

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者氏名 谷口 怜

---

近年エボラ出血熱、クリミアコンゴ出血熱(CCHF)、ラッサ熱などの致死性新興感染症が数多く同定され、2011年には重症熱性血小板減少症候群(SFTS)、2012年には中東呼吸器症候群(MERS)が報告され、今日でも多くの新興感染症が出現している。これらの新興感染症の大部分は野生動物が宿主として保有しているウイルスが、偶発的にヒトに感染したことで生じる動物由来感染症であり、ヒト及び動物に対し高い致死率を示すことが多く、これらの感染症の制圧は公衆衛生上極めて重要である。

本研究では、レストンウイルス(RESTV)及び SFTS ウイルス(SFTSV)に着目し、血清学的診断法の確立とそれを用いた血清学的な解析及び疫学的研究を行った。RESTVはフィロウイルス科に属し、過去に数回カニクイザルにおいて致死性のウイルス性出血熱の流行を引き起こしている。また、2008年にはブタで RESTV 感染が確認されブタの輸出が禁止され畜産上でも大きな問題となった。RESTV が属するフィロウイルスの自然宿主は不明であるが、アフリカのオオコウモリより抗体及び遺伝子が検出され、コウモリが自然宿主であると考えられている。また、SFTSV は 2011 年に中国で初めて報告されたブニヤウイルス科に属するマダニ媒介性のウイルスであるが、自然界での感染環、地理的な分布は不明である。

コウモリは哺乳類の中で唯一飛翔能力を持ち、げっ歯類に次いで種数が多く南極を除く全ての大陸に分布する。また、一部の種は数十万頭の巨大コロニーを形成する特性を持つ。近年、フィロウイルスだけではなく、ラブドウイルス、パラミクソウイルス、SARS コロナウイルス、MERS コロナウイルスがコウモリを自然宿主としていることが報告されている。(第1章)

1996年のRESTVによるサル施設でのウイルス性出血熱流行時のカニクイザルにおける免疫応答について解析した。RESTV の核蛋白(NP)及び膜糖蛋白(GP)を抗原としたIgG-ELISA と、RESTV の NP 及び GP を発現した哺乳類細胞を抗原とした間接蛍光抗体法(IFA)を作製した。さらに RESTV GP を外套したシュードタイプ水胞性口炎ウイルスによる中和試験法を確立した。生ウイルスを用いず BSL2 施設で実施可能なこれらの RESTV の抗体検出系と、既に報告されている RESTV NP の抗原検出 ELISA(Ag-ELISA)を用いて、RESTV 感染カニクイザル 27 検体の血清の抗体応答を解析した。その結果、血清 27 検体中 10 検体で NP、GP 両方に対する抗体の上昇がみられ、これらの血清は中和抗体陽性、ウイ

ルス抗原陰性であった。一方、GP 抗体陰性の検体は中和抗体が陰性、ウイルス抗原陽性であったことから、GP 抗体の有無と中和抗体、血清中ウイルス抗原の有無には強い相関が認められ、GP 抗体はウイルス排除に重要な免疫応答であることが示唆された。

## (第 2 章)

第 1 章で作製した RESTV 特異的 IgG-ELISA、IFA を用い、2007～2011 年にフィリピンで捕獲された野生コウモリ 17 種、298 検体の RESTV 抗体保有状況を調査した。RESTV NP 及び GP 特異的 IgG ELISA を行った結果、ルーセットオオコウモリ属に属するジュフロアルーセットオオコウモリの血清 23 検体のうち、NP 特異的 IgG-ELISA で 5 検体、GP 特異的 IgG-ELISA で 5 検体が陽性を呈した。IgG-ELISA で NP 抗体、GP 抗体がともに陽性であった血清は 3 検体であった。これらのうち、NP 特異的 IgG-ELISA で高 OD 値を示した 2 検体と、GP 特異的 IgG-ELISA で高 OD 値を示した 1 検体は、IFA でも NP、GP に対して明瞭な抗体陽性反応を呈した。他のコウモリ種(16 種、275 検体)の血清は全て抗体陰性であった。RESTV 抗体がフィリピンに分布するルーセットオオコウモリ属から検出されたことは、本コウモリが RESTV の自然宿主である可能性を示唆しており、今後遺伝子検出も含めた大規模な疫学的調査が必要であると考えられた。

## (第 3 章)

SFTSV のアジアにおける感染環の解明、翼手目における感染の有無を解明することを目的として、2007～2013 年にフィリピンで捕獲した野生コウモリ 14 種、404 検体を対象に SFTSV に対する抗体保有状況を調査した。その結果、コイヌガオフルーツコウモリ、ジュフロアルーセットオオコウモリ、ビロードフルーツコウモリに IgG-ELISA 及び IFA で抗体陽性の個体が確認された。これらの抗体陽性血清は、RVFV 感染細胞を抗原とした IFA では全て陰性を示した。これらの結果から、SFTSV あるいは SFTSV に類似したウイルスがフィリピンにも分布する可能性が示唆された。今後、フィリピンを含む東南アジアにおいてコウモリを含む種々の野生動物における SFTSV あるいは SFTS 様ウイルスの感染実態を解明していく必要があると考えられた。

これらの成果はアジアにおけるウイルス性動物由来感染症の解明の基盤となるもので、それらの病原体のヒトへのリスクを評価する上でも重要な知見となる。したがって、これらの研究成果は公衆衛生および獣医学学術上貢献するところが少なくない。よって、審査員一同は、本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値のあるものと認めた。