



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the ecology and mechanism of interspecies transmission of avian influenza viruses [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	日尾野, 隆大
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第12045号
Issue Date	2015-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/60640
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takahiro_Hiono_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨
Abstract of the dissertation

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：日尾野 隆大

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Studies on the ecology and mechanism of interspecies transmission
of avian influenza viruses
(鳥インフルエンザウイルスの生態および異種宿主間伝播機構
に関する研究)

鳥インフルエンザは A 型インフルエンザウイルスに起因し、高い伝播性を特徴とする家禽のウイルス性疾病である。カモに代表される野生の水禽類からは、すべての亜型の A 型インフルエンザウイルスが分離される。すなわち、カモは A 型インフルエンザウイルスの自然宿主である。カモの有する非病原性の鳥インフルエンザウイルスが他の水生家禽や陸生家禽に伝播する過程を経ると、ニワトリへの感染性を獲得することがある。さらにウイルスが鶏群内で感染伝播を繰り返すと、HA の亜型が H5 または H7 のウイルスに限りニワトリに対して致死的な病原性を示す、高病原性鳥インフルエンザウイルスが出現することがある。現在、高病原性および低病原性鳥インフルエンザウイルスがユーラシアとアフリカの家禽に蔓延し、経済的な損害を与えている。本疾病のコントロールのためには、鳥インフルエンザウイルスの生態と異種宿主間伝播機構の解明が必須である。

2010 年北海道稚内市の大沼にて、北の営巣湖沼から南に渡ってきた野生水禽の糞便から 2 株の H5 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスが分離された。また 2013 年に初めて人から H7N9 亜型のインフルエンザウイルスが分離され、同様のウイルスが中国南部の家禽で流行している。家禽疾病の制御のために、これら家禽に被害を与える可能性がある H5 および H7 亜型鳥インフルエンザウイルスの野生水禽における浸潤状況を調べる必要がある。そこで本研究では、2010 年から 2014 年に野生水禽における鳥インフルエンザのサーベイランスを行った。8,103 の糞便を採取し、そこから 350 株のインフルエンザウイルスを分離した。H5 亜型ウイルスは 13 株、H7 亜型ウイルスは 19 株分離された。これらのウイルスは上述の 2 株の高病原性鳥インフルエンザウイルスを除き、すべてが野生水禽で循環する非病原性鳥インフルエンザウイルスであった。このことから H5 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスや H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルスが野生水禽の中で優勢に存続していないことが確認された。また、これらのウイルスの抗原性は、野生水禽

で循環するウイルスのそれと同様であり、野生水禽の中ではウイルスの抗原性が安定であることが示された。

カモで循環する非病原性の鳥インフルエンザウイルスはニワトリに直接伝播することはない。すなわちニワトリとカモではインフルエンザウイルスに対する感受性が異なっているが、これを規定する因子については不明である。ニワトリから分離された低病原性鳥インフルエンザウイルス A/chicken/Ibaraki/1/2005 (H5N2) (Ck/IBR) 株は、 $\alpha 2,3$ シアロ糖鳥型レセプターの中でもフコシル化 $\alpha 2,3$ シアロ糖に優位に結合した。また、ニワトリの上部気道にはフコシル化 $\alpha 2,3$ シアロ糖が、カモの結腸にはフコシル化のない $\alpha 2,3$ シアロ糖が分布していた。さらに、犬腎臓由来株化細胞 (MDCK細胞) においてフコース転移酵素を安定発現した MDCK-FUT 細胞を樹立した。この細胞と元の MDCK 細胞における Ck/IBR 株の増殖性を比較したところ、Ck/IBR 株は MDCK-FUT 細胞でより増えた。以上のことからニワトリから分離された Ck/IBR 株はニワトリの上部気道に発現するフコシル化 $\alpha 2,3$ シアロ糖を主要なレセプターとすることが示された。

Ck/IBR 株の HA とフコシル化 $\alpha 2,3$ シアロ糖の結合をコンピューターで予測したところ、フコシル化 $\alpha 2,3$ シアロ糖のフコース基はヘマグルチニン (HA) の 222 および 227 位にそれぞれ存在するアルギニン残基と水素結合を形成した。この部位のアミノ酸を Ck/IBR 株と、野生水禽の糞便より分離された A/duck/Mongolia/54/2001 (H5N2) (Dk/MNG) 株で比較したところ、Ck/IBR 株では 222 位と 227 位に共にアルギニンを有しているのに対し、Dk/MNG 株では 222 位にリジン、227 位にセリンを有していた。そこで Ck/IBR 株と Dk/MNG 株の発現 HA を構築し、その糖鎖結合特異性を調べた。その結果、Ck/IBR 株の HA はフコシル化 $\alpha 2,3$ シアロ糖と、Dk/MNG 株の HA はフコシル化のない $\alpha 2,3$ シアロ糖と特異的に結合した。また、この糖鎖結合特異性は HA の 222 および 227 位のアミノ酸配列が規定していた。以上の成績は H5 亜型鳥インフルエンザウイルスのフコシル化 $\alpha 2,3$ シアロ糖認識機構を明らかにしたものである。

以上、本研究により明らかになった知見は、鳥インフルエンザウイルスの生態と異種宿主間伝播機構のさらなる理解に貢献するものであり、家禽における高病原性および低病原性鳥インフルエンザの制御に資することが期待される。