

家畜のウイルス性感染症と抗ウイルス薬

国際重要伝染病研究チーム長

坂本 研一

SAKAMOTO, Kenichi

家畜における抗ウイルス剤の利用

抗ウイルス剤の最大の弱点はなんだろうか？効力がワクチンほど明瞭に現れない。一回投与では効果を示す時間に限りがある。連続して投与しなければ効力を維持できない。長期間の投与により薬剤耐性ウイルスが出現する。副作用がある。利用コストが高い。いろいろと考えられるが、やはり抗ウイルス剤の最大の欠点は、いかに有効な抗ウイルス剤であろうと、耐性ウイルスが出現すれば、薬剤としての価値を失うことだと思う。この弱点を補うため、例えば、抗 HIV 薬では作用機序の異なる複数の薬剤をカクテルにして投与し、耐性ウイルスの出現するリスクの減弱を図っている。これらを踏まえて、家畜のウイルス性感染症への抗ウイルス剤の応用は可能なのだろうか？

連続投与では耐性ウイルスが出現する可能性が高くなり、短期間での投与では、一端消失したウイルスも、薬剤投与を中止後、血中濃度が有効濃度を下回れば、再活性化する恐れがある。また、一般に家畜がどのようなウイルスに感染しているかをすべて把握することは困難であり、用いた抗ウイルス剤が対象とするウイルスのみばかりか他のウイルスに作用し、その耐性ウイルスを出現させかねない。このため、常在するような家畜ウイルス病への応用は避けなければならないと思う。さらに、家畜に用いた抗ウイルス剤の人への影響（安全性）も十分に考慮されなければならない。

以上のことから、抗ウイルス剤の家畜のウイルス性感染症への応用は、現状では不可能のように思われる。現に、抗ウイルス剤が広く研究されて、人のウイルス性感染症へ応用されるようになって20年以上の歳月が経っているが、抗ウイルス剤がプラクティカルに家畜へ応用された事例は聞かない。

口蹄疫ウイルス増殖阻害剤の探索

国内において口蹄疫の研究を本格的に始めたのは、1999年に口蹄疫ウイルスの非構造蛋白質を認識する遺伝子領域を英国家畜衛生研究所から導入することが農林水産省衛生課により認められてからである。さらに、2000年の国内での口蹄疫発生例から口蹄疫ウイルスが分離されたことから、ウイルスを用いた研究が可能となった。これら研究資源を用いて、口蹄疫の診断法に関する研究を開始すると同時に口蹄疫への抗ウイルス剤の応用ができないかをそのころから考えていた。

口蹄疫ウイルスの非構造蛋白質の多くは、その増殖に関わる必須な酵素であることから抗ウイルス剤のターゲットとなり得る。非構造蛋白質である3D蛋白質が、RNA依存性RNAポリメラーゼであることから、その酵素活性を特異的に低減あるいは失活させ得る化合物を探ることができれば、口蹄疫ウイルスの増殖を阻害できると考えた。そこで、当該蛋白質を精製濃縮し結晶化してX線解析後、その3次元構造の決定を試みようとしたが、結晶化には長い時間を要することや必ずしも目的の蛋白質が結晶化できないことから、近縁ウイルスであるポリオウイルスのRNAポリメラーゼのX線解析結果をモデルとして口蹄疫ウイルスのRNAポリメラーゼの3次元構造を予想した。

また、ポリメラーゼ酵素群（DNA依存性DNA、DNA依存性RNA、RNA依存性DNA（逆転写酵素）、RNA依存性RNA）間ではその構造が類似することが知られ、その共通構造は右手構造で、その掌にあたる部分に酵素活性中心が存在すると言われる。

これをヒントにRNA依存性DNAポリメラーゼ（逆転写酵素）阻害剤が、口蹄疫ウイルスに対しても有効に作用するのではないかと考えた。抗 HIV 薬である逆転写酵素阻害剤は、核酸系と非核



酸系の2種類に分かれる。そのうち核酸系は、口蹄疫ウイルスがリボース型で HIV がデオキシリボース型で異なり、口蹄疫ウイルスには利用できないため、非核酸系の3種類の逆転写酵素阻害剤の口蹄疫ウイルスに対する増殖阻害作用を50%ブラック減少法で調べた。その内の一つで20~40 μ g/mlで有効性が認められた(表 上段)。そのころ日中ウイルス学会で知り合った医学部の先生からRNA依存性RNAポリメラーゼを直接阻害する化合物があることを知らされた。偶然にも開発したのは日本の製剤メーカーであった。目的を話して、何種類かの薬剤の提供を受け、それらの口蹄疫ウイルスに対する増殖抑制効果を *in vitro* で調べた(表 下段)。その結果、T-1105に強い抗口蹄疫ウイルス活性があることが示された。現在、その製薬会社と協定研究契約を結び、豚を用いて薬剤の有効性を検討している。まだ、パイロット試験の段階ではあるが、*in vivo* においても今のところ良好な感触を得ている。

口蹄疫への抗ウイルス剤の応用

豚は、口蹄疫ウイルスに感染すると牛の1000

倍以上のウイルスを排泄する。そのため口蹄疫の防疫において豚の感染をいかに食い止めるかがその成否を担っている。果たして、口蹄疫に限定した場合、抗ウイルス剤の利用は可能であろうか？

一般に口蹄疫が清浄国で発生した場合には、摘発淘汰方式かまたはワクチンを用いた防疫が行われる。

口蹄疫が発生した現場において防疫手法の一環として抗ウイルス剤を用いた場合に感染動物からのウイルスの排泄は抑制され、さらに十分な血中濃度を維持できている動物では感染が防御されることが想定される。このため、口蹄疫の移動制限地域の縮小に繋がり、口蹄疫の防圧に有利となる。さらに、投与した豚も殺処分の対象とすることにより、1週間程度の短期間の投与で、薬剤耐性ウイルスの出現するリスクは少ないと考えられる。口蹄疫清浄国において口蹄疫が発生した初期段階での抗ウイルス剤の応用モデルを下に示した。発生農家の周辺の豚に抗ウイルス剤を投与することで効果的な蔓延防止が可能となれば、わが国の口蹄疫防疫に新たな手段を提供できると考える。

表 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	阻害剤名	* 50%阻止濃度(μ g/ml)
抗HIV薬 (非核酸型逆転写酵素阻害剤)	エファビレンツ	20-40
	T-705	14
ピラジンカルボキサミド誘導体 (Pyrazinecarboxamide derivatives) (富山化学工業株式会社開発)	T-1105	1.6
	T-1106	17

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

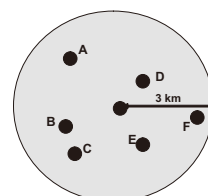
抗ウイルス剤T-1105の活用 モデル

利用条件: ワクチン非接種の口蹄疫清浄国であること

発生が初期段階であること

使用の目的: 口蹄疫の発生拡大(ローカスブリード)の防止

抗ウイルス剤の利用が可能な過去の事例: 2002年の韓国の口蹄疫(16件の発生があり、15件が豚での発生、ワクチンを用いずに16万等の豚を殺処分)



半径3 km以内の養豚場の豚への抗ウイルス剤の全頭投与(発生農場の周りの農場A, B, C, D, E, Fの豚への薬剤投与)発生拡大が阻止。