

HEV-1 のヒト宿主特異性とスナネズミ感染モデルでの新展開

岡本宏明

E 型肝炎ウイルス (Hepatitis E virus, HEV) は遺伝子型によって宿主域が異なることが知られています。特に遺伝子型 3 型 (HEV-3) と 4 型 (HEV-4) はヒトだけでなくブタや野生イノシシなどの動物にも感染するのに対して、1 型 (HEV-1) はこれまでヒトのみに特異的に感染するウイルスと考えられてきました。しかし近年、スナネズミおよび他のげっ歯類を用いた研究が進展し、この「ヒト特異性」という概念は大きく修正されつつあります。

スナネズミは HEV の小動物モデルとして 10 年余り前から研究されてきました。初期の研究では遺伝子型による感受性の違いが明確に示されていました。すなわち、HEV-3 や HEV-4 では高効率の感染が成立する一方、HEV-1 ではごく低レベルのウイルス RNA や抗体が検出されるに過ぎず、不完全感染モデルという認識にとどまっていた。

この認識を転換したのが、連続継代による適応実験です (Gastroenterology 167:750-763, 2024)。ヒト由来 HEV-1 をスナネズミ間で継代すると、数世代のうちに感染性が顕著に上昇し、「スナネズミ適応株」が得られます。この適応株では、糞便中への安定したウイルス排泄、HEV 抗体の産生、ALT 上昇などの肝機能障害、肝組織における炎症および壊死などのヒト疾患に近い感染像が再現されます。さらに、ウイルスは肝臓だけでなく腎臓、腸管、精巣、胎盤など複数臓器に分布し、全身感染を引き起こします。

HEV-1 のスナネズミ適応株では、ウイルスゲノムに複数の変異が蓄積します。特に重要なのは、非構造タンパク質をコードする ORF1 と、カプシドタンパク質をコードする ORF2 です。

ORF1 の変異は RNA ポリメラーゼやヘリカーゼなどによるウイルス複製に影響します。一方、ORF2 の変異は HEV-1 の細胞侵入や免疫回避に寄与すると考えられています。

ヒトの病態を再現できる点がスナネズミモデルの重要な特徴の一つです。特に妊娠後期の個体では、高い母体死亡率や胎児感染 (垂直感染) が認められます。これは、ヒトの HEV-1 感染で問題となる妊婦重症化の機序を解析する上で極めて有用です。

さらに近年の研究では、スナネズミに限らず複数の野生げっ歯類種において HEV-1 感染が成立することが報告されました (PLoS Pathogens 22: e1014050, 2026)。これらの動物では、糞便中へのウイルス排泄、体内での全身的なウイルス複製、軽度の肝炎様病変、接触感染および経口感染、垂直感染などのヒト感染に類似した一連の現象が確認されています。この結果は、HEV-1 が「ヒト特異的」という従来の理解を覆し、げっ歯類が潜在的な宿主または進化の中間宿主となりうる可能性を示唆しています。

これらの研究から、HEV-1 の宿主特異性は固定的なものではなく、遺伝子変異と選択を通じて変化しうる「可塑的な性質」であることが明らかになりました。スナネズミおよび他のげっ歯類モデルは、HEV-1 の病原性、免疫応答、さらには種間感染のメカニズムを理解する上で重要な役割を果たします。この知見は、ウイルスの宿主域が進化的に拡張しうることを示しており、新興感染症リスクの理解という観点からも極めて重要であるといえます。

(2026 年 6 月 1 日 記)