

動物のウイルス感染症と新たな抗ウイルス薬の標的

動物衛生研究所 坂本研一

1. 家畜のウイルス性感染症と抗ウイルス剤

抗ウイルス剤の経済動物への応用を考えた場合、ワクチンと比較して以下のような欠点が挙げられる。1)効力がワクチンほど明瞭に現れない。2)連続投与しなければ効力を維持できない。3)長期間投与により耐性ウイルスが出現する。4)副作用がある。5)体重の重い家畜への連続投与は経済的に大きな負担となる。6)その家畜を食料に供する場合には、抗ウイルス剤の人への安全性を考慮しなければならないため、利用のための承認を得るまでに多くの時間と経費がかかる。このため、抗ウイルス剤の家畜のウイルス性感染症への応用は、現状では難しいように思われる。

しかしながら、殺処分が基本となる口蹄疫に限定した場合には、上記欠点の多くを除外することができる。日本のような口蹄疫ワクチン非接種清浄国(通常的口蹄疫フリーの国)で口蹄疫が発生した場合には、過去に抗ウイルス剤を使用していないため、その耐性ウイルスは存在していない。通常、フリーの国では感染家畜や感染の可能性のある家畜は速やか殺処分されることから、抗ウイルス剤の投与は殺処分までの1週間程度の短期間であり、耐性ウイルスが出現するリスクはきわめて低い。さらに、これら家畜を食用に供さないことから、人への安全性を考慮する必要はない。薬剤が多少高価であっても、経済的に大きな被害となる口蹄疫の感染拡大を防止できることから、相対的に経済的な負担を軽減できる。

2. 口蹄疫発生時における抗ウイルス剤の有用性と利用法

口蹄疫ウイルスの排泄量が牛の約1000倍といわれる豚で口蹄疫が発生した場合、大規模な流行となることが多い。このため口蹄疫の防疫においては豚への感染を防ぐことが、重要なポイントの一つとなる。2010年の宮崎での口蹄疫発生時において5月上旬に豚で口蹄疫の発生が相次いでから、発生件数と殺処分頭数が急激に増加した。これにより殺処分頭数は急増して、埋却地の迅速な確保が困難となり、感染家畜を迅速に殺処分できず、感染した家畜から口蹄疫ウイルスを環境中に大量に放出されるに至った。このようなときにウイルスの排泄量の多い豚に、即効性のある抗ウイルス剤を投与することは感染初期の豚ではウイルスの増殖は著しく抑制され、さらに十分な血中濃度を維持できている豚ではウイルスの排泄が阻止され、きわめて高い効果が期待でき、その地域における環境中の口蹄疫ウイルス濃度も下がり、豚のみならず口蹄疫ウイルスに感受性の高い牛への感染も間接的に阻止できる。このことは、口蹄疫の移動制限地域を縮小につながり、結果的に殺処分される家畜頭数が低減される。

3. 口蹄疫ウイルスに対する増殖阻害剤

抗 HIV 薬である非核酸系逆転写酵素阻害剤エファビレンツ(EFV)ならびに RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを直接阻害すると考えられるピラジンカルボキサミド誘導体(T-705,T-1105,T-1106)に口蹄疫ウイルス(FMDV)に対して増殖を阻害する作用があることをインビトロの実験で見出した(表

1)。さらに、その中で最も強い増殖阻害作用の認められたピラジンカルボキサミド誘導体 T-1105 について、豚を用いた効力試験を実施して、50-200mg/kg の濃度で口蹄疫ウイルスの増殖及び排泄を著しく抑制できることを明らかにした。

表1. ポリメラーゼ阻害剤による抗口蹄疫ウイルス活性

化合物のグループ名称	阻害割合	50%阻止濃度 (µg/ml)
抗HIV薬 (非核糖殻型逆転写酵素阻害剤) エファビレンツ	20	40
ピラジンカルボキサミド誘導体 (高山化学工業株式会社開発) (Pyrazincarbocarbamide derivatives)		
T-705	14	
T-1105	1.6	
T-1106	17	

Virus: FMDV O/JPN/2000 Cells: IBRS-2
* : フラック減少

表2. 豚における抗ウイルスT-1105の効果

投与の有無	豚番号	ウイルス接種後日数											
		0	1	2	3	4	5	6	7	8			
T-1105 投与群	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
非投与群 対照	5	-	-	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	6	-	-	-	+	+	++	++	++	++	++	++	++

接種ウイルス: 106TCID50 O/JPN/2000
+ : 水疱形成 ++ : 水疱破裂
+++ : 進行・孤立困難

4. 口蹄疫に有効な抗ウイルス剤 T-1105 の国内備蓄

豚において口蹄疫に抗ウイルス作用の認められる T-1105 は、現時点では、口蹄疫の防疫資材として「口蹄疫に関する特定家畜伝染病防疫指針(平成23年10月農林水産大臣公表)」において「豚に感染した場合に排出されるウイルス量を軽減する抗ウイルス資材についても、必要十分な量を備蓄する。」とされ、さらに「抗ウイルス資材が豚にのみ効果があることを踏まえ、豚の大規模飼養農場で口蹄疫が発生し、当該農場における迅速なと殺の実施が困難な場合には、動物衛生課と都道府県畜産主務課が協議し、当該農場の飼養豚に、抗ウイルス資材を投与する。この場合、農林水産省は、と殺が完了するまで投与できる量の抗ウイルス資材を確保する。また、耐性ウイルスの出現を防止するため、長期の連続使用は避ける。」記述されている。このことを受け、現在、1万頭分程度の抗ウイルス資材 T-1105 が動物検疫所で緊急事態に備え、備蓄されている。

5. 動物ウイルス感染症に対する新たな抗ウイルス薬の標的

口蹄疫においては、豚において有効な抗ウイルス剤 T-1105 を見いだすことに成功したが、海外からは、牛での有効性を示す抗ウイルス剤や感染すると死亡する希少価値の高い偶蹄類の幼獣に対して有効性を示す抗ウイルス剤の開発が要望されている。

その他、口蹄疫と同様に、有効なワクチンは開発されてはいるが、ワクチンでは十分な即効性が認められない場合の補足的な手法として抗ウイルス剤が求められる豚コレラ(ペスチウイルス:RNA ウイルス)や2011年に撲滅宣言された牛疫(モルビリウイルス:RNA)などの感染症がある。

その他に、抗ウイルス薬の動物への応用が以下のような事例で考えられる。

- 1) イヌやネコなどのコンパニオンアニマル(ヒトのウイルス性感染症に対するのと同様に種々の感染症があり、耐性ウイルス出現する可能性があり、注意が必要となる。)
- 2) ワクチンでは十分な効果が期待できない競走馬への流産を防止するための短期間投与(馬鼻肺炎ウイルス:ヘルペスウイルス)
- 3) ワクチンが開発されていない場合の防遏(アフリカ豚コレラウイルス:大型DNAウイルス)
- 4) 動物園動物や遺伝子資源として貴重な野生動物

略歴

生年月日 昭和 32 年 4 月 13日 メールアドレス skenichi@affrc.go.jp

学 歴

昭和55年 4月 麻布獣医科大学 入学
昭和58年 3月 麻布獣医科大学 卒業
昭和58年 4月 麻布大学修士課程 入学
昭和60年 3月 麻布大学修士課程 終了

職 歴

昭和60年 4月 農林水産省入省 家畜衛生試験場 勤務
昭和60年 10月 家畜衛生試験場 研究第3部病理第3研究室（腫瘍病理） 研究員
昭和62年 4月 同 研究第2部ウイルス第1研究室 研究員
平成元年 10月 同 海外病研究部免疫研究室 研究員
平成3年 11月 JICA専門家 タイ国派遣 1ヵ年（口蹄疫の診断に関する技術協力）
平成6年 4月 家畜衛生試験場 海外病研究部診断研究室 主任研究官
平成9年 4月 同 企画連絡室企画科 主任研究官
平成10年 10月 同 海外病研究部診断研究室 室長
平成18年 4月 動物衛生研究所 国際重要伝染病研究チーム チーム長
平成22年 4月 同 海外病研究施設 研究管理監（海外病担当）
平成23年 4月 同 国際重要伝染病研究領域長

所属学会と役員歴

昭和57年 9月 日本獣医学会
平成6年 4月 同 微生物分科会シンポジウム委員（～11年3月）
平成14年 4月 同 評議委員
昭和63年 9月 ウイルス学会
平成元年 4月 抗ウイルス学会
平成6年 9月 日本豚病学会
平成12年 5月 同 会計監事（～21年5月）
平成14年 6月 国際獣疫事務局口蹄疫防疫戦略に関する科学委員会委員
平成16年 5月 国際獣疫事務局（OIE）動物疾病科学委員会 副議長
平成18年 5月 同 委員会 委員
平成21年 5月 同 委員会 事務局長
平成18年 5月 農林水産省食料・農業・農村政策審議会専門員（～20年5月）
平成22年 6月 国際獣疫事務局（OIE）コラボレーティングセンター代表
平成22年 8月 農林水産省口蹄疫対策検証委員会委員
平成25年 4月 日本獣医学会 微生物分科会理事