

ボルナウイルスに関する臨床研究のレビュー

精神科

松 永 秀 典

Human bornavirus infection: a review of clinical studies

Hidenori Matsunaga

Abstract

Borna disease virus was initially investigated by veterinarians as a causative agent of encephalomyelitis in horses in Germany. In 1985, some psychiatric patients were reported to have Borna disease virus specific antibodies. Thereafter, many studies have been performed to reveal the virus' relationship to human psychiatric diseases, but a pathogenic relationship has yet to be established. A different type of bornavirus named "variegated squirrel bornavirus" was found in 2015 in three elderly patients who died of acute encephalitis, and in their domestic squirrels, simultaneously. In 2018 classical Borna disease virus was found in four acute encephalitis patients in Germany, thus demonstrating the pathogenicity of bornavirus in humans. Here, clinical investigations have been reviewed to re-examine the role of bornavirus in human neuropsychiatric diseases.

Key words : Borna disease virus, Variegated squirrel bornavirus, Acute fatal encephalitis, Chronic persistent infection, Neuropsychiatric illness

要 旨

ボルナ病ウイルス (Borna disease virus)* は、ドイツのウマの流行性髄膜脳炎の病原体としてドイツの獣医学領域で研究されてきた。1985年、精神疾患患者の一部にこのウイルスに対する抗体が見出され^{1,2)}、1990年代には精神疾患を対象に多くの研究が行われたが、十分な証拠はまだ得られていない。そのようななか、2015年に遺伝子配列が大きく異なるカワリリスボルナウイルス (variegated squirrel bornavirus) が、脳炎で死亡した3人の脳と彼らが飼っていたリスから発見された³⁾。さらに2018年には、ドイツで、急性脳炎患者4人の脳から元来のボルナ病ウイルスが検出され^{4,5)}、ボルナウイルスのヒトへの病原性が確認された。本稿では、ボルナウイルスに関する臨床研究を振り返り、重要

な報告はその内容も紹介し、ボルナウイルスのヒトへの病原性を再考する資料としたい。

ボルナウイルスとは

ボルナ病ウイルスによると推測されるウマの流行性髄膜脳炎は、1767年に最初の記載があり、19世紀末に流行したドイツ東南部の町の名前をとってボルナ病と名付けられた⁶⁾。その後、ドイツで研究が進められ、実験感染動物に行動異常がみられることから⁷⁾、ヒトの精神疾患との関連が注目された。

1985年の初の臨床報告 (後述) ののち、ボルナ病ウイルスの研究は急速に進展し、1994年には全遺伝子配列が決定された⁸⁾。ボルナ病ウイルスは、塩基数が約8900の一本鎖

*用語説明：本稿では、ウマのボルナ病の病原体として研究されてきたウイルスを「ボルナ病ウイルス」、新たに発見されたウイルスを「鳥ボルナウイルス」および「カワリリスボルナウイルス」、これらの3つ (または2つ) を総称する場合に「ボルナウイルス」という言葉を用いた。

マイナス鎖 RNA ウイルスで、同じモノネガウイルス目には、ラブドウイルス科（狂犬病ウイルスなど）、フィロウイルス科（エボラウイルスなど）、パラミクソウイルス科（麻疹ウイルスなど）がある。ボルナ病ウイルスは神経親和性が強く、神経細胞の核内で増殖する。ボルナ病の主病態は細胞性免疫による髄膜脳炎であるが、ボルナ病ウイルス自体は神経細胞を死滅させずに潜伏持続感染するという性質をもつ。

感染経路は、感染動物の鼻汁や唾液中のウイルスが、他の個体の鼻粘膜にある嗅神経末端から入って嗅球を経て中枢神経系に至る^{9,10}。また、ラットの足の傷にウイルスを感染させると数週間後に脳炎を発症するが、座骨神経を切断しておくことで発症しないことから、末梢神経を通して中枢神経系に至る経路もあると考えられる⁹。さらに、ウシでは母親から胎児への垂直感染の可能性が示唆されている^{11,12}。

動物では、ウマ・ヒツジ・ウシ^{13,14}のほか、イヌ^{15,16}・ネコ^{17,18,19}・ダチョウ²⁰など、さまざまな脊椎動物で自然発症が世界各地で確認されており⁹、実験的にも多様な動物に感染させることができる。動物種や接種時期により表現型が異なり、たとえば、新生仔ラットに接種すると脳炎を起こさずに持続感染し、行動障害・学習障害をもたらすため^{21,22}、自閉症スペクトラム障害の動物モデルとされている²³。最近、ドイツでは、トガリネズミ (shrew) が、感染しても症状を出さず、糞尿や唾液からウイルスを排出・拡散させることから、ボルナ病ウイルスの自然宿主であると考えられている²⁴。

ボルナ病ウイルスは遺伝子の変異が非常に少ないウイルスであるが、2008年以降、元来のボルナ病ウイルスとは配列が大きく異なる鳥ボルナウイルスがオウムやインコから次々に発見された^{25,26}。鳥ボルナウイルスは、致死的な疾患である鳥の腺胃拡張症の原因と考えられており（神経節に感染して消化管の動きを止める）、また、鳥の自傷行為とも言える毛引き症との関連も指摘されている。

2015年にカワリリスボルナウイルスが、また、2018年には元来のボルナ病ウイルスがヒトに致死性脳炎を起こすことが報告されており^{3,4,5}、本稿で後に詳しく紹介する。

1985年の最初の臨床報告

1985年の最初の臨床報告^{1,2}は、ドイツとアメリカの精神疾患患者979例に対して間接蛍光抗体法（以下 IFA と略す）を用いて抗体を測定したもので、同年に2報掲載された。ドイツの Rott らは、全症例の集計結果を短く報告している¹。ドイツの症例は種々の精神疾患による入院患者694例で、うち4例で抗体が見いだされた。4例はいずれもうつ、アパシーなど、「気分の障害」（アパシーは日本では意欲の障害に含まれるが原文どおりに記す）をもっていた。アメリカの症例285例はすべて明確に診断された気分障害で、うち12例で陽性となった。計16例の陽性例の臨床的特徴は、「再発性

の経過を示す気分障害」であった。一方、Amsterdam らは、アメリカの症例のみを報告しており、陽性例12例中6例の臨床経過を記しているが、いずれも精神科ではごく普通にみられる単極性の再発性うつ病が5例、循環性格者の初発うつ病が1例であった。6例とも動物との接触歴が記されており、動物からの感染の可能性を想定したと思われる²。

末梢血からの抗体およびウイルスRNAの検出

1985年の最初の臨床報告以降、精神疾患におけるボルナ病ウイルス感染陽性率を調べた研究が、1990年代を中心に数多く報告された^{27,28,29,30}。これらのうち、ドイツの2つの研究グループ、Bechter らとBode らは、それぞれ、臨床的な視点をもちながら独自の臨床研究を展開しており、項を改めて紹介する。

臨床サンプルを用いた感染診断は、主に、①血清抗体の測定、②末梢血単核球からのウイルス RNA の検出の2つの方法で行われた。

血清抗体検査には、熟練と時間を要する IFA 以外に、人工的に合成した蛋白質を抗原として用いるウェスタンブロット法や ELISA 法、ラジオリガンドアッセイなどが使われた。抗原としては、ボルナ病ウイルスの核蛋白質 (p40, nucleoprotein, 以下 N 抗原と略す)、および、リン酸化蛋白質 (p24, phosphoprotein, 以下 P 抗原と略す) が用いられた。

ボルナ病ウイルスに対する抗体測定は、検査方法や施設によって検査結果が一致しないことが明らかとなり、結果の信頼性に疑問がもたれた。また、2つの抗原のうちいずれか一方に対する抗体しか検出されない場合が少なくないことや、

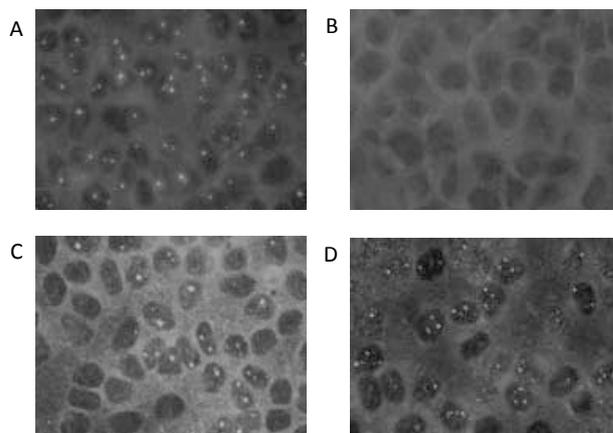


図1. 間接蛍光抗体法 (IFA) による抗ボルナ病ウイルス抗体の検出

A: 陽性対照 (ボルナ病ウイルス感染 MDCK 細胞に実験感染ウマ血清を反応)、B: 陰性対照 (ボルナ病ウイルス非感染 MDCK 細胞に実験感染ウマ血清を反応)、C・D: 当センターの2例の患者血清をボルナ病ウイルス感染 MDCK 細胞に反応。核内のドット状の蛍光が特徴的 (本測定は、当時麻布大学、現京都産業大学西野佳以氏による。ウイルス感染 MDCK 細胞、ウマ血清はいずれも現 NIH の Dr Carbone から患与されたもの)

抗原との結合力 (avidity) が弱いこと³¹⁾ などから、感染によってできた真の抗体ではなく他の抗原に対する抗体の交差反応をとらえている可能性も指摘された。しかし、その後、抗原との結合力の高い抗ボルナ病ウイルス抗体が存在することが報告されている³²⁾。

1995年にBodeらは、ヒトの末梢血単核球から nested RT-PCR でボルナ病ウイルスの N 蛋白質の遺伝子を検出したことを初めて報告し³³⁾、その後、この方法を用いて、同様の研究が多く報告された。

筆者らは、IFA およびウェスタンブロット法で抗体の検出を試みたが (図1, 図2)、より信頼できる抗体検査法が不可欠と考え、ラジオリガンドアッセイを用いて抗ボルナ病ウイルス抗体の測定を試み、良好な結果を得た³⁴⁾ (図3)。

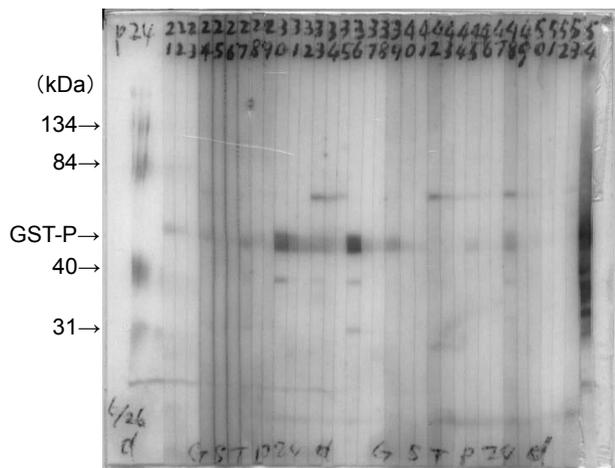


図2. ウェスタンブロット法による抗ボルナ病ウイルス抗体の検出

26kDaのGSTと結合したボルナ病ウイルスP蛋白質は49kDaに位置する。レーン21～53は患者血清、レーン54は陽性対照。

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	295	275	712	2056	971	356	402	245	905	126	352	1921
B	240	258	296	1669	248	267	221	261	35	54	154	541
C	832	2610	753	391	240	3306	196	209	25	69	2624	1071
D	1794	2290	311	360	249	2149	220	288	74	38	270	375
E	193	203	501	812	272	267	270	524	19	29	120	301
F	262	228	279	271	330	330	270	1480	32	77	2556	1833
G	1111	796	453	464	1308	723	257	262	63	86	816	932
H	156	162	196	126	120	133	117	131	37	21	135	87
	IgG		IgM		IgG		IgM		IgG		IgM	
	BoDV-1 N				BoDV-1 P				PaBV-5 N			

図3. ラジオリガンドアッセイによる抗ボルナ病ウイルス抗体の検出

シンチレーションカウンターにより、96検体の測定結果が数値で示される。BoDV-1: ボルナ病ウイルス, PaBV-5: 鳥ボルナウイルス

この方法は、ウサギ網赤血球の細胞質成分を使った蛋白合成キットを用いて、試験管内でRI標識抗原を合成し、これを液相のまま血清と反応させるもので、立体構造を完全に保った抗原を用いるため、感度・特異性が高いと考えられる。この方法でN抗原、P抗原に対するIgG, IgM, IgAを調べ、いずれかひとつでも+4SD以上を陽性とする、精神疾患群(304例)、対照群(献血検体200例および健康者76例)とも同様に20%あまりで陽性となり³⁵⁾、抗体価が非常に高い例のみを選んで、両群とも約3.5%で陽性となった。陽性例の中には、抗N抗体と抗P抗体がともに陽性の検体もまれではなく、また、抗原との結合力の強い抗体も認められた。以上より、ボルナ病ウイルスは日本人にも広く感染しているが、無症状のことがほとんどであり、精神疾患の主要な原因とは考えにくい、一部の症例に病原性を示す可能性は否定できないと考えた。

剖検脳の報告

1996年、De la Torreらは、アルツハイマー病研究センターに保管されている600の剖検脳のうち、海馬硬化症のある5例に対してボルナ病ウイルスの検索を行った³⁶⁾。動物のボルナ病では、海馬のニューロンの変性と著明な星状細胞増加が主要な病理所見であることから、海馬硬化症に着目したという。5例の平均年齢は84歳で、生前に抑うつと記憶障害が2～8年続いていた。免疫組織化学的検査(組織切片にウイルス抗原に対する抗体を反応させて組織中の抗原を検出する方法)を行い、5例中4例で海馬組織にボルナ病ウイルスのN抗原が確認された。これに対して、対照群31例(アルツハイマー病26例、レビー小体をもつ症例3例、脳に異常のない2例)はすべて陰性であった。次に、nested RT-PCRにより海馬硬化症5例とアルツハイマー病7例でボルナ病ウイルスN抗原の遺伝子の検出を試みたところ、抗原陽性だった海馬硬化症4例のみにN遺伝子が認められた。さらに、in situ hybridization(ボルナ病ウイルス遺伝子に結合する相補的な塩基配列をもつプローブを組織切片に反応させ、組織内でボルナ病ウイルス遺伝子を検出する方法)を海馬硬化症の陽性例2例とアルツハイマー病の3例で行ったところ、海馬硬化症の1例で神経細胞の核内に陽性反応を認められた。

1997年にSalvatoreらは、さまざまな精神神経疾患75例の剖検脳で、ボルナ病ウイルスP遺伝子とそのmRNAをnested RT-PCRで検索した(検出感度は100コピー)³⁷⁾。脳組織は、大脳辺縁系の数か所から採取した。その結果、統合失調症17例中9例、双極性障害5例中2例で陽性となり、他は陰性であった。増幅産物の遺伝子配列は、従来のHe/80(多くの実験室で使われているボルナ病ウイルスの系統)とは異なる変異が一部に見られた。

同じく1997年に日本のHagaらは、脳疾患のない剖検脳

30例の前頭葉、側頭葉、海馬、嗅球の4カ所の脳組織について、ボルナ病ウイルスP遺伝子をnested RT-PCRで検索し、30例中2例で陽性結果を得た³⁸⁾。1例は前頭葉、側頭葉、海馬、もう1例は前頭葉と嗅球で陽性となった。増幅されたP遺伝子の塩基配列を調べてみると、2例とも実験室で使われているHe/80と同じであった。2例はそれぞれ50歳、56歳で亡くなっており、死因はいずれも心筋梗塞であった。

1999年、Cyganらは、de la Torreらが報告した海馬硬化症の陽性例4例のうち3例の脳組織をブレインバンクから新たに入手して追試するとともに、精神疾患の剖検脳36検体、脳疾患のない剖検脳52検体、および、難治性てんかんてんかん外科切除された海馬硬化症16例について、ウイルス遺伝子を検索した³⁹⁾。その結果、海馬硬化症の3例ではPCRでN遺伝子、P遺伝子がともに非常に多い量で検出されたが、それ以外の検体はすべて陰性であった（検出感度は、N遺伝子は100コピー以上、P遺伝子は1000コピー以上）。陰性検体の中には、1997年のSalvatoreらの報告で陽性とされたサンプルも含まれていた。

2000年には日本からも、統合失調症の1剖検例の脳からボルナ病ウイルスを検出した報告が出された^{40,41,42)}。症例は26歳男性。不眠と全身倦怠で始まり、幻聴、被害妄想が出現し、数か月後には全身倦怠の増悪とともに意識消失発作が出現。精査で器質的異常を認めず、精神科で統合失調症として外来治療された。幻覚妄想、全身倦怠は改善せず、経過中に38℃台の発熱もみられた。通院開始2か月後に自殺を企図して救急科に入院し、翌日、精神科に転床した。転床時、体重110kg。神経学的には四肢トーマスの軽度低下のみ認められた。ハロペリドール18mgで精神病症状は改善したが、抑うつ、意欲低下、不安、自閉、好褥傾向が続いた。入院1か月後の外泊中の朝、起床後に家族の目の前で倒れ、救急搬送中に心停止となり、死亡した。剖検では2本の冠動脈に脂肪斑が認められ、死因は急性心筋梗塞と診断された。ウェスタンブロット法で血清中にボルナ病ウイルスのP抗原に対する抗体が認められた。脳組織からのウイルス遺伝子検査では、小脳・海馬・橋・側頭葉皮質からnested RT-PCRでボルナ病ウイルスのP遺伝子またはN遺伝子が検出され、in situ hybridizationでもP遺伝子の存在が確認された。免疫組織化学的検査でも海馬にボルナ病ウイルス抗原が認められた。病理組織学的には、海馬にのみ血管周囲リンパ球浸潤が認められた。患者の脳組織をスナネズミの脳に接種したところ、20日後のスナネズミの脳にボルナ病ウイルスP遺伝子の存在が確認され、この脳組織を培養OL細胞と共培養することで、培養OL細胞へのボルナ病ウイルスの感染が認められた。

ヒト検体からのボルナ病ウイルスの分離

1991年にRottらは、血清抗体陽性の患者3例の髄液から

ボルナ病ウイルス分離を試みたことを報告した⁴³⁾。症例は、10数年の病歴をもつ重症の慢性統合失調症の1例、および、頭痛、発熱で発症し髄液中の細胞、蛋白の上昇を認めた急性髄膜脳炎の2例であった^{44,45)}。ウサギ胎児脳細胞由来の培養細胞に患者の髄液を加えて培養したところ、10～12日目に蛍光によって点状に光る部分をもつ細胞が認められた。しかしこれは、数代の継代で消失した。いま一つの試みは、ボルナ病ウイルスが感染しやすいウサギの脳に患者の髄液を接種した。ウサギは5か月間無症状で、剖検脳は組織学的にも異常なく、ウイルス抗原も認めなかったが、血清から抗ボルナ病ウイルス抗体が検出された(1:20～1:640)。ウサギの脳の継代接種ではウイルス抗原は検出できなかったが、一匹のウサギの脳のホモジネートを培養細胞に加えたところ、培養細胞のなかに、蛍光陽性の感染細胞が見いだされた。ウサギに脳炎を起こさず、継代でウイルスが消えることから、ヒトのボルナ病ウイルスは、ウマやヒツジ由来のボルナ病ウイルスとは性質が異なる可能性が考えられた。

1996年にBodeらは、精神疾患患者の末梢血単核球からボルナ病ウイルスを分離したと報告した⁴⁶⁾。これらのウイルスは感染性を持ち、抗原性が確認され、遺伝子配列が決定され、動物に感染させることができた。ウイルスを回収できた患者の末梢血単核球は、ウイルス抗原を強く発現していた。患者の精神疾患は、双極性障害の急性うつ状態2人、慢性の強迫性障害1人であった。強いうつ状態の双極性障害患者からウイルスが分離されたことから、このウイルスが再発性うつ病と関連している可能性が考えられた。

前項で記した2000年のNakamuraらの剖検脳の報告⁴⁰⁾も、ヒト検体からボルナ病ウイルスを培養細胞に分離した報告である。

Bechterらの臨床研究

1985年の最初の臨床報告のあと、ドイツで大規模な疫学調査が行われ、精神科医であるBechterらが解析にあたった⁴⁴⁾。ドイツ南部にあるギュンツブルグの公立病院に1987～88年前後の2年間に連続して入院した精神疾患2377例、神経疾患1791例、対照群として外科患者569例の血清サンプルが集められ、IFAによる抗体検査が行われた。各群を高年齢者群と若年者群の2群に分けると、群間の相違がより明確になった。すなわち、高年齢者群では、精神疾患群、神経疾患群、対照外科患者群で陽性率が大きくは変わらなかったが（それぞれ5.73%、5.54%、4.8%）、若年者では特に精神疾患群で抗体陽性率が高く（それぞれ、6.02%、3.7%、2.2%）、若年者では、ボルナ病ウイルス感染が精神疾患、神経疾患の一部に関与している可能性が示唆された（図4）。

Bechterらは、抗体陽性の精神疾患患者の特徴を調べるために、抗体陽性の140例と性・年齢を一致させた抗体陰性の140例について臨床像を比較した⁴⁷⁾。それぞれの群を若年者

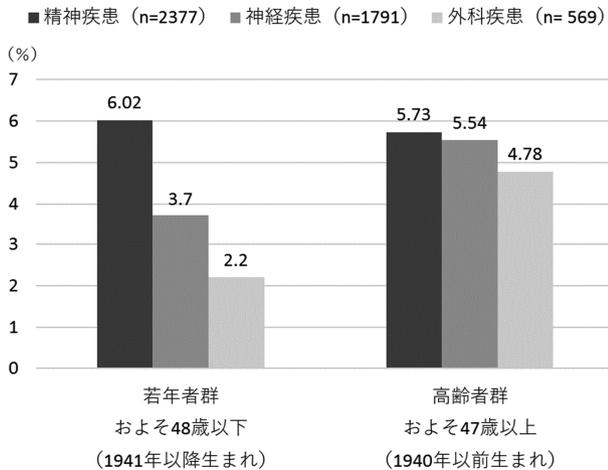


図4. ドイツ南部ギュンツブルグの公立病院に新たに入院した患者における抗ボルナ病ウイルス抗体陽性率 (Bechter らの論文 (文献44) より筆者が作成)

表1. 神経疾患群で抗ボルナ病ウイルス抗体陽性群・陰性群各65例の診断分類

Category of diagnoses	seropositives	seronegatives
Vascular	20	20
Tumor	2	3
Vertebral disk	4	10
Seizures	3	9
Multiple sclerosis	2	5
Parkinsonism	2	2
Periferal	4	4
Head injury	2	2
Inborn	1	1
Autoimmune	4	1
Psychogenic	1	2
Extracerebral vascular	0	1
Alcoholism	3	0
Others (unclear)	17	5
	65	65

(Bechter らの論文 (文献44) より筆者が作成)

と高齢者に分け、さらに、初発患者と病歴の長い患者に分けて比較したところ、若年で初発の患者では、抗体陽性例で自殺行動が有意に多かった。また、若年で初発の統合失調症では、抗体陽性例では精神症状が持続し寛解に至らない患者が有意に多かった。

彼らは神経疾患に関しても、抗体陽性の65例と、性・年齢を一致させた抗体陰性の65例を比較検討している⁴⁴⁾。各症例の診断を表1のようなカテゴリーに分けると、「その他 (診断不明確)」に含まれる症例が、抗体陽性群で多かった (陽性群で17例、陰性群で5例)。この群に含まれた各症例の臨床像をみると、突然の頭痛、発熱で発症し急性髄膜炎と診断できる例が、抗体陽性群では3例あり (2例は髄液細胞

増多を伴う)、抗体陰性群では0例であった。また、過去に髄膜炎に罹患し残遺症状が続いていると思われる症例 (慢性髄膜炎) が、抗体陽性群で4例、陰性群で1例あった。さらに、それらの症例と同様の症状 (めまい、嘔吐、頭痛、原因不明の失神など) を呈する症例が、抗体陽性群で5例、陰性群で2例みられた。抗体陽性で慢性髄膜炎と思われる4例、および類似の症状を示す5例を併せた計9例中6例が、重い抑うつ、不安を合併しており、これらの症例の症状はボルナ病ウイルスによる可能性が考えられた。

1995年にBechterらは、髄液中の抗体を検討し報告した⁴⁸⁾。彼らは、「髄液の抗体価とIgG濃度の比」と「血清の抗体価とIgG濃度の比」の比をI-BDV (BDVインデックス) と名づけた。

$I-BDV = (\text{髄液の抗体価} / \text{髄液IgG濃度}) / (\text{血清の抗体価} / \text{血清IgG濃度})$

これが4以上のとき、中枢神経系で抗体が産生されていると考えた。髄液抗体価は低いため、髄液を濃縮して抗体測定を行っているが、血清抗体陽性の38例の髄液を調べたところ、10例でI-BDVが4以上となった (高い症例では20あるいは100以上)。疾患別では、統合失調症12例中5例、気分障害14例中2例、アルコール症8例中2例、パーソナリティ障害4例中1例でI-BDVが4以上となり、うち、統合失調症の2例、気分障害の2例では、髄液を濃縮しなくても抗体が検出された。

Bode らの臨床研究

Bodeらは、独自に開発したenzyme immunoassay (EIA) と略す。ELISA とほぼ同じ) を用いて、ボルナ病ウイルス感染の診断を行っている。

1998年にDeuschleら (Bodeを含む) は、患者髄液からボルナ病ウイルス抗原を検出したと報告した⁴⁹⁾。精神疾患128例、神経疾患102例の髄液中のボルナ病ウイルス抗原 (NおよびP) をEIAで測定し、単極性再発性大うつ病32例中3例、多発性硬化症19例中2例の髄液からボルナ病ウイルス抗原を検出し、その他の精神・神経疾患はすべて陰性であった。彼らは、うつ病に関してはボルナ病ウイルスと症状との関連の可能性を指摘し、多発性硬化症に関しては、免疫抑制に伴うウイルスの再活性化の可能性があると述べている。

2001年にBodeらは、4年間で3000例の測定経験をもとに、血中の抗原、抗原抗体複合物、および抗体の3つをEIAで測定する方法を確立し、その有用性を提唱した⁵⁰⁾。2つの大学病院 (ベルリンとハノーバー) のさまざまな重症度のうつ病患者280例 (一部入院患者を含む) で測定を行い、血中の抗原抗体複合物は、患者群で50~60%、健常対照群では24%で陽性となり、他の感染指標より陽性率が高かった。次に、重症うつ病で緊急入院を要した患者28例と、中

等症のうつ病 28 例、健常者 65 例の 3 群で調べたところ、血中抗原は、それぞれ、11 例 (39%)、3 例 (11%)、4 例 (6.2%) で検出され、このうち、抗原量が非常に多い症例は、それぞれ、9 例 (32%)、0 例、0 例であった。また、抗原抗体複合物は、それぞれ、26 例 (93%)、26 例 (93%)、21 例 (32%) で検出され、検出量が多い症例は、それぞれ、8 例 (29%)、2 例 (7.1%)、1 例 (1.5%) であった。以上より、うつ病におけるボルナ病ウイルス感染率は非常に高く、重症のうつ状態で抗原量が多いのはボルナ病ウイルスの活性化によると推測され、これまでに考えられている以上に、ボルナ病ウイルス感染がうつ病と強く関連している可能性があると述べている。

Bode らは、この方法を用いてドイツ以外の国でも精神疾患患者におけるボルナ病ウイルス感染状況を調べ、報告している^{51,52)}。

治療の試み

ヒトの病気との関連が確実とはまだ言えない状況ではあるが、3つの治療の試みがある。

1. Bechter らの髄液ろ過

Bechter らは、ボルナ病ウイルス脳炎が強く疑われる症例に対して、Guillen-Balle 症候群の治療に使われる髄液ろ過 (cerebrospinal fluid filtration) という方法⁵³⁾を3例に行っている^{54,55)}。髄液ろ過は、腰椎穿刺した管から髄液を一定量抜き出してはろ過して再注入することを繰り返し、1日で約300mlをろ過することを、5日連続で行う。

1例目は28歳男性⁵⁴⁾。3か月前から徐々に性格変化が見られ、強い希死念慮のために入院した。精神活動や動作は遅く、集中力、自発性が低下し、焦燥感、奇妙な妄想を認めた。精神科診断は統合失調症としたが、ボルナ病ウイルスによる脳炎が疑われた。神経学的には、歩行時の腕の動きや歩行そのものがごちなく、上肢の回内、回外運動がやや拙劣で、仮面様顔貌であった。髄液検査では細胞数は正常だったが、蛋白は110mg/dlと上昇しており、血清抗ボルナ病ウイルス抗体は入院時1:20、1週後に1:80、5週後に1:160に上昇した。脳波ではα波の徐波化とリズムの乱れを認めた。抗精神病薬と抗うつ薬の併用により陽性症状は改善したが、陰性症状が持続した。このため髄液ろ過を行ったところ、3日目に頭の圧迫感や頭重感がとれて自発的に話すようになり、運動失調、注意力低下、脳波異常も改善した。3週後にもう1クール行ったところ、さらに症状が改善した。その後、薬物療法の影響による症状の変動があったが、投薬なしになって2年半が経過し、完全に仕事に復帰し良好に社会適応している⁵⁵⁾。

2例目は55歳女性⁵⁵⁾。頭痛、頭に電気が走る感覚で始まり、これが全身に広がり、重い抑うつ、罪業妄想に発展。通院で5か月、入院で6か月の間、さまざまな薬物療法が試み

られたが、行動力低下、思考の遅延、近時記憶の障害、興味の喪失、抑うつ気分、自殺念慮、発作的不安、頭の圧迫感と頭重が持続した。髄液ろ過を始めて2日目に、患者自身が「目が醒めて健康になった感じがする」と述べ、抑うつ、認知障害、頭部圧迫感、頭痛が消失した。終了後に抗うつ剤を中止すると再発し、服薬再開によりいくらか改善した。2か月後に2クール目の髄液ろ過を行い、再度症状の改善がみられた。その後2か月半で薬が漸減中止され、服薬なしで良好な状態を維持している。

3例目は、大うつ病が11年間続いている50歳女性⁵⁵⁾。頭痛、食思不振、発作的不安、強迫、異常体感、自傷など、さまざまな症状が見られ、13回入院。最近3年間では計18か月入院していた。抗体価は1:40～1:160の間を変動した。多くの向精神薬、鎮痛剤が試みられていた。最近、顔の半分には焼けるような痛みが出現し、2、3日おきに痛む部位が移動し、痛みのない日がほとんどなかった。希死念慮も強くなったため髄液ろ過を施行したところ、痛みの程度が軽くなり、痛みのない時間帯が34%から84%に増え、精神症状も半年後には最初の頃と比べて27%程度となり、テストパフォーマンスも大きく改善した。

Bechter らは、この治療法の奏効機序として、髄液中の炎症関連物質が除去されるためではないかと推測している⁵⁴⁾。

2. Bode らのアマンタジン

1997年にBode らは、アマンタジンが奏効したうつ病の1例を報告した⁵⁶⁾。11年間にわたって年に複数回の再発を繰り返し、毎月のように病相期を繰り返した時期もあり、良好な状態が長く続くことがなかった双極性障害の67歳女性にボルナ病ウイルス検査を行い、血中にウイルス抗原および遺伝子を認めた。このためアマンタジン100-200mg/日を追加投与したところ、3か月続いていたうつ症状が、投与開始6日目から9日目の間に劇的に改善し、投与15日目以降、躁でもうつでもない良好な状態が半年間続いているとともに、ボルナ病ウイルス抗原と遺伝子も陰性化した。

1999年にFerszt ら (Bode を含む) は、うつ病にアマンタジンを投与するオープン試験の結果を報告した⁵⁷⁾。対象は、抗うつ剤による治療が十分には奏効しなかった30例のうつ病患者で、アマンタジンを1-2週間で250-300mg/日まで増量して8～12週投与し、投与前および投与中にボルナ病ウイルス感染状態の検査を行った。うつ症状の評価尺度MADRSで40%以上の低下を改善とすると、30例中19例が改善し、改善群では、ボルナ病ウイルス感染の指標である血中ウイルス抗原の低下が明らかであった。奏効例の中には、劇的に奏効した症例が少数例あった。奏効例のうち9例は臨床試験終了後もアマンタジンを継続したが、一時中断すると症状がやや悪化し、再開すると2週間程度で再び改善した。

2000年にもDietrich ら (Bode を含む) は、25例のうつ

病患者を対象にオープン試験を行っており、同様の結果を得ている⁵⁸⁾。

2008年にはOhlmeierら(Bodeを含む)が、躁状態に対するアマンタジンの効果を報告している⁵⁹⁾。彼らは、10例の躁状態の患者に、6日間アマンタジン200mg/日を投与し、続く6日間はアマンタジンを中止し、その後の6日間は再度アマンタジンを投与するというオン・オフ・オン試験を行い、2度の投与期間中に躁状態の改善を認めたが、非投与期間中には症状の改善を認めなかった。

3. 松永らのリバビリン

さまざまなウイルスに対して抑制作用をもつリバビリンは、*in vitro*⁶⁰⁾および*in vivo*⁶¹⁾でボルナ病ウイルスを抑制することが報告されており、筆者らも実験感染動物を使ってリバビリンの効果を確認した⁶²⁾。また、当時、進行性で致死性の疾患であるSSPEが、リバビリンの脳室内投与によって改善することを細谷らが報告していた⁶³⁾。リバビリンは溶血性貧血を生じさせるが、それ以外には生命にかかわる重篤な副作用はほぼ起こらない。対象を、通常の治療が奏効しない難

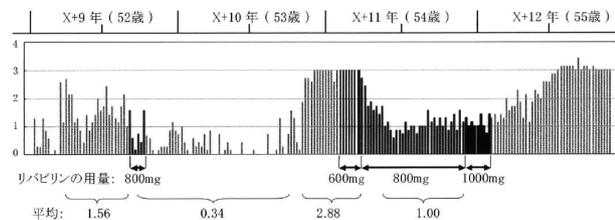


図5. 首振りにリバビリンを投与した症例の首振りの経過
起きている時間帯を12時と18時を境に3つに分け、いくつの時間帯で発作が起こったかにより、その日の発作頻度を0, 1, 2, 3で評価した。夜中に目覚めたときに首振りがあった場合は1を加えた。

(文献65(本誌)より再録)

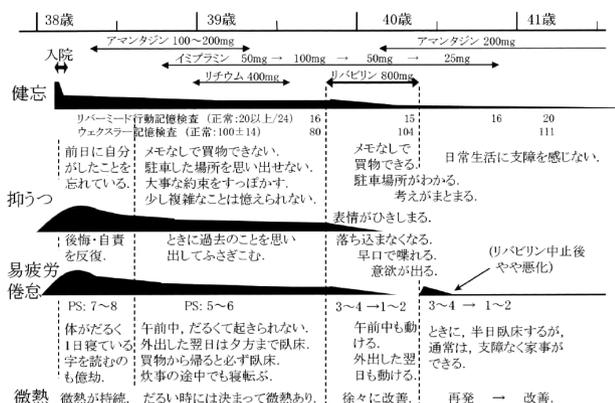


図6. 抑うつ、倦怠、記憶障害にリバビリンを投与した症例の臨床経過

(文献65(本誌)より再録)

治の精神神経症状をもつ症例に限ることで倫理委員会の承認が得られ、9例にリバビリンを投与したところ2例で明らかな改善がみられた^{64,65,66)}。

1例目の改善例は、仕事をもつ50代男性で、急性精神病エピソードを2回繰り返したのち、発作性の首振りが出現するようになった。当初はストレスがかかった時のみ、数日間、不随意的な首振りが間欠的に数分～数時間続くという状態が、年に1, 2回起こっていたが、数年後より、毎日のように首振りが起こるようになった。このためリバビリンの内服を開始したところ、2週間より首振りの頻度が減少した。1年後に首振りが再発したため、リバビリンを再度投与したところ、投与中は首振りが減少したが、リバビリンを中止すると首振りが増加した(図5)。

2例目は、突然の健忘で発症した30代女性。その後、健忘、抑うつ、倦怠、頭痛、微熱が1年半あまり続いた。リバビリンの服用を開始して2週間後より改善がみられ、3か月で投与終了後も改善が持続した(図6)。

ヒト検体由来のウイルスRNAの 実験室内コンタミネーション説(2007年)

2007年にDürwaldらは、ヒト検体からnested RT-PCRで検出され、遺伝子配列が登録されているボルナ病ウイルス遺伝子のすべてについて、分子系統解析を行うとともに、報告したそれぞれの実験室がどの系統のボルナ病ウイルスを実験に使っているかを調べた⁶⁷⁾。解析の結果、ヒト由来とされるウイルス遺伝子の塩基配列がすべて、ドイツで分離され、世界中の実験室で使われている4種の系統のいずれかと極めて類似しており、しかも、ヒト由来とされるボルナ病ウイルス遺伝子の配列が、それらを報告した研究施設で使われているボルナ病ウイルスの系統と一致していることを見出した。自然感染動物から検出されるボルナ病ウイルスは、その地域で流行しているボルナ病ウイルスの系統と一致するのが常であり、ドイツ以外の国のヒトから検出されたウイルスが、ドイツの狭い地域で見られるウイルスの系統とほぼ一致するという事は不自然である。この結果から、これまでにヒトからnested RT-PCRで検出されたボルナ病ウイルス遺伝子は、すべて、実験室内でのコンタミネーションであったと結論した。これには、ヒトの末梢血単核球由来のウイルス遺伝子だけでなく、剖検脳由来のウイルス遺伝子も含まれていた。

2012年にHornigらは、コンタミネーションを厳密に防ぐ方法を使って、統合失調症、気分障害の計198例に対して血清抗体と末梢血白血球からのウイルスRNAの検出を試みた⁶⁸⁾。その結果、quantitative real-time RT-PCRで行ったウイルスRNA検査では、全例が陰性となった(検出感度は25コピー以上)。また、抗体検査は、ELISAでは全例陰性、IFAでは4例で陽性(双極性障害2例、健常対照2例)であったが、この4例をウェスタンブロット法で再検したとこ

る全例陰性となった。これらの結果から、ボルナ病ウイルスがヒトに感染することはまれであり、統合失調症、気分障害の原因とは考えにくいと結論した。

カワリリスボルナウイルスによる 急性致死性脳炎 (2015年～)

2015年にHoffmannらは、リス由来の新型ボルナウイルスによる脳炎で死亡した3例を報告した³⁾。2011～2013年に、リスの飼育・繁殖を趣味にしていたドイツのザクセン州に住む3人の男性(62歳, 63歳, 72歳)が、急性脳炎に罹患した。発熱、震えで始まり、精神運動活動の低下、錯乱、不安定な歩行、ミオクロヌス、眼球運動麻痺などが出現したのち昏睡に至るという共通の経過をたどって、発症後2～4か月で死亡した。彼らは互いに友人で、定期的に会い、リスを交換し合っていた。次世代シーケンズを使ったメタゲノミクス解析と定量的PCR (RT-qPCR) を用いて原因を探索したところ、リスと3人の男性の脳から新たなボルナウイルスが発見された。遺伝子配列は、元来のボルナ病ウイルスと比べてウイルスゲノム全体では68.1%、N蛋白では73.4%、P蛋白では71.2%で一致していた(アミノ酸配列はそれぞれ、76.2%、86.9%、75.0%で一致)。この結果から、新たな種類のボルナウイルスに分類され、variegated squirrel 1 bornavirus と命名された。免疫組織化学的手法、および、in situ hybridizationにより、脳組織切片上でウイルス抗原、ウイルス遺伝子が確認された。

2018年にTappeらは、カワリリスボルナウイルス脳炎による4人目の死者を報告した⁶⁹⁾。彼らは動物園のリスの調査を行い、東南アジア原産のリス(Calloscius Prevostii)からカワリリスボルナウイルスが検出された。このため、その動物園で飼育係をしていて脳炎で亡くなった人の剖検組織を再検したところ、脳および凍結保存されていた髄液からカワリリスボルナウイルス全長のゲノムを、脳組織切片からはカワリリスボルナウイルス抗原を認めた。症例は45歳女性。2013年7月、発熱、発声困難、咳、咽頭炎、めまい、目の下の知覚異常が出現し、運動失調、意識障害、下垂体不全をきたした。髄液では細胞増多を認めた。初回の脳MRIでは異常なかったが、3週後の脳MRIで、両側の辺縁系と基底核に病変を認め、脳波では全般性徐波化とてんかん波を認めた。脳生検の所見は、グリアの活性化とリンパ球浸潤であった。人工呼吸器管理が必要となり、種々の治療も奏効せず、3か月後に亡くなった。剖検では、辺縁系と大脳基底核に浮腫、壊死、血管周囲リンパ球集積が認められた。

2019年2月にTappeらは、過去にさかのぼって、リスの飼い主や動物園の職員を対象に、本疾患を探し出す調査を行った⁷⁰⁾。その結果、新たに2例、脳炎で死亡していたリスの飼い主が見つかった。別に、カワリリスボルナウイルスに対する抗体をもつリスの飼い主が1人見つかった。そ

の人には同ウイルスの抗原に反応するmemory T-cellも認められた。しかし、抗体検査を行った49人中、この1人以外はすべて陰性であった。リスの飼い主20人から得た情報から、2015年の報告で感染が確認されたリスであるSciurus variegatoidesは1999年にコスタリカから輸入されたことが判明した。また、2018年に報告された症例(動物園飼育係)⁶⁹⁾の感染源のリスであるCalloscius Prevostiiは、1980年代に東南アジア(マレーシアとタイ)から輸入されていた。これら2種のリスと一緒に飼われているケースもあった。これらのリスの抗体検査を行ったところ、数%で抗体が認められたが、感染したリスは発症しておらず、尿や唾液中にウイルスを排出しており、リスはこのウイルスの自然宿主と考えられた。

ボルナ病ウイルスによる 急性致死性脳炎 (2018年～)

2018年9月、元来のボルナ病ウイルスによる致死性脳炎の症例報告がNew Engl J Med誌上に2報同時に掲載された^{71,72)}。ひとつ目の報告は、それまで健康だった25歳男性の1例報告で⁷¹⁾、頭痛・発熱が5日続いた後に、見当識障害、精神運動活動の低下、錯乱、ミオクロヌスが出現し入院したが、4日目には挿管されICU管理となった。髄液細胞数は、入院1日目7/mm³、6日目68/mm³と上昇し、脳MRIは、入院2日目は正常だったが、7日目には髄膜炎等の所見、20日目には脳浮腫・脳ヘルニアを認め、入院24日目に死亡した。剖検を含む種々の検査でも脳炎の原因はわからず、次世代シーケンズによる検索で、ボルナ病ウイルスの全長にわたる遺伝子転写産物が多数認められた。免疫組織化学的にもボルナ病ウイルス抗原が認められ、入院7日目の血清で抗ボルナ病ウイルス抗体が認められた(1日目は<1:10、7日目は1:10,240)。ウイルスの遺伝子配列の解析から、このウイルスは中央ヨーロッパのウマヤトガリネズミから分離されたウイルスと近縁であった。

いまひとつは、ひとりの脳死者から腎移植、肝移植を受けた3人がともに脳炎を発症し、2人が死亡したという報告である⁷²⁾。ドナーはドイツ南部バイエルン地方の70歳男性で、神経疾患や感染症はなかった。腎臓は66歳男性と74歳女性に移植され、抗胸腺細胞グロブリンや他の免疫抑制治療が行われたが、それぞれ、手術の112日後、80日後より、進行性、上行性、弛緩性の知覚・運動麻痺が四肢に出現して進行し、昏睡状態に陥った。脳MRIで全般性委縮が認められ、それぞれ手術の208日後、179日後に死亡した。肝臓は65歳男性に移植され、手術の98日後に顔面神経麻痺、失語、認知機能障害が出現し、脳MRIで白質脳症が認められた。この患者は症状が改善し、視神経萎縮が残存した。いずれも脳炎の原因を特定できず、1例目の脳生検組織をメタゲノミクス解析したところ、ボルナ病ウイルスのほぼ全長の遺伝子が検出された。遺伝子配列は、この地域のトガリネズミ由来のボ

ルナ病ウイルスに最も近かった。2例目のホルマリン固定された脳からも1例目と同じボルナ病ウイルス遺伝子が検出された。脳と移植腎から免疫組織化学検査でボルナ病ウイルス抗原が、in situ hybridizationでボルナ病ウイルス遺伝子が検出された。3例目の血清と髄液からは、非常に高い抗体価の抗ボルナ病ウイルス抗体が認められた。ドナーの感染源や感染状態は不明であった。

2019年にCorasらは、原因が不明のまま脳生検組織が-80℃で保存されている脳炎の症例5例の脳組織を改めて調べ、Guillain-Barre症候群様の症状を呈した1例から多量のボルナ病ウイルス遺伝子を検出した⁷³⁾。症例は、1996年に亡くなった31歳女性。背部痛・嘔吐などの前駆症状が10日続いた後に、手の感覚異常、両下肢しびれ、腱反射消失が出現。その後、両下肢遠位筋の麻痺が出現し、Guillain-Barre症候群の診断で地域の病院に入院した。最初の髄液検査では細胞数10/mm³、蛋白90mg/dlであったが、蛋白はその後の経過中に3,050mg/dlまで上昇した。入院の数日後にICUに入室し、14日後に大学病院に転院したときには、すでに高度の意識障害のため無反応であった。神経生検で免疫を介した炎症性ニューロパチーが認められ、12週目の脳生検組織からは、免疫組織化学的にボルナ病ウイルスのN抗原が認められた。電子顕微鏡では、ウイルスの増殖の場と推測される構造物や、ウイルス粒子らしき構造物が認められた。ウイルスの遺伝子配列は、地元バイエルン地方のボルナ病ウイルスに似ており、同じグループが2018年に報告した⁴⁾25歳男性から検出されたボルナ病ウイルスとはほぼ一致していた。症状の改善がないまま4か月後に自宅近くの病院に転院した。

さらに2019年にLiecheらは、過去に原因不明の脳炎で亡くなった剖検例の脳組織を調べ、ボルナ病ウイルス脳炎による死亡例を新たに5例見出した。そして先の腎移植レシピエントの1例⁵⁾を加えて、6例の剖検結果をまとめて報告している⁷⁴⁾。6例は全例女性で、年齢は13～78歳(中央値38歳)。臨床的には、腎移植症例以外の5例では、4例が風邪様の症状、1例は右半身の筋力低下で始まり、記憶障害、運動失調、けいれん、構音障害、失語、眼振、錯乱、意識障害などが出現したのち昏睡に至り、入院後2～6週で死亡していた。腎移植症例は、移植後80日目よりGuillain-Barre症候群様の重篤な軸索型運動障害が出現し、四肢麻痺およびすべての脳神経の麻痺がおり、昏睡に陥って14週間で死亡した。脳の組織病理は、全例ともnon-purulent lymphocytic sclerosing panencephalomyelitisで、核内にボルナ病ウイルス感染に特徴的な円形のJoest-Degen封入体を認めた。病変部位の分布は症例ごとに異なり、2例は主に基底核、1例は主に海馬、2例はびまん性に病変が存在していた。検査したすべての脳組織で、免疫組織学的にウイルス抗原を、in situ hybridizationでウイルス遺伝子を確認した。腎移植症例の末梢神経組織では、CD-4およびCD-8陽性

リンパ球を伴う広範な壊死性神経炎を認めた。

考 察

1985年の最初の臨床報告以降、現在に至るまでの臨床研究を概観した。精神疾患とボルナ病ウイルスとの関連を明らかにしようとする研究が多く行われたが、ウイルスそのものが精神疾患患者から再現性をもって確実に検出されたとは言えず、むしろ、ヒトから検出したと報告されたウイルス遺伝子が実は実験室内のコンタミネーションであるとの2007年のDürwaldらの指摘は、研究全体に大きな影を落とした。そのようななか、2015年にリス由来のカワリリスボルナウイルスによる致死性脳炎がみつきり、さらに2018年には、元来のボルナ病ウイルスによる致死性脳炎が報告され、ボルナウイルスのヒトへの病原性が証明された。

このような経緯をふりかえり、2019年にRubbenstrothらは、我々は精神疾患という間違った方向をめざしてボルナ病ウイルスを研究してきた。そもそも、ボルナ病ウイルスは動物の致死性脳炎の原因ウイルスであり、ヒトでも急性致死性脳炎に焦点を当てるべきだったと述べている⁷⁵⁾。

このように、今回、致死性脳炎がクローズアップされたが、ボルナ病ウイルスは、動物に致死性急性脳炎を起こすだけでなく、脳炎を起こさず細胞内に持続感染して行動異常をもたらすウイルスでもある。この2つの感染様式のうち、急性致死性脳炎の場合は、原因を検索すべき脳組織があり、ウイルス量も非常に多いため、因果関係を証明しやすい。これと比較して、慢性持続感染の場合は、脳細胞を死滅させずに細胞内にひそかに存在し続け、ウイルス量が少なく、血液サンプルを利用した確かな感染診断が難しい。そのような慢性持続感染の影響をヒトで明確に示すことは、格段に難しいと言わざるを得ない。

ヒト由来として報告されたボルナ病ウイルス遺伝子に対する実験室内コンタミネーション説は、これまでの研究の信頼性に疑問を投げかけたが、すべての研究成果が否定されたわけではない。剖検脳にしても、脳組織切片において細胞内にボルナ病ウイルス抗原や遺伝子が認められたことまで否定できるものではない。Nakamuraらが報告した日本の剖検例は、発病当初から強い倦怠感が続き、経過中にけいれんも起こっており、慢性炎症や器質的要因があったとしても矛盾しない。

精神科医であるBechterは、確実な感染診断が難しいという前提でIFAによる抗体検査結果を最大限に利用して、臨床医の視点から真相に迫ろうとしている。髄液中の特異抗体価が血清と比べて相対的に高い(I-BDVが高い)症例⁴⁸⁾や、発症後に血清で特異抗体が陽転した症例(髄液ろ過を行った症例)⁵⁴⁾などは、その精神神経症状がボルナ病ウイルスによるものである可能性を強く示唆する。その後Bechterは、ウイルス感染等によって生じる軽度の脳内免疫異常が(一部の)統合失調症の発症に関わっているという統合失調

症の軽症脳炎仮説 (mild encephalitis hypothesis) を提唱している⁷⁶⁾。

同じくドイツの Bode らは、独自の鋭敏な感染診断法を開発し、うつ病におけるボルナ病ウイルス感染率は 100% に近く、重症のうつ病の多くがボルナ病ウイルスの活性化と関連しているという。おそらく、ボルナ病ウイルスの抗原がそれほど高率に血中に存在するとは考えにくいという本ウイルス研究者の共通認識ゆえに、そしてあまりに大きな問題であるがゆえに、現時点ではほとんど受け入れられていないように思われ、検査方法の感度が高すぎて偽陽性が含まれるとの批判もある⁷⁵⁾。いずれが正しいかは別として、筆者も重症うつ病にアマンタジンが著効した症例を少数ではあるが経験している。

筆者らは、ラジオリガンドアッセイにおける抗体陽性例のうち特徴的な臨床像を示した症例として、数年の経過で後頭葉の著明な委縮をきたした posterior cortical atrophy の 1 例⁷⁷⁾、および、突然のけいれん発作後に高度の記憶力障害が残存した症例⁷⁸⁾を学会報告した。また、未報告であるが、老年期に顕著な幻覚妄想状態が初発した 1 症例は、抗精神病薬治療により幻覚妄想が消失したのちに高度の記憶力障害が前景に現れるという特異な経過を示した。Honda らは自閉症スペクトラム障害の子供で抗体陽性例を認めており^{79,80)}、垂直感染の可能性も含めて自閉症スペクトラム障害との関連も検証する必要があると思われる。

筆者らはまた、ボルナ病ウイルスだけでなく、2 種の鳥ボルナウイルス、および、カワリリスボルナウイルスに対する抗体をラジオリガンドアッセイで測定し、それぞれ、数%で強い陽性反応を認めた (未発表)。複数のウイルスに対する抗体を同時にもつ症例もあり、その場合は共通のエピトープに対する抗体の可能性が考えられるが、4 種のうちひとつのウイルスに対する抗体のみをもつ症例も多かった。これら 4 種のボルナウイルスのいずれかが強陽性を示す群とそうでない群とを比較したところ、抗体強陽性群で自殺既遂者が有意に多かった (それぞれ、45 例中 6 例 (13.3%)、234 例中 11 例 (4.7%)、 $p=0.026$)。これは、ボルナ病ウイルスに対する抗体陽性例で自殺行動が多かったという Bechter らの報告⁴⁷⁾と符合する。

1985 年から 30 年あまりにわたるボルナウイルスの臨床研究は、2018 年の急性致死性脳炎の報告をもって大きな転換点を迎えた。しかし、これで慢性持続感染のヒトへの影響が否定されたわけではない。誰もが認めるような証拠を示すことは難しいが、現時点でも、いくらかの状況証拠は存在するように思われる。関連性を示唆するデータを今後も蓄積していくことにより、あるいは、メタゲノミクス解析がこのウイルスによる急性致死性脳炎を明らかにしたように、何らかの新たな手法によって、いつか再び大きな転回を迎えるときが来るかもしれない。

謝 辞

ボルナウイルスに関する臨床研究を行うにあたり懇切にご指導いただいた生田和良先生 (大阪大学微生物病研究所名誉教授)、朝長啓造先生 (京都大学ウイルス・再生医科学研究所教授)、西野佳以先生 (京都産業大学総合生命科学部准教授)、本田知之先生 (大阪大学ウイルス学教室准教授)、網野信行先生 (大阪大学名誉教授、臨床検査部) に、また、ご協力いただいた大阪大学微生物病研究所、大阪大学精神医学教室、大阪大学臨床検査部、そして当センターの皆様へ感謝申し上げます。

文 献

1985 年の最初の臨床報告

- 1) Rott R, Herzog S, Fleischer B, Winokur A, Amsterdam J, Dyson W, Koprowski H : Detection of serum antibodies to Borna disease virus in patients with psychiatric disorders. *Science* 228 : 755-6, 1985
- 2) Amsterdam JD, Winokur A, Dyson W, Herzog S, Gonzalez F, Rott R, Koprowski H : Borna disease virus : A possible etiologic factor in human affective disorders? *Arch Gen Psychiatry* 42 : 1093-6, 1985

カワリリスボルナウイルスによる急性致死性脳炎

- 3) Hoffmann B, Tappe D, Höper D, Herden C, Boldt A, Mawrin C, Niederstraßer O, Müller T, Jenckel M, van der Grinten E, et al : A variegated squirrel bornavirus associated with fatal human encephalitis. *NEJM* 373 : 154-162, 2015

ボルナ病ウイルスによる急性致死性脳炎

- 4) Korn K, Coras R, Bobinger T, Herzog SM, Lücking H, Stöhr R, Huttner HB, Hartmann A, Ensser A : Fatal Encephalitis Associated with Borna Disease Virus 1. *N Engl J Med* 379 : 1375-1377, 2018
- 5) Schlottau K, Forth L, Angstwurm K, Höper D, Zecher D, Liesche F, Hoffmann B, Kegel V, Seehofer D, Platen S, et al. : Fatal Encephalitic Borna Disease Virus 1 in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 379 : 1377-1379, 2018

ボルナ病ウイルスの名前の由来

- 6) Dürrwald R, Ludwig H : Borna disease virus (BDV), a (zoonotic?) worldwide pathogen. A review of the history of the disease and the virus infection with comprehensive bibliography. *Zentralbl Veterinarmed B* 44 : 147-184, 1997.

実験感染動物で行動異常

- 7) Sprankel H, Richarz K, Ludwig H, Rott R : Behavior alterations in tree shrews (*Tupaia glis*, Diard 1820) induced by Borna disease virus. *Med Microbiol*

- Immunol 165 : 1-18, 1978
 遺伝子配列の決定
- 8) Cubitt B, Oldstone C, de la Torre JC : Sequence and genome organization of Borna disease virus. *J Virol* 68 : 1382-96, 1994
 感染経路・坐骨神経切断の実験
- 9) Carbone KM, Duchala CS, Griffin JW, Kincaid AL, Narayan O : Pathogenesis of Borna disease in rats : evidence that intra-axonal spread is the major route for virus dissemination and the determinant for disease incubation. *J Virol* 61 : 3431-40, 1987
- 10) Morales JA, Herzog S, Kompter C, Frese K, Rott R : Axonal transport of Borna disease virus along olfactory pathways in spontaneously and experimentally infected rats. *Med Microbiol Immunol* 177 : 51-68, 1988
 ウシの垂直感染
- 11) Hagiwara K, Kamitani W, Takamura S, Taniyama H, Nakaya T, Tanaka H, Kirisawa R, Iwai H, Ikuta K : Detection of Borna disease virus in a pregnant mare and her fetus. *Vet Microbiol* 72 : 207-16, 2000
- 12) Ando T, Takino T, Makita K, Tajima M, Koiwa M, Hagiwara K : Sero-epidemiological analysis of vertical transmission relative risk of Borna disease virus infection in dairy herds. *J Vet Med Sci* 78 : 1669-72, 2016
 多種の脊椎動物に感染
- 13) Ludwig H, Bode L : Borna disease virus : new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology. *Rev Sci Tech* 19 : 259-88, 2000
- 14) Richt JA, Rott R : Borna disease virus : a mystery as an emerging zoonotic pathogen. *Vet J* 161 : 24-40, 2001
 イヌ・ネコ
- 15) Weissenböck H, Nowotny N, Caplazi P, Kolodziejek J, Ehrensperger F : Borna disease in a dog with lethal meningoencephalitis. *J Clin Microbiol* 36 : 2127-30, 1998
- 16) Okamoto M, Kagawa Y, Kamitani W, Hagiwara K, Kirisawa R, Iwai H, Ikuta K, Taniyama H : Borna disease in a dog in Japan. *J Comp Pathol* 126 : 312-7, 2002
- 17) Lundgren AL, Zimmermann W, Bode L, Czech G, Gosztanyi G, Lindberg R, Ludwig H. : Staggering disease in cats : isolation and characterization of the feline Borna disease virus. *J Gen Virol* 76 : 2215-22, 1995
- 18) Reeves NA, Helps CR, Gunn-Moore DA, Blundell C, Finnemore PL, Pearson GR, Harbour DA : Natural Borna disease virus infection in cats in the United Kingdom. *Vet Rec* 143 : 523-6, 1998
- 19) Nakamura Y, Watanabe M, Kamitani W, Taniyama H, Nakaya T, Nishimura Y, Tsujimoto H, Machida S, Ikuta K : High prevalence of Borna disease virus in domestic cats with neurological disorders in Japan. *Vet Microbiol* 70 : 153-69, 1999
 ダチョウ
- 20) Ashash E, Malkinson M, Meir R, Perl S, Weisman Y : Causes of losses including a Borna disease paralytic syndrome affecting young ostriches of one breeding organization over a five-year period (1989-1993) . *Avian Dis* 40 : 240-5, 1996
 新生仔ラットで学習障害・行動障害
- 21) Rubin SA, Sylves P, Vogel M, Pletnikov M, Moran TH, Schwartz GJ, Carbone KM : Borna disease virus-induced hippocampal dentate gyrus damage is associated with spatial learning and memory deficits. *Brain Res Bull* 48 : 23-30, 1999
- 22) Pletnikov MV, Rubin SA, Vasudevan K, Moran TH, Carbone KM : Developmental brain injury associated with abnormal play behavior in neonatally borna disease virus-infected Lewis rats; a model of autism. *Behav Brain Res* 100 : 43-50, 1999
- 23) Pletnikov MV, Moran TH, Carbone KM. Borna disease virus infection of the neonatal rat : developmental brain injury model of autism spectrum disorders. *Front Biosci* 7 : d593-607, 2002
- 24) Bourg M, Herzog S, Encarnação JA, Nobach D, Lange-Herbst H, Eickmann M, Herden C : Bicolored white-toothed shrews as reservoir for borna disease virus, Bavaria, Germany. *Emerg Infect Dis* 19 : 2064-6, 2013
 鳥ボルナウイルス
- 25) Kistler AL, Gancz A, Clubb S, Skewes-Cox P, Fischer K, Sorber K, Chiu CY, Lublin A, Mechani S, Farnoushi Y, et al. : Recovery of divergent avian bornaviruses from cases of proventricular dilatation disease : Identification of a candidate etiologic agent. *Virol J* 5 : 88, 2008
- 26) Staeheli P, Rinder M, Kaspers B. Avian bornavirus associated with fatal disease in psittacine birds. *J Virol* 84 : 6269-75, 2010
 末梢血からの抗体およびウイルス RNA の検出
- 27) Sauder C, Müller A, Cubitt B, Mayer J, Steinmetz J, Trabert W, Ziegler B, Wanke K, Mueller-Lantzsch N, et al. : Detection of Borna disease virus (BDV) antibodies and BDV RNA in psychiatric patients :

- evidence for high sequence conservation of human blood-derived BDV RNA. *J Virol* 70 : 7713-24, 1996
- 28) 岩橋和彦, 渡辺全朗, 中村和彦, 藤原淑恵, 白白豊之, 洲脇寛, 仲屋隆明, 中村百合恵, 高橋宏和, 生田和良 : 四国地方におけるボルナ病ウイルス (BDV) 感染と精神分裂病との関連に関する疫学的調査. *精神科治療学* 11 : 1075-1078, 1996
- 29) Iwahashi K, Watanabe M, Nakamura K, Suwaki H, Nakaya T, Nakamura Y, Takahashi H, Ikuta K : Clinical investigation of the relationship between Borna disease virus (BDV) infection and schizophrenia in 67 patients in Japan. *Acta Psychiatr Scand* 96 : 412-5, 1997
- 30) 松永秀典, 朝長啓造, 生田和良 : ニューロサイエンスの仮説 精神神経疾患とボルナ病ウイルス. *脳の科学* 24 : 297-304, 2002
- 特異抗体の avidity
- 31) Allmang U, Hofer M, Herzog S, Bechter K, Staeheli P : Low avidity of human serum antibodies for Borna disease virus antigens questions their diagnostic value. *Mol Psychiatry* 6 : 329-33, 2001
- 32) Billich C, Sauder C, Frank R, Herzog S, Bechter K, Takahashi K, Peters H, Staeheli P, Schwemmler M : High-avidity human serum antibodies recognizing linear epitopes of Borna disease virus proteins. *Biol Psychiatry* 51 : 979-87, 2002
- 末梢血白血球からのウイルス RNA の検出
- 33) Bode L, Zimmermann W, Ferszt R, Steinbach F, Ludwig H : Borna disease virus genome transcribed and expressed in psychiatric patients. *Nat Med* 1 : 232-6, 1995
- 松永らのラジオリンドアッセイ
- 34) Matsunaga H, Tanaka S, Sasao F, Nishino Y, Takeda M, Tomonaga K, Ikuta K, Amino N : Detection by radioligand assay of antibodies against Borna disease virus in patients with various psychiatric disorders. *Clin Diagn Lab Immunol* 12 : 671-6, 2005
- 35) Matsunaga H, Tanaka S, Fukumori A, Tomonaga K, Ikuta K, Amino N, Takeda M : Isotype analysis of human anti-Borna disease virus antibodies in Japanese psychiatric and general population. *J Clin Virol* 43 : 317-22, 2008
- 剖検脳の報告
- 36) De La Torre JC, Gonzalez-Dunia D, Cubitt B, Mallory M, Mueller-Lantsch N, Grässer FA, Hansen LA, Masliah E : Detection of borna disease virus antigen and RNA in human autopsy brain samples from neuropsychiatric patients. *Virology* 223 : 272-82, 1996
- 37) Salvatore M, Morzunov S, Schwemmler M, Lipkin WI, the Borna disease Study Group 1 : Borna disease virus in brains of North American and European people with schizophrenia and bipolar disorder. *THE LANCET* 349, 1813-14, 1997
- 38) Haga S, Yoshimura M, Motoi Y, Arima K, Aizawa T, Ikuta K, Tashiro M, Ikeda K : Detection of Borna disease virus genome in normal human brain tissue. *Brain Res* 770 : 307-9, 1997
- 39) Czygan M, Hallensleben W, Hofer M, Pollak S, Sauder C, Bilzer T, Blümcke I, Riederer P, Bogerts B, Falkai P, et al. : Borna disease virus in human brains with a rare form of hippocampal degeneration but not in brains of patients with common neuropsychiatric disorders. *J Infect Dis* 180 : 16, 1999
- 40) Nakamura Y, Takahashi H, Shoya Y, Nakaya T, Watanabe M, Tomonaga T, Iwahashi K, Ameno K, Momiyama N, Taniyama H, et al. : Isolation of Borna Disease Virus from Human Brain Tissue. *J Virol* 74 : 4601-4611, 2000
- 41) 中村 百合恵 : 精神分裂病患者剖検脳からのボルナ病ウイルス分離. *北海道医学雑誌* 73 : 287-297, 1998
- 42) 岩橋和彦, 鈴野清, 渡辺全朗, 伊藤正裕, 磯島玄, 中村和彦, 吉原英児, 中村百合恵, 高橋宏和, 中屋隆明, ほか : 抑うつ状態を呈した精神分裂病の一部剖検脳からのボルナ病ウイルス RNA 検出. *最新精神医学* 3 : 483-487, 1998
- ヒト検体からのウイルス分離
- 43) Rott R, Herzog S, Bechter K, Frese K : Borna disease, a possible hazard for man? *Arch Virol* 118 : 143-9, 1991
- 44) Bechter K, Herzog S, Shüttler R : Possible significance of borna disease for humans. *Neurol Psychiat Brain Res* 1 : 23-9, 1992
- 45) Bechter K : Borna Disease Virus. Mögliche Ursache neurologischer und psychiatrischer Störungen des Menschen. p43-46, Steinkopff, Darmstadt, 1998
- 46) Bode L, Dürrwald R, Rantam FA, Ferszt R, Ludwig H : First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders. *Mol Psychiatry* 1 : 200-12, 1996
- Bechter らの臨床研究
- 47) Bechter K, Herzog S, Ester HC, Shüttler R : Increased psychiatric comorbidity in Borna disease virus seropositive psychiatric patients. *Acta Psychiatr Belg* 98 : 190-204, 1998
- 48) Bechter K, Herzog S, Behr W, Shüttler R :

Investigations of cerebrospinal fluid in Borna disease virus seropositive psychiatric patients. *Eur Psychiatry* 10 : 250-8, 1995

Bode らの臨床研究

- 49) Deuschle M, Bode L, Heuser I, Schmider J, Ludwig H : Borna disease virus proteins in cerebrospinal fluid of patients with recurrent depression and multiple sclerosis. *Lancet* 352 : 1828-9, 1998
- 50) Bode L, Reckwald P, Severus WE, Stoyloff R, Ferszt R, Dietrich DE, Ludwig H : Borna disease virus-specific circulating immune complexes, antigenemia, and free antibodies--the key marker triplet determining infection and prevailing in severe mood disorders. *Mol Psychiatry* 6 : 481-91, 2001
- 51) Mazaheri-Tehrani E, Maghsoudi N, Shams J, Soori H, Atashi H, Motamedi F, Bode L, Ludwig H : Borna disease virus (BDV) infection in psychiatric patients and healthy controls in Iran. *Virology* 3 : 11 : 161, 2014
- 52) Zaliunaite V, Steibliene V, Bode L, Podlipskyte A, Bunevicius R, Ludwig H : Primary psychosis and Borna disease virus infection in Lithuania : a case control study. *BMC Psychiatry* 16 : 369, 2016

Bechter らの髄液ろ過

- 53) Wollinsky KH, Hülser PJ, Brinkmeier H, Mehrkens HH, Kornhuber HH, Rüdell R : Filtration of cerebrospinal fluid in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (Guillain-Barré syndrome) . *Ann Med Interne (Paris)* 145 : 451-8, 1994
- 54) Bechter K, Herzog S, Schreiner V, Wollinsky KH, Shüttler R : Cerebrospinal fluid filtration in a case of schizophrenia relate to "subclinical" borna disease virus encephalitis. *Psychiatry, Psychoimmunology, and Viruses*, edited by Müller N, p19-35, Springer-Verlag, Wien, 1999
- 55) Bechter K, Herzog S, Schreiner V, Brinkmeier H, Aulkemeiyer P, Weber F, Wollinsky KH, Shüttler R : Borna disease virus-related therapy-resistant depression improved after cerebrospinal fluid filtration. *J Psychiat Res* 34 : 393-6, 2000

Bode らのアマンタジン

- 56) Bode L, Dietrich DE, Stoyloff R, Emrich HM, Ludwig H : Amantadine and human Borna disease virus in vitro and in vivo in an infected patient with bipolar depression. *Lancet* 349 : 178-9, 1997
- 57) Ferszt R, Kühl KP, Bode L, Severus EW, Winzer B, Berghöfer A, Beelitz G, Brodhun B, Müller-Oerlinghausen B, Ludwig H : Amantadine revisited :

an open trial of amantadinesulfate treatment in chronically depressed patients with Borna disease virus infection. *Pharmacopsychiatry* 32 : 142-7, 1999

- 58) Dietrich DE, Bode L, Spannhuth CW, Lau T, Huber TJ, Brodhun B, Ludwig H, Emrich HM : Amantadine in depressive patients with Borna disease virus (BDV) infection : an open trial. *Bipolar Disord* 2 : 65-70, 2000
- 59) Ohlmeier MD, Zhang Y, Bode L, Sieg S, Feutl S, Ludwig H, Emrich HM, Dietrich DE : Amantadine reduces mania in borna disease virus-infected non-psychotic bipolar patients. *Pharmacopsychiatry* 41 : 202-3, 2008

松永らのリバビリン

- 60) Mizutani T, Inagaki H, Araki K, Kariwa H, Arikawa J, Takashima I : Inhibition of Borna disease virus replication by ribavirin in persistently infected cells. *Arch Virol* 143 : 2039-44, 1998
- 61) Solbrig MV, Schlaberg R, Briese T, Horscroft N, Lipkin WI : Neuroprotection and reduced proliferation of microglia in ribavirin-treated bornavirus-infected rats. *Antimicrob Agents Chemother* 46 : 2287-91, 2002
- 62) Lee BJ, Matsunaga H, Ikuta K, Tomonaga K : Ribavirin inhibits Borna disease virus proliferation and fatal neurological diseases in neonatally infected gerbils. *Antiviral Res* 80 : 380-4, 2008
- 63) Hosoya M, Mori S, Tomoda A, Mori K, Sawaishi Y, Kimura H, Shigeta S, Suzuki H : Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 48 : 4631-5, 2004
- 64) 松永 秀典, 上間 武, 原元 燈, 田口 智己, 朝長 啓造, 生田 和良, 武田 雅俊 : 頻発する首振り発作に ribavirin が奏効した統合失調症の 1 例 : ボルナ病ウイルスとの関連の可能性. *精神科治療学* 20 : 1057-1065, 2005
- 65) 松永 秀典, 田口 智己, 原元 燈, 上間 武 : ボルナ病ウイルス抗体陽性の難治例に対するリバビリン治療の現況 : 9 例の経験. *大阪府病医誌* 28 : 26-32, 2006
- 66) Matsunaga H, Fukumori A, Mori K, Honda T, Uema T, Tomonaga K : Two Neuropsychiatric Cases Seropositive for Bornavirus Improved by Ribavirin. *Jpn J Infect Dis* 71 : 338-342, 2018
- ヒト由来ボルナ病ウイルス RNA の実験室内コンタミネーション説
- 67) Dürrwald R, Kolodziejek J, Herzog S, Nowotny N : Meta-analysis of putative human bornavirus sequences fails to provide evidence implicating Borna disease

- virus in mental illness. *Rev Med Virol* 17 : 181–203, 2007
- 68) Hornig M1, Briese T, Licinio J, Khabbaz RF, Altshuler LL, Potkin SG, Schwemmler M, Siemietzki U, Mintz J, Honkavuori K, et al. : Absence of evidence for bornavirus infection in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 17 : 486–93, 2012
- カワリリスボルナウイルスによる急性致死性脳炎
- 69) Tappe D, Schlottau K, Cadar D, Hoffmann B, Balke L, Bewig B, Hoffmann D, Eisermann P, Fickenscher H, Krumbholz A, et al. : Occupation-Associated Fatal Limbic Encephalitis Caused by Variegated Squirrel Bornavirus 1, Germany, 2013. *Emerg Infect Dis* 24 : 978–987, 2018
- 70) Tappe D, Frank C, Homeier-Bachmann T, Wilking H, Allendorf V, Schlottau K, Muñoz-Fontela C, Rottstegge M, Port JR, Rissland J, et al. : Analysis of exotic squirrel trade and detection of human infections with variegated squirrel bornavirus 1, Germany, 2005 to 2018. *Euro Surveill* 24(8) : 1–7, 2019
- 元来のボルナ病ウイルスによる急性致死性脳炎
- 71) Korn K, Coras R, Bobinger T, Herzog SM, Lücking H, Stöhr R, Huttner HB, Hartmann A, Ensser A : Fatal Encephalitis Associated with Borna Disease Virus 1. *N Engl J Med* 379 : 1375–1377, 2018
- 72) Schlottau K, Forth L, Angstwurm K, Höper D, Zecher D, Liesche F, Hoffmann B, Kegel V, Seehofer D, Platen S, et al. : Fatal Encephalitic Borna Disease Virus 1 in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 379 : 1377–1379, 2018
- 73) Coras R, Korn K, Kuerten S, Huttner HB, Ensser A : Severe bornavirus-encephalitis presenting as Guillain-Barré-syndrome. *Acta Neuropathol* 137 : 1017–1019, 2019
- 74) Liesche F, Ruf V, Zoubaa S, Kaletka G, Rosati M, Rubbenstroth D, Herden C, Goehring L, Wunderlich S, Wachter MF, et al. : The neuropathology of fatal encephalomyelitis in human Borna virus infection. *Acta Neuropathol*. 2019 Jul 26. doi : 10.1007/s00401-019-02047-3.
- 考察
- 75) Rubbenstroth D, Schlottau K, Schwemmler M, Rissland J, Beer M : Human bornavirus research : Back on track! *PLoS Pathog* 15 : e1007873, 2019
- 76) Bechter K : Updating the mild encephalitis hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 42 : 71–91, 2013
- 77) 松永秀典, 木村亮, 柳田誠, 尾崎純子 : 後頭葉の萎縮が7年間で著明に進行した Posterior cortical atrophy の1例. *高次脳機能研究* 29 : 109, 2009
- 78) 松永秀典, 陸馨仙, 福本素由己, 金井講治, 近江翼, 大村夕美, 本田知之, 朝長啓造 : 突然の健忘で発症し精神症状等を合併した抗ボルナウイルス抗体陽性の2症例. *精神神経学雑誌* 2017 特別号 : S504, 2017
- 79) Honda T, Sofuku K, Matsunaga H, Tachibana M, Mohri I, Taniike M, Tomonaga K : Detection of antibodies against Borna disease virus proteins in an autistic child and her mother. *Jpn J Infect Dis* 70 : 225–27, 2017
- 80) Honda T, Sofuku K, Matsunaga H, Tachibana M, Mohri I, Taniike M, Tomonaga K : Prevalence of antibodies against Borna disease virus proteins in Japanese children with autism spectrum disorder. *Microbiol Immunol* 62 : 473–76, 2018

