

## 大陸伝播過程における 鳥インフルエンザウイルスの特性変化を解明

～未解明だった鳥インフルエンザウイルスの進化に関する論文掲載について～

京都府立医科大学大学院医学研究科 感染症態学 荒井泰葉博士研究員と渡邊洋平講師らの研究グループは、ヒトに感染例がある鳥インフルエンザウイルスが東アジアから大陸を西へ伝播する過程で、ウイルス性状を大きく変化させてヒトを含む哺乳類に対する増殖効率を高めていることを明らかにし、本研究に関する論文が、科学雑誌『PLoS Pathogens』に2019年7月2日付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、1997年に中国で出現したH9N2鳥インフルエンザウイルスが、ユーラシア・アフリカ大陸を西へ伝播する過程で獲得した遺伝子変異を網羅的に探索し、当該変異がウイルスの増殖効率に与える影響を評価することにより、H9N2鳥インフルエンザウイルスが大陸における伝播過程で哺乳類に対する増殖性や病原性を高めていることを明らかにしました。

ヒトに対して感染性を示す過去の新型ウイルスの出現において、H9N2鳥インフルエンザウイルスはウイルス遺伝子の供給源となった経緯があります。本研究成果によりH9N2鳥インフルエンザウイルスの性状変化と進化動態が解明されたことで、インフルエンザ・パンデミックへの対策が大きく進展することが期待されます。

### 【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名：PLoS Pathogens 発表媒体：■ オンライン速報版 □ ペーパー発行 □ その他 雑誌の発行元国：アメリカ合衆国 オンライン閲覧：可 (URL： <a href="https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1007919">https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1007919</a> ) 掲載日：2019/7/2
論文情報	論文タイトル（英）：PB2 mutations arising during H9N2 influenza evolution in the Middle East confer enhanced replication and growth in mammals 代表著者：京都府立医科大学 感染症態学・荒井泰葉 共同著者：近畿大学 理工学部 生命科学研究科・川下理日人 エジプト ダマンフル大学 獣医学部・Madiha Ibrahim エジプト ダマンフル大学 獣医学部・Emad Elgendy (JSPS 外国人特別研究員)

	京都府立医科大学 感染症態学・大道寺智 大阪大学 産業科学研究所・小野堯生 大阪大学 薬学研究科 情報計量薬学分野・高木達也 京都府立医科大学 感染症態学・中屋隆明 大阪大学 産業科学研究所・松本和彦 京都府立医科大学 感染症態学・渡邊洋平（責任著者）
研究情報	研究課題名：インフルエンザウイルスの進化動態の解明 代表研究者：京都府立医科大学感染症態学・渡邊洋平 共同研究者：京都府立医科大学感染症態学・荒井泰葉 資金的関与（獲得資金等）： JST-CREST(戦略的創造研究推進事業) MEXT 新学術領域研究 JSPS 科学研究費助成事業など

## 【論文概要】

### 1 研究分野の背景や問題点

1997年に中国で出現した H9N2 鳥インフルエンザウイルス（**図1**）は、現在までに、ユーラシア・アフリカ大陸に広範に伝播して家禽に対してアウトブレイクを引き起こしています。これまでに H9N2 鳥インフルエンザウイルスは、軽症ですがヒトに偶発的に感染することが報告されています。過去には H9N2 鳥インフルエンザウイルスのゲノム遺伝子の一部が供給源となり、H5N1、H7N9 及び H5N8 鳥インフルエンザウイルスなどのヒトに感染例と死亡例が報告される新型鳥インフルエンザウイルスが出現しました。そのため H9N2 鳥インフルエンザウイルスは公衆衛生上の懸案事項となっています。

H9N2 鳥インフルエンザウイルスは、現在までに、中国から大陸を西へ伝播して中央アジア、西アジア及び中東域においてアウトブレイクを引き起こしていますが、同地域で蔓延する H9N2 鳥インフルエンザウイルスがどのような感染性や病原性を持っているのかは不明でした。ウイルス進化動態のブラックボックスである中央アジアから中東域に分布する H9N2 鳥インフルエンザウイルスの性状解明は、今後のインフルエンザ対策を遂行する上で、緊急に取り組まなければならない課題となっています。

### 2 研究内容・成果の要点

本研究グループは今回、中国で出現した H9N2 鳥インフルエンザウイルスが中央アジア、西アジアを経由して中東域へと大陸を西へ伝播する過程で獲得したウイルス遺伝子（**図2**）の変異がウイルス性状に与える影響を *in vitro*（試験管内の細胞）と *in vivo*（生体内）において評価し、中国で出現した直後のウイルスの性状と比較しました。その結果、このウイルスが伝播過程で遺伝子変異を蓄積させることで、感染鳥類には顕著な影響を示さないにもかかわらず、哺乳動物の呼吸器でよく増えるように徐々に変化していることを見出しました（**図3**）。この結果は、体内に入ったウイルスが少量であっても哺乳動物内で感染を成立することを示しています。さらに中東域で現在蔓延する H9N2 鳥インフルエンザウイルスは、過去にパンデミックウイルスが出現した際に新型ウイルスが保有していた変異と類似の変異を獲得していることが分かりました。

### 3 今後の展開と社会へのアピールポイント

今回の研究から、H9N2 鳥インフルエンザウイルスが、東アジアから中東へと大陸を西へ伝播する過程において、ヒトを含む哺乳動物に対する増殖効率を高く変化させていることが世界で初めて明らかとなりました（図4）。同地域で流行する H9N2 鳥インフルエンザウイルスは鳥類に加えて哺乳動物にも感染する能力を保有しており、他のインフルエンザウイルスとゲノム遺伝子を交雑させて新型ウイルスが出現し易い状況にあると予想されます。本研究を通して得られた成果は、将来のパンデミック出現予測や感染拡大阻止に役立つと共に、今後のインフルエンザ・パンデミック対策の計画を策定、実施する上で重要な情報となります。

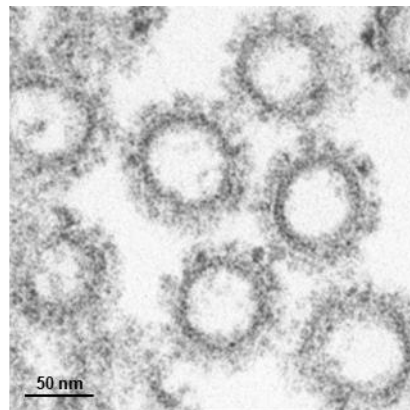


図1 H9N2鳥インフルエンザウイルスの電子顕微鏡写真

中東域で現在蔓延しているH9N2鳥インフルエンザウイルスの形状を電子顕微鏡にて観察しました。

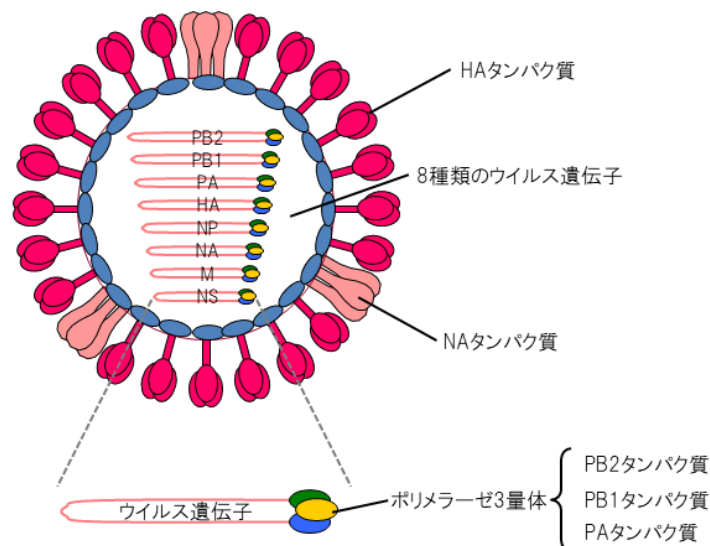


図2 A型インフルエンザウイルスの模式図

インフルエンザウイルスは8種類の遺伝子を持ち、その表面は2つの糖タンパク質、ヘマグルチニン (HA)とノイラミダーゼ (NA)に覆われている。また、ウイルス内部タンパク質であるPB2、PB1およびPAタンパク質はウイルスポリメラーゼ3量体を形成して各遺伝子に結合することでウイルスゲノムの複製と転写を担う。

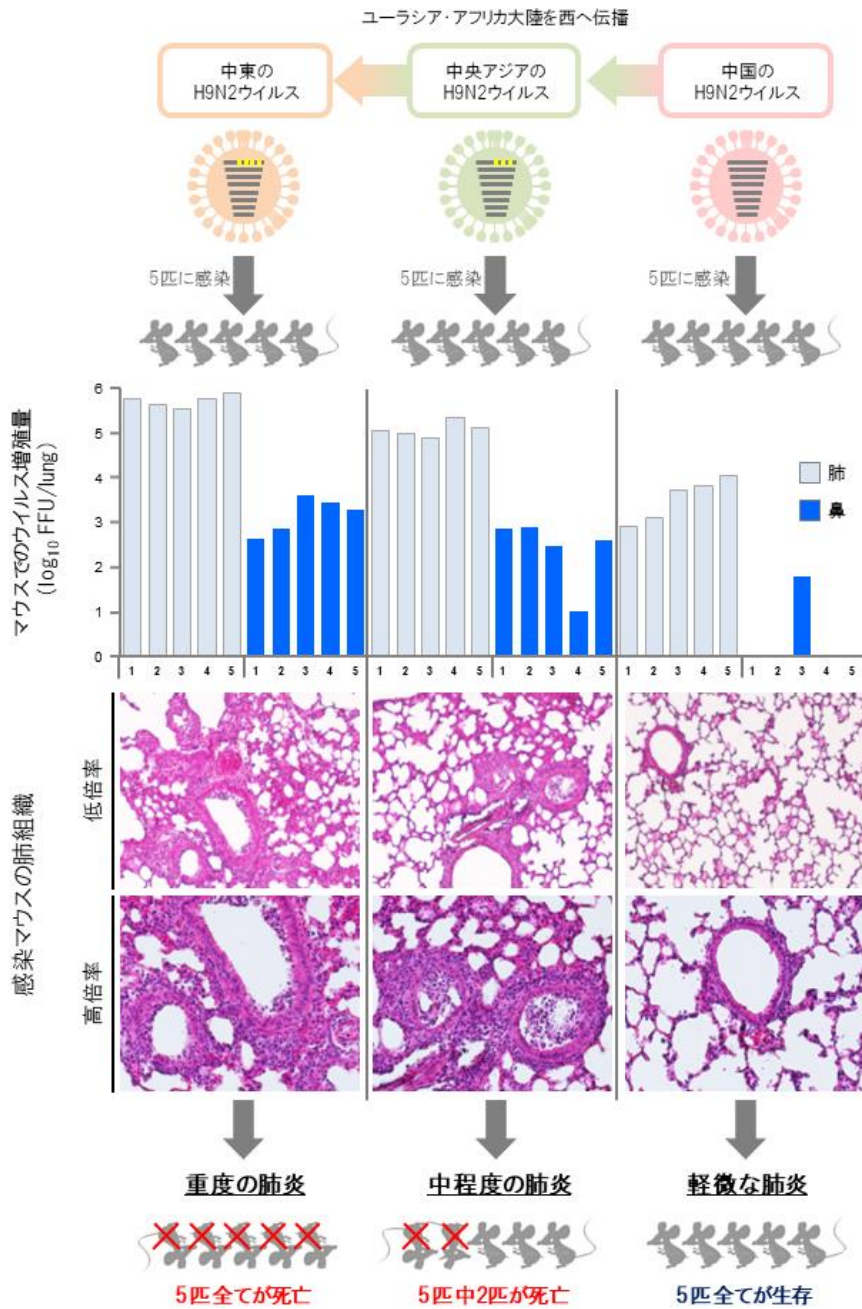
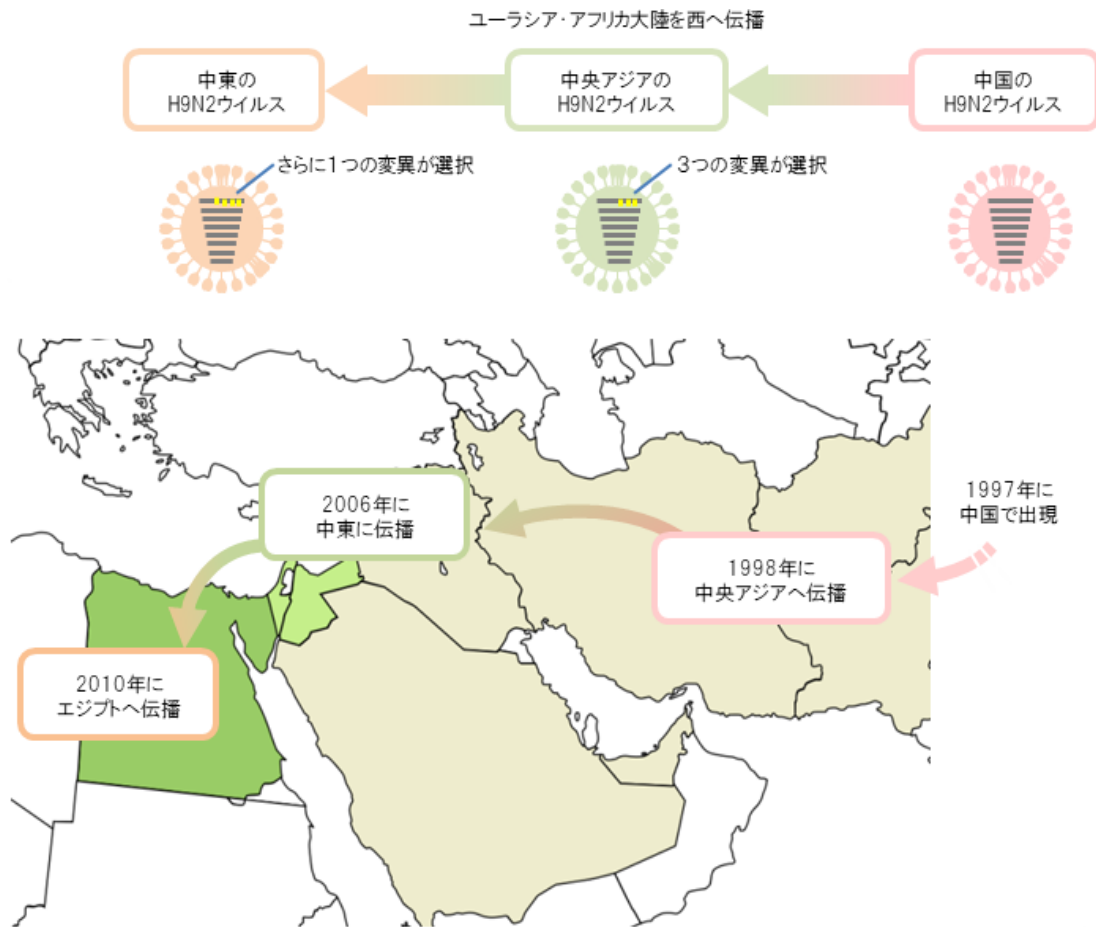


図3 H9N2鳥インフルエンザウイルスのマウス感染性および病原性の変化

中国で出現した直後のH9N2鳥インフルエンザウイルスに、大陸を西へ伝播する過程で選択された4つのPB2変異を人工的に導入して各5匹のマウスに経鼻感染させた。H9N2鳥インフルエンザウイルスは、変異を蓄積することでマウス肺と鼻での増殖効率が高く変化していた。さらに呼吸器組織において感染し易く変化することで、より重度の肺炎を引き起こすことを確認した。



**図4 大陸を伝播する過程におけるH9N2鳥インフルエンザウイルス進化動態**

H9N2鳥インフルエンザウイルスは、1997年に中国で出現してから中央アジア、中東へとユーラシア・アフリカ大陸を西へ伝播する過程で、ウイルス遺伝子に多くの変異を獲得した。特に、ウイルスの宿主域の決定に重要と考えられるPB2タンパク質に4つの変異を獲得することで、鳥類に加えて哺乳動物に対する増殖性も高く変化していた。具体的には、中国から中央アジアに伝播する過程で選択された3つのPB2変異と、さらに中央アジアから中東域に伝播する過程で選択された1つのPB2変異がウイルス性状の変化を決定していた。

<研究に関すること>

感染病態学 講師 渡邊洋平

電話：075-251-5325

E-mail：nabe@koto.kpu-m.ac.jp

<広報に関すること>

広報センター

[事務局：企画・研究支援課] 土屋

電話：075-251-5804

E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp