



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：日尾野 隆大

審査委員	主査	教授	迫田	義博
	副査	特任教授	喜田	宏
	副査	教授	堀内	基広
	副査	教授	高田	礼人

学位論文題名

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疾病である。A 型インフルエンザウイルスの自然宿主は野生のカモ類である。自然界のカモの間で循環する低病原性の鳥インフルエンザウイルスが他の家禽に伝播すると、ニワトリへの感染性を獲得することがある。さらに H5 または H7 亜型のウイルスが鶏群内で感染伝播を繰り返すと、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世界中の家禽に蔓延し、経済的な損害を与えている。本病のコントロールには、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、秋季に北から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。本病の制御のためには、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。そこで日尾野氏は、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 11 株、H7 亜型ウイルスは 19 株分離された。これらすべてが自然界のカモの間で循環する低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。また日尾野氏は、これらのウイルスの抗原性を解析した結果、野生水禽の中ではウイルスの抗原性が安定であることを示した。

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。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。日尾野氏は、ニワトリから分離された A/chicken/Ibaraki/1/2005 (H5N2) (Ck/IBR) 株が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すること、さらに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 $\alpha 2,3$ シアロ糖が分布することを明らかにした。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 細胞で有意に増えた。以上より日尾野氏は、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を示した。

Ck/IBR 株のヘマグルチニン (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 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 株とは異なり、Dk/MNG 株は 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 株の組換え HA を作出し、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、日尾野氏の研究により明らかにされた知見は、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。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者日尾野隆大氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第 6 条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。