

## 論文の内容の要旨

獣医学専攻  
平成9年度博士課程 入学

氏名 中村 一哉  
指導教官名 高橋 英司

論文題目 Genetical and Biological Properties of Feline Parvoviruses  
(ネコパルボウイルスの遺伝学的・生物学的特性)

新たなる病原体としてのウイルスの突発的な出現は、人間や動物に対して脅威となる可能性を常に秘めており、これら新型ウイルスの変異や進化の過程を詳細に解析することは非常に重要である。これまでもいくつかの突発出現ウイルスにおいて、その起源や進化の解析が行われてきているが、未知な点が多く残されている。

1970年代後半にイヌに心筋炎や出血性腸炎を起こす、新型のパルボウイルスが出現し、世界中で多くのイヌを死に至らしめた。このウイルスは後にイヌパルボウイルス2型(CPV-2)と名づけられ、ネコに胃腸炎や白血球減少症を引き起こす猫汎白血球減少症ウイルス(FPLV)と近縁なウイルスであることが明らかとなった。現在ではCPVはFPLVと共に獣医臨床領域において、重要な病原体の一つとして認識されている。CPV-2はその出現以降も変異を繰り返し、現在では新たな抗原型のCPVであるCPV 2a型(CPV-2a)および2b型(CPV-2b)がCPV-2に替わって世界各地に分布している。さらに、以前はイヌに対してのみ感染性や病原性を示していたCPVであるが、近年CPV-2aならびにCPV-2bがネコの間分布を広げつつあるという報告があり、ネコにおけるCPV感染症が獣医臨床領域における新たな問題となり得る可能性が示唆されてきている。このようにCPVは主要な突発出現ウイルスの一つであり、ウイルスの進化様式を検索する上での有効なモデルであると考えられる。本研究は現在のネコにおけるパルボウイルスの分布状況、および

未だ不明な点の多い、CPV のネコに対する感染性や病原性を解析することを目的に行われ、論文の内容は以下の 3 章より構成される。

## 第 1 章 ネコパルボウイルス (総説)

CPV と FPLV は非常に近縁なウイルスであり、共にネコパルボウイルス (FPV) の亜種として分類されている。FPLV は今世紀初頭からネコに腸炎を起こす致死性伝染病の原因としてその存在が認められていたが、CPV は半世紀以上も遅れて突発的な出現を遂げた。また、FPLV はネコに対してのみ感染性を有し、ネコの細胞でのみ増殖する。これに対して、CPV-2 はネコの体内では増殖しないが、培養細胞レベルではイヌ、ネコ両方の細胞で増殖することができる。近年、CPV-2 に替わって、CPV-2a や CPV-2b が世界各地に分布しているが、後者 2 つのタイプの CPV はネコに感染増殖可能であることが報告されてきている。このことは、CPV がイヌに加えて、ネコへと宿主域を広げてきていることを示している。近年、これら様々なタイプのウイルスを材料に遺伝学的、分子生物学的解析が行われ、FPLV と CPV のそれぞれの抗原性や宿主域はカプシド蛋白である VP2 のアミノ酸配列上の数個のアミノ酸によって決定され得ることが報告されている。

FPLV や CPV は主に経鼻ないし経口で体内に侵入し、主要標的組織であるリンパ組織や骨髄組織に運ばれ、汎白血球減少症 (FPLV)、リンパ球減少症 (CPV) を起こす。また、ウイルスが腸陰窩細胞に感染し、粘膜上皮が破壊されることで、吸収不良による下痢が引き起こされる。子犬においては増殖期の心筋細胞がウイルスの標的となる場合があり、子犬の心筋炎が惹起される。パルボウイルス感染により引き起こされる病態の程度は個体により様々であり、致死率はネコにおける FPLV 感染で 25 - 75%、イヌにおける CPV 感染で約 10% である。一般的には、潜伏期は 4 - 7 日であり、その後発熱、食欲不振や嘔吐の症状を認めた後、2, 3 日で死亡するか、回復に向かう。子犬においては腸炎発症回復後、数週間で心筋炎を起こす場合があり、致死率は 50% 程である。

パルボウイルスは伝染性、環境抵抗性が強く、ワクチン未接種動物や移行抗体消失期動物が感染を受ける。感染源には主に 3 つが考えられ、急性期の感染動物やそれから排泄される糞便、回復後しばらくキャリアーとしてウイルスを保持している動物、そして、感染動物により汚染を受けたケージや食器や餌などである。現在、パルボウイルス感染からの防御には不活化ワクチン、生ワクチンの両方が用いられ、高い効果をあげているものと考えられる。

## 第2章 ワクチン未接種ネコ群における特徴的な FPV の分布および、 新抗原型 FPV の出現

著者はワクチン接種による影響を受けない自然な状況でのネコにおける FPV 感染状況を調査するために、ネコにワクチン接種をする習慣がほとんどないベトナムを選び、間接蛍光抗体法と中和試験による抗体保有状況の調査ならびにウイルス分離を行った。ハノイ市のイエネコは69頭中37頭(53.6%)、ベンガルヤマネコは9頭中7頭が FPV に対する抗体を保有し、ホーチミン市ではイエネコは50頭中22頭(44%)、ベンガルヤマネコは4頭中3頭が抗体を保有しており、どちらの地域においても比較的高い FPV 感染率が確認された。一般に FPV の分離は感染急性期の個体の糞便サンプルを材料に行われるが、今回試験した個体は一見健康であり、高い中和抗体価を認めたことから、糞便中へのウイルス排泄は期待されず、著者らは、末梢血単核球を分離し、そこに含まれるリンパ球からのウイルス分離を試み、成功した。新しく分離されたウイルス株の性状を生物学的、遺伝学的に解析した結果、多くの分離株が CPV-2a もしくは 2b であり、ベトナムのネコの間で分布を広げている FPV は CPV が支配的であることが明らかとなった。さらに、ヤマネコから分離された株のうち3株は従来のモノクローナル抗体と反応性に乏しい新抗原型であった。VP2 蛋白について塩基配列を解析した結果、新抗原型である3株はアミノ酸300番目にこれまでの CPV と異なる Gly→Asp の変異が共通して認められ、このアミノ酸置換がこれら3株に新しい抗原性を付与しているものと推定された。著者はこの新抗原型 CPV を CPV-2c と命名した。近年、ネコにおける CPV 感染がいくつかの地域で報告されているが、本実験により、ワクチンの影響を受けない自然状況下では、本来ネコを宿主としていた FPLV よりも最近の CPV の方がネコの間を広まりやすい可能性が示された。また今回報告した新抗原型 CPV である、CPV-2c の存在は CPV が現在もなお自然環境化で進化を続けている証拠と考えられた。

## 第3章 イヌパルボウイルス 2a 型および 2c 型のネコに対する病原性

最近野外に分布している CPV の宿主域はネコにまで広がってきている。第2章では、ワクチン未接種のネコ群では FPLV よりも CPV の方が支配的に分布し、また、新抗原型 CPV である CPV-2c の存在を明らかにした。しかし、これら CPV のネコに対する病原性については、これまでのところほとんど明らかとなっていない。第3章では、ベトナムのネコ群から分離された CPV-2a と CPV-2c それぞれをネコに実験的に接種することで、その感染性や病原性

を検討した。CPV-2a の V154 株接種群、CPV-2c の V203 株接種群および発症対照として、FPLV 感染急性期のネコから分離された FPLV No. 311 株接種群の 3 群（3 頭/群）を設定し、それぞれのウイルスを経口的に接種した。また飼育環境対照として、ウイルス未接種ネコ 1 頭をウイルス接種群と同様の条件下で飼育した。ウイルス接種後、体重、体温、血球数測定などの臨床観察を毎日行い、ウイルス感染による兆候が観察された個体については、一定の判定基準に基づくスコアを算出し、その病原性の評価に用いた。発症対照群では、ウイルス接種後に全ての個体において、発育遅延、白血球減少、下痢および糞便中へのウイルス排泄が確認され、接種後 9 日で 1 頭が死亡した。V154 株接種群では、3 頭中 1 頭において、発育遅延、白血球減少、下痢が認められたが、他 2 頭については発症を認めなかった。糞便中へのウイルス排泄は 3 頭中 2 頭で確認されたが 1 頭については感染が成立していないものと考えられた。V203 株接種群では全頭において、パルボウイルス感染による症状が確認されたが、その程度は発症対照群のものに比べ軽微であった。

一方、不活化 FPLV ワクチン接種により誘導される中和抗体の CPV-2a、2b、2c に対する反応性を検討したところ、比較的低い交差性が観察された。

以上から、最近野外に存在している CPV-2a ならびに CPV-2c はネコに感染増殖可能で、ネコに対して病気を引き起こす可能性があることが明らかとなった。また、現在の FPLV 不活化ワクチンではこれら CPV の感染を十分に防御できない可能性も示唆された。

本研究により最近の FPV の進化のパターンを示し、異宿主間伝播の可能性を明らかにした。これらの結果は、今後の FPV の進化の方向や未だ明確となっていない CPV の起源を推定していく上で、またイヌやネコを FPV 感染から防御していく上で有用な知見である。