

## 論文の内容の要旨

論文題目 Phylogenetic and pathogenic analysis of avian H9N2 and H5N1 influenza A viruses isolated in Japan

(日本で分離された H9N2 および H5N1 亜型鳥インフルエンザウイルスの分子疫学および病原学的解析)

氏名 真瀬昌司

### はじめに

近年アジアを中心に鳥インフルエンザが流行している。1997年には、H5N1亜型のウイルスが18名のヒトに直接感染し、そのうち6名が死亡した。本ウイルスは、2003年以降アジア諸国で猛威を奮い、2004年にはわが国でも発生が認められた。また輸入アヒル肉からもH5N1ウイルスが分離された。

一方、H9N2亜型ウイルスもアジアを中心に広く流行しており、ヒトの感染例も報告されている。わが国では流行が認められていないが、流行国から輸入された鳥類から本ウイルスが分離された。

本研究では、輸入インコから分離されたH9N2ウイルス株、わが国で発生した高病原性鳥インフルエンザから分離されたH5N1ウイルス、および輸入アヒル肉から分離されたH5N1ウイルスの遺伝学的、病原学的性状を解析した。

## 1. 輸入愛玩鳥から分離された H9N2 鳥インフルエンザウイルスの性状

1997 年及び 1998 年に、パキスタンから日本へ輸入されたワカケホンセイインコ (*Psittacula krameri manillensis*) の呼吸器から H9N2 亜型の A 型インフルエンザウイルスが 2 株分離された。両分離株は遺伝学的に極めて近縁であり、このことは同一系統のウイルスが少なくとも 1 年間これらの鳥の集団で維持されていたことを示す。両株の赤血球凝集素遺伝子およびノイラミニダーゼ遺伝子の塩基配列は、1999 年に香港でヒトから分離された H9N2 亜型ウイルス株との間で 97% 以上の相同性を示し、また 6 種類の内部蛋白質遺伝子の塩基配列は香港で 1997 年に分離された H5N1 亜型ウイルス株との間で 99% 以上の相同性を示した。以上の結果は、パキスタン由来のインコから分離された H9N2 亜型ウイルスとヒトから分離された H9N2 亜型ウイルスは共通の祖先から派生したことを示唆している。以上の結果は、ヒトに直接感染する可能性をもつ A 型インフルエンザウイルスが愛玩鳥の輸出入を介して世界的に伝播している可能性を示唆した。

## 2. 2003-2004 年にかけて日本で発生した H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザの流行で分離されたウイルスの性状

わが国で 2003 年 12 月末から 2004 年 3 月にかけて、致死的な鳥の伝染性疾病が 150-450km 離れた 3 県下で 4 件 (養鶏場 3 件と愛玩鶏 1 件) 発生した。原因は H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスで、わが国では初めての発生例であった。本ウイルスは死亡したカラスからも分離された。わが国で分離された H5N1 ウイルス株は、モノクローナル抗体を用いた赤血球凝集反応抑制試験の結果において、その抗原的類似性が示されたが、1997 年および 2003 年に香港でヒトから分離されたウイルス株とは識別された。遺伝学的にも、わが国のウイルス株は相互に近縁であったが、これらのウイルスは中国広東省で分離された遺伝子型 V のウイルス (A/chicken/Shantou/4231/2003 株) と最も高い相同性を示し、東南アジアの主流株である遺伝子型 Z ではなかった。わが国の代表株として A/chicken/Yamaguchi/7/2004 株の鶏およびマウスに対する病原性を調べたところ、鶏では静脈内接種で 1 日以内に、経鼻接種では 3 日以内に全羽死亡した。一方、マウスではその 50% 致死量が  $5 \times 10^5$  EID<sub>50</sub> (50% egg-infectious dose) であり、1997 年に香港においてヒトから分離された株よりもその病原性は低かったが、馴化を必要とせずとも肺でよく増殖しさらに脳へも拡散した。

### 3. 2003年中国から日本に輸入されたアヒル肉から分離された H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの性状.

2003年中国山東省から輸入されたアヒル肉から H5N1 亜型鳥インフルエンザウイルスが分離された。本ウイルス株は、モノクローナル抗体を用いた赤血球凝集反応抑制試験の結果から、他の 1997年および 2003年に香港でヒトから分離されたウイルス株などとはその抗原性が異なっていることが示された。遺伝学的には、本ウイルス株の 6 遺伝子 (PB2, PA, HA, NA, M および NS) は最近分離された H5N1 ウイルス株に近縁であったが、残り 2 遺伝子 (PB1, NP) は他のウイルス株由来と考えられた。本株の鶏およびマウスに対する病原性を調べたところ、鶏に対して高病原性であり、またマウスではその 50%致死量が  $5 \times 10^6$  EID<sub>50</sub> であった。しかし、ウイルスを感染させたマウスの脳から回収されたウイルスには数カ所のアミノ酸変異が認められ、またマウスに対する病原性が著しく上昇していた。以上の結果はインフルエンザウイルス清浄国であってもこのような家禽製品を介して高病原性鳥インフルエンザウイルスが持ち込まれる可能性があり公衆衛生学的な脅威となること、また養鶏産業上、感染源と成りうる可能性を示す。

### 4. おわりに

2005年現在でも H5N1 鳥インフルエンザは公衆衛生学的に問題となっている。本研究の結果、鳥インフルエンザの疫学を考える上で、サーベイランス、特に輸入生鳥や輸入家禽物のサーベイランスが重要であることが示された。また、わが国で発生した高病原性鳥インフルエンザから分離された H5N1 亜型の鳥インフルエンザウイルスも含め、アジアには複数の異なる遺伝子型の H5N1 亜型鳥インフルエンザが存在し流行していることが明らかになった。またほ乳類であるマウスに対し容易に強毒化しうること、その変異には複数のアミノ酸置換が関与している可能性が示唆された。本研究結果は鳥インフルエンザの流行疫学の解明、および鳥インフルエンザの予防、防除方法の確立に有用である。