

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

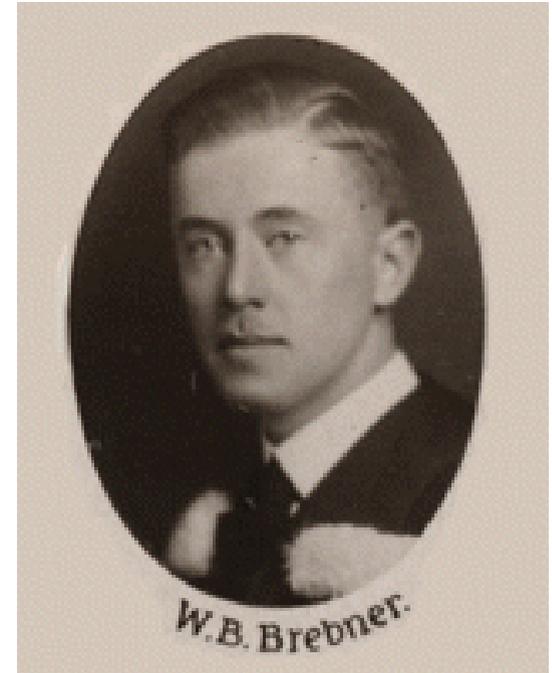
Albert Sabin(ニューヨーク・ベルビュー病院のインターン) 剖検サンプル採取
Frederick Gay, Margaret Holden
ウイルスを分離、Herpes simplex virus (HSV)との類似性を確認し、W virusと命名

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

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

1989年(平成元年)12月15日(金)

**死亡率70%伝染病
米でウイルス検出**

アフリカの「エボラ出血熱」

比から輸入の猿から
 感染ルート不明

WHOが
 緊急通告

野鳥動物
 世界に拡大の恐れ

1989年12月15日

野生猿の輸入 厳戒せよ

アフリカに伝生の
 患者発生拡大の恐れ

死亡率70%の伝染病ウイルス 米で検出

1989年12月15日

東京新聞 1989年12月15日

Fearing Virus, New York Restricts Imports of Monkeys Used in Research

The state health department has announced that it will restrict the import of monkeys used in research from several countries in Africa and Asia.

The restriction is aimed at preventing the spread of Ebola virus, which has been found in several countries in Africa and is known to be fatal to humans.

The health department said that it had received information from the World Health Organization (WHO) that the virus had been found in several countries in Africa and Asia.

The restriction will apply to all monkeys used in research that are imported from the following countries: Guinea, Sierra Leone, Liberia, Ivory Coast, Senegal, Gambia, Guinea-Bissau, and Sierra Leone.

The restriction will also apply to all monkeys used in research that are imported from any country in Africa or Asia that has been found to have the virus.

The health department said that it had received information from the WHO that the virus had been found in several countries in Africa and Asia.

The restriction will apply to all monkeys used in research that are imported from the following countries: Guinea, Sierra Leone, Liberia, Ivory Coast, Senegal, Gambia, Guinea-Bissau, and Sierra Leone.

The restriction will also apply to all monkeys used in research that are imported from any country in Africa or Asia that has been found to have the virus.

1990年3月22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

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

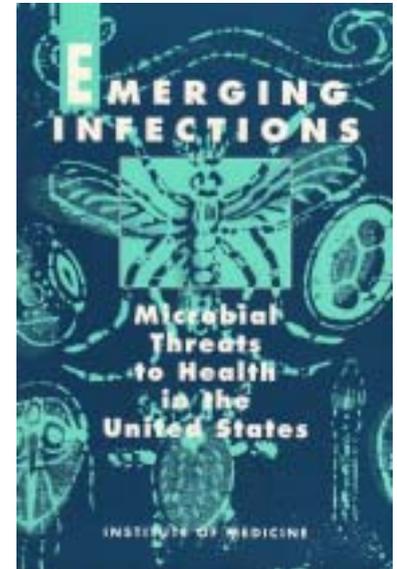
1989-90 エボラ・レストン(米国)

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)

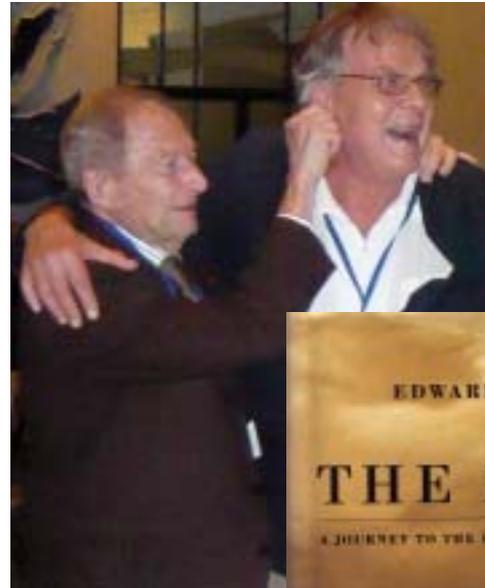
ベルギー領コンゴでの大規模人体接種実験に用いられたKoprowski ワクチンに汚染していたSIVcpzがヒトに感染

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

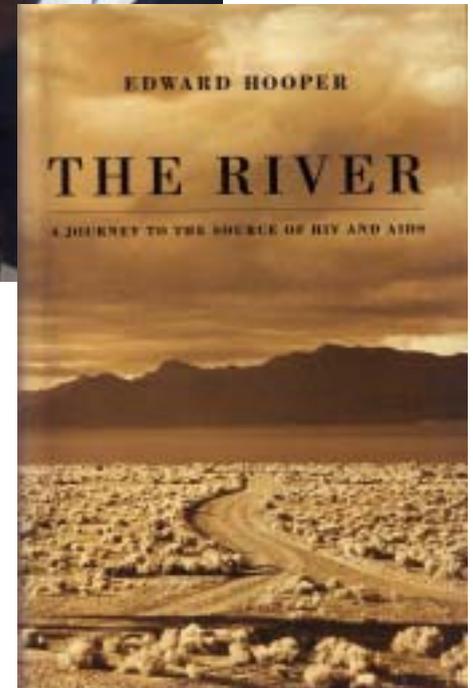
最初のHIV-1感染地域とみなされるコンゴのキンシャサはワクチン接種地域

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

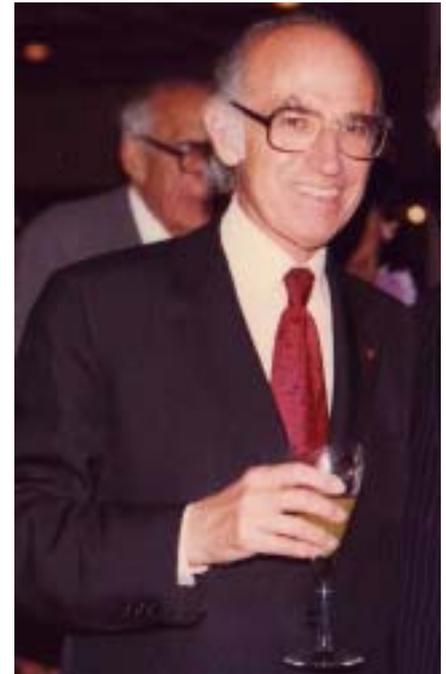
1990年代: SV40 DNAのガン組織での検出

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)



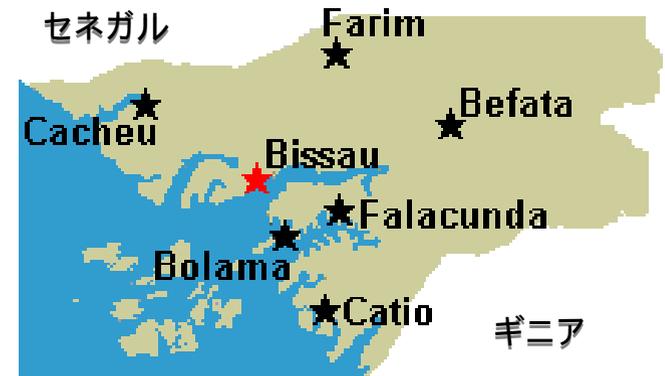
HIV-2(スーティマンガベイ SIVsm由来)の出現

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

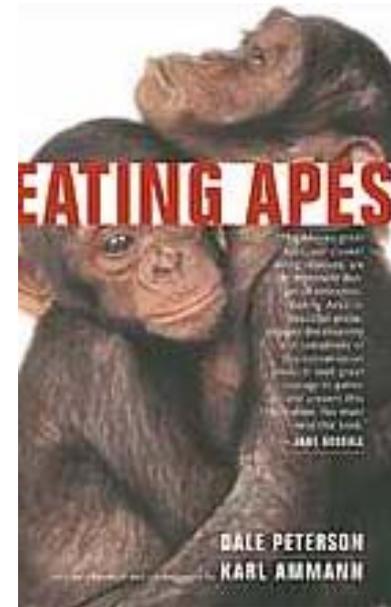
グエノン、マンドリル、ゴリラ

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



コンゴ盆地(2003)での
ブッシュ・ミート消費
100~500万トン

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