

旧石器時代からのサル由来zoonoses 黄熱

旧石器時代

中央アフリカの熱帯雨林

森林型サイクル

オナガザル属 — ヤブカ属蚊

森林に入って人が感染

コロンブス新大陸発見以後

アメリカ大陸の熱帯雨林(アマゾン)

森林型サイクル

南米産サル — ヘマゴーガス属蚊

都市型サイクル

人 — ネットイシマカ

サルでの病原性

オナガザル属:低い

南米産サル:しばしば致死的



ポリオワクチンの検定に始まったサルの実験

1960年

ポリオ大流行(患者5600人)

ポリオ生ワクチン闘争

1961年7月

ソ連とカナダの生ワクチン緊急輸入

1961年

予研ポリオ検定庁舎完成

1962年

日本生ポリオワクチン研究所設立

1963年3月

セービンワクチン種ウイルス到着

予研サル健康管理施設完成

1963年12月

生ワクチン・中間製品検定合格

1964年1月

生ワクチン検定合格



ポリオ及び脳炎ウイルス研究所Droszdov所長(1972)
目本からお礼に送られた唐獅子人形とパネル写真

ヒトでのHerpes B virus感染の歴史

最初の感染例 : 1932

Dr. William Brebner (29才)、トロント大学卒業、ニューヨーク大学助教授、
ニューヨーク市衛生局ポリオ研究部長
10月22日、ポリオウイルス研究中、マカカ属サルに指を噛まれる。
11月9日急性進行性髄膜脳炎による呼吸困難で死亡

Albert Sabin(ニューヨーク・ベルビュー病院のインターン) 剖検サンプル採取
Frederick Gay, Margaret Holden
ウイルスを分離、Herpes simplex virus (HSV)との類似性を確認し、W virusと命名

Sabin & Wright, 1934
HSVとは異なることを確認、B virusと命名
この経験はSabinのその後のポリオ研究に影響を与える

Can. Med. Assoc. J., 178 (6), March 2008

これまでの発生

2002まで: 約50例確認、26例のみが詳細な記述
最後の死亡例: 1997ヤーキス霊長類センター
最新の発生: 2008 (National B Virus Resource Centerの検査結果)



Herpes B virus感染の背景と対策

1932 最初の感染・死亡例 (William Brebner)

1934 病原ウイルスの分離、Bウイルスと命名 (Sabin, Wright)

1950年代後半 12例 (ポリオワクチン検定開始に伴う)

1973~1987 2~3例に減少

ケタラール麻酔、スクイズケージ、厚手の手袋等防護衣の普及

1987 フロリダでの集団発生 (4例)、1例は人~人伝播

1989 ミシガンでの集団発生 (3例)

1990 サルの健康管理獣医師の感染

1990 CDC: B virus working group 結成

1995 CDC: B ウイルス感染の予防と治療のためのガイドライン

1997 ヤーキス霊長類センターで眼からの致死的感染

1997 CDC: 粘膜暴露による致死的Bウイルス感染および作業者保護のための暫定的勧告

日本におけるBウイルス研究

抗体調査

伝研(遠藤元繁)、1960

Endo, M. et al.: Japan. J. Exp. Med., 30, 227, 1960

ウイルス分離

MC株:伝研1960(タイワンザル)

Endo, M. et al.: Japan. J. Exp. Med., 30, 385, 1960

YC337/1960株:予研1960(カニクイザル)

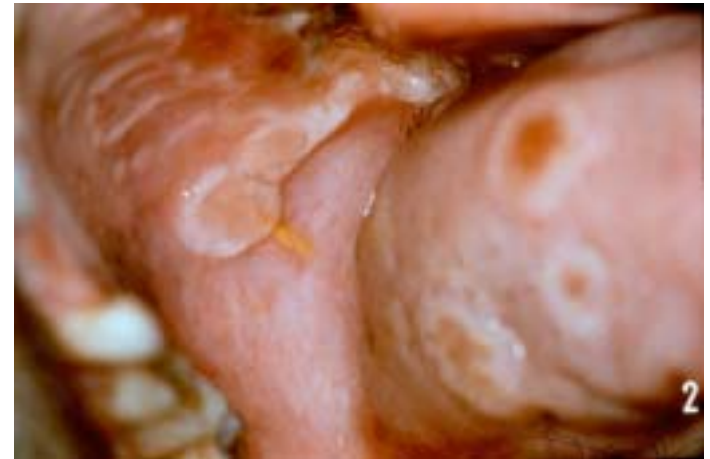
YC7039/1966株:予研1966(カニクイザル)

モルモット免疫血清作製

予研(上田良昭)、1968

HSVおよびB virus特異的

Ueda, Y., Tagaya, I., Shiroki, K.: Arch. Ges. Virusforsch. 24, 231, 1968



インドネシア産サルからの
Bウイルス分離 1/10/72

輸入サルで見いだされた狂犬病

英国例: 1965年11月15日

インドからのアカゲザル到着
1頭が47日目から食べなくなり
51日目に自傷部位の悪化のため殺処分
栄養状態は良好
脳: 細胞質内封入体
マウス脳内接種(唾液腺、脳組織)
狂犬病ウイルス(野外株)分離
血清(死亡前8, 29日に採取)
中和抗体陰性

(Boulger, L.R.: Lancet, Apr. 1966, 941)

その他

米国5例、イタリア2例



L.R. Boulger (1974, モスクワ)
National Institute for Medical Research,
Hamstead, England

マールブルグ病の発生1967



ベーリング研究所(マールブルグ)



マールブルグ大学ジーゲルト教授 (1974)

ワシントン郊外(レストン)で発生したエボラ出血熱のニュース 1989

図7a

12/8/89: WHOから予研所長あての通知
 米国で発生したカニクイザルのエボラウイルス感染



東京新聞 1989年12月15日



ワシントンポスト 1990年3月22日

京都新聞 1989年12月15日



アフリカの「エボラ出血熱」

死亡率70%伝染病 米でウイルス検出

比から輸入の猿から
 感染ルート不明



世界に拡大の恐れ

WHO#
 緊急通告

TPCで発生した出血熱様疾患をめぐるエピソード



本庄センター長からS. S. Kalterへ意見を求める
Kalter がC.J.Petersに連絡

C.J.PetersからTPCへ依頼
レ斯顿で発生している出血熱に類似
サンプル提供してほしい

S.S. Kalter (Southwest Foundation, San Antonio)
サルウイルス研究の第一人者
C. J. Peters (USAMRIID:米陸軍微生物病研究所)
のちにCDCでのウイルスハンター

Peters大佐からの
手紙(12/13/89)

S.S. Kalter
1986
サンアントニオ



C.J. Peters
1997, ダブリン

TPCで発生したサル水痘ウイルス感染 1989年11月

11月 1棟第2室

140頭中67頭発病(48%)、13頭死亡

12月14日より第3室

140頭中44頭発病(31%)、2頭死亡

発疹出現後、平均7.2日で死亡

抗ヘルペス剤(BV-ara-U)治療効果(死亡率)

投与群 4.3%(2/46)

非投与群 68.4%(13/19)

ウイルス分離(サル胎児肺および腎臓細胞)

サル水痘ウイルス

(ヒト水痘ウイルスと共通抗原性)

TPC News 9(2), 1990



エマージング感染症の議論を促進させた エボラ・レストンの出現

図9

1980 天然痘根絶

感染症克服の楽観論

1981 エイズ出現

1989-90 エボラ・レストン(米国)

1992 米国医学協議会報告

Emerging Infections: Microbial Threats to
Health in the United States

1993 エマージング感染症の国際監視会議
(全米科学者協会、WHO, FAO, OIE)

1994 ProMED 発足: Steve Morse主導
(Program for Monitoring Emerging Diseases)



K. Stohr,

F. Meslin,
(1995, 横浜)

S. Morse

サル組織を用いた異種移植への期待

1963 : Keith Reemtsma (Tulane Univ.)

チンパンジー腎臓の移植

11名:1名は9ヶ月生存

1966-69 : Thomas Starzl (Pittsburg Univ.)

ヒトの肝臓移植 : B型肝炎患者

70日後、カビ感染により死亡

1984 : Leonard Bailey (Lomalinda Univ.)

Baby Fae (生後12日)への

チンパンジーの心臓移植

20日後に死亡



Reemtsma夫妻(1999、名古屋)



Leonard BaileyとBaby Fae

生ポリオワクチンのエイズ起源説

1950年代ポリオ生ワクチン開発

(Sabin, Koprowski, Cox)

Hooper説, 1999 (The River)

ベルギー領コンゴでの大規模人体接種実験に用いられたKoprowski ワクチンに汚染していたSIVcpzがヒトに感染

ワクチンの汚染源は製造用に使用されたチンパンジーの腎臓

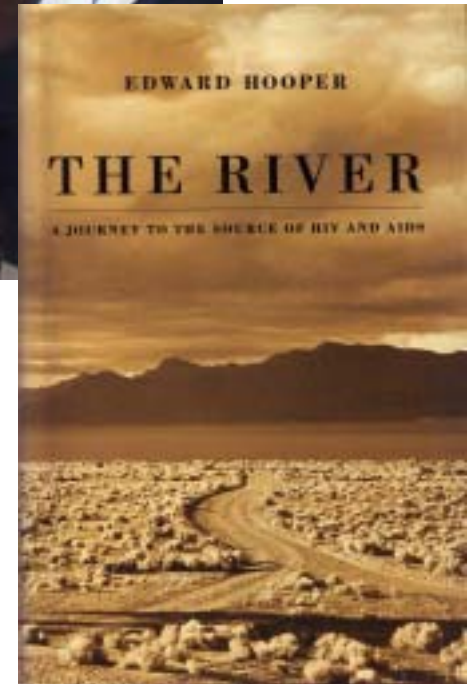
最初のHIV-1感染地域とみなされるコンゴのキンシャサはワクチン接種地域

実験担当者からの反論

Vaccine 22, 1831, 2004



Hilary
Koprowski
2007, キプロス



不活化ポリオ(Salk)ワクチンに混入したSV40による ガンの可能性

1955~62: 不活化ポリオワクチンの接種

米国だけで9800万人に接種

推定10~30%のワクチンがSV40に汚染

1960: SV40がアカゲザル腎臓細胞から分離

1961: SV40の腫瘍原性(ハムスター)報告

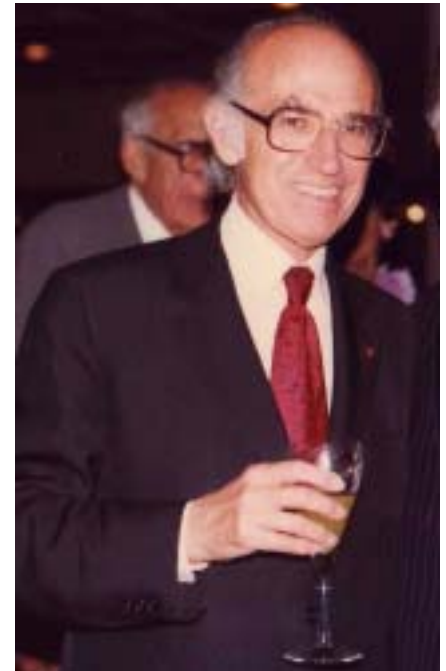
1990年代: SV40 DNAのガン組織での検出

骨のガン、脳腫瘍、中皮腫(Science 275, 748, 1997)

2004: SV40抗体とリンパ腫の間に相関見られず(J. NCI)

2005: SV40-T抗体とリンパ腫の間に相関みらず(調査例数
少ない)

2005: アスベストによる中皮腫にSV40関与の証拠ない



Jonas Salk
1979, ハイデルベルク

20世紀にヒトウイルスに進化したサルウイルス ヒト免疫不全ウイルス(HIV)

HIV-1(チンパンジー-SIVcpz由来)の出現

1908年、キンシャサ、コンゴ

当初、1959年のサンプルから1930年頃と推定

今回、1960年のサンプルから遺伝子分離

両ウイルスは同じチンパンジー由来

遺伝子間の相違が生まれるには40年以上必要

(Worobey, M. et al. Nature 455, Oct.2, 2008)



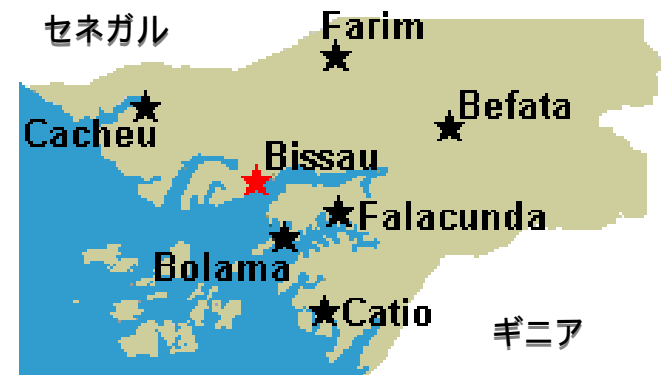
HIV-2(スーティマンガベイ SIVsm由来)の出現

1940年代、ギニア・ビサウ

流行開始は1963-74の独立戦争に一致

ヨーロッパの最初の患者は独立戦争参加兵士

(Lemey, P. et al. PNAS 100, 6588, 2003)



21世紀にヒトウイルスに進化する可能性 サル・フォーミウイルス(SFV)

中央アフリカ(カメルーン9地域)での調査

1800名中1099名がサルの血液・体液に接触

1099名中10名(1%)がSFV抗体陽性

感染したSFVは3系列

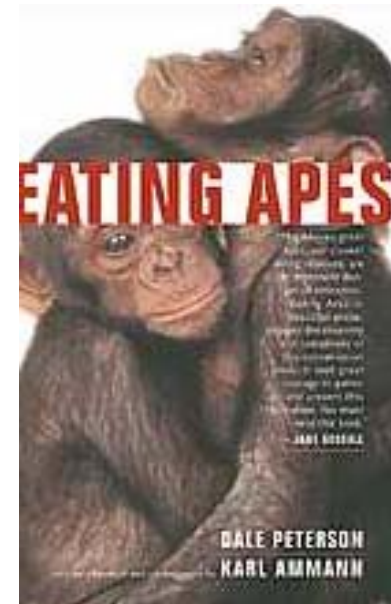
グエノン、マンドリル、ゴリラ

第2のエイズウイルスに変わる危険性を警告

SFVによるヒトの病気は報告ない

ヒト-ヒト感染による新種ウイルスの出現

推定される感染経路はブッシュ・ミート



Wolfe, N.D. et al. Lancet 363, 932, 2004

コンゴ盆地(2003)での
ブッシュ・ミート消費
100~500万トン