

# 1. 狂犬病とリッサ（狂犬病関連）ウイルス

源 宣 之

岐阜大学応用生物科学部獣医学講座 人獣共通感染症学分野

狂犬病は、狂犬病ウイルスの主に咬傷からの感染によって起こる人獣共通感染症で、人では恐水症とも呼ばれている。発病した場合、重篤な神経症状を伴ってほぼ100%死亡する極めて悲惨かつ危険な疾病である。本病は紀元前23世紀頃より既に人類に知られていたが、多くの急性感染症の発生が減少した今日においても、世界におけるその発生状況は旧西欧各国を除いてここ数十年大きな変化はない。日本では1957年を最後に本病の根絶に成功したが、アジア各国を含めた世界の発生状況には憂慮すべきものがあり、我が国の防疫対策はおそろそかに出来ない。

## はじめに

狂犬病は感染発病した場合ヒトを含めた全ての哺乳類が悲惨な神経症状を伴ってほぼ100%死亡するきわめて危険な人獣共通感染症として、約4,000年前より人類に恐れられてきた<sup>1, 29, 32)</sup>。幸いにも、わが国は野生動物の密度が低く、しかも島国という地理的条件に恵まれたうえ、飼育犬への年1回の予防注射、放浪犬の捕獲などの犬対策を長年実施したことにより、1957年を最後に本病の撲滅に成功した。以来わが国は47年間にわたり発生のない世界でも稀な国といえる。しかし、世界の発生状況は一部の地域で減少させているものの、毎年多数の発生が報告され、なかでもわが国との交流の盛んなアジア近隣各国では増加傾向にある。したがって、狂犬病の怖さを知らない人口比率の多くなったわが国にとって、対岸視出来ない状況と言える。

そこで、狂犬病およびリッサウイルス感染症の世界の発生状況並びにモノネガウイルスにおけるリバーシジェネテックス法の確立により急速に展開している狂犬病ウイルスの病原性に関する分子基盤に重点を置いて本病の最新の知見を記述する。

## 狂犬病ウイルスとリッサウイルスの概要

狂犬病および狂犬病類似ウイルスは mononegavirales 目, Rhabdoviridae 科, *Lyssavirus* 属, に分類される。ウイルスはエンベロープを保有し、幅 75 ~ 80 nm, 長さ 180 nm の弾丸状の特異な形態をしている (図1)。遺伝子はマイナス一本鎖の ssRNA で、約 12,000 の塩基が 3'-N-P (NS)-M-G-L-5' の順に並んでいる (図3)。ウイルスは二大別され自然感染動物から分離されるウイルスを街上毒 (street virus), これをウサギや他の動物の脳組織で長期間連続継代を行い、潜伏期間の短縮と一定化、末梢感染性の減少などの性状の変化した株を固定毒 (fixed virus) という。固定毒は1880年代に Pasteur によって確立され、現在も狂犬病ワクチンの開発やウイルスの基礎的研究に重要な働きをしている。リッサウイルス属には狂犬病ウイルスの他に 6 種のウイルスが含まれ、ラゴス・バット *Lagos*

表1 リッサウイルス属の分類

遺伝子型	ウイルス	分離宿主	分布地域
1	狂犬病	全ての哺乳類	全世界
2	ラゴスバット	食果コウモリ	ナイジェリア 中央アフリカ 南アフリカ
3	モコラ	トガリネズミ 人、ネコ	ナイジェリア ジンバブエ
4	ドーベンハーゲ	人	南アフリカ
5	EBL1	食虫コウモリ	欧州
6	EBL2	食虫コウモリ	欧州
7	ABL	食果コウモリ	オーストラリア

## 連絡先

〒501-1193 岐阜市柳戸1-1  
TEL: 058-293-2948  
FAX: 058-293-2948  
E-mail: minamoto@cc.gifu-u.ac.jp

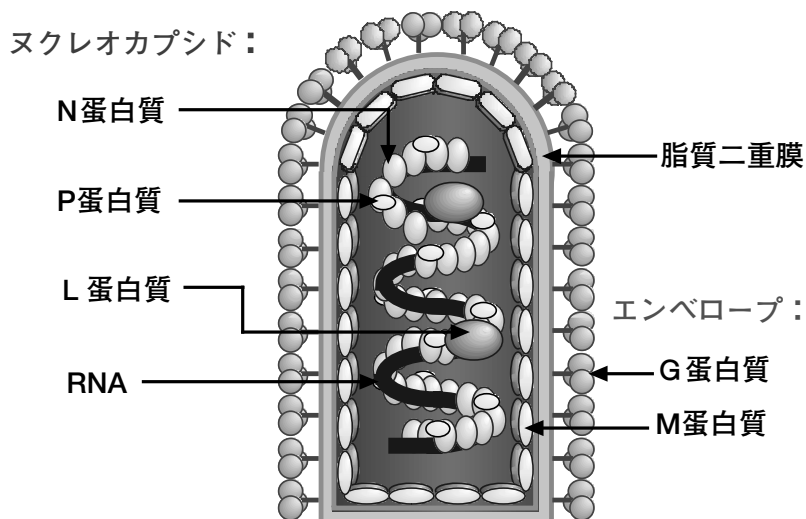


図1 狂犬病ウイルス粒子の構造

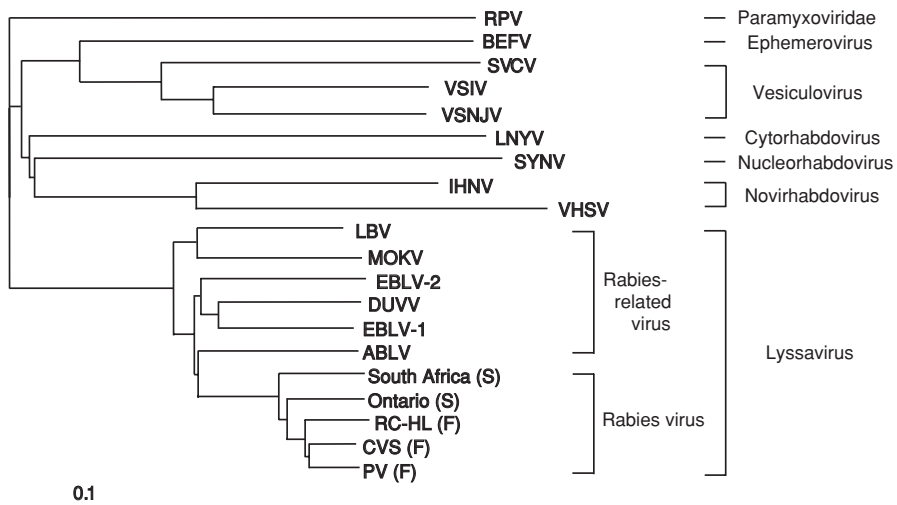


図2 ラブドウイルス科の系統樹

N遺伝子の全塩基配列を用いて作製した。

outgroupとしてパラミキソウイルス科の牛痘ウイルス (RPV) を置いた。

S：街上毒、F：固定毒

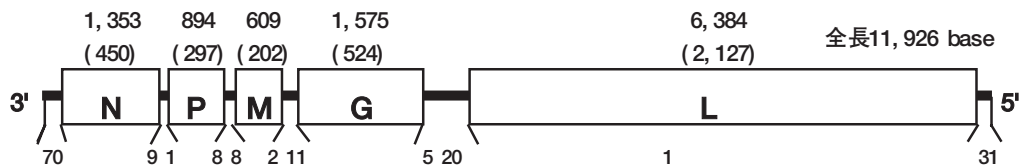


図3 狂犬病ウイルスのゲノム構造

日本の動物用ワクチン製造株である RC-HL 株の各遺伝子の塩基数。

( )内は推定アミノ酸数

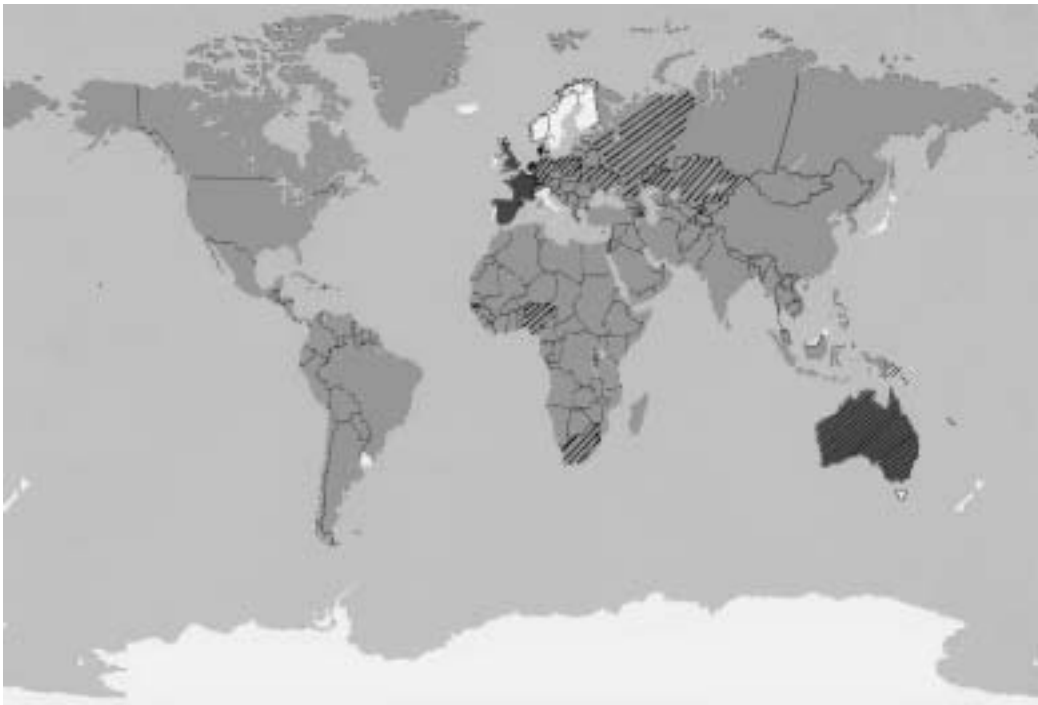


図4 狂犬病（赤■）とリッサウイルス感染症（斜線▨と緑■）の発生地域  
（文献<sup>31</sup>）を一部改変）

bat, モコラ Mokola, ドーベンハーゲ Duvenhage はアフリカで, EBL (European bat lyssa virus) 1, EBL2は欧州各地で, ABL (Australian bat lyssa virus) はオーストラリアおよびパプアニューギニアで, それぞれ分離されている(表1). それらのウイルスは感染したヒトや動物での症状や抗原・遺伝性状などの類似性から狂犬病関連(類似)ウイルスと呼ばれている. これらのウイルスはモコラを除き狂犬病ウイルスと血清学的に交差し, 狂犬病ワクチンにより感染を防御することもできる. 図2には, N遺伝子の全塩基配列に基づくラブドウイルス科の系統樹を示す. リッサウイルス属にはこの他に昆虫から分離される Obodhiang や Kotonkan ウイルスも以前に分類されていたが, 現在は未分類に区分されている<sup>24</sup>. 図3には現在日本の動物用狂犬病ワクチンに用いられている RC-HL 株のゲノム構造を示す.

5種の構造蛋白質が各遺伝子にそれぞれコードされている. N蛋白質は5種のうちで最も大量に存在し, 分子量が47-62kDで, 複製されたRNAを保護すると共に転写酵素の働きを制御している. L蛋白質は分子量が220-240kDで, RNA依存性RNAポリメラーゼで転写並びに複製に関与している. P蛋白質は分子量20-30kDで, L蛋白質と共にポリメラーゼ活性を持ちN蛋白質のカプシド化を助ける.

M蛋白質は分子量が20-30kDで, 転写を制御し, ウイルス粒子形成に関与している<sup>15</sup>. G蛋白質は分子量が65-90kDで, スパイクの形で粒子最外層に存在し, 細胞レセプターと結合して粒子の細胞質内への侵入および病原性に関与する<sup>5,9</sup>. また, 中和抗体を誘導し, それと結合する. ゲノム単独では非感染性であるが, ヌクレオカプシドは感染性である.

#### 狂犬病およびリッサウイルス感染症の発生状況

図4にWarrellとWarrell<sup>31</sup>により示された世界の狂犬病およびリッサウイルス感染症の発生状況を示す. ヒトを含めて世界の感染症の発生状況を正確な数値で表した報告は極めて少ない. なかでも狂犬病の発生状況をまとめることは, 犬・猫や家畜のみならず野生動物の間で感染環が維持されている地域が多く, 難しい. WHOやOIEなどの刊行物およびインターネット(例えばRABNET)<sup>23</sup>, ヨーロッパ地域での狂犬病サーベイランスレポート「Rabies Bulletin Europe」<sup>27</sup>あるいは世界各地の研究者達からの個人的な情報から総合的に判断すると, 確実にこの10年間で1件の発生も報告されていない国は, わが国の外に北欧三国, ニューランドおよび太平洋上の島国にすぎない. イギリスおよびオーストラリアも真性の狂犬病は長い間発生していな

表2 ヨーロッパにおける狂犬病の発生状況

年 度	人	家 畜	野生動物	合 計
1978	4	3,379	13,456	16,839
1979	4	3,468	13,348	16,820
1980	3	4,348	14,255	18,606
1981	2	4,788	14,759	19,549
1982	0	5,549	17,210	22,759
1983	0	4,860	17,530(1)	22,390
1984	1	4,661	18,956(1)	23,618
1985	1	3,858	15,185(11)	19,044
1986	1	3,588	13,560(122)	17,169
1987	1	2,858	13,831(140)	16,690
1988	3	2,933	13,142(53)	16,078
1989	7	5,073	17,536(41)	22,616
1990	17	5,503	15,524(40)	21,044
1991	1	4,194	12,284(15)	16,479
1992	12	2,703	8,360(14)	11,075
1993	8	2,381	6,994(18)	9,383
1994	7	2,160	6,652(8)	8,819
1995	10	2,274	5,850(6)	8,134
1996	8	2,677	5,395(16)	8,080
1997	12	1,626	3,438(25)	5,076
1998	4	2,313	3,933(32)	6,250
1999	5	2,317	4,269(42)	6,591
2000	9	2,276	5,870(33)	8,155
2001	12	3,537	6,886(39)	10,435
2002	7	3,967	6,077(25)	10,051

( ) ヨーロッパ・バット・リッサウイルス  
Rabies Bulletin Europe より改変

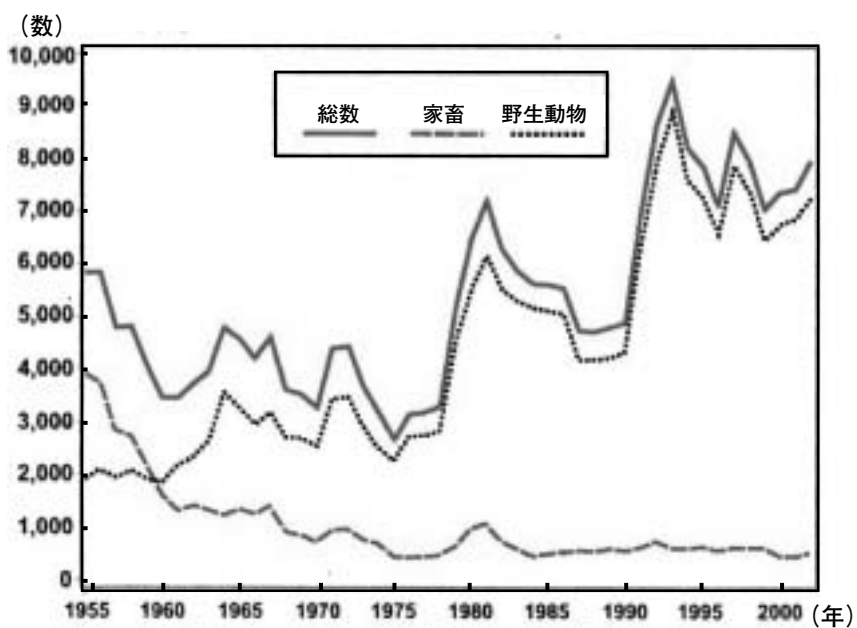


図5 米国における狂犬病の発生状況(1955-2002年) (文献13)

いが、1996年に狂犬病に類似したリッサウイルスが食果コウモリから相次いで分離されている。特に、100年間にわたり人の狂犬病の無かったオーストラリアでは、発病コウモリに咬まれた人が狂犬病と同じ症状で亡くなっており、注目されている<sup>3)</sup>。

世界における現在の狂犬病の発生数は、毎年人で約33,000～35,000、動物で33,000～54,000と報告されている。しかし、これらのデータには中国、インド、バングラデッシュ、ナイジェリア、南アフリカ等多数の発生が考えられている国々からの正確な数値が含まれておらず、また、リッサウイルス感染症もヨーロッパを除き含まれていない。したがって、実際の発生はこれらの数倍から数十倍と推測される。このような状況下で、ヨーロッパ地域および米国では、比較的正確な発生数が報告されている。表2にはヨーロッパにおける過去26年間の年度別発生数を示した。この表から、以下のことが言える。①発生数は1992年から激減しているが、2000年より再び増加傾向にある。②野生動物による発生が60%～83%を占めている。③人の発生は比較的少ない。④毎年、食虫コウモリから狂犬病ウイルスに類似したEBLが分離されている。発生数の減少は、1986年にその兆候が既に認められていたが、東欧の大きな社会変革により、一時的に増加したものの、その後本格的に減少した。その原因は、主にイタリア、スイス、ドイツ、フランス等の旧西欧各国での減少である。これらの国々では、野生動物、中でもアカキツネの狂犬病対策として、スイスでは1978年より、ドイツ、フランスでは1983年より経口ワクチン投与がヘリコプターを用いて始められており、その効果が現れたためである。1983年当時、イタリア、スイス、ドイツ（東西併せて）およびフランスでは、それぞれ年間448件、1,064件、9,160件、2,663件の発生があったが、2003年には前二カ国は0件、後二カ国は、それぞれ37件と2件にまで激減させている。特に、本病の科学的研究をPasteurにより開始したフランスでは、数千年来の狂犬病の発生を撲滅する記念すべき年を間近に向かえようとしている。一方、旧東欧各国、中でもベラルーシ、リトアニア、ウクライナ等の旧ソ連各国、ロシアおよび戦争で社会的混乱を引き起こしたクロアチアでは、多数の発生が持続しており、2003年にはこれらの国の合計が8,860件を超え、ヨーロッパの発生の80%以上を占めている。しかし、旧東欧のポーランド、チェコでは、徐々に経口ワクチン散布地域を広げており、それらの地域でも発生が減少し始めている。したがって、野生動物や放浪犬が本病の感染源となっている地域にとって、経口ワクチンの空中散布は極めて有効な対策と言える。今後、この方式は世界に広がるであろう。ヨーロッパ地域でもう一つ注目されることは、食虫コウモリからリッサウイルスのEBLが分離されることである。以前からEBLと近縁なドーベンハーゲウイルスが南アフリカの人や食虫コウモリから分離されていたが、ヨーロッパでの起源は不明で

ある。冒頭に述べたように、オーストラリアでもEBLに極めて類似したABLが土着の食果あるいは食虫コウモリより多数分離されており、最近パプアニューギニアのコウモリからも分離され、フィリピンではそれらに対する抗体を食果および食虫コウモリから検出している。リッサウイルスの世界的な分布と狂犬病ウイルスとの関係を調べることは、今後の狂犬病あるいはエマージング感染症の予防対策上重要である<sup>7)</sup>。

米国での狂犬病の発生状況は、1年遅れであるが、毎年J. Am. Vet. Med. Ass. の12月号に報告されている<sup>13)</sup>。また、アメリカ疾病対策センター(CDC)のホームページ<sup>2)</sup>の狂犬病部門を開くと、きれいな図として見る事が出来る。図5には米国での狂犬病の1955年から2002年までの発生状況を家畜と野生動物別に示した。発生数は、1960年代に家畜と野生動物とで逆転し、1980年代に増加に転じ、1990年代で一段と急増し、2002年には約8,000件を記録している。そのうち、93%が野生動物による発生である。野生動物の発生のうち、39%はアライグマで、次いでスカンク、コウモリ(主に食虫)、キツネである。それらの野生動物の発生地域は比較的限局しており、アライグマは東部地域、スカンクは主に中西部地域に分布している。面白いことに、各地域と動物内で、それぞれ同一の遺伝性状を保有したウイルスが流行している。すなわち、アライグマは単独、スカンクは3群、キツネは2群に別れる。アラスカとオンタリオ周辺でキツネから分離されるウイルスは、両地域が遠く離れているにもかかわらず、同じ遺伝性状を持っている。これは、1950年代に狩猟目的でアラスカからオンタリオ周辺に移送した北極キツネの中に狂犬病ウイルスに感染していたものが含まれていたためと考えられている。これらのデータは、同一地域で同種の動物間において、狂犬病ウイルスは長期間にわたりほとんど変異していないことを物語っている。このことから、ウイルスは潜伏期間中に抗体を産生していないか、抗体に感作されにくい生体内に潜んでいるものと思われる。米国におけるコウモリからのウイルスは、ヨーロッパでのそれと異なり、真性の狂犬病ウイルスである。コウモリの場合、特定の地域を持たず、全米各地から分離されている。また、遺伝性状は少なくとも4群以上あることが判明している。これらの点から、コウモリ由来のウイルスが狂犬病の進化や変異に関係しているのかも知れない。他の興味有る点は、人の狂犬病とコウモリとの関連である。米国では、1990年以来2002年までに人の狂犬病は海外からの持ち込み(7件)を含めて合計36件発生している。そのうち27件(75%、国内のみでは93%)は食虫コウモリ由来ウイルスによることが判明している。人と食虫コウモリとの接触頻度がそれ程高いと思われぬのに何故人から分離されるのか、まだ答えはない。しかし、コウモリの狂犬病は年々増加しており、注意を要する動物である。なお、米国においても、経口組換えワクチンが条件

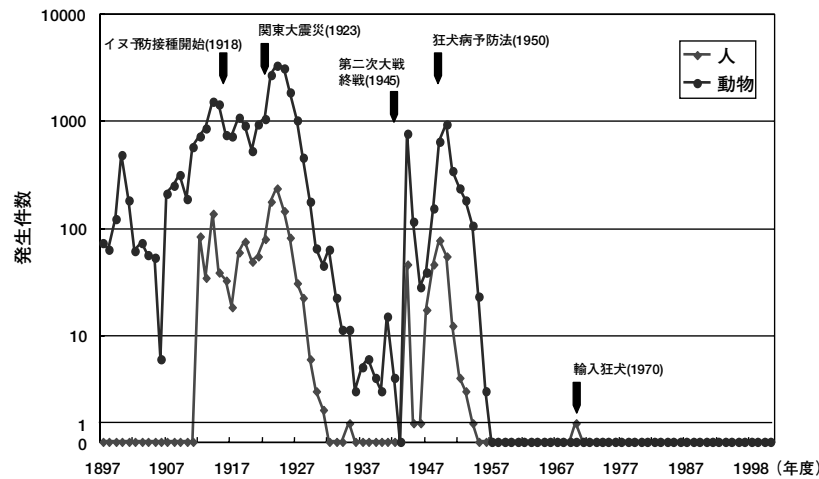


図6 日本における狂犬病の発生状況(1897~2001年)

付きながら1995年より野生動物に使われ始めている。現時点では、発生数が減少しておらず明確な効果が現れていない。

アジア、アフリカ、中南米地域の発展途上国では犬が人や家畜に対する主な感染源動物で、多数の発生が推定されているが、実体は不明である。表3に2000年のアジア各国における狂犬病死亡者および咬まれた後のワクチン接種者の推定数を示した。インド、パキスタン、バングラデッシュ、ミャンマーなど極めて危険な状況にあることが判る。1984年に撲滅した韓国も1993年に北朝鮮との国境で再発し、2002年には人を含めて77件に達している。中国も最近増加傾向にあり、2003年には約1,300人が死亡している。しかし、犬へのワクチン投与を強力に実施しているタイでは50~70件で、10年前に比べて約1/3~1/6に減らしている。しかし、首都のバンコク市内を含め、全土に多数の放浪犬がおり、それらへの経口ワクチン接種がさらなる発生減のカギ

を握っている。

わが国の狂犬病の発生状況は、これまでに多くの人達によって報告されている。したがって、ここではワクチンとの関係のみに焦点を絞る。これまでの発生状況(図6)を見ると、各種統計が整備された1897年以降、大まかに2回の流行時期がある。最初は1924年の合計3,524件をピークとし、約30年間流行が続いた時期で、次が1950年の976件をピークとする第二次大戦中およびその後の約10年間の時期である。最初の流行は、1922年に家畜伝染病予防法が改正され、1925年に犬への予防接種や放浪犬の捕獲などの対策が強力に推し進められた結果、その後10年間でほぼ沈静化された。日本での最後の流行は(?)、やはり1950年に狂犬病予防法が制定され、同様の犬対策が施された後、7年間で発生を皆無にしている。以上の事実は犬へのワクチン接種が狂犬病の予防に如何に有効であることを明白に物語っている。

以上の発生状況のデータから、犬にワクチンを積極的に投与している国では、確実に本病の発生を減少あるいは撲滅させている。また、野生動物が主な感染源となっている地域では、10年前までは本病の撲滅が不可能と考えられていたが、野生動物に経口ワクチンを散布することにより本病を激減させた。なかでもヨーロッパでの撲滅は、時間の問題になろうとしている。ただ、経口ワクチンの現在の散布方法では、アフリカ、ヨーロッパおよびオーストラリアでそれぞれ分離されているドーベンハーゲ、EBL、ABLなどのリッサウイルスの保有宿主である食虫・食果コウモリ並びにアメリカ大陸における狂犬病ウイルスを保有する食虫・吸血コウモリに効果を望めない。今後、陸生動物における狂犬病を減少あるいは撲滅させた地域では、この点のワクチンの改良が必要である。一方、多くの発展途上国では、経済、宗教、社会慣習などの問題が狂犬病の発生に繋がっており、ヨーロッパのような減少は当分望めない。

表3 アジア各国の狂犬病の発生件数(2000年)

国名	死亡者数	暴露後ワクチン接種者
バングラデッシュ人民共和国	2,000	60,000
カンボディア王国	20	12,000
中華人民共和国	150-350	5,000,000
インド	30,000	1,500,000
インドネシア共和国	>100	8,000
ラオス人民民主共和国	<20	3,000
マレーシア	0	不明
ミャンマー連邦	500-1,000	5,000
ネパール王国	>100	25,000
パキスタン・イスラム共和国	2,000-5,000	69,000
フィリピン共和国	300-600	68,500
スリランカ民主社会主義共和国	100-120	80,000
タイ王国	50-70	200,000
ヴェトナム社会主義共和国	>100	600,000

(感染研、井上 智博士提供)

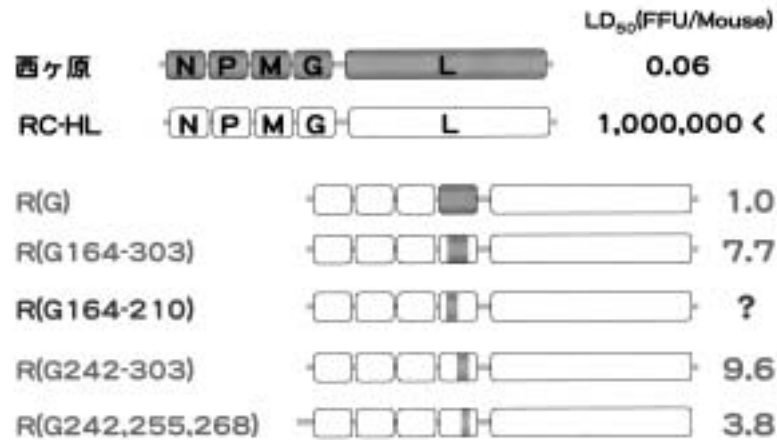


図7 狂犬病ウイルスの病原性に関するアミノ酸の特定

### 狂犬病ウイルスの病原性に関する分子基盤

狂犬病ウイルスの本格的な研究は Pasteur により始められ、1950年代までに免疫に有効な様々なワクチンの開発、1970年代後半に狂犬病ウイルスの構造蛋白質に対するモノクローナル抗体の作出、1980年代にウイルス遺伝子のクローニング等が他のウイルスより比較的早期に行われた<sup>25)</sup>。しかし、本ウイルスの培養細胞での増殖効率が低かったことから *in vitro* での研究手段が限定され、その生物性状は他に比べて不明な点が多い。例えば、病原発現機構、病原変異、潜伏期間中のウイルスの動態、各種構造蛋白質の機能解析等である。

1994年にリバーシジェネテック（逆遺伝学）の手法が mononegavirales 目として始めて狂犬病ウイルスで確立された<sup>26)</sup>。この手法は上記の問題を分子生物学的に解決する有力な手段であったことから、その後 VSV、麻疹、センダイ、インフルエンザ等、種々のウイルスで確立され、それらのウイルスの複製機構や、構造蛋白質の機能解析に應用された<sup>20)</sup>。ここではこの遺伝子操作系を用いた狂犬病ウイルスの病原性に関する分子基盤について記述する。

この遺伝子操作系の確立により、様々な遺伝子欠損、組換え、挿入狂犬病ウイルスが作出され、それらの蛋白質の機能解析や新たなワクチンへの応用がなされている。G蛋白質の機能解析として、G蛋白質を補充して作出されたG遺伝子欠損ウイルスを作出している。そのG遺伝子欠損ウイルス感染細胞からはスパイクレスウイルス粒子が遊離するが、その効率はG蛋白質が補充された場合の方が高い。この結果は、G蛋白質がウイルス粒子の出芽過程に必須ではないが、効率の良い出芽に必要なことを示す<sup>14)</sup>。狂犬病ウイルスの病原性は一般的にG蛋白質の構造と密接な関係にあることが知られている。G蛋白質333位のアミノ酸がアルギニンあるいはリジンの場合は成熟マウスに致

死的な感染を起こす強毒型で、イソロイシンあるいはグルタミンの場合は致死感染を起こさない弱毒型である<sup>4,27)</sup>。しかし、病原型が異なるにもかかわらず333位のアミノ酸が同じウイルス株も存在する<sup>17,10)</sup>。このことは、病原性を制御するアミノ酸がG蛋白質の他の部位あるいはG蛋白質以外にもあることを示唆している。この点を確認するために、著者らは弱毒型で日本の動物用ワクチン製造株であるRC-HL株に強毒型でRC-HL株の親株である西ヶ原株のG遺伝子を組換えさせたキメラウイルスを作出した。RC-HL株と西ヶ原株は333位が強毒型と同じアミノ酸を持つ。キメラウイルスは成熟マウスに致死感染を起こし、西ヶ原株のG蛋白質が病原発現と密接な関係にあることを直接確認した。さらに、同様の系を用いて病原発現に関連する領域がG蛋白質の333位と異なる164-303位にあり、なかでも242位のアラニン、255位のアスパラギン酸、268位のイソロイシンの3アミノ酸が重要であることを明らかにした<sup>9,30)</sup>（未発表データ）（図7）。このようなウイルス側の病原発現因子が宿主側の因子とどのような相互作用により病気を起こすのかが研究途上であり、アポトーシスとの関連性が注目されている。すなわち、狂犬病ウイルス感染細胞でアポトーシスが発現し、その発現は強毒型に比べて弱毒型のウイルス株で強くG蛋白質の発現量と一致する<sup>18)</sup>。これらの知見は、G遺伝子を二重に配置しG蛋白質が過剰に発現したウイルスでアポトーシスが增強されること<sup>5)</sup>、弱毒型ウイルスに強毒型ウイルスG遺伝子を組み込んだキメラウイルスでアポトーシスの発現が押さえられ、その逆では增強されることから裏付けられ<sup>21)</sup>、少なくとも弱毒型ウイルスのG蛋白質が狂犬病ウイルスのアポトーシス発現に重要な役割を担っていることが示された。したがって、弱毒型ウイルス感染動物では感染神経細胞にアポトーシスを発現することにより宿主の免疫機能を活性化、引き続きウイルスの増殖を抑制し、致死感染から免れる。一方、

強毒型ウイルス感染動物では、アポトーシスが起こらず、大量のウイルスが増殖して致死感染を起こす。このような感染過程が狂犬病ウイルスの病態機構として推論されている。なお、G蛋白質の発現量の増加は強い免疫反応を誘導するため、これらの成果は画期的なワクチン開発に繋がる<sup>19)</sup>。

以上のように狂犬病ウイルスの病原発現にG蛋白質によるアポトーシスの誘導が重要な決定因子であることが報告されている一方で、感染細胞における弾丸状ウイルス粒子の形成や出芽およびウイルスRNA合成に重要な役割をしているM蛋白質<sup>6,15)</sup>がCaspase-8を介してアポトーシスを誘導するとの報告もある<sup>12)</sup>。私達もアポトーシスの起こりにくい強毒型の西ヶ原株と明瞭なアポトーシスを起こす弱毒型のNi-CE株とで、5つの遺伝子をそれぞれ単独で入れ替えたキメラウイルスを作出しアポトーシスの発現を確認したところ、Ni-CE株のM蛋白質を産生する感染細胞のみでアポトーシスが発現した。また、アポトーシスの発現はM蛋白質が単独で発現する細胞においても認められた。しかし、私達の実験系ではG蛋白質によるアポトーシスの発現は起こらなかった(未発表データ)。したがって、アポトーシス発現にGとM蛋白質のどちら、あるいは両方が関わっているかは今後の課題である。

ウイルスRNAの転写や複製を制御するP蛋白質は細胞由来のDynein light chain (LC8)と結合し、ウイルスの末梢から中枢神経組織への軸索内移送に係わっており、LC-8と結合する領域を欠損させたウイルスでは中枢神経組織への移送が制限されることが明らかにされている<sup>16)</sup>。これは病原発現機構あるいは高度に安全な生ワクチンの開発として重要な所見である。また最近、P遺伝子欠損ウイルスが作出された。このウイルスは、培養細胞でほとんど増殖せず、脳内接種された哺乳マウスはまったく症状を示さず生残した。さらにP遺伝子欠損ウイルスで免疫されたマウスは既存のワクチンと同様な血中中和抗体を産生すると共にウイルスの攻撃に耐過し、狂犬病の生ワクチンとして有望なことを明らかにしている<sup>28)</sup>。

リバースジェネテックス法は、確立当初T7RNAポリメラーゼの供給に組換え型ワクチニアウイルスを使っていたが、このウイルスの強い細胞毒性によりゲノム改変ウイルスの回収は困難であった。その後、ワクチニアフリーの系が確立し様々な遺伝子欠損、組換え、点変異等を施したゲノムを保持した狂犬病ウイルスの作出が容易になった。これらの系を用いることにより狂犬病ウイルスの様々な機能解析がさらに進展するものと思われる<sup>8,11)</sup>。

なお、NおよびL蛋白質の機能解析に関する知見は、紙面の都合上省略する。

#### おわりに

幸いなことに、わが国は約半世紀にわたり狂犬病を発生

させていない世界でも極めて稀な国と言える。しかし、一方ではこの危険な獣共通感染症をまったく忘れてしまい、本病の発生している国に出かけた際、素性の不明な動物に注意をすることなく近づいたり、咬まれた場合においても何の手当もしない人々が増加しているのも事実である。

万一、わが国に狂犬病ウイルスが侵入した場合、これまでにない大きな社会不安を起こすことが必至である。それに備えて本年度中に犬等の検疫制度が改正されようとしている。この改正により、本ウイルスに対する抗体検査が義務付けられると共に、原則的に野生動物の輸入が禁止になることから、海外からのウイルス侵入の可能性は大幅に減弱されるものと期待している。

#### 謝 辞

本稿を終えるにあたり、我々にリバースジェネテックス法を懇切丁寧にご教授して下さった加藤 篤博士(感染研)、Conzelmann博士(Munich大)に感謝いたします。また、貴重な資料を提供していただいた井上 智博士(感染研)に謝意を表します。我々の研究成果は、岐阜大学応用生物科学部 獣医学講座 人獣共通感染症学研究室(旧農学部 獣医学科 獣医公衆衛生学講座)諸兄によってなされたことを記し、お礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) Beran GW. : Rabies and infections by rabies-related viruses. 1981, Handbook Series in Zoonoses. Section B Viral Zoonoses Vol. 2. Beran GW. Ed., CRC Press, Florida.
- 2) CDCホームページ : <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/>
- 3) Childs JE. : Epidemiology 2002, Rabies. Jackson AC, Wunner WH. eds., Academic Press, Amsterdam.
- 4) Dietzschold B, Wunner WH, Wikor TJ, Lopes AD, Lafon M, Smith CL, Koprowski H. : Characterization of an antigenic determinant of the glycoprotein that correlates with pathogenicity of rabies virus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80 : 70-74, 1983.
- 5) Faber M, Pulmanusahakul R, Hodawadekar SS, Spitsin S, McGettigan JP, Schnell MJ, Dietzschold B. : Overexpression of the rabies virus glycoprotein results in enhancement of apoptosis and antiviral immune response. J. Virol., 76 : 3374-3381, 2002.
- 6) Finke S, Conzelmann KK. : Dissociation of rabies virus matrix protein functions in regulation of viral RNA synthesis and virus assembly. J. Virol., 77 : 12074-12082, 2003.
- 7) Fools AR, Brookes SM, Johnson N, McElhinney LM, Hutson AM. : European bat lyssaviruses : an emerging zoonosis. Epidemiol. Infect., 131 : 1029-1039, 2003.
- 8) Inoue K, Shoji Y, Kurane I, Iijima T, Sakai T, Morimoto K. : An improved method for recovering rabies virus from cloned cDNA. J. Virol. Methods 107 : 229-236, 2003.
- 9) Ito N, Takayama M, Yamada K, Sugiyama M,

- Minamoto N. : Rescue of rabies virus from cloned cDNA and identification of the pathogenicity-related gene : glycoprotein gene is associated with virulence for adult mice. *J. Virol.*, 75 : 9121-9128, 2001.
- 10) Ito N, Kakemizu M, Ito KA, Yamamoto A, Yshida Y, Sugiyama M, Minamoto N. : A comparison of complete genome sequences of the attenuated RC-HL strain of rabies virus used for production of animal vaccine in Japan, and the parental Nishigahara strain. *Microbiol. Immunol.*, 45 : 51-58, 2001.
  - 11) Ito N, Takayama-Ito M, Yamada K, Hosokawa J, Sugiyama M, Minamoto N. : Improved recovery of rabies virus from cloned cDNA using a Vaccinia virus-free reverse genetics system. *Microbiol. Immunol.*, 47 : 613-617, 2003.
  - 12) Kassis R, Larrous F, Estaquier J, Bourhy H. : Lyssavirus matrix protein induces apoptosis by a TRAIL-dependent mechanism involving caspase-8 activation. *J. Virol.*, 78 : 6543-6555, 2004.
  - 13) Krebs JW, Wheeling JT, Childs JE. : Rabies surveillance in the United States during 2002. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 223 : 1736 - 1748, 2003.
  - 14) Mebatsion T, Konig M, Conzelmann KK. : Budding of rabies virus particles in the absence of the spike glycoprotein. *Cell* 84 : 941-951, 1996.
  - 15) Mebatsion T, Weiland F, Conzelmann KK. : Matrix protein of rabies virus is responsible for the assembly and budding of bullet-shaped particles and interacts with the transmembrane spike glycoprotein G. *J. Virol.*, 73 : 242-250, 1999.
  - 16) Mebatsion T. : Extensive attenuation of rabies virus by simultaneously modifying the dynein light chain binding site in the P protein and replacing Arg333 in the G protein. *J. Virol.*, 75 : 11496-11502, 2001.
  - 17) Morimoto K, Hooper DC, Carbaugh H, Fu ZF, Koprowski H. : Rabies virus quasispecies : implications for pathogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95 : 3152-3156, 1998.
  - 18) Morimoto K, Hooper DC, Spitsin S, Koprowski H, Dietzschold B. : Pathogenicity of different rabies virus variants inversely correlates with apoptosis and rabies virus glycoprotein expression in infected primary neuron cultures. *J. Virol.*, 73 : 510-518, 1999.
  - 19) Morimoto K, McGettigan JP, Foley HD, Hooper DC, Dietzschold B, Schnell MJ. : Genetic engineering of live rabies vaccines. *Vaccine* 19 : 3543-3551, 2001.
  - 20) Neumann G, Whitt M A, Kawaoka Y. : A decade after the generation of a negative-sense RNA virus from cloned cDNA- what have we learned? *J. Gen. Virol.*, 83 : 2635-2662, 2002.
  - 21) Prehaud C, Dietzschold B, Lafon M.: (2003) : Glycoprotein of nonpathogenic viruses is a key determinant of human cell apoptosis. *J. Virol.*, 77 : 10537-10547, 2003.
  - 22) Rabies Bulletin Europeホームページ : <http://www.who-rabies-bulletin.org/>.
  - 23) RABNETホームページ : <http://oms2.b3e.jussieu.fr/rabnet/>
  - 24) Regenmortel M. H. V. V. et al., (2000) : Virus Taxonomy Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, San Diego, et al.
  - 25) Rupprecht CE, Hanlon C A, Hemachudha T. : Rabies re-examined. *Lancet Infect. Dis.*, 2 : 327-343, 2002.
  - 26) Schnell MJ, Mebatsion T, Conzelmann KK. : Infectious rabies viruses from cloned cDNA. *EMBO J.*, 13 : 4195-4203, 1994.
  - 27) Seif I, Coulon P, rollin PE, Flamand A. : Rabies virulence : effect on pathogenicity and sequence characterization of rabies virus mutations affecting antigenic site III of the glycoprotein. *J. Virol.*, 53 : 926-934, 1985.
  - 28) Shoji Y, Inoue S, Nakamichi K, Kurane I, Sakai T, Morimoto K. : Generation and characterization of P gene-deficient rabies virus. *Virology* 318 : 295-305, 2004.
  - 29) Steele JH, Fernandez PJ. : History of rabies and global. 1991, *The Natural History of Rabies*. Baer, G. M. ed., CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor & Boston
  - 30) Takayama-Ito M, Ito N, Yamada K, Minamoto N, Sugiyama M. : Region at amino acids 164 to 303 of the rabies virus glycoprotein plays an important role in pathogenicity for adult mice. *J. Neurovirol.*, 10 : 131-135, 2004.
  - 31) Warrell MJ, Warrell DA. : Rabies and other lyssaviruses diseases. *Lancet* 363 : 959-969, 2004.
  - 32) Wiktor TJ. : Historical aspects of rabies treatment. 1985, *World's Debt to Pasteur*. Koprowski H. Plotkin SA eds., Alan R. Liss Inc., New york.

## **Rabies and other lyssaviruses**

**Nobuyuki Minamoto**

Laboratory of Zoonotic Diseases  
Department of Veterinary Medicine,  
Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University,  
1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan  
E-mail : minamoto@cc.gifu-u.ac.jp

Since rabies has not been reported in Japan for nearly the past 50 years, it has been relegated to the status of a forgotten infectious disease in this country. However, in the neighboring Asian countries, Africa, America, the number of rabies cases had not decrease but on the contrary, seen an increasing trend. In Russia and the former Soviet Union countries (CIS countries), the number of information. Between 30,000~20,000 fatal cases of rabies in both humans and animals had been reported yearly but it was thought that the number might run up to hundred of thousands. Japan, Taiwan, UK, Australia and New Zealand are rabies-free countries and should be considered the exception rather than the norm. Due to the long lull in which rabies has not occurred in Japan, people tend to forget that the disease can infect all mammals including humans, with a mortality rate of 100% after manifestation of debilitating nervous symptoms and that is one of the most dangerous zoonotic viral diseases on earth.