

ウイルス認識センサーの応答がイエネコとイリオモテヤマネコで類似

—イリオモテヤマネコも鳥インフルエンザ等感染症で重篤化の可能性—

(筑波研究学園都市記者会、環境記者会、環境省記者クラブ、沖縄県政記者クラブ、福岡市政記者クラブ、福岡金融経済記者クラブ、岩手県政記者クラブ、岩手県庁教育記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、同時配付)

2025 年 11 月 13 日(木)

国立研究開発法人国立環境研究所

あゆとも動物病院

国立大学法人岩手大学

イリオモテヤマネコは、絶滅が危惧される我が国の固有亜種（注 1）です。現在の個体数はおよそ 100 頭と推定されており、今後さらに減少する要因として懸念されるのが「感染症」です。すでにイエネコで致死性が高いことが確認されている感染症が、近縁であるイリオモテヤマネコでも発症・重症化する可能性があるとして指摘されています。そこで、本研究では、イエネコとイリオモテヤマネコの培養細胞を用いて、感染症の重篤化と関連が示唆されているウイルス認識センサー（RIG-I と MDA5）の両種の応答性を比較したところ、類似していることが明らかになりました。本結果は、イリオモテヤマネコでまだ発症が確認されていない「高病原性鳥インフルエンザ」などの感染症が、本種においても潜在的に致死リスクが高い可能性を科学的に示しており、早急な感染症対策が必要であると判断されます。

本研究の成果は、2025 年 9 月 25 日付で国際学術誌『PLOS One』に掲載されました。

1. 研究の背景と目的

イリオモテヤマネコ(*Prionailurus bengalensis iriomotensis*)は、UNESCO（ユネスコ）の世界自然遺産に登録されている、西表島に生息する我が国の固有亜種です。イリオモテヤマネコの個体数は、約 100 頭と推定され、IUCN レッドリストにおいて絶滅危惧 IA 類に評価されています。イリオモテヤマネコは、西表島における食物連鎖の上位に位置しており、個体数の減少は、西表島の生態系に大きな影響を及ぼす可能性があります。また、少ない個体数で西表島だけに生息するイリオモテヤマネコは、独自の進化を遂げた可能性も考えられます。環境省などは、このようなイリオモテヤマネコを保護増殖事業（注 2）の対象種として、モニタリングや対策を進めています。

感染症は、種や亜種の存続を脅かす要因の一つとして指摘されています。高病原性鳥インフルエンザウイルスは、イエネコなどのネコ科動物に感染すると致死性的となるため、イエネコと同じくネコ科のイリオモテヤマネコにとっても脅威となる可能性が高い感染症です。すでに、韓国では近縁種であるベンガルヤマネコにおいて高病原性鳥インフルエンザウイルス感染例が報告されています。その他にも、国内ではマダニ類が媒介することで知られる「重症熱性血小板減少症候群（SFTS）」によってイエネコが死亡した事例も確認されており、イリオモテヤマネコにおいても SFTS に感染した場合には、致死性的である可能性があります。このような報告から、イリオモテヤマネコにおいて

も現実的に感染症が個体群の存続に深刻な影響を及ぼす可能性が考えられます。

イリオモテヤマネコの感染症による死亡リスクを予想するために、イリオモテヤマネコの個体を用いて感染実験等を進めることは困難です。そこで、本研究では、細胞応答について着目しました。これまでの研究で、レチノイン酸誘導性遺伝子Ⅰ (RIG-I) 様受容体 (RLR) ファミリーである RIG-I および MDA5 遺伝子 (注 3) 由来のシグナルが、動物におけるウイルス性感染症の重症化に大きな影響を及ぼすことが示唆されています。代表的な例として、ニワトリは RIG-I 遺伝子を持たず、この欠如が鳥インフルエンザウイルスに対する感受性が高まる主な原因と考えられています。また、我々のグループでは、ヤンバルクイナの MDA5 遺伝子に変異して遺伝子としての機能を失っていることを明らかにし、ウイルスに対する応答性が低い可能性を示しました (注 4)。さらに、近年これらのウイルス認識センサーと SFTS の重篤化との関係性に関する知見も得られています。本研究では、鳥インフルエンザをはじめ、多くのウイルス性感染症の重症化に大きな影響を及ぼすことが示唆される、RIG-I および MDA5 遺伝子由来によるウイルスの認識および細胞レベルの応答に関して、イエネコとイリオモテヤマネコの間で比較を行いました。

2. 研究手法

本研究では、イエネコおよびイリオモテヤマネコの皮膚由来の細胞に、ウイルス類似物質 (注 5) をばく露して、RIG-I および MDA5 遺伝子によるウイルス類似物質の認識および、その認識を介した応答性をゲノム情報を用いて解析しました。

国立環境研究所では、死亡した国内の絶滅危惧種から体細胞を取得し、凍結保存を行っています (<https://www.nies.go.jp/biology/aboutus/facility/capsule.html>)。死亡個体から取得し、培養した体細胞は増殖可能で、生理学的な応答性も示すため、個体としては死亡していても、体細胞としては生きていると考えられます。本研究では、国立環境研究所に凍結保存していたイリオモテヤマネコの体細胞を利用しました。イエネコの体細胞は、飼い主の承諾を得て、手術の際に摘出した組織から取得しました。

また、国立環境研究所では、イリオモテヤマネコの保存した体細胞から抽出した DNA を用いた、野生動物のドラフトゲノムの解読も進めています (注 6)。遺伝子発現解析には、解読したドラフトゲノム情報も利用しました。

3. 研究結果と考察

ウイルス類似物質をイエネコおよびイリオモテヤマネコの皮膚由来の細胞にばく露したところ、RIG-I および MDA5 遺伝子の発現が両種とも上昇することが確認されました (図 1)。また、両種とも、RIG-I および MDA5 遺伝子の発現上昇により発現が誘導される遺伝子である、炎症性サイトカイン遺伝子 (IL6) や、抗ウイルス遺伝子 (Mx や OAS) においても発現の上昇が確認されました。これらの結果から、イエネコおよびイリオモテヤマネコの皮膚由来の細胞で、RIG-I および MDA5 を介して、ウイルス類似物質を認識して、細胞内で応答していることが確認できました (図 1)。

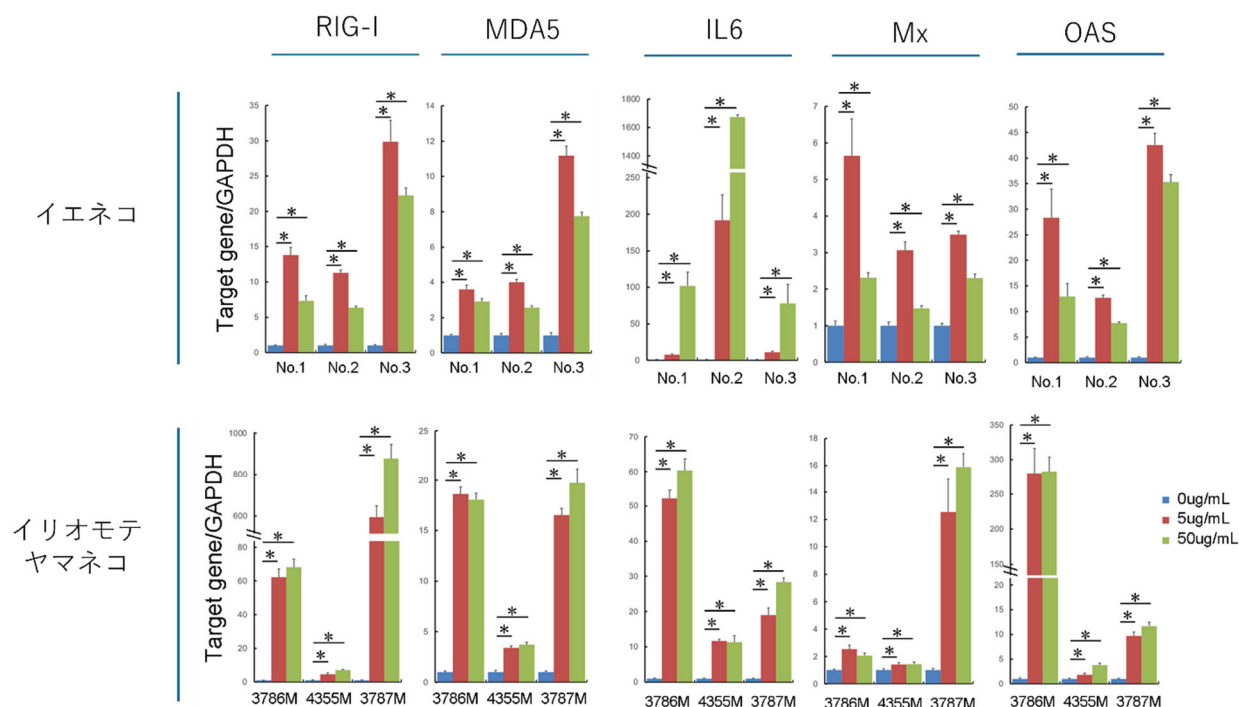


図1 ウイルス類似物質ばく露後の遺伝子発現

イエネコおよびイリオモテヤマネコの皮膚由来の細胞を各 3 個体ずつ使用。青はウイルス類似物質 0 μ g/mL ばく露、赤はウイルス類似物質 5 μ g/mL ばく露、ウイルス類似物質 50 μ g/mL ばく露。上段は、イエネコ。下段はイリオモテヤマネコ。本論文 Fig.4 を一部改変して使用。

次に、ウイルス類似物質をイエネコおよびイリオモテヤマネコの皮膚由来の細胞にばく露後、網羅的に遺伝子発現解析を実施しました。同解析結果を用いて、本研究ではイエネコおよびイリオモテヤマネコの両方において、ウイルス類似物質をばく露した細胞と、ばく露していない細胞の間で、特に遺伝子発現の変動が大きな遺伝子を抽出しました。その後、抽出した遺伝子を用いて、RIG-I と MDA5 を介したウイルスの認識により、大きく変化する経路を探索しました。結果、イエネコとイリオモテヤマネコの両方で、大きく変化する経路として抽出された経路の中には、インフルエンザなどの感染症によって活性化する経路が含まれていました（注 7）（図 2）。

イエネコ

Candidate pathway	FDR
fca04668:TNF signaling pathway	9.20E-06
fca05169:Epstein-Barr virus infection	4.63E-04
fca05164:Influenza A	4.63E-04
fca04974:Protein digestion and absorption	6.43E-04
fca04621:NOD-like receptor signaling pathway	6.84E-04
fca05162:Measles	8.10E-04
fca04510:Focal adhesion	0.001581711
fca05200:Pathways in cancer	0.001700059
fca04151:PI3K-Akt signaling pathway	0.002364514
fca04512:ECM-receptor interaction	0.002601057
fca05417:Lipid and atherosclerosis	0.003675273
fca03030:DNA replication	0.004730256
fca05205:Proteoglycans in cancer	0.004730256
fca04010:MAPK signaling pathway	0.004730256
fca05165:Human papillomavirus infection	0.008351787
fca04933:AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	0.008474325

イリオモテヤマネコ

Candidate pathway	FDR
fca04512:ECM-receptor interaction	7.56E-14
fca05165:Human papillomavirus infection	2.27E-10
fca04933:AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	6.54E-10
fca04510:Focal adhesion	8.24E-09
fca05200:Pathways in cancer	6.96E-07
fca05164:Influenza A	9.31E-07
fca04668:TNF signaling pathway	1.21E-06
fca04151:PI3K-Akt signaling pathway	1.36E-06
fca05162:Measles	2.30E-06
fca05205:Proteoglycans in cancer	2.30E-06
fca05412:Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	6.87E-06
fca04621:NOD-like receptor signaling pathway	1.79E-05
fca05146:Amoebiasis	1.79E-05
fca05222:Small cell lung cancer	1.90E-05
fca04974:Protein digestion and absorption	4.79E-05
fca05169:Epstein-Barr virus infection	1.17E-04
fca05410:Hypertrophic cardiomyopathy	2.06E-04
fca05144:Malaria	2.69E-04
fca04625:C-type lectin receptor signaling pathway	2.69E-04
fca05414:Dilated cardiomyopathy	3.16E-04
fca04926:Relaxin signaling pathway	0.001481928
fca05206:MicroRNAs in cancer	0.001484098
fca05145:Toxoplasmosis	0.002081343
fca05418:Fluid shear stress and atherosclerosis	0.002413678
fca05417:Lipid and atherosclerosis	0.002492988
fca05133:Pertussis	0.002656687
fca05160:Hepatitis C	0.003394127
fca04062:Chemokine signaling pathway	0.00724951
fca04350:TGF-beta signaling pathway	0.008027895
fca05140:Leishmaniasis	0.008327588

インフルエンザ経路

図2 RIG-I と MDA5 を介したウイルスの認識により大きく変化する経路

灰色でハイライトした経路は、感染症により活性化する経路。薄いオレンジでハイライトした経路はイエネコとイリオモテヤマネコで共通してリストされた経路。本論文 Fig.1 の一部を改変して使用。

インフルエンザに関する経路に関して、ウイルス類似物質をばく露後、大きく発現が変動した遺伝子の多くは、イエネコとイリオモテヤマネコで共通でした（図3）。

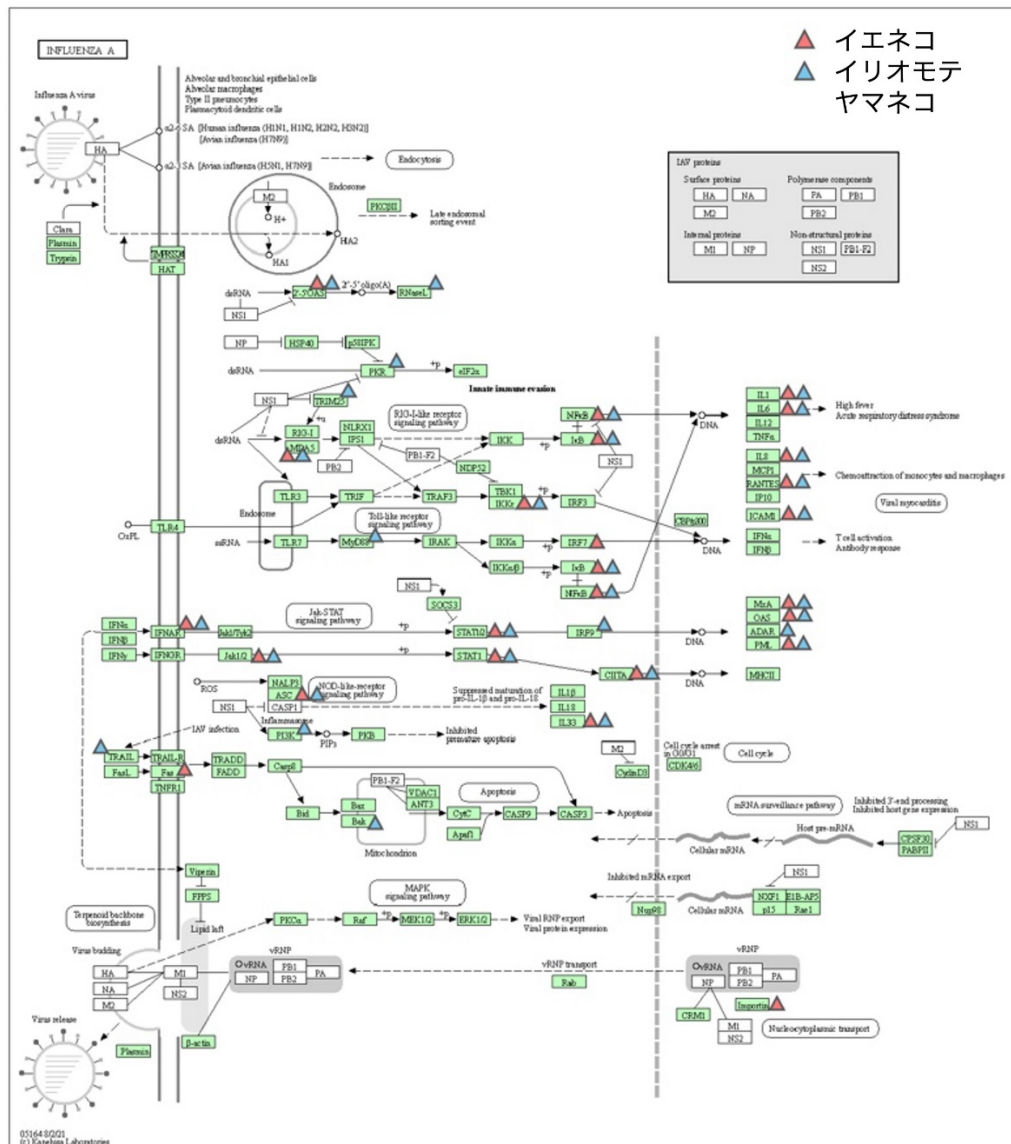


図3 特に変動が大きかった遺伝子のインフルエンザ感染症の分子経路へのマッピング
赤い三角はイエネコ、青い三角はイリオモテヤマネコにおいて大きく発現が変化した遺伝子。本論文 Fig.1 の一部を改変して使用。

これらの結果から、鳥インフルエンザなどに対する RIG-I および MDA5 によるウイルスの認識および応答は、イエネコとイリオモテヤマネコの間で概ね同様であると考えられます。

4. 今後の展望

これまで、イリオモテヤマネコはイエネコの近縁種という理由から、イエネコで致死的な感染症が個体数減少のリスクとして懸念されてきました。一方で、西表島のみに生息するイリオモテヤマネコは独自の進化を遂げており、イエネコとは感受性が異なる可能性も考えられました。

本研究では、ウイルス認識センサーである RIG-I と MDA5 の応答性が両種で類似していることを明らかにしました。これは、実験的にイリオモテヤマネコがイエネコで致死である感染症に関して同じ様にリスクが高い可能性を示した初めての研究です。

イエネコにおいて致死的な感染症の一つである高病原性鳥インフルエンザは、これまで報告がなかった沖縄県でも、2022 年にニワトリで初めて報告されました。西表島では報告はありませんが、感染拡大に備えた対策が早急に必要であると考えられます。また、イリオモテヤマネコに対する SFTS の重篤化に関しても、今後さらなる研究が望まれます。

本成果は、絶滅危惧種において細胞やゲノムを用いて保全に有用な情報を取得できることを示します。こうしたリスク予測は、効果的な対策を可能にし、種の保存に貢献することができます。今後、細胞やゲノムを用いた感染症リスク予測を他の多くの種へ応用することが期待されます。

5. 注釈

注 1 固有亜種

特定の地域にのみ生息する亜種。

注 2 国内希少野生動植物種に指定されている種のうち、その個体の繁殖の促進、生息地等の整備等の事業の推進をする必要がある場合は、保護増殖事業計画を策定して、保護増殖事業を実施しています。 <https://www.env.go.jp/nature/kisho/hogozoushoku/index.html> （外部サイトに接続します）

注 3 レチノイン酸誘導性遺伝子 I (RIG-I) 様受容体 (RLR) ファミリーである RIG-I および MDA5 遺伝子

RLR は細胞内に存在し、ウイルスを認識する受容体の総称。代表的な遺伝子として、RIG-I および MDA5 が知られている。どちらも、ウイルス RNA を認識し、I 型インターフェロンや炎症性サイトカイン(IL-6 等)の発現を誘導します。

注 4 我々のグループではヤンバルクイナの MDA5 遺伝子に変異して遺伝子としての機能を失っていることを明らかにし、ウイルスに対する応答性が低い可能性を示しました。

<https://www.nies.go.jp/whatsnew/2023/20231003/20231003.html>

注 5 ウイルス類似物質

化学的に合成され、ウイルスと同様に RLR によって認識される化学物質。具体的には、polyinosinic:polycytidylic acid。

注 6 国立環境研究所では、保存した体細胞から抽出した DNA を用いた野生動物のドラフトゲノムの解読も進めています

<https://www.nies.go.jp/genome/index.html>

注 7 インフルエンザなどの感染症によって活性化する経路も含まれていました

RIG-I や MDA5 を介したウイルスの認識は、鳥インフルエンザの重篤化に関連することが示唆されています。

6. 発表論文

【タイトル】

Comparison of cellular responses of cultured fibroblasts from Iriomote wild cats and domestic cats exposure to polyinosinic:polycytidylic acid

【著者】

Masafumi Katayama, Ayusa Kataoka, Tomokazu Fukuda, Manabu Onuma

【掲載誌】 PLOS ONE

【URL】 <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0332954>

(外部サイトに接続します)

【DOI】 [10.1371/journal.pone.0332954](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0332954) (外部サイトに接続します)

7. 発表者

本報道発表の発表者は以下のとおりです。

国立環境研究所

生物多様性領域生物多様性資源保全研究推進室

副領域長（室長） 大沼学

主任研究員 片山雅史

あゆとも動物病院

副院長 片岡アユサ

岩手大学農学部

教授 福田智一

8. 問合せ先

【研究に関する問合せ】

国立研究開発法人国立環境研究所 生物多様性領域

生物多様性資源保全研究推進室 主任研究員 片山雅史

katayama.masafumi（末尾に"@nies.go.jp"をつけてください）

029-850-2474

【報道に関する問合せ】

国立研究開発法人国立環境研究所 企画部広報室

kouhou0（末尾に"@nies.go.jp"をつけてください）

029-850-2308