

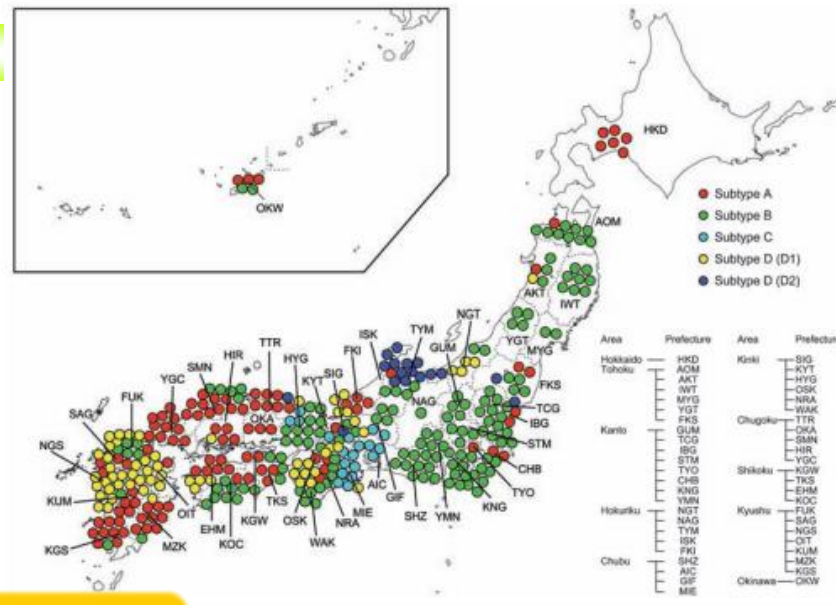
猫免疫不全ウイルス(FIV)サブタイプ分類

2018年4月より猫免疫不全ウイルス(FIV)サブタイプ分類の検査を開始します。近年の研究により**FIVサブタイプBは他のサブタイプに比べ病原性が低く、AIDSの発症の可能性が低い**ことが示唆されています。サブタイプBであってもAIDSの発症を完全に否定するものではありませんが、飼い主様へのインフォームドコンセントに有用な情報となります。

猫免疫不全ウイルスとサブタイプ

猫免疫不全ウイルス(FIV)はレトロウイルス科レンチウイルス属の一本鎖RNAウイルスです。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の近縁ウイルスで、猫の後天性免疫不全症候群(AIDS)の原因となります。AIDSを発症すると免疫力が低下し重度な感染症などで死に至る事があります。

FIVはウイルスの構造タンパクをコードするgag遺伝子とenv遺伝子の塩基配列により複数のサブタイプに分類されます(サブタイプA、B、C、D、E、Fなど)。国内で蔓延しているサブタイプについては、右の日本地図をご参照下さい。



J. Vet. Med. Sci., 72:1051-1056, 2010より抜粋

Check point !
国内では複数のサブタイプが検出されていますが、蔓延しているサブタイプが地域により異なるようです。

猫免疫不全ウイルスサブタイプと病原性

FIVに感染してもAIDSの発症に至らない症例が数多く存在し、発症するの否かは感染したFIVのサブタイプによると言われています。実際にFIVの病原性がサブタイプにより異なる事が示された報告を紹介します。

1) SPF猫に異なるサブタイプのFIVを感染させ、長期間観察(J. Vet. Med. Sci. 60(3) 315-321, 1998)
4~5.5ヶ月齢のSPF (Specific pathogen free) 猫にサブタイプA(米国分離株)1株とサブタイプB(国内分離株)2株をそれぞれ感染させ、約9年間観察した報告になります。

サブタイプAを感染させた個体では感染8年8ヶ月後に重度な下痢・歯肉口内炎・食欲不振・脱水、そして体重の著しい減少が認められました。また、ヘマトクリット、赤血球、白血球、リンパ球、血小板の減少が認められ(下表参照)、輸血を行いました。感染9年後(9歳6ヶ月齢)に**腹腔内出血で死亡**しました。一方、**サブタイプB**を感染させた2頭は軽度な下痢・歯肉口内炎・食欲不振と体重減少が見られたものの明らかな**臨床症状は確認されませんでした**。

サブタイプA感染猫が亡くなる4ヶ月前の血液学的検査、血清ウイルス数、抗体価の比較

猫No. (FIVサブタイプ)	年齢/性別 (接種からの期間)	Ht (%)	RBC ($\times 10^4 / \mu\text{l}$)	WBC ($\times 10^2 / \mu\text{l}$)	Lym (μl)	PLT ($\times 10^4 / \mu\text{l}$)	TP (g/dl)	A/G	γ -globulin ($\mu\text{g} / \mu\text{l}$)	血清 Virus	抗体 価
No.1 (サブタイプB)	9y 2m/ F (8y 9m)	38	769	66	1175	139.4	8.2	0.93	20.7	< 2	7500
No.2 (サブタイプB)	9y 2m/ F (8y 8m)	40	959	98	1323	151.8	8.8	0.76	24.9	< 2	8000
No.3 (サブタイプA)	9y 2m/ M (8y 8m)	10	213	27	313	6.8	7.0	0.35	14.4	2^{10}	5000
Control	7y 9m/ M	34	857	73	898	80.2	9.5	0.95	19.3	< 2	< 10

J. Vet. Med. Sci. 60(3) 315-321, 1998より抜粋、一部改変

2) 南アメリカのFIVの疫学調査(Viruses 2012, 4, 383-396; doi: 10.3390/v4030383)
ブラジルではFIV**サブタイプB**の感染が確認されていますが(その他のタイプの報告は見当たらない)、感染猫に臨床症状は観察されていません。

Check point !
FIVサブタイプBは他のサブタイプに比べ病原性が低いと考えられています。

猫の抗ウイルス機構とウイルスの感染因子

ここでは猫の抗ウイルス機構の一つであるAPOBEC3のG-to-A変異と、ウイルスが感染拡大のために持つVif因子について解説します。既にFIVに感染した猫の細胞内での分子の働きになります。

1) ウイルス粒子の合成

プロウイルス(感染細胞のDNAに組み込まれたウイルス由来のDNA)からウイルスの構造タンパクや修飾因子が合成されウイルス粒子が作られます(下図A①)。

2) 防御因子のパッケージング

白血球内では**APOBEC3(Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3)**が合成されウイルス粒子内にパッケージングされます(下図A②)。

3) APOBEC3のG-to-A変異

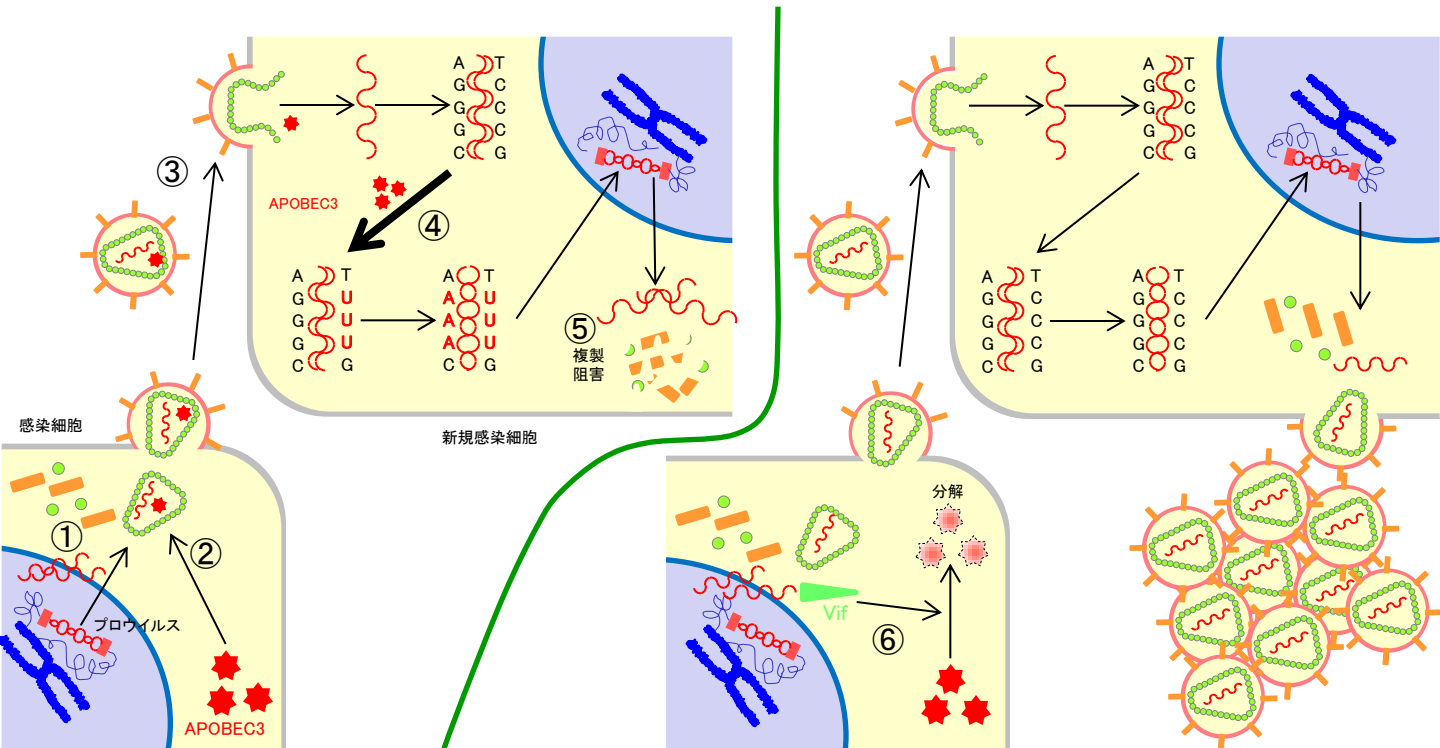
ウイルス粒子が新規感染細胞に感染しAPOBEC3が細胞内へ放出されます(下図A③)。APOBEC3はウイルスのマイナス一本鎖DNAのシトシン(C)を脱アミノ化しウラシル(U)に変換します(下図A④)。この変換によりウイルスのプラス鎖DNAのグアニン(G)はアデニン(A)へと変換されます(**G-to-A変異**)。ウイルスは正常なタンパク質の合成やRNAの複製が出来ずに増殖することが出来なくなります(下図A⑤)。

4) Vifの作用

ウイルスはAPOBEC3を不活化する**Vif(Virus infection factor)**を合成します。Vifは感染細胞内のタンパク分解経路を利用してAPOBEC3を分解することで、感染の拡大を図ります(下図B⑥)。

A. APOBEC3の作用(ウイルスの増殖抑制)

B. Vifの作用(ウイルスの増殖促進)



Check point !

猫のAPOBEC3はFIVの遺伝子を変異させ、ウイルスの増殖を抑制します。
一方、FIVのVifはAPOBEC3を分解し、ウイルスの増殖を促進します。

Vifの活性をサブタイプで比較

Vifの活性がFIVのサブタイプにより異なる事を報告した論文を紹介します。
J Virol. 2017. doi: 10.1128/JVI.00250-17.

(方法)

3種類のAPOBEC3および4種類のVifを様々な組み合わせで培養細胞に発現させ、培養上清中に出てくるウイルス粒子を測定し相対的な感染率を算出しました。

◇3種類のAPOBEC3とコントロール

- ①A3Z2: G-to-A変異の活性が**弱い**(FIVの感染力を低下させる能力が**低い**)
- ②A3Z3: G-to-A変異の活性が**強い**(FIVの感染力を低下させる能力が**高い**)
- ③A3Z2Z3: G-to-A変異の活性が**強い**(FIVの感染力を低下させる能力が**高い**)
- ④No. A3: APOBEC3を発現させていない細胞

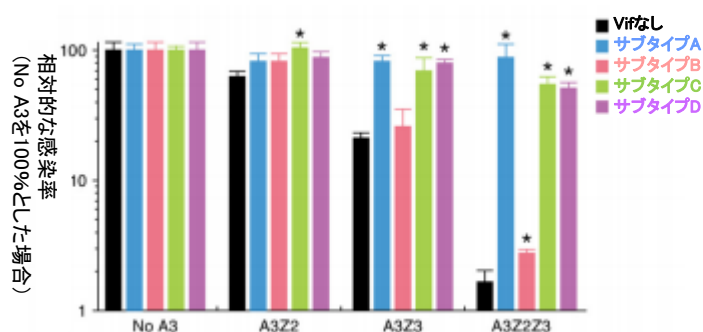
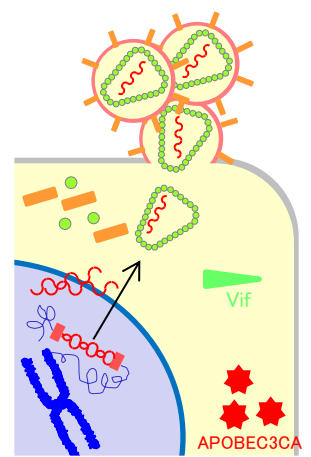
◇4種類のVifとコントロール

- a. **サブタイプA由来のVif**
- b. **サブタイプB由来のVif**
- c. **サブタイプC由来のVif**
- d. **サブタイプD由来のVif**
- e. **Vifなし**

(結果)

APOBEC3を発現させていない細胞(No A3)に各Vifを発現させた場合の感染率を100とし、これを基準に異なるAPOBEC3を発現させた場合の感染率を測定しました。

- 1) 感染力を低下させる能力が低いA3Z2を発現させた細胞ではVifなしを含め感染率の低下は認められませんでした。
- 2) 感染力を低下させる能力が高いA3Z3とA3Z2Z3を発現させた細胞では、**Vifなし(黒)とサブタイプB(桃)の感染力が著しく低下しました。**



J Virol. 2017. doi: 10.1128/JVI.00250-17.を抜粋・一部改変

Check point !

サブタイプB由来のVifは他のタイプのVifに比べAPOBEC3を分解する作用が弱いことから、サブタイプBは病原性が劣ると考えられています。

FIVサブタイプ分類遺伝子検査について

◇方法 (PLoS One. DOI:10.1371/journal.pone.0169739を参照)

*gag*遺伝子のDNAシーケンスを行い、系統樹解析によりサブタイプを分類

◇検体: 0.5~1.0mL EDTA処理全血 (冷蔵保存)

◇検査費用: お問い合わせ下さい。

◇報告: 検体受け取り後、10営業日以内にご報告します。

◇検体集荷

富士フィルムモノリス株式会社の担当者に検体と依頼表をお渡し下さい。富士フィルムモノリス株式会社の集荷範囲外の病院様につきましては、お手数ですが弊社まで直接お送り下さい。

Q & A

Q: FIVサブタイプBに分類された場合、AIDSは発症しないと云えますか？

A: 現段階では発症しないと断定することはできません。しかし、サブタイプBの病原性が低いことは、感染実験や分子生物学的に示されています。

Q: FIVサブタイプB以外に分類された場合、AIDSを発症すると言えますか？

A: 必ず発症するとは言えません。発症に至るまでは様々な要因が関わります。

Q: どんな場合でもタイプ分類は可能ですか？

A: 基本的にはFIVが感染していれば解析は可能です。しかし、感染初期などプロウイルスが十分に形成されていない場合には分類できないことがあります。抗体検査、猫免疫不全プロウイルス (proFIV) 検査などで、感染を確認してからご依頼ください。プロウイルス遺伝子検査とサブタイプ分類を組み合わせた検査もご用意しています。