

## 学 術

## アルボウイルス感染症

芝原 友幸<sup>1-3)</sup>

- 1) (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構 本部 管理本部 九州沖縄管理部 鹿児島調整役
- 2) (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 越境性家畜感染症研究領域 疫学・昆虫媒介感染症グループ グループ長補佐
- 3) 大阪公立大学大学院 獣医学研究科 客員教授

## はじめに

アルボウイルスとは蚊、ヌカカ、マダニ及びサシチョウバエ等の吸血性節足動物の体内で増殖するとともに、それらの吸血行動により媒介され、脊椎動物に感染するウイルスの総称である。アルボウイルス (arbovirus) は節足動物が媒介するウイルスという「arthropod-borne virus (節足動物媒介ウイルス)」を短縮し造られた呼称である。これは感染様式に基づくウイルスの分類の中で、略称が定着している唯一の呼び方である<sup>1)</sup>。このためアルボウイルスは単一のウイルスではなく、様々な科や属に分類されるウイルスにより構成されている。このうち少なくとも100種類以上のアルボウイルスがヒトと動物に疾患を引き起こす<sup>2)</sup>。更に、近年の塩基配列解析技術の進歩により、新しいアルボウイルスが次々と発見されている<sup>3,4)</sup>。各ウイルスと媒介節足動物の組み合わせは、節足動物のウイルスに対する感受性や分布、生態に依存する。また同じ属の節足動物であっても、種によってウイルスの媒介能が異なることが多い<sup>5)</sup>。

本稿では、ヒトと動物のアルボウイルス感染症に関する知見を俯瞰し、日本で問題となる牛のアルボウイルス感染症の現状を概説する。

## ヒトのアルボウイルス感染症

ヒトではデング熱、黄熱、チクングニア熱、日本脳炎及びジカウイルス感染症等の節足動物が媒介す

るウイルス性疾患が、熱帯・亜熱帯地域を中心に公衆衛生の大きな問題となっている<sup>2)</sup>。特にデング熱は年間3億9千万人が感染し、そのうち9,600万人が発症していると推定されている<sup>6)</sup>。重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は2011年に報告されたフェヌイウイルス科バンダウイルス属に分類される新しいウイルスによる新興感染症である<sup>7)</sup>。日本ではSFTS感染者数が増え続け、2022年には116例 (死亡12例、生存104例) が確認されている (国立感染症研究所ホームページ)。

デング熱、黄熱、チクングニア熱、日本脳炎及びジカウイルス感染症は蚊を媒介してヒトに伝播する<sup>1)</sup>。また、ジカウイルスは性行為を介しても感染する。SFTSはマダニを介して感染する<sup>7)</sup>。アルボウイルス感染症には人獣共通感染症である疾患も多く、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法) 並びに家畜伝染病予防法に従った対応が必要になる (表1)。

## 流行地域の拡大

特定の地域に局在していたアルボウイルス感染症が、現在では世界のより広い地域で確認されてきている。その原因として次の2つが考えられている<sup>8)</sup>。1) グローバル化によるヒトと動物の移動。2) 温暖化による、媒介節足動物 (蚊、ヌカカ、マダニ及びサシチョウバエ等) の生息域拡大。しかし、これら2つを抑制または制御することは、現実的には非



されている(表1)。その他のアルボウイルスとして、ピートンウイルス<sup>15)</sup>、サシュペリウイルス<sup>16)</sup>、シャモンダウイルス<sup>16)</sup>、ディアギュラウイルス<sup>16)</sup>等の侵入、蔓延に注意する必要がある。これらは監視伝染病の原因ウイルスではないものの、類似した症状を引き起こすことが示唆されている。更に近年、疾病との関連が不明なアルボウイルスが牛や媒介節足動物から相次いで分離・同定されている<sup>3,4,17)</sup>。

## 牛のアルボウイルス検査

牛のアルボウイルスの検査に関する基本的な手技や材料の取り扱い、検査結果の解釈等については「牛のアルボウイルス検査マニュアル」(2018年6月14日版)(農研機構 動物衛生研究部門)が広く利用されている。また、監視伝染病に指定されている疾病の特徴や検査の内容が病性鑑定マニュアル(農林水産省消費・安全局監修, 全国家畜衛生職員会発行)に記載されており、診断基準が示されている。そのため、これらのマニュアルに基づいて検査を実施することが望ましい。

おとり牛の血液材料を用いた抗体検査(中和試験)と抗原検査では、流行性出血病ウイルス(EHDV)群、ブルータングウイルス(BTV)群、パリアムウイルス群(チュウザンウイルス, ディアギュラウイルス等)と旧シンプ血清群(アカバネウイルス, アイノウイルス等)のウイルスを群特異的に検出できるマルチプレックスRT-PCRを用いる。マルチプレックスRT-PCRで陽性となった場合、血清型特異的RT-PCRやウイルス分離を試みる。遺伝子が検出された場合には、農研機構 動物衛生研究部門でウイルスの同定を行っている。

## 疫学情報と予防

アルボウイルスサーベイランスには次の3つの目的がある。1) アルボウイルスの侵入の早期察知, 2) アルボウイルスの分布状況の把握, 3) アルボウイルス感染症の発生の早期察知。日本に侵入する各種ウイルスは、株により病原性や病型に違いがある<sup>5)</sup>。そのため、疾病の発生状況を早期に察知し、

情報を共有することは非常に重要である。サーベイランスの結果をもとに、効果的な注意喚起やワクチン接種等の対策を実施できる。また、家畜保健衛生所等における病性鑑定診断と対策が迅速かつ容易になる。

## 牛のアルボウイルスサーベイランス

日本では監視伝染病のサーベイランスの一環として、おとり牛を用いたアカバネ病、アイノウイルス感染症、チュウザン病、ブルータング、イバラキ病及び牛流行熱の抗体調査が長年にわたり実施され、その情報が適時更新されている

(<https://www.naro.go.jp/laboratory/niah/arbo/index.html> 農研機構 動物衛生研究部門 最終更新年月日: 2023年1月31日)。なお、長年の侵入状況と各疾病の病態を踏まえ、農林水産省によるサーベイランスが適時見直されている。現時点ではアカバネ病の抗体調査は従来どおり全国で実施されている。アイノウイルス感染症とチュウザン病は、疾病の発生と抗体陽転が九州・沖縄から近畿地方に限られていたため、この両疾病の抗体調査は西日本のみで実施されている。また2008年からブルータング、2021年からイバラキ病と牛流行熱の抗体調査は中止されている。

アカバネ病、アイノウイルス感染症及びチュウザン病は、感染から異常産を呈するまでの期間が長い。ため、血清サーベイランスにより、ウイルスの侵入を早期に察知することが効果的である。

現在のアルボウイルスの侵入状況等の特徴を以下に記す。

アカバネウイルスの日本への侵入(抗体陽転又は疾病の発生)頻度が高い。2022年(令和4年)は北海道、熊本及び沖縄で陽転が確認されている。アカバネ病の胎子感染型(異常産: 流産, 早産死産, 先天異常子の分娩)は、北海道から沖縄で発生が確認されている。生後感染型は、中国・四国と九州を中心に兵庫や福井でも発生している。

アイノウイルスの日本への侵入頻度はやや高い。侵入地域は、九州・沖縄と西日本に局限しており、九州北部と山口で陽転回数が多い。2022年(令和4年)は、山口で陽転が確認されている。アイノウイ

ルスによる異常産の病態は、アカバネウイルスによる異常産に類似するが、先天異常子牛では小脳形成不全が認められる。

チュウザンウイルスの国内への侵入頻度はやや高く、侵入地域は、九州・沖縄を中心に西日本の一部に限局している。チュウザンウイルスはディアギュラウイルスと血清学的に交差性があり、抗体陽転は両ウイルスに対するものが混在している可能性がある。注意が必要である<sup>5)</sup>。チュウザン病は水無脳症、小脳形成不全を伴う子牛の先天異常を主徴とし、体形異常は認めず、流産は少ない<sup>5)</sup>。

イバラキウイルスの侵入頻度はやや高いが、疾病の発生頻度は非常に低い。EHDV血清型2 (EHDV-2) に分類されるイバラキウイルスは、EHDV-7と血清学的交差性があり、抗体の陽転はEHDV-7に対するものが含まれている可能性がある。中和ウイルス試験では、血清型を区別することが困難な場合もある。日本ではこれまでEHDV-1, -2, -5, -6, -7及び-10が確認されている<sup>5)</sup>。2022年(令和4年)は、大分、熊本及び佐賀で陽転が確認されている。イバラキ病では、食道、咽喉頭、舌における横紋筋の変性、壊死により嚥下障害、泡沫性流涎がみられる。

牛流行熱ウイルスの侵入頻度は中等度であるが、陽転頻度は極めて低い。2020年(令和2年)は、佐賀、宮崎及び鹿児島で陽転が確認されているが、発症牛は報告されていない。牛流行熱では関節滑膜、心外膜、胸腔及び腹腔に漿液線維素性の多発性漿膜炎がみられる。

ピートンウイルス<sup>15)</sup>とシャモンダウイルス<sup>16)</sup>の関与が疑われる関節彎曲症を呈した先天異常子牛では、骨格筋で脂肪置換が高頻度でみられる点、また、水無脳症がほとんどみられない一方、小脳形成不全がしばしばみられる点等が特徴的である<sup>5)</sup>。サシュペリウイルス<sup>16)</sup>の関与が疑われる症例は少数であるが、類似病変が確認されている。アカバネ病やアイノウイルス感染症の発生頭数と比較すると、これら3つのウイルスが関与した疾病は非常に少ないことから、これまで日本に侵入した株の病原性はそれほど強くないと考えられている<sup>5)</sup>。

ブルータンクの発生は散発的であるが2019年～2021年には連続して発生が確認されている<sup>5)</sup>。食道、

咽喉頭、舌及びその他骨格筋における横紋筋の変性、壊死がみられる。臨床的には病名の由来になった舌のチアノーゼ、腫脹がみられる。異常産子牛では水頭無脳症がみられる。近年BTVの新しい血清型が相次いで報告され、現在血清型36まで提唱されている<sup>18)</sup>。

## 沖縄県八重山諸島における多様なアルボウイルス

2014年～2019年まで八重山諸島で実施された調査で、下記のような多様なウイルスが分離されている<sup>19)</sup>。オルソブニヤウイルス(ピートンウイルス)、*Culicoides*属ヌカカ媒介性オルビウイルス(BTV-12及び-16, EHDV-5, -6及び-7, ディアギュラウイルス及びブニツククリークウイルス)及び蚊媒介性オルビウイルス(Yunnan orbivirus, Guangxi orbivirus及びヨナグニオルビウイルス)。この調査から、これまで知られていたよりも多種多様なアルボウイルスが日本に侵入していることが明らかになっている。また、その一部は新しい種であることが示唆されている<sup>3)</sup>。

## 次世代シーケンス解析と新しいアルボウイルス

次世代シーケンス解析とウイルスゲノムの末端配列を解析する手法の改良により、1980年代に分離された未同定ウイルスのゲノムの全塩基配列が決定されている。この未同定ウイルスは、オルソブニヤウイルス属の新たなウイルス種であることが明らかになり、30年以上の時を経てTaniyama virusと命名された<sup>17)</sup>。この名称は、感染したヌカカが採取された地域、鹿児島市“谷山”に由来している。今後、過去に分離されたものを含めて多くの未同定のウイルスの全ゲノム解析により新規のアルボウイルスとして確認される例が多くなることが予測される。

## ヌカカとDNAバーコーディング

国内に分布する11種類のヌカカを用いたアカバネウイルスの経口摂取試験の結果、6種類(ウシヌカカ、シガヌカカ、ホシヌカカ、ムナジロヌカカ、キタオカヌカカ及び*Culicoides asiana*)がアカバネウ

表2 日本国内の牛のアルボウイルス感染症に対するワクチンと含有するウイルス名

製品名	製造販売業者名	種別	用法	ウイルス名						
				アカバネ ウイルス	カスバウ イルス	アイノウ イルス	ビートン ウイルス	イバラキ ウイルス	牛流行熱 ウイルス	
アカバネ病生ワクチン「日生研」	日生研株式会社	生・単味	皮下注射・1回	○						
アカバネ病生ワクチン	株式会社 微生物化学研究所	生・単味	皮下注射・1回	○						
牛異常産ACA混合不活化ワクチン「KMB」N	明治アニマルヘルス株式会社	不活化・混合	筋肉内注射・2回	○	○	○				
日生研牛異常産3種混合不活化ワクチン	日生研株式会社	不活化・混合	筋肉内注射・2回	○	○	○				
「京都微研」牛異常産4種混合不活化ワクチン	株式会社 微生物化学研究所	不活化・混合	筋肉内注射・2回	○	○	○	○			
イバラキ病ワクチン-KB	株式会社 微生物化学研究所	生・単味	皮下注射・1回					○		
牛流行熱ワクチンK-KB	株式会社 微生物化学研究所	不活化・単味	筋肉内注射・2回						○	
「京都微研」牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン	株式会社 微生物化学研究所	不活化・混合	筋肉内注射・2回					○		○

2023年4月30日現在

参照：動物用ワクチン等保管協議会 動物用ワクチン利用の手引き（牛用ワクチン編）（第2版）令和4年3月

イルスに感受性を持ち、ウイルスの媒介によって牛の異常産や脳脊髄炎の流行を引き起こすことが強く示唆されている<sup>20)</sup>。

上記を含む多種多様なヌカカが、日本各地に分布するとともに、その一部は国外から気流に乗って飛来すると考えられている。しかし、これらのヌカカは、名前の由来の通り「糠粒」のように小さく（体長1～3mm）、その形態により正確に種を判別するのは非常に煩雑で難しい。この問題を解決する手法として、DNAバーコーディングが注目を浴びている。DNAバーコーディングは、データベースにある既知種のDNA配列と照合することで、生物の種を同定する手法である。現在、アルボウイルスの伝播に関与するヌカカ類のDNAバーコーディング技術を確立し、バーコード領域のライブラリーの充実が継続的に図られている。この技術によりヌカカの種をより正確かつ簡便に特定することができる。また、吸血個体の腹部から抽出したDNAを用いて、吸血源となる動物種の遺伝子を検出することで、吸血嗜好性の解明や病原体媒介リスクの評価にも利用できる。

### 予防対策とワクチン

牛のアルボウイルス感染症の予防対策は次の3つがある。1) 媒介節足動物の排除 2) 媒介節足動物による刺咬の予防 3) ワクチン接種。しかし、1-a) 媒介節足動物の発生場所が多様で広範囲にわたること。1-b) アルボウイルスを保持した媒介節足動物が、国外から侵入していること。1-c) 更に、アルボウイルスが野生動物を含む複数種の動物で増殖するため、環境中のアルボウイルスを排除することは困難を極める。2) 更に、媒介節足動物対策と

しての忌避剤や殺虫剤の効果は限定的である。そのため現実的には、3) 牛のアルボウイルス感染症に対するワクチン接種に頼らざるを得ない状況である。

近年、牛のアルボウイルス感染症の大規模な発生はみられないが、各種ウイルスの周期的な侵入、蔓延が確認されているため、ワクチンによる継続的な予防が不可欠である。2023年4月現在、日本では8つの異なるワクチンが販売されている（表2）。アルボウイルス感染症の発生状況は地域により異なるため、単味ワクチンと混合ワクチンが地域により使い分けられている。

### 越境性家畜感染症

牛のアルボウイルス感染症は越境性家畜感染症であるとともに、ブルータング、流行性出血病等は国際獣疫事務局（OIE）リスト疾病になっている（表1）。そのため疾病防除には、東アジアにおける研究ネットワークの構築が重要となる。牛のアルボウイルス感染症に関して東アジアでは農研機構 動物衛生研究部門、沖縄県家畜衛生試験場、台湾・家畜衛生試験所（AHRI）、韓国・Animal and Plant Quarantine Agency（APQA）及び中国・雲南省畜牧獣医科学院 熱帯亜熱帯動物病毒重点实验室が精力的に研究を進めているため、これらの機関とのより緊密な情報交換と研究協力体制を構築する必要がある。

アルボウイルスの侵入門戸と考えられる南日本に設置されている農研機構 動物衛生研究部門 鹿児島研究拠点は、牛のアルボウイルスとその媒介節足動物に関する研究で地理的なアドバンテージがある。更に、この拠点は80年以上の歴史を持ち、世界有数のアルボウイルスの研究拠点の一つであり、拠点内

には、これまで分離・収集した多くのアルボウイルス株が保管されている。それらのなかにはヨナグニオルビウイルス<sup>3)</sup>及びTaniyama virus<sup>17)</sup>等の新種のウイルスも含まれている。また、現在実施しているヌカカのDNAバーコーディング情報の蓄積は、メタバーコーディングの様な網羅的解析手法の開発に繋がり、ヌカカの生態解明への活用が期待されている。将来的にはこうして得られたデータをもとに、温暖化や環境変化がもたらす、アルボウイルスの伝播リスクへの影響を評価できる可能性がある。

今回紹介したヒトと動物、特に牛のアルボウイルス感染症は、検出、診断技術の向上に伴い、近年国内外でアルボウイルスの分離、報告が増加しているものの、新しいウイルスに関する認知度は低く、その病原性、病理発生機序及び病態等不明な点が多い。しかしながら、生産性の低下に大きく関与する可能性があることから、今後注視していく必要がある。

稿を終えるにあたり、ご助言をいただきました農研機構 動物衛生研究部門 越境性家畜感染症研究領域 國保健浩領域長、梁瀬 徹上級研究員、小西美佐子上級研究員、大倉正稔上級研究員、室田勝功主任研究員に深謝する。

## 引用文献

- 1) 大場靖子, 澤 洋文, 松野啓太: 節足動物媒介性ウイルス (アルボウイルス), ウイルス, 70, 3-14 (2020)
- 2) Lin MH, Li D, Tang B, Li L, Suhrbier A, Harrich D: Defective interfering particles with broad-acting antiviral activity for dengue, Zika, yellow fever, respiratory syncytial and SARS-CoV-2 virus Infection, Microbiol Spectr, 10, e0394922 (2022)
- 3) Murota K, Suda Y, Shirafuji H, Ishii K, Katagiri Y, Suzuki M, Kobayashi D, Isawa H, Tanaka S, Yanase T: Identification and characterization of a novel orbivirus, Yonaguni orbivirus, isolated from cattle on the westernmost island of Japan, Arch Virol, 165, 2903-2908 (2020)
- 4) Suda Y, Murota K, Shirafuji H, Yanase T: Genomic analysis of putative novel serotypes of Tibet orbivirus isolated in Japan, Arch Virol, 166, 1151-1156 (2021)
- 5) 梁瀬 徹: 牛のアルボウイルス感染症の国内での発生動向, 家畜診療, 70, 201-210 (2023)
- 6) Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O, Myers MF, George DB, Jaenisch T, Wint GR, Simmons CP, Scott TW, Farrar JJ, Hay SI: The global distribution and burden of dengue, Nature, 496, 504-507 (2013)
- 7) Chen L, Chen T, Li R, Xu Y, Xiong Y: Recent advances in the study of the immune escape mechanism of SFTSV and its therapeutic agents, Viruses, 15, 940 (2023)
- 8) Ryan SJ, Carlson CJ, Mordecai EA, Johnson LR: Global expansion and redistribution of *Aedes*-borne virus transmission risk with climate change, PLoS Negl Trop Dis, 13, e0007213 (2019)
- 9) Wikel SK: Ticks and tick-borne infections: Complex ecology, agents, and host interactions, Vet Sci, 5, 60 (2018)
- 10) Oberin M, Hillman A, Ward MP, Holley C, Firestone S, Cowled B: The potential role of wild suids in African swine fever spread in Asia and the Pacific region, Viruses, 15, 61 (2022)
- 11) Park SL, Huang YS, Vanlandingham DL: Re-examining the importance of pigs in the transmission of Japanese encephalitis virus, Pathogens, 11, 575 (2022)
- 12) Imoto J, Ishikawa T, Yamanaka A, Konishi M, Murakami K, Shibahara T, Kubo M, Lim CK, Hamano M, Takasaki T, Kurane I, Udagawa H, Mukuta Y, Konishi E: Needle-free jet injection of small doses of Japanese encephalitis DNA and inactivated vaccine mixture induces neutralizing antibodies in miniature pigs and protects against fetal death and mummification in pregnant sows, Vaccine, 28, 7373-7380 (2010)
- 13) Shirafuji H, Kanehira K, Kamio T, Kubo M, Shibahara T, Konishi M, Murakami K, Nakamura Y, Yamanaka T, Kondo T, Matsumura T, Muranaka M, Katayama Y: Antibody responses induced by experimental West Nile virus infection with or without previous immunization with inactivated Japanese encephalitis vaccine in horses, J Vet Med Sci, 71, 969-974 (2009)
- 14) Hirota J, Shimizu S, Shibahara T: Application of West Nile virus diagnostic techniques, Expert Rev Anti Infect Ther, 11, 793-803 (2013)
- 15) Matsumori Y, Aizawa M, Sakai Y, Inoue D, Kodani M, Tsuha O, Beppu A, Hirashima Y, Kono R, Ohtani A, Yanase T, Shirafuji H, Kato T, Tanaka S, Yamakawa M: Congenital abnormalities in calves associated with Peaton virus infection in Japan, J Vet Diagn Invest, 30, 855-861 (2018)
- 16) Yanase T, Kato T, Aizawa M, Shuto Y, Shirafuji H, Yamakawa M, Tsuda T: Genetic reassortment between Sathuperi and Shamonda viruses of the genus *Orthobunyavirus* in nature: implications for their genetic relationship to Schmallenberg virus, Arch Virol, 157, 1611-1616 (2012)
- 17) Yanase T, Murota K, Suda Y: Whole-genome sequence analysis of a novel orthobunyavirus isolated in Japan in the 1980s, Arch Virol, 168, 67 (2023)
- 18) Ries C, Vöggtlin A, Hüßy D, Jandt T, Gobet H, Hilbe M, Burgener C, Schweizer L, Häfliger-Speiser S, Beer M, Hoffmann B: Putative novel atypical BTM serotype '36' identified in small ruminants in Switzerland, Viruses, 13, 721 (2021)
- 19) Murota K, Ishii K, Mekaru Y, Araki M, Suda Y, Shirafuji H,

Kobayashi D, Isawa H, Yanase T: Isolation of *Culicoides*- and mosquito-borne orbiviruses in the southwestern islands of Japan between 2014 and 2019, Vector Borne Zoonotic Dis, 21, 796-808 (2021)

- 20) Yanase T, Kato T, Hayama Y, Shirafuji H, Yamakawa M, Tanaka S: Oral susceptibility of Japanese *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae) species to Akabane virus, J Med Entomol, 56, 533-539 (2019)

### プロフィール

芝原友幸 農研機構 動物衛生研究部門 鹿児島研究拠点  
鹿児島調整役（拠点長）

#### 【学歴】

1994年3月 北里大学 獣医畜産学部 獣医学科卒業

2004年6月 北海道大学 博士（獣医学）

#### 【職歴】

1994年4月 農林水産省 家畜衛生試験場 本場

1998年10月 農林水産省 家畜衛生試験場 北海道支所

2005年10月 農研機構 動物衛生研究所 本所

2022年4月－現在 農研機構 本部 管理本部 九州沖縄管理部 鹿児島調整役（拠点長）

2022年4月－現在 農研機構 動物衛生研究部門 越境性家畜感染症研究領域 疫学・昆虫媒介感染症グループ グループ長補佐

#### 【教育活動】

2017年4月－2018年3月 大阪府立大学 客員准教授

2018年4月－2022年3月 大阪府立大学 客員教授

2022年4月－現在 大阪公立大学 客員教授

#### 【国際活動】

2022年4月－現在 World Organisation for Animal Health (WOAH, formerly OIE) Laboratory National Focal Point Veterinary Laboratory

2022年4月－現在 WOAH Collaborating Centers 事務局

#### 【学会活動】

2014年3月－現在 日本獣医病理学専門家協会 理事

2007年5月－現在 日本豚病研究会 編集委員長