ネコの尿や糞便を介して、同居しているヒトやイヌにFeMVが感染することはないのであるか？坂口らは分離したSS1株を用いて、様々な動物由来の細胞にウイルスを接種して、宿主域を調べた¹⁴⁾。その結果、FeMV SS1株はネコとアフリカミドリザル以外の動物由来細胞には感染(増殖)しないことが分かった。これが、受容体の特異性によるものなのか、それとも細胞内因子の違いによるものかについては今のところ不明である。これまで得られているデータからは、FeMV感染ネコと同居していても、ヒトやイヌにはFeMVは感染しないと思われる。

興味深いことに、ネコ由来の細胞では、腎由来細胞以外にも様々な種類の細胞にFeMVが感染し増殖した。このことから、FeMVはこれまで報告されている腎細胞やマクロファージ以外にも、ネコ体内で多様な細胞に感染し、腎不全以外の疾病を誘導している可能性も考えられる。なお、

ネコSLAM発現CRFK細胞での分離がされていないことから、FeMVは他のモルビリウイルスとは受容体が異なる可能性がある。

5. 感染動物における病原性、病理的な特徴

FeMVの病原性については、未だに確証は得られておらず、現在も一層の実験的あるいは疫学的な研究が求められている。病原性の確定が困難である理由としては、2012年の発見以来、実験感染の報告がないこと(国内では感染実験は行われているが病原性の再現には至っていない)、ウイルス分離と培養が容易でないこと、詳細な臨床データを伴う多数のネコ検体による結果が存在しないこと、さらに慢性腎疾患との相関を証明するためには長期の追跡調査が必要であること、などが考えられる。また、初出の報告がFeMV感染と間質性尿細管腎炎との相関を示唆したため、病原性に関わるこれまでの報告のすべてが腎疾患、あるいは腎疾患を含む下部尿路疾患との関わりであり、他の疾患との関連については調べられていない。そのような状況を前提として、ここではこれまでの報告を簡単に紹介し、それぞれの研究における特徴や問題点、今後の課題について解説する。

FeMV感染と腎臓組織病変の相関についての研究で、香港の野外猫検体の腎臓病理組織観察による症例対照研究では、FeMV陽性検体12例中7例(58.3%)で間質性尿細管腎炎(TIN)がみられたのに対し、陰性検体では15例中2例(13.3%)であった¹⁾。日本でのFeMV検出報告においては、腎炎症状を呈したネコのホルマリン固定腎臓組織から抽出した核酸を用いたRT-PCRにより、10検体中4検体(40%)にFeMV RNAが認められた⁶⁾、Parkら¹⁵⁾は、東京都動物愛護相談センターからのネコ100検体の尿、血清、腎臓組織を用いて検査を行い、FeMV RNA陽性(尿、あるいは腎臓組織中)あるいは抗-FeMV抗体陽性のネコ29頭中26頭(90%)の腎臓組織に炎症病変を認めたのに対し、FeMV陰性ネコ71頭中で病変を認めたのは44頭(62%)であり、感染と腎臓病変に相関がみられた。しかしここでは、FeMV陽性29頭中、TIN陽性は16頭(55%)に対し、陰性71頭中TIN陽性は29頭(41%)であり、感染とTINに相関は見られなかった。これらの報告においては、FeMV感染の判定の仕方に若干違いがあり、Wuら¹⁾とParkら¹⁵⁾の論文では遺伝子検出(RT-PCR)と抗-FeMV抗体検出(ウエスタンブロット、あるいは感染細胞や蛋白質発現細胞による間接蛍光法)の両方を行っているが、前者の報告ではFeMV陽性12検体中、抗体陽性・遺伝子陰性の検体は7検体(7/12, 58%)であるのに対し、後者の報告では陽性29検体中、抗体陽性・遺伝子陰性の検体は7検体(7/29, 24%)である。これは、前者の報告において、感染からより長い期間を経過してウイルスが既に排除された検体が多いことを意味し、これが結果の違

いに反映している可能性もある。また後者の報告では軽度の炎症を含め、TIN以外の腎臓病変も対象にしているため、病変をもつネコの割合が高くなっていると考えられる。一方、古谷らの報告ではサンプル数が少ないことに加え、感染の判定にRT-PCR検査のみを用いており、結果を直接比較するのは難しい。

一般の獣医診療の診断をもとにした報告については、Siegらによるドイツでの報告では、下部尿路系疾病（腎炎、血尿、尿路結石、尿閉、膀胱炎、慢性腎不全、慢性腎疾患、蛋白尿症、細菌尿）120頭の尿サンプルから8頭（6.7%）にパラミクソウイルスが検出されたのに対し、無症状の健康ネコ86頭からは検出されなかった¹¹⁾。この報告では、L遺伝子配列に対するパラミクソウイルス科ウイルス共通の縮重プライマーを用いたsemi-nested RT-PCRにより検出を行っており、この陽性8検体には従来のアジア型FeMVに該当するウイルス3例と、系統樹解析によりそれらから若干離れているがFeMVに近縁のウイルス（塩基配列の一致率86%）2例、さらに、FeMVとはまったく異なるウイルス（コウモリパラミクソウイルスとげっ歯類パラミクソウイルスに、それぞれ72%と74%の塩基配列一致率）3例の検出を含んでいる。一方、Daroldらによるブラジルからの検出の報告¹³⁾では、多頭飼育による17頭を含む52頭の尿検査の結果、12頭でFeMVが検出され、その中の3頭（25%）だけが蛋白尿検出と超音波画像検査によって非高尿素窒素性の慢性腎臓疾患症状を呈していた。そのためこの論文の検体においては、以前報告されていたようなFeMVの尿中の排出と腎臓疾患の明らかな相関は見られなかったと結論している。上記のドイツとブラジルの報告では遺伝子検査のみであり抗体検査によるFeMV検出を行っておらず、その点で感染個体の検出率は抗体検査を行ったものより低くなっていることが予想される。さらに、検出方法として用いている遺伝子検査にパラミクソウイルス科ウイルス共通の縮重プライマーによるsemi-nested RT-PCRを用いており、ネコの検体からFeMV以外のパラミクソウイルスを検出する可能性がある一方で、FeMVの検出率はFeMV特異プライマーによる検出よりも低くなっている可能性がある。さらに両報告ともに、臨床症状だけによる診断であり、病理組織による未発症の病変を検出することはできない。さらに、ネコ（特に高齢ネコ）は慢性腎不全を高率に発症するが、FeMVがその一部の原因だとしても、他の原因がある場合、疫学的研究のみからでは慢性腎疾患との関連を明らかにするのは難しい。

今後の課題であるが、まずは確実な診断系を早急に確立し研究グループ間で統一し（「6. 診断法」を参照）、より多くのネコを対象とした疫学調査を実施することが急務である。また、慢性腎疾患との関わりという点から、FeMV感染個体の免疫応答と腎疾患との関連について調べる必要

がある。特に、FeMV核酸陽性の判定に加え、抗-FeMV抗体陽性判定と疾病の関係について、今後より一層の情報蓄積が必要である。また、FeMVとは別の因子（例えば他病原体、食餌を含めた生活環境、遺伝的要因）が病原性発現に関与している可能性についても調べる必要がある。これに関連して、最近報告されたネコの腎炎とapoptosis inhibitor of macrophage (AIM)の関係についての発見¹⁶⁾は重要な意味があるかもしれない。この報告で著者らは、IgMから解離した血清中のAIMが、障害を受けた尿細管上皮細胞上のkidney injury molecule-1 (KIM-1)と結合することが急性腎障害 (acute kidney injury, AKI)からの回復にとって必須であることを示し、同時にネコAIMのIgMに対するアフィニティーがマウスのそれより1,000倍高いということを示した。しかし、ネコのAIMに単塩基多型 (SNP)による遺伝的多様性があるのか、また、それが腎臓病の発症率と関連するかについては不明である。今後はネコ個体間のAIMの多型とFeMV感染が慢性腎炎や尿路疾患にどのように関与するかも調べる必要がある。

6. 診断法

FeMVの診断法そのものについては、これまで限られた報告しかなくされていないが^{17, 18)}、ウイルスの疫学、あるいは病原性に関する論文に使われた方法も含めて、これまでの報告よりまとめてみたい。

FeMVの遺伝子検出に関しては、まず複数のモルビリウイルスのL遺伝子共通配列により設計されたプライマーによるRT-PCRとreal-time RT-PCRが用いられた¹⁾。ただこのプライマーは当初日本のFeMVは増幅しなかったため、香港で検出されたFeMV 3株のL遺伝子共通配列より、新たなプライマーが設計され、nested RT-PCRによって日本のFeMV株は検出された⁶⁾。この後、このプライマーは他の日本のFeMV株検出にも用いられたが^{7, 8)}、さらに多数検体の検出と定量的な検出のため、日本で検出されたウイルスのL遺伝子配列をもとに、プローブ法によるreal-time PCRが開発された¹⁷⁾。一方、PCRとは異なり、サーマルサイクラーを必要としない定温度の反応を用いるloop-mediated isothermal amplification (LAMP)を用いたRT-LAMP法による検出法も開発され、real-time PCRと同等の感度をもつことが報告された¹⁸⁾。以上の遺伝子検査はFeMVのアジア株の遺伝子配列をもとに、いくつかの株の共通配列によって設計したプライマーを用いているが、ドイツ、アメリカ、ブラジルからのFeMV検出には以前報告されているパラミクソウイルス科ウイルスのL遺伝子共通配列による縮重プライマー¹⁹⁾が用いられ、アメリカにおいてはそれにより検出されたアメリカ株の遺伝子配列をもとに他のプライマーを設計している¹²⁾。

これらの遺伝子検出の他、いくつかの血清学的な手法がFeMV感染検出のために用いられている。間接蛍光抗体法

(indirect immunofluorescence assay, IFA) を用いた手法としては、FeMV 感染細胞を用いたものが行われているが^{1,5)}、主として FeMV 感染細胞の確認のために用いられた。小出らは IFA を CPE の代わりに検出に用い、TCID₅₀ を測定する方法を報告している⁵⁾。これ以外に FeMV H 蛋白質を発現した Vero 細胞を用いた IFA¹²⁾ と FeMV N 蛋白質を発現した HeLa 細胞を用いた IFA¹⁵⁾ が報告されており、後者においては病原性との関連を確かめるための検出法の一つとしている。IFA 以外に抗-FeMV 特異抗体の検出のためにウエスタンブロッティング法も用いられている^{1,7)}。血清診断法においては他のモルビリウイルスやパラミクソウイルスとの血清学的交差反応性に関しても今後検討されるべきである。

他の検査方法として、免疫組織染色による病理学的検査については、抗-N 蛋白質抗体を用いた方法が複数の研究室によって行われており^{1,15)}、今後の病原性機構解明に有用である。一方で培養細胞 (CRFK 細胞) を用いたウイルス分離試験については、FeMV が明確な CPE を示しにくいことと、限られたウイルス株のみ CRFK で増殖すると考えられるため、検査法としては適さない。今後、FeMV がより容易に感染し CPE を誘導しやすい FeMV 高感受性細胞の発見、あるいは樹立が望まれる。

7. ウイルスの世界的伝播と進化

「3. 日本と世界における FeMV 検出」で述べたように FeMV は香港で分離報告がなされ¹⁾、次いで日本でウイルスが検出された^{6,7,8)}。腎不全に関連する可能性が示唆されたことから欧米の研究グループの関心も高く、国内外の研究グループが FeMV 研究に参入したが、しばらくの間、日本と香港以外に感染報告はなく、FeMV はアジアでのみ流行していると考えられた。しかしその後、欧州や北米、南米でも FeMV の存在が核酸検査により相次いで証明され^{10,11,12,13)}、このウイルスが世界的に分布していることが判明した。いつから存在していたかについては、過去血清を用いた後ろ向き調査 (retrospective study) の結果を待つことになるが、FeMV の遺伝的多様性の高さ (図 1) から、かなり以前から同ウイルスが存在していたと考えられる。また、ネコ科の他の動物に FeMV あるいは近縁なウイルスが感染しているのかは全く不明であり、今後の研究が必要である。

かなり以前から FeMV が存在していたとすると、ウイルスの遺伝型 (系統樹解析におけるクレード) に地域特異性がみられることが予想される。ところが奇妙なことにウイルスの遺伝子型に地域性は認められていない。例えば、SS1 株は京都で分離された株であるが⁷⁾、この株に極めて遺伝的に近い分離株が、東京やドイツ、ブラジルで分離されている^{8,11,13)} (図 1 B)。また SS3 株も京都で分離された株であるが、この株に極めて遺伝的に近い分離株がイタ

リアで分離されている⁹⁾ (図 1 B)。各国の研究機関では FeMV のやりとりを今のところ行っておらず、FeMV の実験室内クロスコンタミネーションの可能性は除外される。ヒトとともにネコが移動したことによって遺伝的に近縁なウイルスが各国に侵入したとしても、このような遺伝的に極めて近いウイルスが、アジア、欧州、南米で同時に検出されることは極めて考えにくい。逆説的ではあるが、FeMV は遺伝的に多様性をもっている一方で、変異率は極めて低く遺伝的にかなり安定している可能性も考えられる。

8. 終わりに

2012 年の発見以来 FeMV は世界各地で検出されており、世界的に分布していると考えられる。しかし、FeMV 感染の病原性を含めて宿主に対する影響についてはほとんど解明されていない。FeMV は腎臓に持続感染すると考えられているが、宿主の遺伝的素因や食餌を含めた生活環境が病態とどのように関連しているかは不明である。そのため、腎障害マーカーの測定と FeMV 感染の検出を同時に行い、腎疾患との関わりを調べるのが急務の課題である。また FeMV の基本的な生物学的性状を解明するために、FeMV に高感受性の細胞の発見あるいは樹立が必要である。さらに、広範囲な疫学的調査を行うために、開業獣医師が病院で検査できる感度と特異性の高い簡便な抗体検査系の開発が必要である。FeMV は、ネコにおいて最も重要な疾患の一つである慢性腎疾患との関連が示唆されている。このため、本ウイルスは特に獣医学領域で注目されており、今後の研究の進展が期待される。

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。

引用文献

- 1) Woo PC, Lau SK, Wong BH, Fan RY, Wong AY, Zhang AJ, Wu Y, Choi GK, Li KS, Hui J, Wang M, Zheng BJ, Chan KH, Yuen KY. Feline morbillivirus, a previously undescribed paramyxovirus associated with tubulointerstitial nephritis in domestic cats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109, 5435-5440, 2012.
- 2) de Vries RD, Duprex WP, de Swart RL. Morbillivirus infections: an introduction. *Viruses*, 12, 699-706, 2015.
- 3) Bartges, J. W. Chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 42, 669-692, 2012.
- 4) Bose S, Jardtzyk TS, Lamb RA. Timing is everything: Fine-tuned molecular machines orchestrate paramyxovirus entry. *Virology*. 479-480:518-31. 2015.
- 5) Koide R, Sakaguchi S, Miyazawa T. Basic biological characterization of feline morbillivirus. *J Vet Med Sci*, 77, 565-569, 2015.
- 6) Furuya T, Sassa Y, Omatsu T, Nagai M, Fukushima R,

- Shibutani M, Yamaguchi T, Uematsu Y, Shirota K, Mizutani T. Existence of feline morbillivirus infection in Japanese cat populations. *Arch Virol*, 159, 371-373, 2014.
- 7) Sakaguchi S, Nakagawa S, Yoshikawa R, Kuwahara C, Hagiwara H, Asai K, Kawakami K, Yamamoto Y, Ogawa M, Miyazawa T. Genetic diversity of feline morbilliviruses isolated in Japan. *J Gen Virol*, 95, 1464-1468, 2014.
 - 8) Park ES, Suzuki M, Kimura M, Maruyama K, Mizutani H, Saito R, Kubota N, Furuya T, Mizutani T, Imaoka K, Morikawa S. Identification of a natural recombination in the F and H genes of feline morbillivirus. *Virology*. 468-470:524-31, 2014.
 - 9) Marcacci M, De Luca E, Zaccaria G, Di Tommaso M, Mangone I, Aste G, Savini G, Boari A, Lorusso A. Genome characterization of feline morbillivirus from Italy. *J Virol Methods*. 234:160-163, 2016.
 - 10) Lorusso A, Di Tommaso M, Di Felice E, Zaccaria G, Luciani A, Marcacci M, Aste G, Boari A, Savini G. *Vet Ital*. First report of feline morbillivirus in Europe. 51:235-237, 2015.
 - 11) Sieg M, Heenemann K, Rückner A, Burgener I, Oechtering G, Vahlenkamp TW. : Discovery of new feline paramyxoviruses in domestic cats with chronic kidney disease. *Virus Genes*, 51, 294-297, 2015.
 - 12) Sharp CR, Nambulli S, Acciardo AS, Rennick LJ, Drexler JF, Rima BK, Williams T, Duprex WP. : Chronic Infection of Domestic Cats with Feline Morbillivirus, United States. *Emerg Infect Dis*, 22, 760-762, 2016.
 - 13) Darold GM, Alfieri AA, Muraro LS, Amude AM, Zanatta R, Yamauchi KC, Alfieri AF, Lunardi M. First report of feline morbillivirus in South America. *Arch Virol*. 2016 Nov 2. [Epub ahead of print]
 - 14) Sakaguchi S, Koide R, Miyazawa T. In vitro host range of feline morbillivirus. *J Vet Med Sci*. 77:1485-1487, 2015.
 - 15) Park ES, Suzuki M, Kimura M, Mizutani H, Saito R, Kubota N, Hasuike Y, Okajima J, Kasai H, Sato Y, Nakajima N, Maruyama K, Imaoka K, Morikawa S. Epidemiological and pathological study of feline morbillivirus infection in domestic cats in Japan. *BMC Vet Res*. 11;12:228, 2016.
 - 16) Sugisawa R, Hiramoto E, Matsuoka S, Iwai S, Takai R, Yamazaki T, Mori N, Okada Y, Takeda N, Yamamura KI, Arai T, Arai S, Miyazaki T. Impact of feline AIM on the susceptibility of cats to renal disease. *Sci Rep*. 6:35251, 2016.
 - 17) Furuya T, Wachi A, Sassa Y, Omatsu T, Nagai M, Fukushima R, Shibutani M, Yamaguchi T, Uematsu Y, Shirota K, Mizutani T. Quantitative PCR detection of feline morbillivirus in cat urine samples. *J Vet Med Sci*. 77:1701-1703, 2016.
 - 18) Koide R, Sakaguchi S, Ogawa M, Miyazawa T. Rapid detection of feline morbillivirus by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *J Vet Med Sci*. 78:105-108, 2016.
 - 19) Tong S, Chern SW, Li Y, Pallansch MA, Anderson LJ. Sensitive and broadly reactive reverse transcription-PCR assays to detect novel paramyxoviruses. *J Clin Microbiol*. 46:2652-2658, 2008.

Discovery and current research status of feline morbillivirus

Tetsuya FURUYA¹⁾, Shigeru MORIKAWA²⁾, Takayuki MIYAZAWA³⁾

1) Laboratory of Veterinary Microbiology, Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology, Tokyo 183-8509, Japan

2) Department of Veterinary Science, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, 162-8640, Japan.

3) Laboratory of Virus-Host Coevolution, Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

Feline morbillivirus (FeMV) is an emerging virus that was first discovered in Hong Kong in 2012. FeMV is epidemiologically associated with kidney and other lower urinary tract diseases in cats. Phylogenetic analysis of its genome sequence indicates that FeMV is the most closely related to the members of genus *morbillivirus*, although FeMV is relatively distant in the phylogenetic analysis, and its target tissues and pathogenicity are different from the other members of the genus. The origin and routes of dissemination of FeMV are not clear since genetic types are not always correlated to the geographical distribution of the isolates. Since the discovery of the virus, several reports showed the epidemiological association of FeMV infection with kidney and lower urinary tract diseases in cats. However, the pathogenicity of FeMV is not clear yet due to paucity of the isolated virus strains and chronic nature of the subjected diseases. Diagnosis of FeMV infection has been performed using both nucleic acid and serological methods. However, there are no standard diagnostic methods to detect antibodies against FeMV, which will be useful to study epidemiology and pathogenicity of FeMV. Besides FeMV is an interesting subject as an additional member to the morbilliviruses possessing unusual characteristics comparing to the other morbilliviruses, further studies of FeMV is important in the veterinary field since it may lead to new therapies or prevention of chronic kidney diseases of cats.