



Title	Characterization of envelope glycoproteins of unisolated bat-derived viruses [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	丸山, 隼輝
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第12177号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62069
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Junki_Maruyama_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： 丸山 隼輝
Name

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Characterization of envelope glycoproteins of
unisolated bat-derived viruses
(コウモリ由来ウイルスの表面糖タンパク質の性状解析)

人および動物の両方に感染する人獣共通感染症病原体は、新興および再興感染症の主な原因となっており、その多くはウイルス性疾患である。哺乳動物の約 4 分の 1 を占め最も多様性に富む動物の一つであるコウモリ（翼手目）は、狂犬病ウイルス、ヘニパウイルス、フィロウイルス等の人獣共通感染症の原因となるウイルスを保有することが判明しており、人獣共通感染症病原体の自然宿主として重要視されている。さらに、昨今の次世代シーケンサー等の遺伝子解析技術の進歩によって、コウモリ由来の様々な新規ウイルスの遺伝子の検出が可能になっている。しかし、感染性ウイルスが分離されていないウイルスについては、その病原性や宿主域に関する研究は乏しい。今後も、人間の活動域がコウモリの生息域に侵入することで、コウモリ由来の未知のウイルスによる人獣共通感染症の発生が懸念されることから、コウモリが保有するウイルスの生態や病原性に関する知見を得る事は人獣共通感染症の先回り対策として重要である。本研究では、近年コウモリから遺伝子が検出されたフィロウイルス科に属する Lloviu virus (LLOV) およびオルソミクソウイルス科に属するコウモリ由来インフルエンザウイルス (BatIV) の 2 つのウイルスに焦点を当て、ウイルスの複製サイクルおよび病原性発現に重要であると考えられるウイルス表面糖タンパク質の性状および機能を水胞性口炎ウイルス (VSV) シュードタイプを用いて解析した。

エボラウイルスおよびマールブルグウイルスに代表されるフィロウイルスは人および霊長動物に対して致死性の高い重篤な出血熱を引き起こすことで知られている。第 1 章では、まず LLOV の表面糖蛋白質 (GP) の抗原性を他のフィロウイルスと比較した。その結果、LLOV の GP は他のフィロウイルスとは交差抗原性をほとんど有しておらず、血清学的に独立していることが分かった。この結果から LLOV に対する抗体は従来の血清学的な検査では検出することが出来ない可能性が示唆された。次に、GP を持つ VSV シュードタイプを作出し、様々な動物由来細胞における感染性を LLOV および他のフィロウイルスの間で比較したところ、LLOV の GP を持つウイルスは他のフィロウイルスの GP を持つウイルスと同様に人を含む様々な動物由来細胞に感染したが、特定のコウモリ由来の細胞に対して他のフィロウイルスに比べて高い感染性を示した。また、LLOV の GP は他のフィロウイルスと同様に、エンドソームでの低 pH およびカセプシンによるトリミングを膜融合時に必要とすることが分かった。さらに、他のフィロウイルス同様に、人由来の C 型レクチンを吸着レセプターとして利用することが確認された。これらの結果は、GP と宿主レセプターとの相互作用の観点では、LLOV は他のフィロウイルスと同様に人に感染する可能性を示唆している。

インフルエンザ A ウイルスは人、豚、馬、家禽等に呼吸器感染を引き起こす代表的な人獣共通感染症病原体の一つである。第 2 章ではシュードタイプ VSV を用い、BatIV のヘマグルチニン (HA) およびノイラミニダーゼ (NA) の機能を解析した。BatIV の HA および NA をもつ VSV シュードタイプは特定のコウモリ由来細胞に効率よく感染した一方、人、豚、鳥由来の細胞には感染性を示さなかった。HA または NA のみを持つ VSV シュードタイプの感染性の結果から、他のインフルエンザ A ウイルスと同様にウイルスの細胞内への侵入は HA が担っており、トリプシン様酵素による HA の開裂が感染性獲得に不可欠であることが分かった。一方、他のインフルエンザ A ウイルスとは異なり NA の有無は感染性に影響しなかった。また感受性細胞を様々な薬剤で処理し、感染性への影響を調べた結果から、HA は低 pH 条件下で膜融合を引き起こすことが分かった。しかし、BatIV の HA は他のインフルエンザ A ウイルスのレセプターであるシアル酸糖鎖を認識せず、ある種のコウモリに発現する糖タンパク質をレセプターとすることが示唆された。これらの結果から、BatIV は特定の種のコウモリのみに感染し、人、豚および鳥等には容易に感染しないことが示唆された。

本研究では、遺伝子のみが検出され感染性ウイルスが分離されていないコウモリ由来

のウイルス（LLOV および BatIV）の細胞侵入メカニズム、組織特異性および宿主域等を推定するために、ウイルス粒子表面糖タンパク質を解析した。糖タンパク質はウイルスの細胞侵入過程において必須であり、糖タンパク質と宿主細胞に発現するレセプターの相互作用はウイルスの病原性発現において重要な因子であると考えられるため、本研究はこれらのウイルスの人間共通感染症病原体としてのポテンシャルを推測する上で重要な情報を提供した。また、本研究によって得られた知見は、感染性ウイルスの分離あるいはリバーズ・ジェネティクス法による組換えウイルスの作出に有用であり、今後は感染性ウイルスを用いた詳細な病原性解析が期待される。