



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the pathogenicity of emerging orthonairovirus, Yezo virus, and effects of antiviral agents against Yezo virus using a mouse model [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	有泉, 拓馬
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第16473号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95504
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takuma_Ariizumi_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：有泉 拓馬

Name

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Studies on the pathogenicity of emerging orthonairovirus, Yezo virus, and effects of
antiviral agents against Yezo virus using a mouse model
(感染マウスモデルを用いた新興オルソナイロウイルスである
エゾウイルスの病原性と抗ウイルス薬の効果に関する研究)

新興感染症の制御を目指してその病原体の持つ病原性を解析し、予防・治療法を開発するためには、動物感染モデルの樹立が望まれる。本研究では新興オルソナイロウイルスであるエゾウイルス (*Orthonairovirus yezoense*, YEZV) の致死感染マウスモデルを確立し、病理学およびウイルス学的解析を実施した。また、新興感染症である YEZV 感染症への早急な対策として、既存の抗ウイルス薬の抗 YEZV 効果を検証した。

YEZV は 2019 年および 2020 年に北海道でマダニ刺咬後に発熱を呈した患者から分離された新規オルソナイロウイルス（ブニヤウイルス綱、ナイロウイルス科）であり、日本と中国で感染者が報告されている。ヒトへの病原性が極めて高いオルソナイロウイルスとして知られているクリミア・コンゴ出血熱ウイルス (*Orthonairovirus haemorrhagiae*) とは系統学的に異なる Sulina 遺伝子群に属しており、近年東アジアで報告されている Tamdy 遺伝子群に属する新興オルソナイロウイルスに近縁である。YEZV 感染症の臨床症例では、発熱、倦怠感、下肢痛などの症状、および血小板数減少、白血球数減少、肝逸脱酵素値の上昇、血清フェリチン値の上昇などの臨床検査結果が報告されている。しかし、未だ症例数は少なく、また、動物感染モデルが樹立されていないため YEZV 感染症の病態の全容は不明である。

第 1 章では、YEZV のマウスへの病原性を解析した。YEZV は野生型マウスには臨床症状を起こさなかったが、I 型および II 型インターフェロン受容体ノックアウトマウスである AG129 マウスでは致死的病態を惹起した。YEZV を接種した AG129 マウスにおける血液生化学検査は、YEZV 感染症例と一致する血清中の肝逸脱酵素値の上昇を示した。病理組織学的解析の結果、YEZV 感染マウスの肝臓では肝細胞の変性および炎症性細胞の浸潤、脾臓では濾胞構造の消失が認められた。免疫組織化学染色法により組織中の YEZV 抗原を検出した結果、マウスの肝臓および脾臓で YEZV 抗原がびまん性に認められた。また、組織中のウイルス力価は感染後 2 日で最大となり、4 日以降で減少していた。以上の結果から、YEZV は AG129 マウスに感染後、主に肝臓と脾臓で増殖し、致死的な急性肝炎を起こすことが明らかとなった。

第 2 章では、既存の抗ウイルス薬であるリバビリンとファビピラビル (T-705) の抗 YEZV 効果を検証した。Vero 細胞を用いて *in vitro* での抗ウイルス効果を検証した結果、リバビリンおよび T-705 は YEZV の複製を阻害した。YEZV の複製に対する T-705 の 50%阻害濃度および 90%

阻害濃度はリバビリンよりも低濃度であり、T-705 がリバビリンよりも強い抗 YEZV 効果を示すことが明らかとなった。第 1 章で樹立した YEZV 感染 AG129 マウスモデルを用いて T-705 の抗 YEZV 効果を検証した結果、300 mg/kg/日の T-705 を 3 日間投与された AG129 マウスでは、肝臓および脾臓でのウイルス増殖量が抑制され、致死的な病態に至らなかった。以上の結果から、本研究で樹立した YEZV 感染 AG129 マウスモデルが抗ウイルス薬の評価に有用であることが示された。

本研究で樹立したマウス感染モデルは、Tamdy および Sulina 遺伝子群に関わるヒトに病原性を有する新興オルソナイロウイルス群における最初のマウス感染モデルである。新興オルソナイロウイルスの感染患者は主に後ろ向きコホート研究によって発見されており、ヒトへの病原性の解析は進んでいない。そのため、本研究結果は YEZV を含む新興オルソナイロウイルスの病原性をより深く理解し、感染症の制御へとつながる治療法開発の基盤となることが期待される。また、本研究では YEZV 感染マウスモデルにおいて T-705 の抗 YEZV 効果が示された。T-705 は日本において重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の治療薬として認可されている。日本と中国では YEZV 感染症と SFTS が共存しており、さらにダニ刺咬後の発熱、血小板数減少および白血球数減少など両症例で認められる症状や検査所見は類似している。そのため、T-705 は検査前であっても YEZV 感染症または SFTS が疑われる症例に適応可能な抗ウイルス薬となる可能性がある。