

学 位 論 文 題 名

Studies on pathogenicity of avian H5 and H9 influenza viruses  
in chicken and duck

（H 5 および H 9 亜型の鳥インフルエンザウイルスの  
ニワトリとカモに対する病原性に関する研究）

学位論文内容の要旨

インフルエンザ A ウイルスはヒトを含む哺乳動物と鳥類に広く分布する。なかでも、水禽、特にカモからはすべてのヘマグルチニン（HA）とノイラミニダーゼ（NA）亜型（それぞれ H1-H15 と N1-N9）のウイルスが分離されている。カモに害を及ぼすことなく受け継がれているウイルスは、カモの渡りの飛翔路に沿って、あるいは越冬地で家禽や家畜に感染、伝播して、病原性を獲得することがある。特に、ウイルスがウズラ、シチメンチョウや水禽への感染を経て、ニワトリ集団に侵入し、数ヶ月に亘ってニワトリからニワトリに感染を繰り返すと、ニワトリに対する病原性を獲得することが経験されている。強毒の H5 および H7 ウイルスのニワトリに対する病原性については明らかになっているが、他の HA 亜型のウイルスのニワトリおよび他種の動物に対する病原性の違いについては不明である。そこで、本研究では H9 鳥インフルエンザウイルスのニワトリに対する病原性と H5 鳥インフルエンザウイルスのカモに対する病原性について検討した。

1994 年以來、中国、香港、韓国などアジア諸国の家禽に H9N2 インフルエンザウイルス感染症が流行し、多大な被害を及ぼしている。2001 年と 2002 年には、横浜の動物検疫所において中国から輸入された鶏肉より H9N2 ウイルスが分離された。H9N2 ウイルスはその HA 開裂部位に強毒型のウイルスにみられるような塩基性アミノ酸の連続配列を持たないため、病原性は弱く、ウイルス増殖は呼吸器や腸管に限られると考えられていた。従って、野外で H9N2 ウイルス感染症の被害が大きく、ニワトリの肉や骨髄からウイルスが分離されるのか謎であった。そこで、まず、ニワトリから分離された H9N2 ウイルスを SPF ニワトリに接種し、ウイルスの体内分布を調べた。その結果、この H9N2 ウイ

ルスは呼吸器で主に増殖するが、筋肉と骨髄からもウイルスが回収されることがわかった。しかし、野外で臨床症状を示したニワトリから分離された H9N2 ウイルスを接種したニワトリでさえも、臨床症状を示すことなく耐過した。そこで、野外では H9N2 ウイルスのニワトリに対する病原性に細菌の混合感染が関与する可能性を考え、ニワトリの常在細菌 *Staphylococcus aureus* を予め接種した鶏に H9N2 ウイルスを接種した。*S. aureus* と H9N2 ウイルスを接種したニワトリは臨床症状を示し、全身から高率にウイルスが回収された。H9N2 ウイルスを *Haemophilus paragallinarum* と混合感染させたニワトリは臨床症状を呈し、呼吸器から高い価で H9N2 ウイルスが回収された。以上の成績は細菌との混合感染により、ニワトリ組織におけるウイルス増殖が促進され、H9N2 ウイルス感染症が重篤化することを示す。

次に、2004 年に国内で発生した高病原性鳥インフルエンザの起因ウイルス A/chicken/Yamaguchi/7/04 (H5N1) (山口株) のカモに対する病原性を調べた。同時にニワトリに強毒である H5 ウイルス 3 株、2003 年に中国産アヒル肉から分離された A/duck/Yokohama/aq-10/03 (H5N1) (横浜株)、A/tern/South Africa/61 (H5N3) (Tn/SA/61 株)、A/Hong Kong/483/98 (H5N1) (HK483/97 株) についてもカモに対する病原性を調べた。Tn/SA/61 株と HK483/97 株を接種したカモは症状を示すことなく一部臓器でウイルスが回収された。山口株と横浜株はカモの全身臓器で増殖した。山口株に感染したカモは全く症状を示さないのに対し、横浜株に感染したカモは神経症状を示した。この違いは、横浜株が山口株より早期かつ高率身感染し、強い神経向性を示すことによるとわかった。以上の所見から、H5 ウイルス株は、ニワトリには致死性的であっても、カモに対する病原性には大きな違いがあることが判った。

## 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 喜 田 宏  
副 査 教 授 梅 村 孝 司  
副 査 教 授 小 沼 操  
副 査 教 授 高 島 郁 夫

### 学 位 論 文 題 名

## Studies on pathogenicity of avian H5 and H9 influenza viruses in chicken and duck

(H5 および H9 亜型の鳥インフルエンザウイルスの  
ニワトリとカモに対する病原性に関する研究)

H5 および H7 ヘマグルチニン (HA) 亜型のインフルエンザウイルスのニワトリに対する病原性の分子基盤は解明されつつあるが、他の亜型ウイルスのニワトリおよび他種の動物に対する病原性については不明である。

1994 年以来、アジア諸国の家禽に H9N2 ウイルス感染症が流行し、多大な被害を及ぼしている。2001 年には、中国産輸入鶏肉から H9N2 ウイルスが分離された。高病原性鳥インフルエンザウイルスは、その HA 亜型が H5 と H7 に限られているので、野外で H9N2 ウイルス感染症の被害が大きく、ウイルスが鶏肉から分離される理由は謎であった。そこで、まず、H9N2 ウイルスを SPF ニワトリに接種し、ウイルスの体内分布を調べた。H9N2 ウイルスに感染したニワトリは症状を示さず、ウイルスは主に呼吸器で増殖し、筋肉から少量のウイルスが回収された。次に、野外における家禽の H9N2 ウイルス感染症に細菌の混合感染が関与する可能性を考え、*Staphylococcus aureus* または *Haemophilus paragallinarum* を予め接種したニワトリに H9N2 ウイルスを接種した。混合感染させたニワトリは強い臨床症状を示し、全身から高率にウイルスが回収された。以上の結果は、本来、H9N2 ウイルスのニワトリに対する病原性は低く、細菌が混合感染すると、ニワトリ組織におけるウイルス増殖が促進され、重篤化することを示している。

2004 年に国内で発生した高病原性鳥インフルエンザの起因ウイルス A/chicken/Yamaguchi/7/04 (H5N1) (山口株) のカモに対する病原性を調べた。同時にニワトリに高病原性の H5 ウイルス 3 株、2003 年に中国産アヒル肉から分離された A/duck/Yokohama/aq-10/03 (H5N1) (横浜株)、A/tern/South Africa/61 (H5N3) (Tn/SA/61 株)、A/Hong Kong/483/98 (H5N1) (HK483/97 株) についてもカモに対する病原性を調べた。Tn/SA/61 株と HK483/97 株のカモに対する病原性は低く、感染したカモの体内のウイルス分布は呼吸器、腎臓、腸管に限られた。一方、山口株と横浜株はカモの全身臓器で増殖した。山口株に感染したカモは全く症状を示さないのに対し、横浜株に感染したカモは神経症状を示した。この違いは、横浜株が山

口株より早期かつ高率に全身感染し、強い神経向性を示すことによることが判った。以上の成績から、高病原性 H5 ウイルスは、ニワトリには致死적であっても、カモに対する病原性を異にするものがあることが判った。

本研究は、鳥インフルエンザウイルスの病原性について解析し、新しい知見を提供するものであり、インフルエンザの防疫に資するところが大きい。よって、審査員一同は申請者が博士（獣医学）の学位を受ける資格を有するものと認めた。