



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_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：有泉 拓馬

審査委員	主査	特任教授	大橋 和彦
	副査	教授	大場 靖子
	副査	教授	澤 洋文
	副査	准教授	松野 啓太

学位論文題名

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)

新興感染症対策において、感染症の原因病原体が有する病原性を解析し、その予防・治療法を開発するためには、動物感染モデルの樹立が必須である。

ブニヤウイルス綱、ナイロウイルス科、オルソナイロウイルス属に属する新興オルソナイロウイルスであるエゾウイルス (*Orthonairovirus yezoense*: YEZV) は、2020 年に北海道においてマダニに刺咬された後に発熱を呈した症例の血漿を、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 マウスに腹腔内接種し、その後マウスの血清を細胞に接種することにより分離された。YEZV はヒトへの病原性が極めて高いオルソナイロウイルスであるクリミア・コンゴ出血熱ウイルス (*Orthonairovirus haemorrhagiae*: CCHFV) とは系統学的に異なり、Sulina 遺伝子群に属するオルソナイロウイルスであり、近年東アジアで報告されている Tamdy 遺伝子群に属するタムディーウイルス (*Orthonairovirus tomdienne*: Tamdy virus)、ターチェンチックウイルス 1 (*Orthonairovirus tachengense*: Tǎ chéng tick virus-1)、ソンリンウイルス (*Orthonairovirus songlingense*: Sōngl íng virus) の 3 種と近縁である。

YEZV の臨床例は日本及び中国で報告されており、発熱、倦怠感、下肢痛などの症状及び血小板数減少、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等の血液学的異常を呈することが報告されている。しかし、未だ症例数が少なく、動物感染モデルが樹立されていない為 YEZV 感染症の病態の全容は不明である。

本研究では、第一章で YEZV 感染症の病態解析を目的として、YEZV 接種による致死感染マウスモデルを確立し、病理学的及びウイルス学的解析を実施した。第二

章では、YEZV 感染症に対する治療法を開発することを目的として、感染マウスモデルを使用し、既存の抗ウイルス薬の抗 YEZV 効果を検証した。

第一章では、YEZV による致死感染マウスモデルを作出する為に、YEZV を異なる系統のマウスに接種した。YEZV 接種により、BALB/c、C57BL/6 マウスでは体重減少は認めなかったが、AG129 マウスでは体重減少を伴う致死的病態を惹起し、YEZV 感染症例と一致する血清中の肝逸脱酵素値の上昇が認められた。また、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変性と炎症性細胞浸潤が、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、マウスの肝臓及び脾臓で 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 日目以降で減少した。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示された。

第二章では、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 *in vitro* 及び *in vivo* で調べた。Vero 細胞を用いて抗ウイルス効果を検証し、リバビリン及び T-705 が YEZV の複製を阻害することを明らかにした。YEZV の複製に対する T-705 の 50%阻害濃度及び 90%阻害濃度は、リバビリンよりも低濃度であり、T-705 がリバビリンより強い抗 YEZV 効果を示すことが明らかとなった。第一章で樹立した YEZV 致死感染 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、対照群に比して、肝臓及び脾臓のウイルス増殖量が抑制され、致死的な病態には至らなかった。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、Sulina 及び Tamdy 遺伝子群の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による感染症例は、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。

日本と中国では、ダニ媒介感染症である YEZV 感染症と重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の両疾患が発生している。また、ダニ刺咬後の発熱、血小板数減少及び白血球数減少等は YEZV 感染症及び SFTS のどちらの感染症例でも認められる症状であり、さらに検査所見も類似している。本研究では、YEZV 感染マウスモデルを用いて、日本において SFTS の治療薬として認可されている T-705 の抗 YEZV 効果を明らかにしている。本研究の結果から、T-705 は検査前であっても、臨床的に YEZV 感染症もしくは SFTS が疑われる症例には、投薬適応が可能な抗ウイルス薬となる可能性がある。本研究は 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、感染症の制御へと繋がる治療法開発の基盤となることが期待される。

以上の様に、本研究は新興オルソナイロウイルス感染症である YEZV 感染動物モデルを確立し、T-705 の抗 YEZV 効果を示すことにより、公衆衛生に貢献した。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者有泉拓馬氏の学位論文は、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。