

学 位 論 文 題 名

Studies for the Control of Influenza:
Genetic and Pathobiological Analyses of Highly Pathogenic Avian
H5N1 Viruses Currently Circulating in Asia and Mechanism of
Viral Genome Incorporation into Influenza A Virions

（インフルエンザ制圧のための基礎研究：
アジアで流行している高病原性鳥 H5N1ウイルスの遺伝子と
病原性ならびにウイルス粒子形成機構の解析）

学位論文内容の要旨

2003 年以降、アジアでは高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスが家禽や野鳥で大流行し、ヒトにも感染している。その流行が世界的に広がりつつあり、鳥インフルエンザウイルスによるパンデミックが危惧されている。本研究では、インフルエンザを制御することを最終目的として、様々な観点からインフルエンザの研究を行った。

はじめに、H5N1 鳥インフルエンザ犠牲者が最も多く報告されているベトナムで流行しているウイルスの性状を調べるため、カモとニワトリから分離された H5N1 ウイルスのヘマグルチニンならびにノイラミニダーゼ遺伝子の系統解析を行ったところ、それらは遺伝子系統的に 3 グループに分類できることがわかった。

続いて、それらウイルスの病原性をマウスに実験感染させて解析した。その結果、家禽の間で哺乳宿主に致死的な感染をおこすウイルスがベトナムの家禽に維持されていることがわかった。

さらに、高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染したニワトリでは多くの臓器で重度の出血が認められることから、高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染したニワトリに血液凝固異常が引き起こされるかどうかを調べた。その結果、高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染したニワトリでは、血管内皮細胞や単核球の機能不全により血液凝固機構が異常亢進し、欠乏性の血液凝固不全が起こることが示された。

最後に、8 分節に分かれた A 型インフルエンザウイルスの遺伝子分節の粒子への取り込み機構をリバースジェネティクス法により解析した。その結果、ウイルス粒子への遺伝子分節の取り込みにおいて遺伝子分節によって重要性が異なること、また、ウイルス粒子のアセンブリ過程では遺伝子分節が何からのメカニズムで会合することが示唆された。

これら、現在流行中の H5N1 ウイルスの性状解析、高病原性 H5N1 鳥インフルエン

ザウイルスの家禽への病原性解析、ならびに新規抗ウイルス薬ターゲットとなりうるインフルエンザウイルスの遺伝子分節の取り込み機構の解析は、現在我々が直面している新型インフルエンザウイルスによるパンデミックに備えるための重要な知見となることが期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 喜 田 宏
副 査 助教授 迫 田 義 博
副 査 教 授 梅 村 孝 司
副 査 教 授 高 田 礼 人

学 位 論 文 題 名

Studies for the Control of Influenza: Genetic and Pathobiological Analyses of Highly Pathogenic Avian H5N1 Viruses Currently Circulating in Asia and Mechanism of Viral Genome Incorporation into Influenza A Virions

(インフルエンザ制圧のための基礎研究：

アジアで流行している高病原性鳥 H5N1ウイルスの遺伝子と
病原性ならびにウイルス粒子形成機構の解析)

2003 年以降、アジア各地でインフルエンザ A(H5N1)ウイルスによる高病原性鳥インフルエンザが発生して大流行し、野鳥さらにはヒトにもウイルスが伝播し、新型ウイルスとしてヒトにパンデミックを起こすことまで危惧されている。本研究は、動物とヒトのインフルエンザの制圧を目指し、インフルエンザ A ウイルスの遺伝子、病原性ならびに粒子形成機構を解析したものである。

はじめに、H5N1 ウイルス感染による犠牲者が最も多いベトナムでアヒルとニワトリから分離された H5N1 ウイルス 9 株のヘマグルチニンならびにノイラミニダーゼ遺伝子の塩基配列を決定し、進化系統解析に供した。その結果、ベトナムの家禽には 3 つの異なる系統に属するウイルス株が同時に流行していることが判った。次に、これらベトナムの家禽に感染、維持されているウイルスはマウスに致死的な感染をおこすことが判った。

さらに、高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染したニワトリでは多くの臓器で重度の出血が認められることから、高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染したニワトリに血液凝固異常が起こるか否かを調べた。その結果、当該ウイルスに感染したニワトリでは、血管内皮細胞や単核球の機能不全により血液凝固機構が異常亢進し、凝固因子欠乏性の血液凝固不全が起こることが判った。

最後に、8 分節に分かれた A 型インフルエンザウイルス遺伝子のウイルス粒子への取り込み機

構についてリバースジェネティクス法を用いて解析した。その結果、遺伝子分節によって、ウイルス粒子への取り込みの順位が異なり、特に PB2 遺伝子分節が鍵となること、ならびにウイルス粒子のアセンブリ過程で、遺伝子分節間に何らかの会合メカニズムがあることを示唆する成績を得た。

以上の研究成果はヒトと動物のインフルエンザの制圧対策に資するところが大きいので、審査員一同は村本裕紀子氏が博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。