

# ウイルス性神経疾患におけるストレスの影響ならびに COVID-19 パンデミックにおける社会問題への一考

西 野 佳 以

## Effects of Stress on Viral Neurological and Neurobehavioral Disease and Social Issues in the COVID-19 Pandemic

NISHINO Yoshii

### はじめに

本稿は、2021（令和3）年5月26日に開催された世界問題研究所研究会に発表させていただいた内容をまとめて、加筆したものである。

### 1. ボルナウイルスと神経疾患であるボルナ病の概要

私達は多種多様な「微生物」と呼ばれる生物に囲まれて生きている。微生物は真核生物（原虫、真菌類）、原核生物（バクテリア、アーキアなど）、ウイルスに大別される。ウイルスは微生物の中で最も小さく、細胞構造を持たないため、生物に寄生（感染）してその細胞内にある小器官や酵素などを拝借し自らのタンパク質や遺伝子を複製する生命体である。そのため「生物と無生物の間にある存在」「最も原始的な生物」などとも言われている。ウイルスは、必要最低限の遺伝情報しか持たないので、感染した生物の細胞に多くを依存して増殖するが、それによって感染した生物の生命を脅かすこともある。

筆者が研究対象としているボルナ病ウイルスは、モノネガウイルス目ボルナウイルス科オルトボルナウイルス属に属する哺乳類ボルナウイルスに含まれる。人や動物の中樞神経系の神経細胞やグリア細胞に感染し、神経疾患を引き起こす。本ウイルスの感染症は、1766年のドイツの獣医学の教科書にウマの急性脳症（感覚異常、運動失調、抑うつ、無動、致死）としてすでに記載されている。その後、ドイツ東部サクソニー地方の町ボルナで大流行したことから、「ボルナ病」と呼ばれるように

なった。このように、ボルナ病はヨーロッパでは200年以上前から存在していたウマやヒツジの感染症だが、1985年にヒトの精神疾患との関連性も示唆された。しかしながら、ヒトにおける感染経路や疾病については長らく不明であった。その後の調査で、世界各地で家畜だけでなく愛玩動物や野生動物にも感染が広がっていること、2008年にはオウムの前胃拡張症の原因であること、2015年には感染リスからヒトへ感染し重篤な神経疾患が引き起こされること、2018年には臓器移植によってドナーが感染することが報告された。これらのことから、現在では、ボルナ病ウイルスは人獣共通感染症を引き起こすウイルスと認識されている。

ボルナ病ウイルスは非常に広範な温血動物に持続感染することが知られている。主な感染動物は、家畜（ウマ、ヒツジ、ウシ、ヤギ、ロバ、ダチョウ）、愛玩動物（ネコ、イヌ、ウサギ）、野生動物（キツネ、オオヤマネコ、ニホンザル、アライグマ、トガリネズミ）、およびヒトである。実験動物では、ラット、マウス、スナネズミ、ウサギなどに感染する。臨床症状は多様であり、運動障害、行動学的異常、あるいは感覚異常が認められ、重篤な場合は死に至る。ボルナ病の臨床症状には急性型と慢性型がある。急性型は重症化が認められるウマ、ヒツジ、あるいは実験動物で認められ、数週間～数か月間の潜伏期の後に、微熱、軽度行動異常、過敏などの症状が現れ、さらに痙攣、興奮、活動性の低下、四肢の部分麻痺へと症状がすすみ、全麻痺を呈して感染動物の80%が死亡する。それに対して、慢性型は不顕性の経過、軽度の運動障害・行動学的異常のみ、あるいは急性型からの生残動物に認められる症状である。特に、急性型から生残して慢性型に移行した場合には、感情の鈍麻、傾眠、性格の変化などの症状が認められる。

ウイルス抗原は脳内に広く持続的に検出され、神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトへの感染が顕著である。ボルナ病を発症した動物では、一般に非化膿性髄膜脳脊髄炎が海馬、嗅球、大脳皮質、視床下部、脳幹部などで認められる。しかし、新生仔ラットへの実験感染では脳における炎症は認められず、慢性型の症状を示す。このことから、同系統の動物であっても、ウイルスに感染した時期により病変や症状は大きく変わると考えられている。

各種動物におけるボルナ病ウイルス感染の疫学的調査の結果では、動物種に関わらず、おおむね10～20%程度の感染率が認められる。しかしながら、日本の開業獣医師における調査では、イヌやネコで典型的なボルナ病が疑われる症例は極めて少ないことが報告されている。このことから、イヌやネコでは多くが慢性型となり軽症・あるいは不顕性で経過していることが予測される。ボルナ病を発症した場合、治療法は確立されていないが、C型肝炎やウイルス性出血熱などの治療で使用されている抗ウイルス薬であるリバビリンが、実験感染したスナネズミの症状を軽減することが報告されている。今後のさらなる抗ウイルス薬の開発が望まれる。

## 2. ボルナ病ウイルス感染病態における、ストレスホルモン（コルチコステロン）の影響

ボルナ病ウイルスは、自然界の広範な温血動物に一定の割合で感染しており、確立された治療法が無いため、不治の病と呼ばれるが、その発病率は低いと考えられている。したがって、ウイルス感染を予防できなくとも発症を予防できれば、終生ウイルスと共存することにはなるが生活の質（QOL）は維持できると考える。そのためには、ボルナ病の発症の原因を明らかにすることが重要な課題である。ボルナ病ウイルスが実験動物に感染した場合、通常、脳全体にウイルス感染が広がる。同一条件での感染にもかかわらず、感染した動物の症状は多様であり、感染した動物の全てが発病するわけではない。これまで、ボルナ病の発症要因にはウイルス要因（ウイルスのゲノム配列に起因する病原性）と宿主要因（動物種、系統、感染時の年齢、免疫応答性、内在性ウイルス配列の有無など）が関与していると考えられてきたが、実験感染における多様な発症形態を十分に説明できなかった。筆者らの研究グループは、ボルナ病ウイルスのように感染した宿主動物に長期間、不顕性～軽度の症状で持続感染をするウイルスでは、これらの条件に加え、環境要因（物理的、化学的、生物学的、心理的要因）によるストレスなどの精神的要因も発病の原因になる可能性があるのではないかと考えている。そこで、ストレス負荷モデル動物におけるウイルス感染病態について研究を行った。外的なストレスを受けると、生体では恒常性を維持するために特定のホルモンの分泌量が上がることが知られている。その中でも副腎皮質ホルモンの一つであるグルココルチコイド（げっ歯類ではコルチコステロン、ヒトではコルチゾール）は、代表的な「ストレス（対応）ホルモン」である。筆者らは、ウイルス感染急性期（感染 8 日目）のマウスに同ホルモンを実験的に投与して「ストレス負荷」状態にし、ホルモン投与の影響を解析した。その結果、コルチコステロンを投与されたマウスは、感染 32 日目（コルチコステロン投与 24 日目）に、ホルモン投与されなかったマウス群と比べて、体重減少と行動学的異常が認められた。以上の結果から、ボルナ病ウイルス感染急性期にグルココルチコイドの分泌が誘導されるようなストレスが負荷されると、その後病態の悪化が誘導される可能性が示唆された。この結果を受けて、現在、感染前あるいは感染急性期を過ぎた時期におけるストレス負荷の影響についても解析している。

## 3. 新型コロナウイルス禍における社会問題

2019 年に出現した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は急激に世界中で流行し、スペインインフルエンザ（スペイン風邪、1918～1919 年）、アジアインフルエンザ（アジア風邪、1957～1958 年）および香港インフルエンザ（香港風邪、1968～1969 年）以来のウイルス感染によるパンデミックを引き起こした。すでに甚大な感染者数が報告されている。その原因ウイルスは、新型コロナウイ

ルス（SARS-CoV-2）と名付けられた。ウイルスの受容体は SARS コロナウイルス（SARS-CoV-1）と同じアンジオテンシン変換酵素Ⅱ（ACE2）である。ウイルスが感染しやすい臓器の細胞には、ウイルス受容体である ACE2 だけでなく、ウイルスが細胞膜と膜融合して細胞へ侵入するために必要な TMPRSS2 酵素も発現している。感染後の発病の程度は幅があり、加齢、喫煙、高血圧、心疾患、慢性閉塞性肺疾患、肥満などが重症化リスクとされている。人から人への主な感染は、口や鼻から、咳、くしゃみ、会話等のときに排出される、ウイルスを含む飛沫又はエアロゾルと呼ばれる更に小さな水分を含んだ粒子を吸入したり、ウイルスが付いたものに触った後、手を洗わずに、目や鼻、口を触ることによりおこるとされている。発症の 1～3 日前から唾液中のウイルス量はピークになり、無症状～軽症の感染者もウイルスを放出する。そのため、感染者は感染したことを自覚する前にウイルスを周囲に拡散する可能性があり、この特徴が感染伝播のコントロールを困難にしている。

新型コロナウイルス感染症を制圧するために、これまでヒト用としては一般的ではなかったウイルス RNA ワクチンや遺伝子組み換えワクチンが世界的に使用され、一定の成果が挙げられていることは朗報である。2022 年 1 月 3 日現在、日本におけるワクチン接種率は約 80% になった。にもかかわらず、日本では第 6 波の流行が始まった可能性がある地域が散見され始めた。このことから、新型コロナウイルスのワクチンも接種後一定期間を過ぎると感染予防は難しいことが予測される。これまでの多くのウイルスワクチンが、感染予防というよりは発病（重症化）予防効果があったことを考えると、RNA ワクチンも同様の効果であることが予測され、重症化予防効果がどれくらい継続するのか注視したい。今後は、健康上の理由で現行のワクチンを接種できない人々のために、違うタイプのワクチンが開発されることと、ワクチンの安定供給のために国産ワクチンの承認が期待される。一方、抗ウイルス薬の開発も進んでいることから、近い将来、インフルエンザ対策と同様に「ワクチンによる予防と抗ウイルス薬による治療」により重症化を防ぐことが可能になるのではないかと筆者は考える。新型コロナウイルスがパンデミックに広がった今、同ウイルスが私達の周囲から完全に消失することは考えにくい。このウイルスと共存した社会生活をするために、収束するまでの期間は国、自治体、そして個人レベルでの最低限すべき感染症対策を継続することが大事ではないかと考える。

新型コロナウイルス感染症の蔓延を防ぐために、社会は大きく変わらざるを得なかった。そのため、新たな問題も出ているようである。例えば、自身の感染を恐れるあまり、感染者や濃厚接触者、医療・福祉従事者などに対する、不当な差別・偏見がある。さらに、ドメスティックバイオレンス（DV）、児童虐待、性暴力被害も急増しているようで、在宅勤務、学校などの教育現場の閉鎖（自宅学習）、倒産・解雇などによる生活不安がその一因になっていると考えられている。また、心の不調も増加傾向にあり、感染の不安、経済的な不安、将来への不安など多くの不安要素がストレス要因となっていると予測されている。

最後に、私達大学人は、新型コロナウイルス感染症の蔓延という未曾有の状況において、模索しな

がら懸命に対応してきた。それは、教職員も学生も同様であったと思う。同感染症が収束するまでの期間は、ウイルス感染予防のことを考えながら大学生活をしていかざるを得ないであろう。そのためには、実施した感染症対策の内容を検証して軌道修正していく必要があると同時に、学生・教職員が大学に求めているものを見失わないように進んでいくことが肝要と考える。

