

審査の結果の要旨

氏名 今村剛朗

本研究は、人獣共通感染症として世界的に流行を続ける高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスのインドネシアにおける流行状況の疫学的調査を行ったものである。また、高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスに哺乳類での高い増殖性及び病原性を付与するアミノ酸変異を同定し、その機序の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 2010 年から 2016 年にかけてインドネシアの複数地域において家禽及び豚から臨床検体を採取し、39 株の高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスを分離した。ヘマグルチニン(HA) 遺伝子系統樹解析の結果、インドネシアで流行している H5N1 ウイルスは clade 2. 1. 3 と clade 2. 3. 2. 1d とに区別された。本研究の分離株の解析、及びデータベース上の H5N1 ウイルス株の解析から、近年のインドネシアでは clade 2. 3. 2. 1d 株が主となって流行していることが推測された。
2. 分離された H5N1 ウイルス株を用いて、ヒト肺胞上皮由来 A549 細胞での増殖性、マウスでの病原性、A549 細胞でのウイルスポリメラーゼ活性、HA タンパク質の受容体結合能を解析した。その結果、A549 細胞において高い増殖性を示す株が存在することを見出し、また近年の主流株と推測される clade 2. 3. 2. 1d 株がマウスで高い病原性を有することが示された。また、A549 細胞における clade 2. 3. 2. 1d 株のウイルスポリメラーゼ活性は、clade 2. 1. 3 株と比較して高いことも示された。しかし、clade 2. 1. 3 株、clade 2. 3. 2. 1d 株両者の HA タンパク質とも、ヒト型受容体への結合能は有していなかった。
3. 分離された H5N1 ウイルス株の中で、ポリメラーゼバインディングプロテイン 2 (PB2) 分節に組換えを起こしている株が検出され、インドネシアで流行している高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスにおいて自然界で遺伝子再集合(reassortment) が起きていることが示された。
4. A549 細胞での増殖性及びマウスでの病原性が異なる 2 株の H5N1 ウイルスに注目し、組換え及び変異ウイルスを作成して解析した。その結果、PB2 分節の 2 個のアミノ酸変異が、インドネシアで流行している高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスにおいて哺乳動物での高い増殖性及び病原性を付与することが示された。
5. PB2 分節の 2 個のアミノ酸変異が性状差異をもたらす機序の解明を試みたが、ウイルスポリメラーゼ活性、PB2 タンパク質核内輸送効率、ウイルスリボヌクレオプロテ

イン (vRNP) 複合体細胞内局在によってはその機序を説明出来なかった。

以上、本論文は今まで報告されていなかった近年のインドネシアにおける高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスの流行状況、及び近年の H5N1 ウイルス株の性状を示した。また、H5N1 ウイルスに哺乳動物での高い増殖性及び病原性を付与する新しいアミノ酸変異を同定し、その機序の解明を試みたものである。本研究は、高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスがヒトでのパンデミックポテンシャルを獲得する機序の解明、及びパンデミックの予測や予防に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。