

学 位 論 文 題 名

Epidemiological studies of avian influenza

(鳥インフルエンザの疫学的研究)

学位論文内容の要旨

Recent outbreaks of highly pathogenic avian influenza (HPAI) have spread from southeast Asia to 62 Eurasian and African countries. H5N1 viruses isolated from dead water birds in Mongolia on the way back to their nesting areas in Siberia in April to May in 2005; 2006, 2008 and 2009 were genetically closely related to those isolated from birds in China, and some southeast Asian countries. It is now a serious concern that these HPAI viruses may perpetuate in the lakes where migratory water birds nest in summer.

Therefore, virological surveillance of avian influenza virus in the migratory birds that fly from their nesting lakes in Siberia to Hokkaido, Japan was carried out in autumn every year. During 2008-2009, 62 influenza viruses of 21 different combinations of hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) subtypes were isolated. Up to September 2010, no HPAI virus has been found, indicating that H5N1 HPAI virus has not perpetuated at least dominantly in the lakes where ducks nest in summer in Siberia.

It is reported that the PB2 protein is a component of the viral polymerase complex that plays an important role in virus replication, and is a determinant of host range and pathogenicity of influenza viruses. The PB2 genes of 57 influenza viruses out of 283 influenza viruses isolated in Hokkaido in 2000-2009 were phylogenetically analysed. None of the genes showed close relation to those of H5N1 HPAI viruses that were detected in wild birds found dead in Eurasia on the way back to their northern territory in spring.

Avian influenza virus strains isolated from migratory ducks in the global surveillance have been stored for the use for vaccines and diagnosis. Vaccine is used to reduce virus shedding into the environment and as an

optional measure in cases where the disease spreads widely, in addition to stamping out. In the present study, the efficacy of the vaccine was comparable to that prepared from genetically modified HPAI virus strain Δ RRRRK rg-A/whooper swan/Mongolia/3/2005 (H5N1), which is more antigenically related to the challenge virus strain, in chickens. Inactivated influenza virus vaccine prepared from a non-pathogenic influenza virus strain A/duck/Hokkaido/Vac-1/2004 (H5N1) from the virus library conferred protective immunity to chickens against the challenge of antigenically drifted HPAI virus, A/whooper swan/Hokkaido/1/2008 (H5N1).

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 喜 田 宏

副 査 准教授 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

Epidemiological studies of avian influenza

(鳥インフルエンザの疫学的研究)

2005年以後、毎年春にユーラシアの各地で H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルス (HPAIV) に感染し、斃死した野生水禽が見つまっている。南中国を含む東南アジアの越冬地でウイルスに感染し、北方圏の営巣湖沼に辿り着く前に斃死したものである。中には、シベリアの営巣湖沼までウイルスを持ち込む水禽もいるに違いない。もし、この HPAIV が、営巣湖沼に定着して優勢になれば、毎年秋に渡り鳥が HPAIV を運んでくる恐れがある。

本研究では、これをモニターするために、2008 および 2009 年の秋に北海道稚内市と札幌の湖沼にシベリアから飛来する渡り水禽の疫学調査を実施した。21 の異なる亜型から成る 62 株のインフルエンザウイルスが分離された。HPAIV は検出されなかった。1991 年から本研究を含め 19 年間、毎年秋にモンゴルおよび北海道にシベリアから飛来した野生水禽の糞便 22,744 検体から分離された 795 株のインフルエンザ A ウイルスの中に、HPAIV は検出されていない。したがって、H5N1 HPAIV は、2009 年までは、シベリアの水禽の営巣湖沼に優勢に定着していなかったものと考えられる。

本研究では、さらに、2000 年から 2009 年までに北海道で分離されたウイルス 452 株の中から 57 株を選び、これらの PB2 遺伝子を解析した。2005 年以来、春にユーラシアで斃死した野生水禽から分離された H5N1 HPAIV のそれらと近縁のものはなかった。

鳥インフルエンザ対策の基本は、感染の早期摘発と当該農場の全羽淘汰、周辺の家禽と生産物などの移動制限、ならびに衛生管理の徹底である。もし、発生・流行が拡大してこれらで対応することが困難な場合には、ワクチンを使用することが選択肢の一つとして認められている。日本では、斯かる不測の事態に備えて、家禽用 H5N1 ウイルスワクチンが備蓄されている。

アジアにおける H5N1 HPAIV の感染・流行が治まらず、抗原性が異なる変異ウイルスが次々に選択されている現状の下で、著者は、インフルエンザウイルスライブラリーに保管されている非病原性の A/duck/Hokkaido/Vac-1/2004 (H5N1) 株で調製した備蓄ワクチンを接種したニワトリが、抗原変異 HPAIV、A/whooper swan/Hokkaido/2008 (H5N1) 株の攻撃に耐えることを明らかにした。さらに、その免疫原性は、モンゴルで斃死したオオハクチョウから分離された、攻撃株の抗原性とより近縁な H5N1 HPAIV を reverse genetics と site-directed mutagenesis によって弱毒化した、

ΔRRRRK rg-A/whooper swan/Mongolia/3/2005 (H5N1) 株で調製したワクチンのそれと同等であることを実証した。

審査委員一同は、上記論文提出者 Rozanah Asumah Abdul Samad 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。