

## 抗ウイルス薬と動物のウイルス感染症(口蹄疫への応用)

坂本研一<sup>†</sup> (国研農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門長)



### 1 家畜のウイルス性感染症と抗ウイルス剤

抗ウイルス剤の経済動物への応用を考えた場合、ワクチンと比較して次のような欠点があげられる。①効力が明瞭に現れにくい。②連続投与しなければ効力を維持できない。③長期間投与により耐

性ウイルスが出現する。④副作用がある。⑤体重の重い家畜への連続投与は経済的に大きな負担となる。⑥その家畜を食料に供する場合には、抗ウイルス剤の人への安全性を考慮しなければならない。⑦このため、使用承認を得るまでに多くの時間と経費がかかる。以上のことから、通常は食用に供される家畜への抗ウイルス剤の応用は、難しいと考えられている。

しかしながら、殺処分が防疫の基本となる口蹄疫では、上記欠点の多くを除外することができる。日本のような口蹄疫ワクチン非接種清浄国(厳密な意味での口蹄疫清浄国)で本病が発生した場合には、口蹄疫ウイルスに感染した家畜または感染の可能性のある家畜は、速やかに殺処分される。口蹄疫は伝播力が強く、症状が現れる前からウイルスは排泄される。このため、感染動物の周囲のまだ症状の認められない家畜にも抗ウイルス剤を投与する必要がある。殺処分頭数が多く、埋却に時間を要する場合には、環境中へのウイルス排泄量を減じるため、抗ウイルス剤の投与は即効性があり有効である。この場合においても、投与は殺処分までのおよそ1週間程度と短期間であり、耐性ウイルスが出現するリスクは低い。また、これら家畜は食用に供されないことから、人への安全性を考慮する必要はない。薬剤が多少高価であっても、経済的に大きな被害となる口蹄疫の感染拡大を防止できるのであれば、相対的に経済的な負担を軽減できる。

### 2 口蹄疫発生時における抗ウイルス剤の利用法

口蹄疫ウイルスの排泄量が牛の約1,000倍程度といわれる豚で口蹄疫が発生した場合、大規模な流行となることが多い。このため、口蹄疫の防疫においては豚への感

染を防ぐことが、感染拡大を阻止するうえで重要なポイントの一つとなる。2010年の宮崎での口蹄疫発生時において、5月上旬に豚で口蹄疫の発生が相次いでから、発生件数と殺処分頭数が急激に増加した。これにより、埋却地の迅速な確保が困難となり、感染家畜を迅速に殺処分できず、感染した家畜から口蹄疫ウイルスが環境中に大量に放出され、感染の拡大に拍車がかかった。ウイルス排泄量の多い豚に、即効性のある抗ウイルス剤を投与することで、感染初期の豚に対してウイルスの増殖を著しく抑制できることが予想される。さらに、抗ウイルス剤の血中濃度を高く維持できている豚ではウイルスの排泄が阻止され、抗ウイルス剤の高い効果が期待できる。その結果、発生地域における環境中の口蹄疫ウイルス濃度も下がり、豚のみならず口蹄疫ウイルスに感受性の高い牛への感染も間接的に阻止できる。このことは、口蹄疫の移動制限地域の縮小並びに、殺処分される家畜頭数の低減につながり、ひいては経済的な損失も著しく抑えることができる。

### 3 口蹄疫ウイルスに対する増殖阻害剤

抗HIV薬である非核酸系逆転写酵素阻害剤エファビレンツ(EFV)並びにRNA依存性RNAポリメラーゼを直接阻害すると考えられるピラジンカルボキサミド誘導体(T-705, T-1105, T-1106)に口蹄疫ウイルスに対して増殖を阻害する作用があることを*In vitro*の実験で見いだした(表1)。さらに、その中で最も強い増殖阻害作用の認められたピラジンカルボキサミド誘導体T-1105について、豚を用いた効力試験を実施して、50~200mg/kgの濃度で口蹄疫ウイルスの増殖及び排泄を著しく抑制できることを明らかにした。

### 4 口蹄疫に有効な抗ウイルス剤T-1105の国内備蓄

豚において口蹄疫に抗ウイルス作用の認められるT-1105は、現時点では、口蹄疫の防疫資材として「口蹄疫に関する特定家畜伝染病防疫指針(平成23年10月農林水産大臣公表)」において「豚に感染した場合に排出されるウイルス量を軽減する抗ウイルス資材についても、必要十分な量を備蓄する。」とされ、さらに「抗ウ

<sup>†</sup> 連絡責任者: 坂本研一 (国研農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門)

〒305-0856 つくば市観音台3-1-5 ☎029-838-7713 FAX 029-838-7880 E-mail: skenichi@affrc.go.jp

表1 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* ( $\mu\text{g/ml}$ )
抗 HIV 薬 (非核酸系逆転写酵素阻害剤)	エファビレンツ	20-40
ピラジンカルボキサミド誘導体 (Pyrazine Carboxamide Derivative) (富山化学工業(株)開発)	T-705 T-1105 T-1106	14 1.6 17

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

ウイルス資材が豚にのみ効果があることを踏まえ、豚の大規模飼養農場で口蹄疫が発生し、当該農場における迅速な殺の実施が困難な場合には、動物衛生課と都道府県畜産主務課が協議し、当該農場の飼養豚に、抗ウイルス資材を投与する。この場合、農林水産省は、と殺が完了するまで投与できる量の抗ウイルス資材を確保する。また、耐性ウイルスの出現を防止するため、長期の連続使用は避ける。」と記述されている。このことを受け、現在、1万頭分程度の抗ウイルス資材 T-1105 が動物検疫所で緊急事態に備えて備蓄されている。

### 5 動物ウイルス感染症に対する新たな抗ウイルス薬の標的

口蹄疫では、豚において有効な抗ウイルス剤 T-1105 を見いだすことに成功したが、海外からは、牛での有効性を示す抗ウイルス剤や、感染すると死亡する希少価値の高い偶蹄類の幼獣に対して有効性を示す抗ウイルス剤の開発が要望されている。

その他、口蹄疫と同様に、有効なワクチンは開発されてはいるが、ワクチンでは十分な即効性が認められない場合の補手的な手法として、抗ウイルス剤が求められる豚

表2 豚における抗ウイルス剤 T-1105 の効果

投与の有無	豚番号	ウイルス接種後日数								
		0	1	2	3	4	5	6	7	8
T-1105 投与群	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	+	++	++	++	++	++	++
非投与 群対照	6	-	-	-	+	+	++	++	++	++

+ 水疱形成    ++ 水疱破裂

接種ウイルス : 106TCID50 O/JPN/2000

跛行・起立困難

コレラ (ペスチウイルス : RNA ウイルス) や 2011 年に撲滅宣言された牛疫 (モルビリウイルス : RNA) などの感染症がある。

その他に、抗ウイルス薬の動物への応用が次のような事例で有効であると考えられる。

- ① 犬や猫などのコンパニオンアニマル (ヒトのウイルス感染症に対するのと同様に種々の感染症があり、耐性ウイルスが出現する可能性があり、使用方法については注意を要する)
- ② ワクチンでは十分な効果が期待できない競走馬への流産を防止するための短期間投与 (馬鼻肺炎ウイルス : ヘルペスウイルス)
- ③ ワクチンが開発されていない場合の利用 (アフリカ豚コレラウイルス : 大型 DNA ウイルス)
- ④ 動物園動物や遺伝子資源として貴重な動物のウイルス感染症

本原稿は、2014年9月のフォーラム富山「創薬」第40回研究会の講演を基に新たに書き起こした。本文に含まれる口蹄疫ウイルスに対する抗ウイルス剤の成果は富山化学工業との協定研究で得られた成果である。