HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Seroepidemiological study for bat- and shrew-borne hantaviruses and analysis of renal pathology in hantavirus-infected mouse model simulating hemorrhagic fever with renal syndrome
Author(s)	Kodua, Emmanuel
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	甲第16660号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16660
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98270
Type	doctoral thesis
File Information	Emmanuel_Kodua_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

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：Emmanuel Kodua
(Rakiiya Sikatarii Sarii)

	主査	特任教授	苅和　宏明
	副査	教授	高田　礼人
審査委員	副査	准教授	松野　啓太
	副査	准教授	吉松　組子

学位論文題名

Seroepidemiological study for bat- and shrew-borne hantaviruses and analysis of renal pathology in hantavirus-infected mouse model simulating hemorrhagic fever with renal syndrome

(コウモリおよびトガリネズミ由来ハンタウイルスの血清疫学および腎症候性出血熱マウスモデルの腎病理学的解析)

げっ歯目の動物を宿主とするハンタウイルスは人獣共通感染症である腎症候性出血熱(HFRS)およびハンタウイルス肺症候群の原因ウイルスである。一方で、近年新たに翼手目(コウモリ)、および真無盲腸目(トガリネズミ等)のほ乳動物を宿主とするハンタウイルスが報告された。しかしながら、その疫学、ヒトへの感染性、病原性については不明である。本研究ではコウモリとトガリネズミを宿主とするハンタウイルスについて血清診断法を構築し、これをアフリカのコウモリおよびスリランカのヒトの血清診断へ応用した。さらにHFRSモデルマウスの腎臓病原性の解析を行った。

第一章では、系統解析により11種類のコウモリおよびトガリネズミ類由来ハンタウイルスを選定し、組換えヌクレオカプシド蛋白抗原を準備した。抗原性を比較した結果、11種類の抗原は概ね独立した抗原性を持つことが明らかとなった。次にこれらの11種類の組換え抗原を使用して、血清学的解析方法を確立した。この方法を用いてザンビアのコウモリ1764検体を調べた結果、11.4%がコウモリ由来抗原に、17.4%がトガリネズミ由来抗原に対する抗体を持つことが明らかとなった。特に果実食コウモリが高い抗体陽性率を示した。以上の結果から、アフリカ

大陸において、多くのコウモリ由来およびトガリネズミ由来ハンタウイルスが存在し、コウモリへ感染していることが明らかとなった。
第二章では、第一章で確立した血清学的検出方法をスリランカのヒト血清に応用した。その結果、健常者由来検体では 2/168、発熱患者由来検体では 39/168 が抗体陽性であった。この結果は、げっ歯目由来ハンタウイルス以外のハンタウイルスがヒトに感染し、発熱性疾患の原因となる可能性を示す初めての報告である。高頻度での感染が示唆されたのは、コウモリ由来の Robina ウイルスおよびトガリネズミ由来の Asama ウイルスおよび Cao Bang ウイルスであった。以上の結果から、これらのウイルスを媒介するコウモリおよびトガリネズミがスリランカに生息し、ヒトへの感染の原因となっている可能性が示された。
第三章では、ハンタウイルスの病原性を解明するために HFRS モデルマウスの尿所見に着目した研究を行った。HFRS 症例で認められる主要な尿所見、乏尿、アルブミン尿、血尿が、モデルマウスにおいては腎臓髄質出血の始まりに伴って現れることを示し、本モデルが HFRS を再現していることが示された。さらに、中和モノクローナル抗体の投与が、予防的にも治療的にも HFRS 様症状の抑制・緩和に有効であることが明らかとなった。以上の結果から、この HFRS モデルが抗ウイルス製剤の評価において有効であることを示した。
本研究で得られた結果は、ハンタウイルス感染症の制御につながる有用な知見であると考えられる。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者、Emmanuel Kodua 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。