

オーストラリアオオコウモリの人獣共通ウイルス

誌名	獣医疫学雑誌
ISSN	13432583
著者名	Mckinnon,A. Mizuno,T.
発行元	獣医疫学会
巻/号	13巻1号
巻号補足	
掲載ページ	p. 30-39
発行年月	2009年7月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター

Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



Zoonotic Viruses of Flying Foxes in Australia

オーストラリアオオコウモリの人獣共通ウイルス

Allan McKINNON^{a*} and Tetsuo MIZUNO^b

^a Threatened Species Unit, Sustainable Communities Division, Department of Environment and Resource Management, The State of Queensland, 55 Priors Pocket Road, Moggill, Qld. 4070 Australia

^b Australia-Japan Wildlife Conservation and Education Foundation,
148 Haven Road, Pullenvale, Qld. 4069 Australia

Summary

Bats belong to the order *Chiroptera* and are divided into two suborders, *Microchiroptera* (microbats) and *Megachiroptera* (megabats). In Australia, there are 13 species of megachiropterans in the genus *Pteropus*, 8 of which are flying foxes. Four species of the flying foxes, grey-headed (*P. poliocephalus*), black (*P. alecto*), little red (*P. scapulatus*) and spectacled (*P. conspicillatus*), seem to play an important role as reservoir hosts for important zoonotic viruses in spreading and establishing infection in some species of animals including humans.

A few of the several novel viruses isolated from flying foxes in Australia in the 1990s, such as Hendra virus, Menangle virus and Australian bat lyssavirus, are important as zoonotic pathogens. Hendra and Menangle viruses are characterised as *Paramyxoviridae*. Hendra virus causes respiratory and neurological signs and often fatal illness in both horses and humans. Menangle virus which caused fetal deaths in a piggery may cause a febrile, influenza-like illness in humans. The Australian bat lyssavirus is considered to be a new species within the genus *Lyssavirus* and is most closely related to serotype 1 (classical rabies) and serotype 5 (European bat lyssavirus 1). This virus causes neurological signs in bats and can cause a fatal human illness.

Introduction

Bats have been recognised as an important reservoir host for zoonotic viruses and as contributing to cross species infection by these viruses^{15,23,51}. In Australia, several novel viruses were discovered in the 1990s of which Hendra virus (HeV), Menangle virus (MenV) and Australian Bat Lyssavirus (ABLV) have been proven to be, or are potentially, significant from a zoonotic perspective⁹.

HeV and ABLV were isolated from flying foxes in Australia^{14,17}. MenV has not been isolated from flying foxes but neutralizing antibodies against MenV were detected from flying foxes in colonies near a commercial piggery

where a MenV outbreak occurred^{41,42}. Microbiological and epidemiological investigations indicate that flying foxes are natural hosts and are highly likely to be reservoirs of these viruses^{16,41,48}. In this review, the clinical and epidemiological features of HeV, MenV and ABLV, including some very recent information and the significance of flying foxes in these viral infections, are discussed.

Australian flying foxes

Bats are probably the most abundant and diverse vertebrates and found on all continents except Antarctica⁴. A recent study reported that bats emerged approximately 50–52 million years ago and have evolved relatively little when compared with mammals of other taxa⁴⁷. Bats belong to the order *Chiroptera* (meaning “hand winged”) and are divided into two suborders, *Microchiroptera* (microbats) and *Megachiroptera* (megabats)⁴⁵. Microbats are small, mainly insectivorous bats, which navigate and feed using echolocation².

* Corresponding author :
Allan McKINNON
PO Box 64, Bellbowrie, Q 4070, Australia
Tel : +61-7-3202-0209 ; Fax : +61-7-3202-6844
E-mail : allan.mckinnon@derm.qld.gov.au

Megabats include flying foxes, tube-nosed fruit bats and blossom bats are fruit- and nectar-eating bats which navigate and find food principally by sight and smell²²⁾.

Flying foxes, which are very long-lived for a mammal of their size^{4,22)}, possess unique life styles. They often live in large groups with high population densities called colonies or camps, while the blossom bats and tube-nosed bats are more solitary animals^{12,22,40)}. They fly long distances at night in search of food and may migrate at different times of the year^{11,40,46)}. Flying foxes also play a very important role in pollination and seed dispersal of native forest species^{22,26,31)}.

In Australia, there are 13 species of *Megachiroptera* in the genus *Pteropus*, 8 of which are flying foxes²²⁾. Four species of flying foxes, the grey-headed (*P. poliocephalus*), black (*P. alecto*), little red (*P. scapulatus*) and spectacled (*P. conspicillatus*), have been thought to play an important role in the spread and establishment of infection of important zoonotic viruses such as HeV, MenV and ABLV^{14,17,41)}. These viruses can infect and persist in healthy flying foxes yet are highly pathogenic for other animals including humans⁵¹⁾. Although there are some similarities in immune responses, such as immunoglobulin systems, between bats and other mammals, their immune responses may differ from other mammals because bats emerged early and have evolved relatively little when compared with other mammals²⁶⁾. While only a little is known regarding the immune system of bats, their unique life-style mentioned earlier and their potentially different immune systems from other mammals may contribute to the bats being reservoir hosts of these pathogenic viruses.

Hendra Virus

HeV (previously known as Equine morbillivirus : family *Paramyxoviridae*, genus *Henipavirus*) is a rare, but potentially fatal, zoonotic disease of horses and humans³⁵⁾. Since 1994, nine HeV outbreaks have occurred. In the most recent outbreak in 2008, five horses died or were euthanized and two veterinary workers who attended at the affected property were infected, resulting in death of one³⁹⁾. More than 5000 animals, including a range of wildlife species, have been tested for evidence of HeV infection. Only flying foxes showed any evidence of infection and, of these, more than 45% of sampled bats from all four species present in Australia carried antibodies to HeV¹⁴⁾. These and other studies suggest that flying foxes are natural and reservoir hosts for HeV and that spill-over to horses occurs as a rare event^{13,14,27,35,38)}.

Although the actual route of infection between bats and horses is still unknown, the virus has been isolated from the urine of flying foxes³⁹⁾. HeV may be spread between horses and between horses and humans via close contact, and previous cases suggest infection via mechanical transmission^{15,39)}. Currently, there is no evidence of HeV transmission directly from flying foxes to humans. Studies have shown that other species, including guinea pigs and cats, are susceptible to experimental infection with HeV, but HeV infection of other species is not known to occur naturally⁴⁹⁾.

HeV infection of horses and humans has occurred in two forms^{20,39)}.

1. Respiratory HeV characterized by :

- Peracute or acute illness
- Dull, depressed
- Inappetent
- Dark mucus membrane, slow capillary refill
- Frothy nasal discharge
- Facial edema
- Reduced gut sound, colic
- Body temperature > 40.0°C
- Elevated heart rate (> 90 beats/minute)
- Periodic recumbency
- Rapid deterioration

2. Neurological HeV characterized by :

- Mild focal neurological signs, including muscle twitching
- Ataxia
- Head tilt, facial nerve paralysis
- Loss of vision
- Change in temperament (aggression)
- Neurological signs may resolve.

Sudden onset of neurological signs was observed in the most recent outbreak in 2008, while it was primarily respiratory signs that were seen in previous outbreaks. Although the reason for variance in clinical signs is not clearly understood, it is reasonable to consider that a major factor is underlying damage to the vascular endothelium and ensuing vasculitis caused by the virus. This is because the virus utilizes a cell surface glycoprotein, ephrin B2, as a cell receptor and it presents on a wide variety of cells, especially vascular endothelial cells²⁰⁾.

HeV has been identified in bats in all areas of Australia as well as Papua New Guinea where bats reside⁵²⁾. Nipah virus, a paramyxovirus close to HeV, seems to be present in South-east Asia extending into Indonesia^{5,37,44)}. There may be trans- itional strains between Papua New Guinea and Indonesia.

Genetic information suggests that HeV is an ancient virus and has long circulated in the natural hosts, flying foxes²¹⁾. It has not been clarified why HeV is maintained for such a long period in the flying foxes. In addition, the main pieces of the jigsaw puzzle that are missing relate to what factors cause the virus to spill from bats at some times and not others, and this is one of the key research areas at the moment. These factors may include ecological changes, nutritional stress, climatic stress and the reproductive cycle. The occurrence of periodic epidemics of HeV in flying fox populations should also be investigated.

Menangle virus

MenV classified in the family *Paramyxoviridae*, genus *Rubulavirus*, was first isolated from stillborn piglets at a commercial piggery in Menangle, Australia in 1997⁴¹⁾. Serological evidence of infection by the virus was found in pigs at the piggery and at two associated piggeries^{30,41)}. Two workers at the piggery where the virus was first isolated and grey-headed flying foxes in two colonies in the vicinity of the piggery also showed neutralising antibodies against MenV^{6,30)}. It was confirmed that *Pteropus* spp. from elsewhere in Australia has the antibodies⁴¹⁾.

Pregnant sows occasionally aborted their litters and in piglets, congenital malformations, such as brachygnathia, arthrogryposis and kyphosis, were often observed³²⁾. Pathological studies showed that all or part of the brain and spinal cord was often absent. In the brains and spinal cords that had formed, nonsuppurative inflammation and malacotic changes were evident. In some piglets, nonsuppurative myocarditis and hepatitis were also observed^{32,41)}. The two workers who were seropositive for MenV produced an influenza-like illness with a high temperature and non-pruritic measles-like rash⁶⁾. They had not, however, had any direct exposure to flying foxes.

To date, isolation of the virus from flying foxes has been unsuccessful. However, immunohistochemistry and electron microscopy have shown that paramyxovirus-like virions labelled with antibodies to Menangle virus from convalescent sows were observed in the faeces of flying foxes in the colony near the affected piggery⁴⁾.

Australian Bat Lyssavirus

A new lyssavirus was isolated in eastern Australia in 1996³⁾. Four species of fruit bat (black, little Red, grey-headed and spectacled flying foxes) and one species of insectivorous bat (yellow-bellied sheath-tail bat (*Saccolaimus flaviventris*)) were confirmed as carrying this virus³⁴⁾. While clarification of the genotype of the virus is still proceeding, it is considered to be a new species within the family *Rhabdoviridae*, genus *Lyssavirus* and most closely related to serotype 1 (classical rabies) and serotype 5 (European bat lyssavirus 1)^{24,50)}. Mice studies at the Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA³³⁾ have demonstrated that human and animal rabies vaccines are cross-protective against the Australian lyssavirus, now referred to as ABLV. The demonstration of pathogenicity of ABLV in humans through the deaths of two Queensland women in 1996¹⁾ and 1998²⁵⁾ as a result of infection by the virus has led to recommendations for use of rabies vaccines to protect people occupationally exposed to the virus, and as a post-exposure treatment for humans bitten or scratched by the bats³⁶⁾. Infection with ABLV has not been demonstrated in other native or domestic animals.

Based on overseas and limited Australian experiences, it is assumed that lyssaviruses are transmitted by contamination with infected saliva of a fresh wound, usually a bite or scratch (sometimes very small). A recent study³⁾ showed that lyssavirus was detected in the salivary glands of both *S. flaviventris* and *Pteropus* spp., although it has not been a consistent finding in animals tested to date. There have been recent observations in the United States of human rabies cases without known bites¹⁰⁾. Although infectivity is lost when the virus is treated with proteolytic enzymes, because it can survive for up to 24 hours in saliva in temperate climates, aerosol dispersal of saliva containing the virus has been considered a possible route of infection²⁹⁾.

The incubation period of lyssaviruses is assumed to be similar to classical rabies. For rabies, the incubation period is generally 4 to 8 weeks in the natural host, but can vary from 4 days to 6 months or more. Affected bats have usually been found on the ground or low in a tree and have been unwilling or unable to fly. When approached, these animals appear either depressed or show abnormal aggressive behaviour. Some animals appear partially paralysed or have a fine tremor. A change of voice has also been reported¹⁷⁾. As clinical signs are so variable, lyssavirus infection should be considered when handling any sick bat. Lead poisoning, parasitic encephalitis and other unknown causes of encephalitis have been identified in bats with nervous signs similar to those seen in lyssavirus affected bats. Only two human cases have been recorded as showing clinical signs similar to those

of rabies^{1,25)}. Clinical signs of ABLV infection might also appear similar to those of any disease that causes neurological signs, such as depression, ataxia, convulsions or paralysis.

In terms of the histopathology, there is usually a non-suppurative meningoencephalomyelitis, the severity and extent of lesions of which are extremely variable. Most infected brains exhibit perivascular lymphocytic cuffs, gliosis, meningitis, neuronal degeneration and intracytoplasmic vacuolation, and about half have some neurones with intracytoplasmic eosinophilic inclusions consistent with Negri bodies. Non-suppurative myelitis was present in the only spinal cord so far examined^{28,43)}.

Maintenance cycles of ABLV in bats have not yet been clarified. However, as all species of *Pteropus* lead a communal life and camps often reach up to tens of thousands or even hundreds of thousands bats, transmission between the natural hosts within the same camp may be a primary factor. Interestingly, however, the other identified reservoir host, the yellow-bellied sheath-tailed bat, tends to be solitary when roosting, although small groups of two to six have been seen. The spatially heterogeneous population of bats may also contribute to the circulation of the virus in the natural hosts.

Other viruses relating to Australian flying foxes

The first bat reovirus (Nelson Bay virus : family *Reoviridae*, genus *Orthoreovirus*) was isolated from a flying fox in Australia in 1968¹⁹⁾. In 1999, a new reovirus, Pulau virus (family *Reoviridae*, genus *Orthoreovirus*), was isolated from a flying fox on Tioman island, Malaysia. Pulau virus was shown to be closely related to Nelson Bay virus⁷⁾. Serological investigation suggests that Pulau virus is capable of infecting humans⁸⁾. It has not been clarified if either of these viruses causes disease in humans or animals.

In 2007, Melaka virus was isolated from a human in Malaysia. The patient was suffering from a fever and an acute respiratory illness. This virus was shown to be capable of human-to human spread⁸⁾.

Discussion

We are witnessing the emergence of viruses from bats which can have a significant impact on the health of a number of animal species, including humans. This phenomenon is occurring not only in Australia, but also in other countries where pteropid bats are found. Encroachment of animals and humans into bat habitats has led to a spillover of

viruses from the natural host. Pteropid bats have a wide distribution with significant overlap of ranges. It can be expected that more new viruses will be discovered in the future as more natural habitat is destroyed for farming and other human activities.

Researching diseases of wildlife is complex and challenging because of the uncontrolled nature of wildlife populations (particularly highly mobile species such as bats). Until we have more knowledge regarding the spillover mechanism of viruses from the natural host, separation of domestic animals from wildlife is one of the few recommendations that can be made to reduce the likelihood of future infections.

Although more effort is required to obtain base data concerning the ecology and disease status of pteropid populations, Australia has been the focus of work carried out so far and the indications are that outbreaks similar to those referred to in this paper could occur in other countries as more natural habitat is modified for human occupation. For example, the southern islands of Japan are home to two species of flying fox - the Bonin flying fox (*P. pselaphon*) and the Ryukyu flying fox (*P. dasymallus*), which is one of the world's most northerly flying foxes. What do we know about these bats? Have any serological surveys been taken?

The effects of climate change on the behavior of wildlife are another factor which may affect the distribution of flying foxes. One certain fact that we should remember is that there is a propensity for these animals to carry known and unknown viruses which can easily spill over into humans and other animals, particularly when their habitat is disturbed.

Acknowledgments

We are grateful to Professor Hajime Amasaki, Department of Veterinary Anatomy, Nippon Veterinary and Life Science University, Tokyo Japan, for providing us with the opportunity to review the status of zoonotic viruses in flying foxes in Australia for the Journal of Veterinary Epidemiology.

References

- 1) Allworth A., et al. : A human case of encephalitis due to a Lyssavirus recently identified in fruit bats. *Commun. Dis. Intell.* 20, 504, 1996.
- 2) Altringham, J.D. : *Bats : Biology and Behaviour*. Oxford University Press, Oxford, UK, 1998.
- 3) Australian Veterinary Emergency Plan, Disease strategy for Australian bat lyssavirus in domestic animals and captive bat colonies. *Agriculture and Resource Manage-*

- ment Council of Australia and New Zealand, 1999.
- 4) Calisher, C.H., et al. : Bats : important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 19, 531-545, 2006.
 - 5) Centers for Disease Control and Prevention, Outbreak of Hendra-like virus-Malaysia and Singapore, 1998-1999. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 48, 265-269, 1999.
 - 6) Chant, K.R., et al. : Probable human infection with a newly described virus in the family *Paramyxoviridae*. *Emerg. Infect. Dis.* 4, 273-275, 1998.
 - 7) Chua, K.B., et al. : Tioman virus, a novel paramyxovirus isolated from fruit bats in Malaysia. *Virology* 283, 215-219, 2001.
 - 8) Chua, K.B., et al. : A previously unknown reovirus of bat origin is associated with an acute respiratory disease in humans. *PNAS* 104, 11424-11429, 2007.
 - 9) Department of Agriculture, Fisheries and Forestry Australia (DAFFA) et al., Australian bat lyssavirus, Hendra virus and Menangle virus, Information for veterinary practitioners. DAFFA, the Commonwealth Department of Health and Aged Care and Communicable Diseases Network Australia, Canberra, Australia, 2001.
 - 10) De Serres, G., et al. : Bat rabies in the United States and Canada from 1950 through 2007 : human cases with and without bat contact. *Clin. Infect. Dis.* 46, 1329-1337, 2008.
 - 11) Eby P. : Seasonal movements of grey-headed flying foxes, *Pteropus poliocephalus* (Chiroptera : Pteropodidae), from two maternity camps in northern New South Wales. *Wildlife Res.* 18, 547-559, 1991.
 - 12) Eby, P., et al. : The distribution, abundance and vulnerability to population reduction of a nomadic nectarivore, the grey-headed flying-fox *Pteropus poliocephalus* in New South Wales, during a period of resource concentration. *Aust. Zool.* 31, 240-253, 1999.
 - 13) Field, H.E., et al. : A fatal case of Hendra virus infection in a horse in North Queensland : clinical and epidemiological features. *Aust. Vet. J.* 78, 279-280, 2000.
 - 14) Field, H., Ph.D. Thesis. The University of Queensland, Brisbane, Australia, 2004.
 - 15) Field, H.E., et al. : Epidemiological perspective on Hendra virus infection in horses and flying foxes. *Aust. Vet. J.* 85, 268-270, 2007.
 - 16) Field, H.E., et al. : Henipaviruses : emerging paramyxoviruses associated with fruit bats. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 315, 133-159, 2007.
 - 17) Frazer, G.C., et al. : Encephalitis caused by a lyssavirus in fruit bats in Australia. *Emerg. Infect. Dis.* 2, 327-331, 1996.
 - 18) Fraser, G.C., et al. : Histopathology and immunohistochemistry of bats infected by Australian bat lyssavirus. *Aust. Vet. J.* 77, 595-599, 1999.
 - 19) Gard, G. and Compans, R.W. : Structure and cytopathic effects of Nelson Bay virus. *J. Virol.* 6, 100-106, 1970.
 - 20) Glanville, R. : Hendra virus CVO update. Australian Veterinary Association Queensland News Winter Edition, 2008.
 - 21) Gould, A.R. : Comparison of the deduced matrix and fusion protein sequences of equine morbillivirus with cognate genes of the *Paramyxoviridae*. *Virus Res.* 43, 17-31, 1996.
 - 22) Hall, L. and Richards, G. : Flying Foxes-Fruit and Blossom Bats of Australia. In Dawson, T.J. (Ed.), *Australian Natural History Series*. University of New South Wales Press Ltd., Sydney, Australia, 2000.
 - 23) Halpin, K., et al. : Newly discovered viruses of flying foxes. *Vet. Microbiol.* 68, 83-87, 1999.
 - 24) Hanlon, C.A., et al. : Efficacy of rabies biologics against new lyssaviruses from Eurasia. *Virus Res.* 111, 44-54, 2005.
 - 25) Hanna, J.N., et al. : Australian bat Lyssavirus infection : a second human case, with a long incubation period. *Med. J. Aust.* 172, 597-599, 2000.
 - 26) Hill, L.E. and Smith, J.D. : Bats : a natural history. University of Texas Press, Austin, USA, 1984.
 - 27) Hooper, P.T., et al. : The retrospective diagnosis of a second outbreak of equine morbillivirus infection. *Aust. Vet. J.* 74, 244-245, 1996.
 - 28) Hooper, P.T., et al. : Histopathology and immunohistochemistry of bats infected by Australian bat lyssavirus. *Aust. Vet. J.* 77, 595-599, 1999.
 - 29) Johnson, N., et al. : Airborne transmission of lyssaviruses. *J. Med. Microbiol.* 55 (pt6), 785-790, 2006.
 - 30) Kirkland, P.D., et al. : Epidemiology and control of Menangle virus in pigs. *Aust. Vet. J.* 79, 199-206, 2001.
 - 31) Kunz, T.H. and Fenton, M.B. : Bat ecology. University of Chicago Press, Chicago, USA, 2003.
 - 32) Love, R.J., et al. : Reproductive disease and congenital malformations in pigs caused by Menangle virus. *Aust. Vet. J.* 79, 192-198, 2001.
 - 33) Lyssavirus Expert Group, Prevention of human lyssa-

- virus infection. *Commun. Dis. Intell.* 20, 505–507, 1996.
- 34) Mackenzie J.S., et al. : Emerging viral disease of south-east Asia and the western Pacific. *Emerg. Infect. Dis.* 7, suppl.3, 497–504, 2001.
 - 35) Murray, K., et al. : A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science* 268, 94–97, 1995.
 - 36) National Health and Medical Research Council, The Australia immunisation handbook. 7th ed. Australian Government Publishing Services, Canberra, Australia, 2000.
 - 37) Olson, J., et al. : Antibodies to Nipah-like virus in bats (*Pteropus lylei*), Cambodia. *Emerg. Infect. Dis.* 8, 987–988, 2002.
 - 38) O'Sullivan, J.D., et al. : Fatal encephalitis due to a novel paramyxovirus transmitted from horses. *Lancet* 349, 93–95, 1997.
 - 39) Perkins, N. : Independent review of Hendra virus cases at Redlands and Proserpine in July and August 2008. AusVet Animal Health Services Pty Ltd., Brisbane, Australia, 2008.
 - 40) Perry-Jones, K. and Augee, M. : Movements of grey-headed flying-foxes (*Pteropus poliocephalus*) to and from a colony site on the central coast of New South Wales. *Wildlife Res.* 19, 331–340, 1992.
 - 41) Philbey, A.W., et al. : An apparently new virus (family *Paramyxoviridae*) infections for pigs, humans and fruit bats. *Emerg. Infect. Dis.* 4, 269–271, 1998.
 - 42) Philbey, A.W. et al. : Infection with Menangle virus in flying foxes (*Pteropus spp.*) in Australia. *Aust. Vet. J.* 86, 449–454, 2008.
 - 43) Samaratunga, H., et al. : Non-rabies lyssavirus human encephalitis from fruit bats : Australian bat lyssavirus (pteroïd lyssavirus) infection. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 24, 331–335, 1998.
 - 44) Sendow I., et al. : Henipavirus in *Pteropus vampyrus* bats in Indonesia. *Emerg. Infect. Dis.* 12, 711–712, 2006.
 - 45) Simmons, N.B., Order Chiroptera. In Wilson, D.E. and Reeder, D.M. (Ed.) : *Mammal species of the world : a taxonomic and geographic reference.* 3rd ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore, USA, 2005.
 - 46) Spencer, J.H., et al. : Movement of fruit-bats in eastern Australia, determined using radio-tracking. *Wildlife Res.* 18, 463–468, 1991.
 - 47) Teeling, E.C., et al. : A molecular phylogeny for bats illuminates biogeography and fossil record. *Science* 307, 580–584, 2005.
 - 48) Warrilow, D. : Australian bat lyssavirus : a recently discovered new rhabdovirus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 292, 25–44, 2005.
 - 49) Weingartl, H.M., et al : Animal models of henipavirus infection : A review. *Vet. J.* 181, 211–220, 2009.
 - 50) WHO Expert Consultation on Rabies, First report. WHO Technical Report Series 931, WHO, Geneva, Switzerland, 2004.
 - 51) Wong, S., et al. : Bats as a continuing source of emerging infections in humans. *Rev. Med. Virol.* 17, 67–91, 2007.
 - 52) Young, P.L., et al. : Serological evidence for the presence in *Pteropus* bats of a paramyxovirus related to equine morbillivirus. *Emerg. Infect. Dis.* 2, 239–240, 1996.

<和文>

オーストラリアオオコウモリの人獣共通ウイルス

Allan McKINNON and Tetuso MIZUNO

要 旨

コウモリは *Chiroptera* 目（翼手という意味）に属し、*Microchiroptera* 亜目（小コウモリ亜目）と *Megachiroptera* 亜目（オオコウモリ亜目）の2つに分けられている。オーストラリアには、*Pteropus* 属に属する13種のオオコウモリ亜目が存在し、そのうち8種がオオコウモリ（フライングフォックス）である。ハイガシラオオコウモリ（*P. poliocephalus*）、クロオオコウモリ（*P. alecto*）、オーストラリアオオコウモリ（*P. scapulatus*）、メガネオオコウモリ（*P. conspicillatus*）の4種のオオコウモリは、ヒトを含む動物で感染を拡大及び成立する人獣共通ウイルスの保有種（レゼルボア）としての重要な役割を演じているとみられる。

1990年代にオーストラリアに生息するオオコウモリから分離された数種の新しいウイルスのうち、ヘンドラウイルス、メナングルウイルス、オーストラリアンバットリッサウイルスなどが、人獣共通感染症の病原体として重要である。ヘンドラウイルスとメナングルウイルスはパラミクソウイルス科に分類される。ヘンドラウイルスは、呼吸器及び神経疾患の原因となり、馬及びヒトで致死的な病気をしばしば引き起こした。養豚場で豚胎子の死亡を引き起こすメナングルウイルスは、ヒトにおける熱性のインフルエンザ様症状の原因となるかもしれない。オーストラリアコウモリリッサウイルスは、リッサウイルス属に属する新種とされており、血清型1（狂犬病）及び血清型5（ヨーロッパコウモリリッサウイルス1）に密接に関連する。このウイルスは、コウモリで神経症状を引き起こすとともに、ヒトの致死性の疾患の原因ともなる。

緒 言

コウモリは人獣共通のウイルスの重要な保有種として、動物種を超えたウイルス感染症に寄与するものとして認識されている^{15,23,51}。オーストラリアでは、1990年代に数種の新しいウイルスが発見され、ヘンドラウイルス（HeV）、メナングルウイルス（MenV）及びオーストラリアコウモリリッサウイルス（ABLV）が人獣共通の観点から重要と証明又は潜在的に重要であることが証明された⁹。

HeV と ABLV はオーストラリアに生息するオオコウモリから分離された^{14,17}。MenV はオオコウモリからは分離はされていないが、発生養豚場近くのオオコウモリのコロニーから MenV に対する抗体が検出されている^{41,42}。微生物学的及び疫学的な調査によって、オオコウモリがそれらウイルスの自然宿主であり、保有種であろうことが示唆されている^{16,41,48}。この総説では、HeV、MenV 及び ABLV の臨床的及び疫学的特徴、それらウイルスについての最近の知見やオオコウモリの重要性について述べる。

オーストラリアのオオコウモリ

コウモリは、おそらく最も数多く多様な脊椎動物であり、南極大陸を除く全ての大陸で見られる⁴。近年の研究によれば、コウモリは約5千万～5千200万年前に出現し、他

のは哺乳類と比べて比較的少ない進化しかしていないと報告されている⁴⁷。コウモリは *Chiroptera* 目（翼手という意味）に属し、*Microchiroptera*（ココウモリ亜目）と *Megachiroptera*（オオコウモリ亜目）の2つの亜目に分けられる⁴⁵。ココウモリは小さく、多くは食虫性のコウモリであり、超音波によるエコロケーション（音響定位）を用いて飛行及び捕食する²。一方、テングフルーツコウモリ及びハナフルーツコウモリなどのオオコウモリ（フライングフォックス）は、主として視覚や嗅覚によって飛行及びフルーツや花蜜を採餌する²²。

ほ哺乳類の体サイズからすれば非常に長命なオオコウモリ^{4,22}は、独特な生活様式をもっている。ハナフルーツコウモリやテングフルーツコウモリは主に単独行動であるが、オオコウモリはコロニーやキャンプと呼ばれる高密度の大きな集団で生活する^{12,22,40}。彼らは餌を探して夜間に長距離を飛行し、季節によって移動することがある^{11,40,46}。オオコウモリは生息地で樹木の送粉や播種などの非常に重要な役割をになっている^{22,26,31}。

オーストラリアには、*Pteropus* 属に属するオオコウモリ亜目のコウモリが13種生息し、うち8種がオオコウモリに属する²²。ハイガシラオオコウモリ（*P. poliocephalus*）、クロオオコウモリ（*P. alecto*）、オーストラリアオオコウモリ（*P. scapulatus*）、メガネオオコウモリ（*P. conspicillatus*）

の4種のオオコウモリが、ヘンドラウイルス (HeV)、メナングルウイルス (MenV) 及びオーストラリアンバトリッサウイルス (ABLV) などの重要な人獣共通ウイルスの感染の確立と拡大に重要な役割を演じていると考えられている^{14,17,41)}。これらのウイルスは、健康なオオコウモリに感染し潜伏することができるが、ヒトを含む他の動物には高い病原性を示す⁵¹⁾。コウモリと他のほ乳類では抗体産生系などの免疫反応に共通点があるものの、コウモリは他のほ乳類と比べて古い時代に地球上に出現し、さらにほとんど進化していないために、免疫反応が異なっている可能性がある²⁶⁾。コウモリの免疫系に関してはあまり知られていないが、前述の独特な生活様式や他の動物と異なる可能性のある免疫系が、コウモリが病原性ウイルスの保有種となる一助になっているのかも知れない。

ヘンドラウイルス (HeV)

かつてはパラミクソウイルス科ヘニバウイルス属の馬モルビリウイルスとして知られていた HeV は希なウイルスであるが、ヒトと馬における潜在的で致死性の人獣共通感染症である³⁵⁾。1994 年以来 9 件の HeV のアウトブレイクが起きている。最近の発生では、2008 年に 5 頭の馬が死亡または安楽殺され、対応に従事した 2 名の獣医関係者が感染し、うち 1 名が死亡した³⁹⁾。野生動物を含む 5,000 頭以上もの動物がヘンドラウイルス感染の調査のために調べられた。オオコウモリだけが感染歴があることを示し、そのうちオーストラリアに生息する 4 種類全てのコウモリのうちサンプル採取されたコウモリの 45% が HeV に対する抗体を保有していた¹⁴⁾。これらと他の研究はオオコウモリが HeV の自然及び保有宿主であり希な出来事としてウマへのウイルスの落下がおこる事を示唆している^{13,14,27,35,38)}。また、コウモリと馬の間の実際の感染経路はまだ解っていないが、オオコウモリの尿からウイルスが分離されている³⁹⁾。HeV は馬から馬及び馬からヒト間での接近した接触を介して拡がるとされており、過去の事例から機械的伝播を介した感染も示唆されている^{15,39)}。現在のところ、オオコウモリからヒトへの HeV の直接的伝播の証拠はない。モルモットや猫を含む他の動物種が HeV 感受性であることが実験的に示されているが、自然界で他の動物種への HeV 感染が起きていることは知られていない⁴⁹⁾。

馬とヒトの HeV 感染症は、次の 2 つの様式で起きている^{20,39)}；

1. 呼吸器性 HeV の特徴

尋急性又は急性の疾病

鈍麻、沈鬱

食欲不振

粘膜退色、毛細血管の血液再流入の遅延

泡沫性の鼻汁流出

顔面浮腫

腸運動音の低下、疝痛

40 度を超える体温

心拍数の上昇 (>90 拍 / 分)

周期的な横臥

急速な悪化

2. 神経性 HeV の特徴

筋肉の単収縮を含む中度の局所的な神経症状

運動失調

斜頸、顔面神経麻痺

視覚喪失

気質変化 (攻撃的)

神経症状は回復する可能性あり

過去の発生ではまず初めに呼吸器性の症状が認められていたが、2008 年に見られた最近の発生で神経性症状の発現が突然観察された。臨床症状の変化の理由は明確には解っていないが、ウイルスに起因する血管内皮の損傷とそれに続く血管炎が主な要因であると考えるのが妥当である。これは、ウイルスが細胞膜糖タンパク質 ephrinB 2 を細胞レセプターとして利用するためであり、この糖タンパク質が多種多様な細胞、特に血管内皮細胞に多く存在するためである²⁰⁾。

コウモリが生息するパプアニューギニアと同様、HeV はオーストラリア全土に生息するコウモリで見つかっている⁵²⁾。HeV に近縁のパラミクソウイルス科であるニバウイルスは、インドネシアまで拡がる東南アジアに存在しているようである^{5,37,44)}。パプアニューギニアとインドネシアの間で、おそらく移行的なウイルス株が存在するであろう。

HeV が古くから存在し、オオコウモリという自然宿主の中で長く維持されてきたことが遺伝学的解析によって示唆されている²¹⁾。何故 HeV がオオコウモリにおいてこのように長い期間存続していたのかについては明らかではない。加えて、失われている主なジグソーパズル片は、他の動物ではなくコウモリから時にウイルスが排泄される要因が何であるかであり、これが今のところ鍵となる研究領域の 1 つである。それらの要因は、生態変化、栄養的ストレス、気候的ストレスあるいは繁殖周期に関連しているかもしれない。オオコウモリ群における HeV の散発的流行の発生がさらに調査されるべきである。

メナングルウイルス (MenV)

パラミクソウイルス科ブラウイルス属に分類される

MenV は、1997 年にオーストラリアのメナングルにある養豚場の死産した子豚からはじめて分離された⁴¹⁾。そのウイルス感染に係る血清学的証拠は、発生養豚場及び 2 カ所の関連養豚場の豚に見つかった^{30,41)}。さらにウイルスが最初に分離された養豚場の 2 人の作業員及びその周辺のハイガシラオオコウモリの 2 つのコロニーの個体が、MenV に対する中和抗体陽性を示した^{6,30)}。また、オーストラリアの他の場所からの *Pteropus* 属のコウモリが抗体を保有していることが確認された⁴¹⁾。

妊娠母豚が流産し、下顎短小症、関節萎縮あるいは背湾症などの先天性奇形が子豚でしばしば観察された³²⁾。病理学的検査により、脳及び脊髄の全て又は一部の欠損が認められた。病変を形成した脳及び脊髄では、非化膿性炎症や脳軟化が明白であった。子豚のうち、非化膿性心筋炎や肝炎が観察されるものもあった^{32,41)}。MenV の抗体陽性の 2 名の作業員が、高熱や非搔痒性のはしか様発疹を伴ったインフルエンザ様の症状を生じた⁶⁾。しかし、作業員達にオオコウモリとの直接的暴露はなかった。

今までのところ、オオコウモリからウイルスは分離されていない。しかし、免疫組織化学及び電子顕微鏡検査によって、発生農場近くのオオコウモリのコロニーの糞便中に回復期の豚血清から得られた抗 MenV 抗体と反応するパラミクソウイルス様のウイルスがみついている⁴⁾。

オーストラリアのコウモリリッサウイルス (ABLV)

1996 年にオーストラリア東部で新しいリッサウイルスが分離された³⁾。食果性オオコウモリ 4 種 (クロオオコウモリ、オーストラリアオオコウモリ、ハイガシラオオコウモリ及びメガネオオコウモリ) と食虫コウモリ 1 種 (*Saccolaimus flaviventris*: キバラコウモリの一種) が、このウイルスを運んでいることが確認された³⁴⁾。このウイルスの遺伝学的分類は未だ継続中であるが、ラブドウイルス科リッサウイルス属に属する新種であり、血清型 1 型 (古典的狂犬病) 及び血清型 5 型 (ヨーロッパコウモリリッサウイルス¹⁾) に密接に関連すると考えられている^{24,50)}。アメリカ合衆国の米国疾病予防管理センター (CDC) で実施されたマウスを使用した研究によって³³⁾、ヒト用及び動物用の狂犬病ワクチンがオーストラリアリッサウイルス、現在ではオーストラリアコウモリリッサウイルスといわれるこのウイルス株に対して交差防御することが示されている。このウイルスのヒトへの感染の結果により、1996 年 11 月¹⁾及び 1998 年 12 月²⁵⁾に生じた 2 名のクイーンズランド州に在住する女性の死亡例においてその病原性が明らかとなったため、感染したコウモリに咬まれたか、引っ掻かれたヒトへの事後療法として時にウイルスに暴露された後のヒトを護るための狂犬病ワクチンの使用が

推奨されている³⁶⁾。ABLV の感染は、在来動物や家畜動物では認められていない。

海外及び限定的なオーストラリアでの経験をもとに、リッサウイルスは通常咬傷や引っ掻き傷 (時に非常に小さい) のような新鮮創から感染動物の唾液によって汚染されることにより感染するものと考えられている。今日までに検査された動物で一貫した調査結果がなかったものの、近年の調査³⁾ではキバラコウモリの一種と *Pteropus* 種の唾液腺でリッサウイルスが検出されている。咬傷が確認できていないヒトの狂犬病の事例が最近の米国にある¹⁰⁾。ウイルスの感染性はタンパク分解酵素処理で失われるが、温暖な気候では唾液中に 24 時間までウイルスが生存可能なことから、ウイルスを含む唾液の飛沫拡大が、可能性のある一つの感染経路として考えられている²⁹⁾。

リッサウイルスの潜伏期間は狂犬病に類似すると考えられている。狂犬病では、潜伏期間は一般的に自然宿主で 4~8 週間であるが、4 日から 6 ヶ月、時には更に長い期間まで様々である。感染したコウモリは、通常地面や樹木の低い位置で発見され、飛ぼうとしないか、飛ぶことが出来ない。近づいた場合、それらのコウモリは沈鬱な様相又は異常な攻撃的行動を示す。部分的な麻痺や微細な振戦を示すコウモリもいる。鳴き声の変化も報告されている¹⁷⁾。臨床症状も様々であり、罹患したコウモリを扱う場合は常にリッサウイルスの感染に注意すべきである。リッサウイルスに感染したコウモリに見られる症状は、鉛中毒、寄生虫性脳炎のほか原因不明の脳炎に類似する神経症状が認められている。ヒトの 2 件の感染事例だけが、狂犬病の臨床症状に類似した症状を示した例として報告されている^{1,25)}。ABLV 感染の臨床兆候は、沈鬱、運動失調、痙攣あるいは麻痺の様な神経症状を引き起こすあらゆる疾患と類似しているように観察されることがある。

病理組織学的には、一般的な非化膿性髄膜脳炎が認められ、病変の強度や範囲は非常に不定である。感染した脳の大部分で、リンパ球性の囲管性細胞浸潤、グリオシス、脳膜炎、ニューロンの退行性変化及び細胞質の空胞変性などが見られ、脳の約半分にネグリ小体に似た細胞質内好酸性封入体をもったニューロンが認められる。検査された限りでは、非化膿性髄膜炎は脊髄にのみ存在した^{28,43)}。

コウモリにおける ABLV の持続的な感染環はまだ明らかではない。しかし、全ての *Pteropus* 属が共同生活を営み、一万あるいは数十万頭に及ぶ野営を構成するため、その野営地内の自然宿主間での伝搬が主たる要因となる可能性がある。しかし、興味深いことに、他の保有種として判明しているキバラコウモリは、2~6 頭ぐらいの小さな集団であることが目撃されており、樹上では単独でいる傾向にある。コウモリの空中での雑多集団性は自然宿主

内でのウイルスの生活環にとって一助となるかもしれない。

オーストラリアのオオコウモリに関連する 他のウイルス

コウモリの最初のレオウイルス（ネルソン湾ウイルス：レオウイルス科オルトレオウイルス属）が1968年にオーストラリアに生息するオオコウモリから分離された¹⁹⁾。1999年、新しいレオウイルスであるプラウウイルス（オルトレオウイルス属レオウイルス科）がマレーシアのティオマン島のオオコウモリから分離された。プラウウイルスはネルソン湾ウイルスに近縁であるとされている⁷⁾。また血清学的調査により、プラウウイルスはヒトに感染できるとされている⁸⁾。それらのウイルスがヒトや動物に疾病を起こすかどうかは明らかになっていない。

2007年に、メラカウイルスがマレーシアに住むヒトから分離された。この患者は、発熱や急性の呼吸器疾患に罹患した。このウイルスがヒトからヒトへ感染を起こすことが示されている⁸⁾。

まとめ

我々は、ヒトを含む多くの動物の健康に重大な影響を与えるコウモリ由来のウイルスの突然の発生を経験している。この現象はオーストラリアばかりでなく、Pteropid属のコウモリが見つかる他の国でも発生している。コウモリの生息地への動物及びヒトの進出が、自然宿主からのウイルスの流出につながっている。Pteropid属のコウモリは行動範囲を重複しながら広く分布している。農業やヒトの活動のために自然の生息地が破壊されるたびに、将来、更に新しいウイルスが発見されるであろうと予測される。

制御が難しい野生動物たちの集団（特に、コウモリのような移動性の高い種）のために、その疾病調査は複雑かつ挑戦的である。自然宿主からのウイルスの拡大のメカニズムに関するさらに多くの知識を持つまでは、野生動物から家畜動物を分断することが、将来の感染の可能性を減少させることができる数少ない対策の一つである。

Pteropid属のコウモリ群の生態や疾病状況に関する基本的データを得るために更に多くの努力が必要とされるが、オーストラリアはこれまで実施されてきた調査の拠点であり、明らかになったことは、よりおおくの自然生息地がヒトの開発により変えられたとき、この総説で言及したことと類似する様な病気の発生が他の国でも発生するかもしれないということである。例えば、日本の南方の島には、世界で最も北方に生息するオオコウモリである小笠原オオコウモリ（*P. pselaphon*）と琉球オオコウモリ（*P. dasymallus*）の2種類のオオコウモリが生息する。我々は、それらのコウモリについて何を知っているだろうか？血清学的調査は実施されたのであろうか？

野生動物の行動における気候変化の影響は、オオコウモリの分布に影響を及ぼすかも知れないもう一つの要因である。我々が覚えておくべき一つの確かなる事実、特に、生息地が破壊されたときに、ヒトや動物に影響を及ぼす既知あるいは未知のウイルスをこれらの動物が容易に運んでくる可能性があるということである。

謝 辞

オオコウモリにおける人獣共通のウイルスについて獣医疫学雑誌に掲載する機会を与えていただきました、同雑誌編集委員長で日本獣医生命科学大学 獣医解剖学の尼崎肇教授に感謝いたします。