

## 新型牛パピローマウイルスとその関連疾患に関する最新の知見

島間真一\*

(平成 21 年 8 月 3 日 受付)

### Recent findings on novel bovine papillomaviruses and virus-related diseases

Shinichi HATAMA\*

牛パピローマウイルス (BPV) は、牛乳頭腫症の原因となる小型球形の DNA ウィルスである。BPV は従来、遺伝子型によって 6 種類 (BPV-1 ~ BPV-6) に分類されていたが、近年新たに 4 種類の BPV (BPV-7 ~ BPV-10) が同定された。また更なる新型 BPV の存在を示唆する報告が日本やスウェーデン、ブラジルから出されている。これにより BPV はより幅広い型を含むウィルス群であることが分かってきた。ウィルスの多様性が分かるにつれて、BPV が関与する疾病の多様性も次第に明らかになりつつある。その一例が北日本の放牧施設で流行し搾乳障害の原因となっている「BPV-9 による難治性牛乳頭腫症」である。本稿では、新型 BPV 発見の経緯と、それらが関与する疾病の特徴について最新の知見を紹介する。

---

動物衛生研究所 環境・常在疾病研究チーム

Research Team for Environmental/ Enzootic Diseases, National Institute of Animal Health

---

\* Corresponding author: Shinichi HATAMA, D.V.M., PhD,

Hokkaido Research Station, Research Team for Environmental/Enzootic Diseases, National Institute of Animal Health, 4 Hitsujioka, Toyohira, Sapporo, Hokkaido 062-0045 Japan

Tel: 011-851-2132

Fax: 011-853-0767

E-mail: hatama@affrc.go.jp

### はじめに

牛乳頭腫症は、牛パピローマウイルス (BPV: bovine papillomavirus) が牛の体表皮膚や上部消化器粘膜、膀胱粘膜等に感染することで、感染部位に乳頭状や、絨毛状、樹枝状の腫瘍性病変を形成する疾病である<sup>3)</sup>。体表皮膚に形成される乳頭腫は、一般的に良性で自然に退縮し治癒することが多いが、消化器粘膜や膀胱粘膜に形成される乳頭腫は、悪性化して牛が死亡するケースが見られる。腫瘍の悪性化には、BPV 感染に加えてシダ植物由来成分が環境要因として重要な役割を果たしていることが確かめられている。したがって粘膜の乳頭腫症は、比較的温暖な地方での発生が多い。また馬に BPV が感染することで、類肉腫 (Sarroid) を形成することも知られている<sup>3)</sup>。これら従来から知られている BPV 起因疾病は、わが国において散発的な発生が確認されており、感染した BPV の遺伝子型によってどの病変が形成されるかが決まる。これらに加えて最近、新型 BPV が原因となる新しい乳頭腫症の発生が我々の調査によって確認された。本事例では、

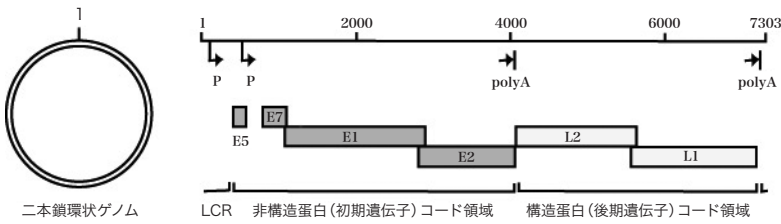


図1：BPV-9の遺伝子構造

BPV ゲノムは、LCR、非構造蛋白コード領域、構造蛋白コード領域より構成される。非構造蛋白コード領域および構造蛋白コード領域には、それぞれ初期遺伝子 (E5, E7, E1, E2) および後期遺伝子 (L2, L1) 読み取り枠が存在する。

多数の腫瘍が乳頭部皮膚に形成されることで牛の乳頭が大きく変形し、搾乳困難や搾乳不可能になったり、出血や二次感染を起こして乳房炎を誘発したり、罹患牛の市場取引価格が低下したりするため、酪農経営の大きな損失要因となっている。また牛群内で集団発生し、自然治癒が殆ど期待できず、一般的な乳頭腫症に対する治療や予防の効果が低いなど、従来から知られている乳頭腫症とは異なる特徴を有している。この様に新型BPVの発見に伴って、牛乳頭腫症はわが国の酪農の現場で新たな問題となっている。

### BPV について

BPV はパピローマウイルス科 (Papillomaviridae) に属する小型球形 (直径約 55nm の正 20 面体) ウイルスで、エンベロープを被っていない<sup>7)</sup>。ウイルスゲノムは約 7,000 ~ 8,000 塩基対の環状二本鎖 DNA であり、ウイルス DNA の複製や感染細胞のトランスフォーム活性などを有する初期 (E: early) 遺伝子領域、ウイルス粒子構造蛋白の情報を担う後期 (L: late) 遺伝子領域、シスエレメントとして転写複製の調節や複製起点の役割を担う LCR (long control region) より構成される<sup>7)</sup> (図 1)。

BPV は従来 6 種類の遺伝子型が知られており、それぞれ型によって感染部位親和性や形成される腫瘍の悪性度、病変の肉眼所見、病理組織像などが異なることや、分子系統樹上の位置関係が近縁な型同士は比較的類似した病態を表すことが明らかとなっている<sup>3)</sup>。このウイルス型特異的病原性の概念は BPV や他の動物およびヒト由来パピローマウイルス (PV: papillomavirus) にも共通するものであり、牛乳頭腫症など BPV 感染症の病態を解明したり起因ウイルスを特定したりする際に非常に有用である。近年の新型 BPV 発見の契機もこの概念を基にして、先ず疾病の臨床や病理組織学的特徴がまとめられ、それに対応する BPV 型の存在が予測され、後にそのことが分子生物学的に証明されるというプロセスで行われた。し

たがって BPV 感染症を考える上で、病変組織から検出される BPV の型を特定することが非常に重要な意味を持っている。

### PV の分類法

BPV を始めとする動物やヒト由来 PV は、試験管内での培養法が確立されておらず人工的に増殖させることができないために、血清学的な分類は行われず、ウイルスゲノムの交差ハイブリダイゼーションや制限酵素切断パターンの違いを基にした分類が行われていた。PV はかつてポリオーマウイルスと共にパポーバウイルス科に分類されていたが、両者にゲノム構造や塩基配列の類似性が無いことがわかり、国際ウイルス分類委員会 (ICTV: International Committee of Taxonomy of Viruses) 第 14 回国際パピローマウイルス会議 (1995 年) の中で正式にパピローマウイルス科という単独の科を形成することが決定された<sup>5)</sup>。さらに PV 新分類法が提案され、現在はそれを基準とした遺伝子型による分類が全世界的に行われている<sup>5)</sup>。その定義によれば、先ず PV 科に特徴的なゲノム構造 (E 領域, L 領域, LCR 等) を有していることを前提として、さらに PV の主要外殻蛋白質をコードする L1 遺伝子領域の構成塩基配列を最も近縁の PV と比較して、相同性が 60% 以上 70% 未満の場合異なる属, 70% 以上 90% 未満の場合異なる種や型, 90% 以上 98% 未満の類似を示す場合その型の亜型, 98% 以上の場合変異体とされる<sup>5)</sup>。この基準に従って、全ての PV は  $\alpha$  (アルファ) から  $\sigma$  (シグマ) まで 18 の属と、その下に様々な種や型, 亜型, 変異体が分類されることが決定された (図 2A)。また 6 種類の BPV は、それぞれ  $\delta$  (デルタ)-PV 属 (BPV-1, 2) と、 $\epsilon$  (イプシロン)-PV 属 (BPV-5),  $\xi$  (グザイ)-PV 属 (BPV-3, 4, 6) に分類された (図 2A)。

### 新型 BPV 発見の経緯

近年になって新型 BPV の存在が知られるようになって

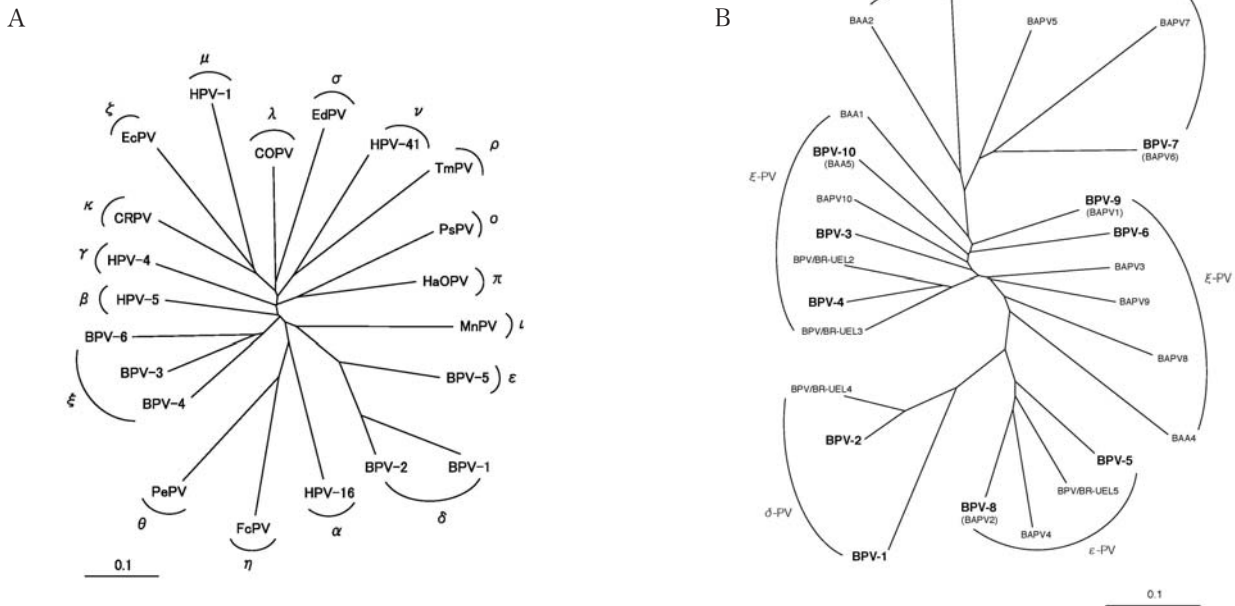


図 2：BPV L1 領域の塩基配列を基にした分子系統樹

A. 18 種類の PV 属による分子系統樹。PV の略称、正式名称および GenBank アクセション番号は以下の通りである。COPV: canine oral PV (L22695), CRPV: cottontail rabbit PV (K02708), EcPV: *Equus caballus* PV (AF498323), EdPV: *Erithizon dorsatum* PV (AY684126), FcPV: *Fringilla coelebs* PV (AY057109), HaOPV: hamster oral PV (E15111), HPV-1, 4, 5, 16, 41: human PV (V01116, X70827, M17463, K02718, X56147), MnPV: *Mastomys natalensis* PV (U01834), PePV: *Psittacus erithacus timneh* PV (AF420235), PsPV: *Phocoena spinipinnis* PV (AJ238373), TmPV: *Trichechus manatus latirostris* PV (AY609301)。

B. BPV による分子系統樹。10 種類の BPV 遺伝子型を太字で示す。BAA1 ~ 5, BAPV1 ~ 10, BPV/BR-UEL2 ~ 5 は、新型 BPV の候補としてウイルスゲノムの部分塩基配列のみが報告されているものを示す。GenBank アクセション番号は以下の通りである。X02346 (BPV-1), M20219 (BPV-2), AF486184 (BPV-3), X05817 (BPV-4), AF457465 (BPV-5), AJ620208 (BPV-6), DQ217793 (BPV-7), DQ098913 (BPV-8), AB331650 (BPV-9), AB331651 (BPV-10), AF4885375 (BAA1), AF4885376 (BAA2), AF4885377 (BAA3), AF4885378 (BAA4), AF485379 (BAA5), AY300817 (BAPV1), AY300818 (BAPV2), AY300819 (BAPV3), AY426550 (BAPV4), AY426551 (BAPV5), AY426552 (BAPV6), AY426553 (BAPV7), AY426554 (BAPV8), AY426555 (BAPV9), AY426556 (BAPV10), EU293538 (BPV/BR-UEL2), EU293539 (BPV/BR-UEL3), EU293540 (BPV/BR-UEL4), EU293541 (BPV/BR-UEL5)。

た背景には、PV コンセンサプライマーとして FAP59/ FAP64 プライマーセットの有用性が確認されたことが大きい (表 1) <sup>6)</sup>。このプライマーセットはこれまでに様々な動物やヒト由来の PV を検出するのに大きな役割を果たしてきた。2007 年に BPV-7 と BPV-8 がそれぞれ牛の健康な皮膚と牛乳房腫瘍から発見された際も、これを使ってウイルスゲノムの部分塩基配列が決定され、その後完全長ゲノム塩基配列が決定されるというプロセスで行われた <sup>14,18)</sup>。BPV-7 と BPV-8 は分子系統樹解析の結果、それぞれ未分類の PV 属と ε -PV 属に分類されることが確認された (図 2B) <sup>14,18)</sup>。

一方、著者らが BPV-9, 10 を発見するきっかけとなっ

たのは、2004 年から 2005 年にかけて北海道の放牧施設において原因不明の腫瘍性病変が牛に集団発生したことであった。本事例では数十個から数百個の、粟粒大から大豆大の腫瘍が乳房に局限して形成され、乳房が変形することで搾乳困難や搾乳不可能となる牛が多数認められた <sup>11,20)</sup>。病変形成初期の腫瘍は小型、円形で桃白色、表面が平滑であったが (図 3A)、次第にそれらが大きくなって隣接する腫瘍同士が融合し、褐色で硬く粗剛な腫瘍によって乳房全面が覆われていった (図 3B) <sup>11,20)</sup>。これらの肉眼的特徴は BPV-6 によるシダ様の上皮性乳房腫とは全く異なっていたが、組織学的には過角化と有棘細胞層の肥厚を特徴とする上皮性乳房腫であると診断された



図3：BPV-9による難治性乳頭腫症の肉眼像

- A. 病変形成初期。円形、桃白色の腫瘍が、乳頭表皮に多数認められる。  
 B. 病変形成後期。表面が癬痕化した腫瘍が、乳頭皮膚に多数認められる。難治性乳頭腫症を発症した牛は、長期間にわたって乳頭が変形するために、搾乳困難や搾乳不可能な状態に陥る。

表1. 新型BPVの検出に使われるプライマーとその配列

方向	プライマー	配列	長さ (bp)	特徴
forward	FAP59	5'-TAACWGTIGGICAYCCWTATT-3'	約480bp	ヒトおよび動物由来PVの共通プライマー
reverse	FAP64	5'-CCWATATCWVHCATITCICCATC-3'		
forward	MY11	5'-GCMCAGGGWCATAAAYAATGG-3'	約405bp	粘膜親和性HPVの共通プライマー
reverse	MY09	5'-CGTCCMARRGGAWACTGATC-3'		
forward	subBup	5'-TWYAATAGGCCCTTTTGGAT-3'	約590bp	ξ-PV (BPV-3、4、6、9、10)の共通プライマー
reverse	subBdw	5'-TTMCGCCTACGCTTTGGCGC-3'		

<sup>11,20)</sup>。また、従来知られていた上皮性乳頭腫は季節を問わず牛群内で散発的に発生するが、今回の事例では病変形成のない健康な牛の多くが数ヶ月の放牧期間を経て夏から秋にかけて集団的に罹患し、発症することが確かめられた<sup>11,20)</sup>。従って本症は、従来から知られている乳頭腫症とは疫学的や原因学的に異なる特徴を持った「新たな乳頭腫症」ではないかと推測された。そこで我々は病変組織から新たなBPVの検出を狙って、FAP59/FAP64プライマーによるPCR法を試行したが、期待した増幅産物が得られなかった。次に前述したウイルス型特異的病原性という概念を基にξ-PVもしくはその近縁ウイルスが病変から検出されるのではないかと推測し、ξ-PV L1領域のコンセンサス配列を認識するsubBup/subBdwプライマーセットを独自に構築してPCR法を行った(表1)。その結果、病変組織から2種類のBPV由来遺伝子断片の検出に成功した<sup>11,20)</sup>。これらBPVゲノムの部分塩基配

列決定をきっかけとして、両ウイルスの全ゲノム構造を明らかにした結果、いずれもξ-PV属に分類される新規BPV型であることがわかった<sup>9)</sup>。我々が発見したこれらのウイルスは、当初は未分類なウイルス型のType IおよびType IIと仮に命名されていたが、BPV-7とBPV-8が2007年に発表されたことを受けて、その直後に発見されたウイルスということで、2008年にそれぞれBPV-9およびBPV-10と正式に命名された(図2B)<sup>9)</sup>。

#### 更なる新型BPVの存在

上述の通り、全遺伝子構造が明らかにされ遺伝子型として定義されているBPVは10種類である。しかし、この他にも今後新型BPVの候補となり得るいくつかのBPV由来遺伝子断片が見つかっている。スウェーデンのAntonssonらはBAA1~5を、日本のOgawaらはBAPV1~10を、ブラジルのClausらはBPV/BR-UEL2

表 2. BPV の分類と病変の特徴

属	遺伝子型	感染宿主	病変の組織学的診断名	好発部位	病変の特徴
δ-PV	BPV-1	牛	線維性乳頭腫	顔面、頸部など体表皮膚	カリフラワー様の腫瘍を1~数百個形成する
		牛	筋血管周皮腫	四肢や腹部など体表皮膚	小豆大~ソフトボール大の腫瘍を1~数個形成する
	BPV-2	馬、ロバ	類肉腫	顔面、四肢など体表皮膚	
		牛	線維性乳頭腫	顔面、頸部など体表皮膚	カリフラワー様の腫瘍を1~数百個形成する
ε-PV	BPV-5	牛	黒皮症	膀胱粘膜	
		牛	グロムス腫瘍	膀胱粘膜	
	BPV-8	牛	類肉腫	乳頭皮膚	米粒大の腫瘍を1~数十個形成する
		牛	線維性乳頭腫および上皮性乳頭腫		
ξ-PV	BPV-3	牛	疾病との関連は明らかにされていない	体表皮膚	
		牛	上皮性乳頭腫	上部消化器粘膜	カリフラワー様の腫瘍を多数形成する
	BPV-4	牛	上皮性乳頭腫	乳頭皮膚	シダ様の腫瘍を1~数個形成する
		牛	上皮性乳頭腫	乳頭皮膚	粟粒大~大豆大の腫瘍を数十~数百個形成する
	BPV-9	牛	上皮性乳頭腫	乳頭皮膚	
		牛	上皮性乳頭腫	乳頭皮膚	
未分類PV	BPV-7	牛	疾病との関連は明らかにされていない		

~5を、牛の健康な皮膚や腫瘍性病変から検出した(図2)<sup>1,4,13</sup>。これらは全てL1領域内のFAP59/FAP64領域の塩基配列を基に系統樹解析を行い、いずれの既知BPV型にも当てはまらないことが確認されたものである。その後BAPV6, BAPV2, BAPV1, BAA5に関しては全ゲノム構造が解明され、それぞれ新型BPV(BPV-7~BPV-10)として定義された。その他の新型BPV候補に関しては、FAP59/FAP64領域以外のウイルスゲノムに関する情報はなく、完全なウイルス粒子を形成するかどうかも確認できていないため、現時点では新型BPVとして定義されていない。今後新しい遺伝子型として定義されるためには新型BPV候補の全ゲノム構造が解明される必要がある。

一方、FAP59/FAP64プライマーセットで検出できないBPVも実際に存在し、代替として人の子宮頸癌病変からヒトパピローマウイルス(HPV)を検出するために開発されたプライマーセットMY11/MY09<sup>12)</sup>を使うことで、新型BPV候補と考えられるBAPV11MYを検出可能であることが報告された(表1)<sup>13)</sup>。BAPV11MYは、その部分塩基配列情報から系統的にHPVに近いのではないかと考えられているが、詳細は明らかにされていない。また著者らは、subBup/subBdwを使って5種類の新型BPV候補のBPV-JPN-NIAH1~5を検出した(2009年、第148回日本獣医学会学術集会にて発表)。これら新型BPV候補がFAP59/FAP64領域の解析で見つかった15種類の候補と同じウイルスか、或いは全く異なるかについて、今のところ明らかにされていない。

以上の結果を総合すれば、部分的なゲノム情報が分かっている新型BPV候補の全てについて、そのゲノム構造が解明された場合、最大で21種類の遺伝子型が新たに定義される可能性がある。新型BPVをより効率的に検出する方法は様々な改良が検討されており、今後さらなるBPVの多様性が解明されることが期待される。

### 新型BPVの関連疾病

BPV-9と10は前述した上皮性乳頭腫病変から高率に分離されるため、発見当初より病原ウイルスではないかと考えられていた。そこで新型BPVの病原性を解明する目的で牛を使ったBPV-9の感染試験を行ったところ、ホルスタインおよび黒毛和種のいずれも接種後4ヶ月以降、乳頭皮膚の接種部位に上皮性乳頭腫を形成した<sup>8)</sup>。野外感染と同様の特徴を持つ病変を実験的に再現したことで、BPV-9が上皮性乳頭腫症の原因になる可能性が強く示唆された(表2)。なおBPV-10の病原性解析は、現在行っている途中である。

一方、BPV-7や8、さらなる新型BPV候補に関しては、感染試験による病原性解析が行われておらず、今のところウイルスと疾病との関連は明らかにされていない(表2)。これら新型BPVやその候補と考えられている21種類のBPVが、乳頭腫病変だけでなく健康な牛の皮膚からも多数検出されている事実から推察すると、新型BPVの多くは病原性を表すことなく皮膚や粘膜に持続感染していると考えられる。

また最近、BPVが乳頭腫症以外の病変と関連して検出されることが報告されている。例えばBPV-2はメラニンやメラノサイトの増加を誘導し、黒皮症の原因になる(表2)<sup>16)</sup>。BPV-2はまた、牛の膀胱粘膜にグロムス腫瘍を形成し、地方病性出血(血尿による重度の貧血)の原因にもなる(表2)<sup>15)</sup>。一方著者らは、BPV-1が筋血管周皮腫と関連して検出されることを第147回日本獣医学会(2009年)において報告した(表2)。BPVが上皮系細胞だけでなくグロムス細胞や筋血管周皮細胞など間葉系細胞も腫瘍化させるという発想はこれまでになく、PV関連腫瘍として動物種を超えた新しい疾患概念となる可能性がある。

### 遺伝子型によって異なるBPVの病原性発現機構

BPVによる腫瘍化の分子メカニズムを要約すると、先

ず BPV が皮膚や粘膜の基底細胞（幹細胞）に感染することで初期遺伝子産物である E6 や E7 蛋白の発現が起こる。このような細胞では E6 や E7 の働きにより、細胞骨格が崩壊して細胞形態の変化が起こり、p53 や pRB など癌抑制遺伝子を不活化することで遺伝子変異の蓄積が起こり、また AP-1, CBP/p300, p600 などの転写因子や転写共役因子との結合により細胞の幼弱化やアポトーシスの抑制が起こり、ついには不死化して腫瘍細胞になると考えられる<sup>2)</sup>。さらに E5 蛋白も、ウイルス感染細胞における隣接した細胞間の情報伝達を阻害したり、免疫による感染細胞の排除機構を阻害したりすることで、腫瘍形成に協力的に働く<sup>2)</sup>。ただし、これら腫瘍化メカニズムは BPV 型によって異なることが分かっている。例えば線維性乳頭腫の原因となる  $\delta$ -PV や  $\epsilon$ -PV においてこれまで腫瘍形成に必須と考えられていた E6 は、上皮性乳頭腫の原因となる  $\xi$ -PV 属では存在しない。したがってこれら病変形成の違いは E6 の有無に起因している可能性が考えられる。また線維性乳頭腫の原因となる BPV-1 には、筋血管周皮腫の原因となる BPV-1 と比較して、E6, E7 遺伝子の過剰発現を抑制する機能を持つ E2 遺伝子の一部に大きな欠損が存在することが最近見つか（未発表データ）、それが病変形成の違いと関連している可能性が考えられる。この様に新型 BPV や関連疾患の多様性を調べることで、PV に包括的な腫瘍形成メカニズムの解明につながることを期待される。

### おわりに

BPV に多くの遺伝子型が存在することが最近の研究結果から分かってきたが、そもそも PV は非常に安定しており、ゲノムの変異や組換えが少ないウイルスである。例えば PV ゲノムの 1 塩基が 1 年間で変異する確率は、 $0.73 \sim 1.20 \times 10^{-8}$ <sup>17)</sup> であり、約 8kbp の BPV ゲノムの 10～30% に変異が蓄積して新しい型となるためには数千万年の時間を要する計算になる。RNA ウイルスの平均的な変異スピードと比較した場合、PV ゲノムは 1 万倍以上安定していることになる。したがって現在の BPV の多様性は変異によってもたらされたというよりも、牛科動物が地球上に誕生した頃から既に存在していたのではないかと私は考えている。BPV の多様性が明らかになるにつれ、BPV 関連疾患の多様性も次第に明らかになってきた。前述した様な BPV 単独感染による腫瘍性疾患の他、将来的には他のウイルスの共感染による干渉作用なども家畜衛生分野において重要な問題となる可能性があり<sup>10,19)</sup>、今後の BPV 関連疾患の研究の動向が注目される。

### 謝 辞

本稿で紹介した研究成果の一部は、平成 19～20 年度「動物衛生研究所重点強化研究」、平成 18 年度および平成 20 年度農林水産省「人畜共通感染症等危機管理体制整備調査等委託事業」の助成により行った。

### 参考文献

- 1) Antonsson, A. & Hansson, B.G.: Healthy skin of many species harbors papillomaviruses which are closely related to their human counterparts. *J. Virol.* 76, 2537-2542(2002).
- 2) Borzacchiello, G. & Roperto, F.: Bovine papillomaviruses, papillomas and cancer in cattle. *Vet. Res.* 39:45, 1-19(2008).
- 3) Campo, M.S.: Animal models of papillomavirus pathogenesis. *Virus Res.* 89, 249-261(2002).
- 4) Claus, M.P., Lunardi, M., Alfieri, A.F. et al.: Identification of unreported putative new bovine papillomavirus types in Brazilian cattle herds. *Vet. Microbiol.* 132, 396-401(2008).
- 5) de Villiers, E.M., Fauquet, C., Broker, T.R. et al.: Classification of papillomaviruses. *Virology.* 324, 17-27(2004).
- 6) Forslund, O., Antonsson, A., Nordin, P., et al.: A broad range of human papillomavirus types detected with a general PCR method suitable for analysis of cutaneous tumours and normal skin. *J. Gen. Virol.* 80, 2437-2443(1999).
- 7) Hatama, S.: Xi-papillomavirus, Papillomaviridae. *The Springer Index of Viruses 2nd edition*, Tidona, C. & Darai, G. eds(2010) (in press).
- 8) Hatama, S., Nishida, T., Kadota, K. et al.: Bovine papillomavirus type 9 induces epithelial papillomas on the teat skin of heifers. *Vet. Microbiol.* 136, 347-351(2009).
- 9) Hatama, S., Nobumoto, K. & Kanno, T.: Genomic and phylogenetic analysis of two novel bovine papillomaviruses, BPV-9 and BPV-10. *J. Gen. Virol.* 89, 158-163(2008).
- 10) Hermonat, P.L., Meyers, C., Parham, G.P. et al.: Inhibition/ stimulation of bovine papillomavirus by adeno-associated virus is time as well as multiplicity dependent. *Virology.* 247, 240-250 (1998).

- 11) Maeda, Y., Shibahara, T., Wada, Y. et al.: An outbreak of teat papillomatosis in cattle caused by bovine papilloma virus (BPV) type 6 and unclassified BPVs. *Vet. Microbiol.* 121, 242-248(2007).
- 12) Manos, M.M., Ting, Y., Wright, D.K. et al.: The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. *Cancer Cell.* 7, 209-214(1989).
- 13) Ogawa, T., Tomita, Y., Okada, M. et al.: Broad-spectrum detection of papillomaviruses in bovine teat papillomas and healthy teat skin. *J. Gen. Virol.* 85, 2191-2197(2004).
- 14) Ogawa, T., Tomita, Y., Okada, M. et al.: Complete genome and phylogenetic position of bovine papillomavirus type 7. *J. Gen. Virol.* 88, 1934-1938(2007).
- 15) Roperto, S., Borzacchiello, G., Brun, R. et al.: Multiple glomus tumors of the urinary bladder in a cow associated with bovine papillomavirus type 2 (BPV-2) infection. *Vet. Pathol.* 45, 39-42 (2008).
- 16) Russo, V., Borzacchiello, G., Brun, R. et al.: Melanosis of the urinary bladder in a cow. *Vet. Pathol.* 45, 46-50(2008).
- 17) Tachezy, R., Duson, G., Rector, A. et al.: Cloning and genomic characterization of *Felis domesticus* papillomavirus type 1. *Virology.* 301, 313-321(2002).
- 18) Tomita, Y., Literak, I., Ogawa, T. et al.: Complete genomes and phylogenetic positions of bovine papillomavirus type 8 and a variant type from a European bison. *Virus Genes.* 35, 243-249(2007).
- 19) Yagui, A., Dagi, M.L.Z., Birgel Jr., E.H. et al.: Simultaneous presence of bovine papillomavirus and bovine leukemia virus in different bovine tissues: *in situ* hybridization and cytogenetic analysis. *Genet. Mol. Res.* 7, 487-497(2008).
- 20) 畠間真一, 信本聖子, 前田友起子ほか: 新型牛パピローマウイルスによる牛乳頭腫症の集団発生事例. *畜産技術.* 623, 30-33(2007).

## Summary

### Recent findings on novel bovine papillomaviruses and virus-related diseases

Shinichi HATAMA\*

Bovine papillomaviruses (BPV) are a group of small, spherical DNA viruses that cause bovine papillomatosis. Six types of BPV (BPV-1 to BPV-6) had been known for some time, but recently four new types (BPV-7 to BPV-10) have been identified. Studies from Japan, Sweden and Brazil now also suggest the existence of other new BPV types. It has therefore become increasingly clear that BPV constitutes a very large group of viruses. The diversity of diseases known to be associated with BPV has increased along with increasing knowledge of the diversity of these viruses. One such example is the recent occurrence of intractable bovine papillomatosis caused by BPV-9 at grazing facilities in northern Japan, which has been causing milking-related problems there. Here, we discuss how the new BPVs have been identified as well as the latest findings on the characteristics of diseases related to infection with these viruses.