

E型肝炎ウイルスの小動物モデル

李 天成

国立感染症研究所ウイルス第二部

E型肝炎ウイルス(Hepatitis E Virus, HEV)はエンベロープを持たないプラス一本鎖のRNAウイルスである。HEVはへぺウイルス科 (*Hepeviridae*)、へぺウイルス属 (*Hepevirus*) に分類される。HEVはヒトだけではなく、魚類、鳥類、ほ乳類などいろんな動物から分離されている。分離株の増加により、HEVの遺伝子分類も更新されている。現在、へぺウイルス科には *Orthohepevirus* と *Piscihepevirus* と2つの属があり、魚由来の Cutthroat trout virus は *Piscihepevirus* 属に属するが、それ以外の HEV 株はすべて *Orthohepevirus* に属することになっている。*Orthohepevirus* 属に少なくとも *Orthohepevirus A*, *B*, *C*, *D* 四つの species が存在する。*Orthohepevirus A* に Genotype 1 (G1) から G8 まで八つの遺伝子型が含まれ、ヒト、ブタ、イノシシ、シカ、ニッポンザル、マングース、ウサギ、ラクダから由来する。トリ由来 Avian HEV は *Orthohepevirus B*、フェレット、ラット、ミンク由来 HEV は *Orthohepevirus C*、コウモリ由来 Bat HEV は *Orthohepevirus D* に属する。しかし、最近、ヘラジカ、長元坊(ハヤブサ科の鳥)、小鷲(コサギ)などから検出された Moose HEV, Kestrel HEV, Little egret HEV はどの species に属するかは未定である(図1)。

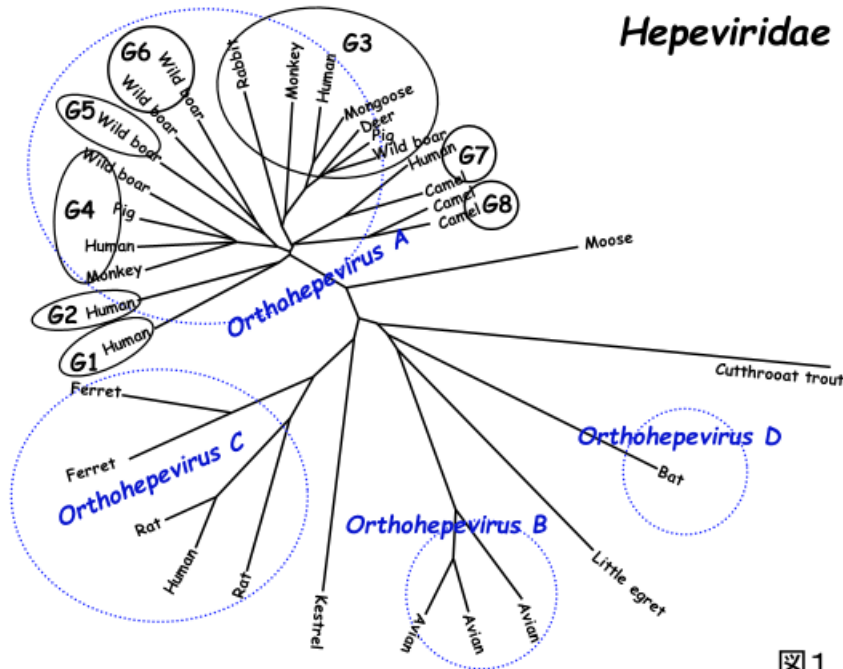


図1

これまでにヒトに感染する HEV は全部 *Orthohepevirus A* に分類されているが、最近ヒトから rat HEV のゲノム遺伝子も検出され、また、G5, G8 HEV もカニクイザルに感染するのでこれらのウイルスも人獣共通感染症を引き起こす可能性がある。

これまで G1, G3, G4, G5, G7, rat 及び ferret HEV の細胞培養法がすでに確立されていたが、HEV の動物モデルはまだ確実に確立されていない。HEV に対する感受性を持つ動物が感染モデルとして利用可能であるが、ラクダやシカなどの大型動物は飼育やバイオリスク管理などが容易でないので実験の応用に困難である。カニクイザルなどの霊長類は多くの遺伝子型の HEV に対する感受性を持ち、有用な動物モデルであるが、高価で且つ入手困難であることがその応用を制限した。これに対して小動物は安価で、入手が容易であり、また、実験操作しやすい。これらの利点から考えると、小動物モデルの開発が必要である。動物モデルとして HEV の研究に利用できる小動物を表に示している(表 1)。

表1

動物種	感受性を有する遺伝子型	感染パターン		
		不顕性	急性肝炎	持続感染
サル	G1, G2, G3, G4, G5, G7, G8	有	有	有
ウサギ	Rabbit HEV, G3?, G4?	有	有	有
フェレット	Ferret HEV	有	有	有
ラット	Rat HEV	有	無	無
ヌードラット	Rat HEV	有	無	有
キメラマウス	G1, G3, G4	有	無	有
ニワトリ	Avian HEV	有	有	不詳

1. ウサギ： Rabbit HEV は最初中国のウサギ飼育場から検出されてからまもなく、アメリカやフランスなどからも発見された。Rabbit HEV の塩基配列は G3 HEV とは一番近縁であり、subtype G3ra として G3 に分類されている。Rabbit HEV はヒトにも感染し E 型肝炎を引き起こす。感染実験では Rabbit HEV がウサギに急性肝炎だけではなく不顕性感染と持続感染も引き起こす。ヒトに感染する HEV に感受性を有する小動物が少ないので、ウサギは HEV の動物モデルとして大きく期待されている。

2. ラット： rat HEV は野生ラットから検出された新型 HEV である。野生ラットではヒト由来 HEV に対する抗体保有率が高いことから、ラットは HEV の宿主ではないかと疑われていたが、感染実験によってラットはヒト由来の HEV に感受

性を持たないことが証明された。また、Rat HEV は霊長類のサルに感染しないことからヒトに感染しないと推測された。しかし、最近、ヒトから Rat HEV の全長配列が検出され、Rat HEV も人獣共通感染症としてヒトに感染する可能性が示唆された。Rat HEV に感染されたラットは肝炎を発症せず、不顕性感染で終わるが、ヌードラットは持続感染を呈するので抗ウイルス製剤のスクリーニング及びその効果評価に有用である。

3. フェレット：Ferret HEV は 2012 年にオランダのフェレットから検出された新型 HEV である。オランダ株以外では、日本とアメリカではペットや実験動物として飼育されているフェレットからこのウイルスが検出されている。Ferret HEV はラットとカニクイザルに感染しないことからヒトに感染する可能性が低いと推測される。また、Ferret HEV に感染したフェレットでは不顕性感染と急性肝炎と持続感染と三つの感染パターンを示して動物モデルとしての可能性が示唆されている。

4. 鶏：トリ HEV は鳥類の HEV として、2001 年に米国で肝炎脾腫（HS）症候群を呈する鶏から初めて分離された。オーストラリアの Big liver and spleen disease virus（BLSV）もこれとおおよそ 80%の塩基配列の相同性を有するのでトリ HEV に分類されている。ニワトリにおけるトリ HEV 感染率は年齢依存的であり、生後 18 週間未満のニワトリの抗体保有率は 17%、成鶏におけるそれは 36% である。感染実験ではトリ HEV は、種の壁を超えて七面鳥に感染するが、アカゲザルとマウスへの感染は成立しなかった。トリ HEV がヒトと他の哺乳動物に感染する可能性が低い。

5. キメラマウス：免疫欠損マウスの肝臓をヒト肝細胞に置換することにより作製したキメラマウスがヒト由来の HEV に感受性を示し、持続感染を呈するので感染モデルや抗ウイルス製剤の評価に応用できる。

他に HEV がスナネズミやツパイなどにも感染する報告があるが、動物モデルとしての可能性が不明である。

小動物の各遺伝子型 HEV に対する感受性や感染パターンなども異なるので実験目的に応じて選別必要がある（図 1：HEV の分類と宿主）。