



Title	Study on the pandemic influenza vaccines prepared from avian influenza viruses [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	鈴木, 瑞穂
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第13065号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70438
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Mizuho_SUZUKI_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： 鈴木 瑞穂

Name

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Study on the pandemic influenza vaccines prepared from
avian influenza viruses
(鳥インフルエンザウイルスを用いたパンデミックインフルエンザ
ワクチンの研究)

A型インフルエンザウイルスは人獣共通感染症であるインフルエンザの原因ウイルスである。A型インフルエンザウイルスの自然宿主は野生水禽であり、野生水禽の間に維持されている鳥インフルエンザウイルスのうち、ブタを介してヒトの間に効率よく伝播するようになったウイルスが、ヒトでインフルエンザの流行を引き起こす。これまでに H1N1、H2N2、H3N2 亜型の A 型インフルエンザウイルスによる世界的な大流行（パンデミック）が知られている。このうち H1N1 亜型および H3N2 亜型のウイルスのみが季節性インフルエンザの原因ウイルスとして現在もヒトの間に維持されている。さらに近年では、H5N1 亜型および H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルスが家禽からヒトへ直接感染したとみられる例が数多く報告されており、公衆衛生上の重大な問題となっている。そのため、ヒトにおけるインフルエンザの制御と流行予測、将来起こりうるヒトでの流行に備えたワクチンの準備には、野生水禽、家禽およびブタを含めた動物から分離されるウイルスの性状を調べる必要がある。

H2 亜型のウイルスは 1957 年にアジア風邪として知られるパンデミックを起こし、その後 1968 年まで季節性インフルエンザの原因ウイルスとしてヒトの間に維持された。しかし、1968 年以降ヒトからの分離報告はなく、現在では多くのヒトが H2 ウイルスに対する獲得免疫を有していない。そのため、現在野鳥の間に維持されている H2 亜型のウイルスがヒトに伝播した場合、パンデミックとなる可能性がある。また 2013 年から 2014 年にかけて、中国で H10N8 亜型のウイルスがヒトから分離され、2 例の死亡例が報告された。ヒトから分離された H10N8 亜型のウイルスと遺伝的に近縁なウイルスは、現在も中国の野鳥や家禽から継続的に分離されており、再びヒトへ伝播する可能性がある。これらの事実にも関わらず、H2 亜型および H10 亜型のウイルスは、家禽や野鳥の間での流行状況や、その遺伝子と抗原性について包括的には調べられていない。また将来のヒトへの感染やパンデ

ミックに対する備えとして、H2 亜型および H10 亜型のウイルスに対するワクチンの準備が望まれるが、先行研究は限られている。

本研究では、野鳥における H2 亜型および H10 亜型インフルエンザウイルスの流行状況を調べることを目的に、北海道とモンゴルで採取した野生水禽の糞便から分離したウイルス株を含め、H2 亜型および H10 亜型のウイルスの遺伝子と抗原性を調べた。さらにそれぞれの亜型のウイルスについて、将来のヒトでの流行に備えたワクチンの準備に資するため、不活化全粒子ワクチンを試製し、その有効性をマウスモデルで評価した。1 章では H2 亜型のウイルス、2 章では H10 亜型のウイルスについて報告した。

H2 亜型のウイルスの HA 遺伝子はユーラシア系統と北米系統に大別されるが、ユーラシア系統に属するウイルスの HA 遺伝子は、さらに 4 つのクラスターに分類され、遺伝的に多様であることを明らかにした。現在アジアで野鳥の間で循環している H2 ウイルスは、過去にアジア風邪を起こしたウイルスとは異なるクラスターに属した。一方、代表株に対する抗血清を用いた抗原性解析の結果、H2 亜型のウイルスの抗原性は、遺伝子の多様性によらず広く保存されていることがわかった。近年アジア地域で野鳥から分離された H2 亜型のウイルスのうち、マウスに対する免疫原性の高い A/duck/Hokkaido/162/2013 (H2N1) を用いて不活化全粒子ワクチンを試製した。このワクチンを接種したマウスでは、ワクチン株に対する中和抗体が誘導された。またこのマウスを 2006 年にアメリカでブタから分離された A/swine/Missouri/2124514/2006 (H2N3) で攻撃したところ、肺でのウイルス増殖が有意に抑制された。

H10 亜型のウイルスでは、ヒトから分離された H10N8 ウイルスと遺伝的に近縁な HA 遺伝子をもつウイルスが、近年アジア地域の野鳥や家禽から分離されていることを示した。これらのウイルスは、Old-Eurasian と新たに呼称した 1970 年代以前に野鳥や家禽から分離されたウイルスとは遺伝的に異なっていた。H10 亜型のウイルスの抗原性は、近年分離されたウイルスの間では広く保存されているが、Old-Eurasian に属するウイルスに対する抗血清は近年分離されたウイルスとの反応性が低いことを明らかにした。また、ヒトから分離された H10N8 ウイルスに遺伝的に近縁な株である野生のカモの糞便から分離した A/duck/Mongolia/245/2015 (H10N3) を用いて不活化全粒子ワクチンを試製した。このワクチンを接種したマウスでは、ワクチン株に対する中和抗体が誘導された。またこのワクチンを接種したマウスでは、マウスにおける病原性の高い株である A/duck/Hokkaido/W87/2007 (H10N2) での攻撃に対して、肺でのウイルス増殖を抑制し、体重減少の程度を緩和した。

以上から、インフルエンザウイルスライブラリーから試製した不活化全粒子ワクチンが、H2 および H10 亜型ウイルスの感染に対して有用であることが示唆された。本研究により得られた知見は、将来起こりうるインフルエンザのパンデミック対策に資することが期待される。