

平成 19 年度日本獣医学会賞受賞
 — 真瀬昌司主任研究員（人獣感染症研究チーム） —

4月3～5日につくば国際会議場（エポカルつくば）で行われた第143回日本獣医学会学術集会において、当所人獣感染症研究チーム・真瀬昌司主任研究員が「鳥インフルエンザウイルスの分子疫学及び病原学的研究」で、日本獣医学会賞（第102号）を受賞した。真瀬研究員は、わが国で本病が発生する以前から鳥インフルエンザ研究に着手し、2004年以降に国内で本病が発生した際にその防疫に研究成果を活用し、行政に大きく貢献するとともに、分離ウイルスの性状分析等で学問的にも高い成果を挙げたことが受賞の対象となった。以下に受賞研究内容を紹介頂く。（研究管理監 山口 成夫）

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。H5N1亜型ウイルスは、2003年以降アジア諸国で猛威を奮い、2003年には中国由来輸入アヒル肉からH5N1亜型ウイルスが分離された。2004年にはわが国でも山口県、大分県及び京都府の養鶏場で発生が認められた。2007年には宮崎県及び岡山県の養鶏場で再び発生が認められたが、関係者の迅速かつ的確な防疫処置により制圧できたと考えられる。

一方、弱毒ではあるがH9N2亜型ウイルスもアジアを中心に広く流行しており、ヒトへ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及び鶏肉材料から本ウイルスが分離されている。

本研究では、わが国で2004年に発生した高病原性鳥インフルエンザから分離されたH5N1亜型ウイルス、2003年に輸入アヒル肉から分離されたH5N1亜型ウイルス、及び輸入愛玩鳥と鶏肉から分離されたH9N2亜型ウイルス株について、分子疫学的並びに病原学的に解析した。

1. わが国の2004年における発生例から分離されたH5N1亜型ウイルス

わが国で2004年に分離されたH5N1亜型ウイルス

株は、単クローン抗体を用いた抗原解析でその類似性が示されたが、1997年及び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。分子疫学的解析の結果、わが国のウイルス株は相互に近縁であり、また韓国の分離株と高い相同性を示したことから、韓国と日本の流行は類似した株の流行に起因したと考えられた。また、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。

わが国における分離株の代表株として山口県分離株の鶏及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。さらに、元株の50%マウス致死量が 5×10^5 EID₅₀であったが、接種マウスから回収されたウイルス（マウス変異株）では8.9 EID₅₀となり、著しく強毒化することを見いだした。元株とマウス変異株のアミノ酸配列を比較したところ、PB2タンパク質の627番目のアミノ酸1カ所の置換（グルタミン酸からリジン）が認められただけであった。したがって、強毒化にはこのアミノ酸の置換が重要であり、またわが国で分離されたウイルスは容易にそのマウス病原性が変異しうることを示した。

2. 輸入アヒル肉から分離されたH5N1亜型ウイルス

2003年5月、中国から日本へ輸入されたアヒル肉から、動物検疫所のウイルス検査でH5N1亜型鳥インフルエンザウイルスが分離された。分子疫学的解析の結果、遺伝子型的には既知のウイルス株とは異なるユニークなものであった。本ウイルス株の50%マウス致死量は 5×10^6 EID₅₀であったが、感染死亡マウスの脳から回収されたウイルスにはPB2タンパク質の627番目のアミノ酸変異など数カ所の置換が認められ、回収されたウイルスのマウスに対する病原性も著しく上昇していた。また鶏病原性を調べたところ、静脈内・経鼻いずれの接種経路でも

接種鶏を全羽死亡せしめる高病原性であった。しかしながら、2004年にわが国における発生例から分離されたウイルス（山口県分離株）と比較するとその平均死亡時間や伝播効率には差異が認められ、また単クローン抗体に対する反応性も異なっていたことから、H5N1亜型ウイルスには多様な病原性や抗原性を示す株が存在することを証明した。

3. 輸入愛玩鳥及び鶏肉材料から分離された H9N2 亜型ウイルス

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から H9N2 亜型ウイルスが分離された。これら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した。両株の HA 及び NA 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種類の内部タンパク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 亜型ウイルスが共通の祖先から派生したことを示唆している。さらに中国から輸入されたアヒル肉以外にも、鶏肉材料から高病原性ではないが H9N2 亜型ウイルスが分離されており、分離されたウイルスを分子疫学的に解析した結果、6種の遺伝子型に分類された。このことから、H5N1 亜型ウイルス同様 H9N2 亜型ウイルスも、多様な遺伝子型に分類されることを示した。以上の結果は、ヒトに直接感染する可能性を持つウイルスが、愛玩鳥の輸出入を介して世界的に伝播する可能性を示唆し、輸入家禽肉や愛玩鳥のサーベイランスが鳥インフルエンザの防疫対策上重要であることを示した。

謝辞

本研究実施には当所をはじめ、農林水産省動物検疫所や東京大学医科学研究所などの諸先生のご支援

をいただいた。特に学術面で多大なるご指導をいただいた東京大学医科学研究所の河岡義裕教授には厚く御礼申し上げます。

また本賞にご推挙いただいた北海道大学大学院獣医学研究科喜田宏教授、北里大学獣医畜産学部中村政幸教授、当所山口成夫研究管理監、そして本研究を評価していただいた日本獣医学会に深く感謝の意を表す。

(人獣感染症研究チーム主任研究員 真瀬 昌司)

受賞関連文献

- 1) J Virol 75, 3490-3494 (2001)
- 2) 日本獣医師会雑誌 56, 333-339 (2003)
- 3) Virology 332, 167-176 (2005)
- 4) Virology 339, 101-109 (2005)
- 5) Microbiol Immunol 49, 871-874 (2005)
- 6) Emerg Infect Dis 11, 1515-1521 (2005)
- 7) Avian Dis 49, 582-584 (2005)
- 8) Rev Sci Tech 24, 933-944 (2005)
- 9) J Gen Virol 87, 3655-3659 (2006)
- 10) Epid Infect 135, 386-391 (2007)



日本獣医学会賞受賞の様子