HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Characterization of human tibrovirus envelope glycoproteins and its application for seroepidemiological studies [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Munyeku Bazitama, Yannick
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	甲第16165号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93832
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yannick_Munyeku_Bazitama_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（感染症学）　氏名：Yannick Munyeku-Bazitama

審査委員

主査　教授　迫　田　義　博
副査　教授　髙　田　礼　人
副査　教授　澤　　洋　文
副査　准教授　松　野　啓　太

学位論文題名

Characterization of human tibrovirus envelope glycoproteins and its application for seroepidemiological studies

（ヒトティブロウイルス糖蛋白質の性状解析および血清疫学研究への応用）

ティブロウイルスは、ヒト、ウシおよび節足動物から近年検出されたラブドウイルスである。ティブロウイルスの中でヒトに感染することが知られているのは、バコンゴウイルス(BASV)、エクポマウイルス 1(EKV-1)、エクポマウイルス 2(EKV-2)およびムンドリウイルス(MUNV)の 4 種類である。これらのうち、BASV は、2009 年にコンゴ民主共和国のマンガラ村で発生した急性出血熱の患者から検出された。いずれのヒトティブロウイルスも感染性ウイルスが分離されていないため、病原性を含め生物学的特性はほとんど分かっていない。また、ティブロウイルス感染に関する疫学調査も殆ど行われていないため、本ウイルスの分布状況や自然界における生態は謎に包まれている。

まず、ティブロウイルスの細胞指向性と病原性において重要な役割を果たしていると考えられるウイルス粒子表面糖蛋白質(G 蛋白質)の性状解析を目的として研究を行った。上記のヒトティブロウイルスの G 蛋白質は、アミノ酸相同性が低い(29-48%)ものの、システイン残基等の重要な一次構造を共有していた。また、アミノ酸配列上には複数の糖鎖付加部位が存在し、糖鎖切断酵素を用いた解析によって G 蛋白質分子上の糖鎖付加が実際に確認された。AlphaFold で予測された立体構造の解析によって、ヒトティブロウイルスの G 蛋白質は、水疱性口内炎インディアナウイルス(VSIV)の G 蛋白質と類似するが、幾つかのドメイン構造で少し異なることが分かった。また、培養細胞での G 蛋白質の一過性発現によって産生されるウイルス様粒子を免疫原として用いてマウス抗血清を作出し、ティブロウイルスの G 蛋白質をもつシュードタイプ VSIV を使用して中和試験を行ったところ、それぞれの抗血清は殆ど交差反応性を示さなかった。さらに、ヒト C 型レクチン等の宿主因子が G 蛋白質

を介した細胞侵入における吸着因子として機能すること、ならびにBASVは他のウイルスよりもより効率的にこれらの因子を利用する事を発見した。ヒトティブロウイルスのG蛋白質をもつシュードタイプウイルスは、ヒト由来細胞に対して最も高い感受性を示す一方で、様々な宿主動物由来の細胞に対して感染性を示すことを見出した。

次に、コンゴ民主共和国で集められたヒトの検体を用いて、ティブロウイルス感染の血清疫学調査を実施した。5歳以上を対象に、マンガラ村に少なくとも4週間居住した血清を採取した。また、マタディ市とキンシャサ市で過去に採取された血清も対照として用いた。上述のシュードタイプウイルスを用いて血清の中和活性を測定し抗体陽性率を調べた結果、マンガラで採取した267検体のうち、BASVに対する抗体の陽性率は55.1%(147/267)であり、年齢とともに有意に陽性率が増加することが明らかとなった。一部の職業(農家や公務員など)も優位に高い陽性率と関連していた。一方、マタディとキンシャサの血清では、陽性率はそれぞれ5.6%(9/160)および0.8%(1/124)のみであった。さらに、EKV-1、EKV-2およびMUNVに対する抗体も、調べた3地域全てで検出されたが、マンガラの陽性率はそれぞれ31.5%、94.0%および 82.0%であり、マタディ（それぞれ8.8%、38.8% および 75.0%)およびキンシャサ（それぞれ4.8%、4.0%および 26.6%)に比べ優位に高かった。以上の結果から、ティブロウイルスのヒトへの感染は調査した全ての地域において認められるが、マンガラで最も高頻度である事が明らかとなった。特に、BASVへの曝露はマンガラに非常に限定されている可能性を示していた。また、年齢とともに抗体陽性率が増加していたことから、この村の住民は本ウイルスに頻繁に感染していることを示唆しており、それらの日常的な感染は致死的な出血熱とは関連していない事を示唆している。

これらの研究結果は、ティブロウイルスの生物学的性状に関する基礎的な情報として予防・診断・治療薬の開発に貢献する事が期待されるとともに、本ウイルスの生態、分布域、病原性および宿主域等解明に必要な非常に重要な知見を提供している。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Yannick Munyeku-Bazitama 氏の学位論文は、北海道大学大学院国際感染症学院規程第10条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。