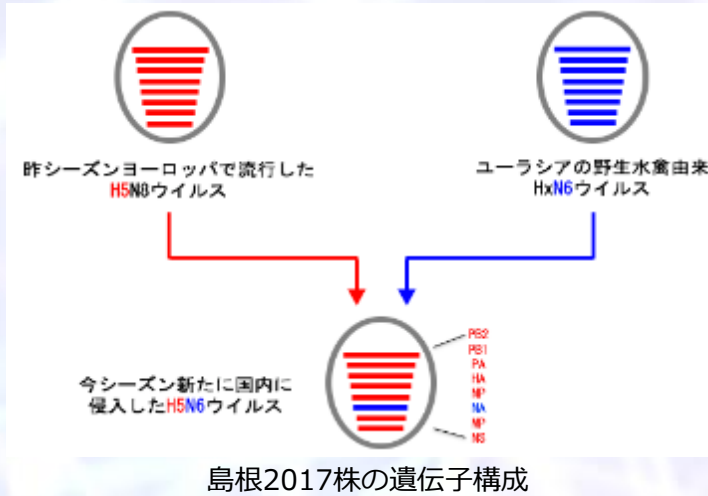


H5N6亜型高病原性鳥インフルエンザウイルス (HPAIV)の分子疫学的研究

農学部附属鳥由来人獣共通
感染症疫学研究センター



分子疫学研究部門

教授 伊藤壽啓

准教授 伊藤啓史

講師 曾田公輔

病態学研究部門

教授 山口剛士

准教授 笛吹達史

病態管理学研究部門

教授 村瀬敏之

准教授 尾崎弘一

鳥由来人獣共通感染症疫学研究センターでは、設置当初（2004年）より、農林水産省および環境省からの委託を受け、高病原性鳥インフルエンザの国内発生時に、その疫学調査と感染経路解明研究を継続して実施してきた。

2017年11月、島根県で回収されたハクチョウの死体から、H5N6亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスが分離された。本センターにおいてその分離ウイルスの全長遺伝子を解析した結果、このウイルスは前シーズンの国内流行株とは由来の異なるウイルスであることが判明した。またこのウイルスは前シーズン、ヨーロッパ等で流行したH5亜型のウイルスとユーラシアに広く分布する野生水禽由来N6亜型のウイルスとの遺伝子再集合体であり（上図）、この年、新たに国内に侵入したものと推定された。一方、このウイルスの遺伝子にはこれまでに報告されている人への感染性に関与すると考えられる変異は認められなかったことから、本ウイルスが直接、人に感染する可能性は低いものと考えられた。

このH5N6亜型のウイルスは、2013年に中国江蘇省で初めて検出され、その後翌2014年にはすでに中国国内に広く蔓延して、さらにベトナムやラオスなど東南アジア諸国にも流行が広がったものと考えられている。一方、ヨーロッパ諸国においてはH5N8亜型のウイルスが2014年以降、各国で流行を繰り返している。

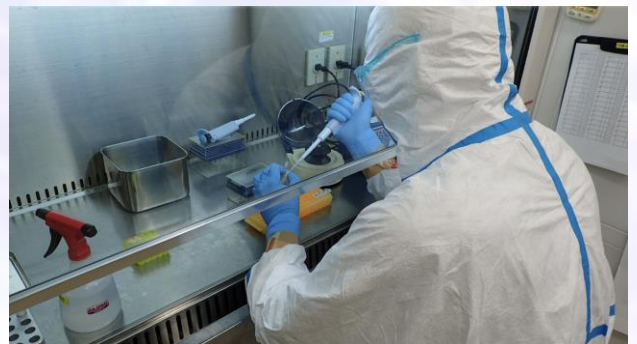
一方、本センターでは、平成18年以降、ベトナム国内4地域（Hanoi, Quang Ninh, Nha Trang 及び Long An）において、生鳥市場を中心に、家禽の高病原性鳥インフルエンザウイルス保有状況を調査し、さらに分離ウイルスの病原性、抗原性、宿主特異性、抗ウイルス剤、感受性等をそれらの遺伝的背景とともに比較解析することによって、変異株の出現を監視してきた。

以上の研究により、明らかとなった点は以下の通りである。

(1) インフルエンザウイルスの遺伝子は分節と呼ばれる8本のRNAからなり、それぞれの遺伝子がコードする主要なタンパク質により、PB1, PB2, PA, HA, NP, NA, M, NS遺伝子と呼ばれている。今回の分離ウイルス（以下島根2017株）の8本の遺伝子分節は、前年のH5N6亜型国内流行株とは相同性がいずれも94%以下であり、本ウイルスが前年の国内流行株とは由来の異なる別のウイルスであることが明らかとなった。さらに、本ウイルスのNA遺伝子以外の7本の遺伝子分節は前年、ヨーロッパ諸国で流行していたH5N8亜型のウイルスのそれらと99%以上の最も高い相同性を示し、またNA遺伝子はユーラシアに従来から広く分布する野生水禽由来のN6亜型ウイルスのそれらと最も高い97%以上の相同性を示した。以上のことから、本ウイルスは前年、ヨーロッパ等で家禽に流行したH5亜型ウイルスと野生水禽由来N6亜型ウイルスとの遺伝子再集合ウイルスであることが明らかとなった。



山陰地方に飛来するハクチョウ

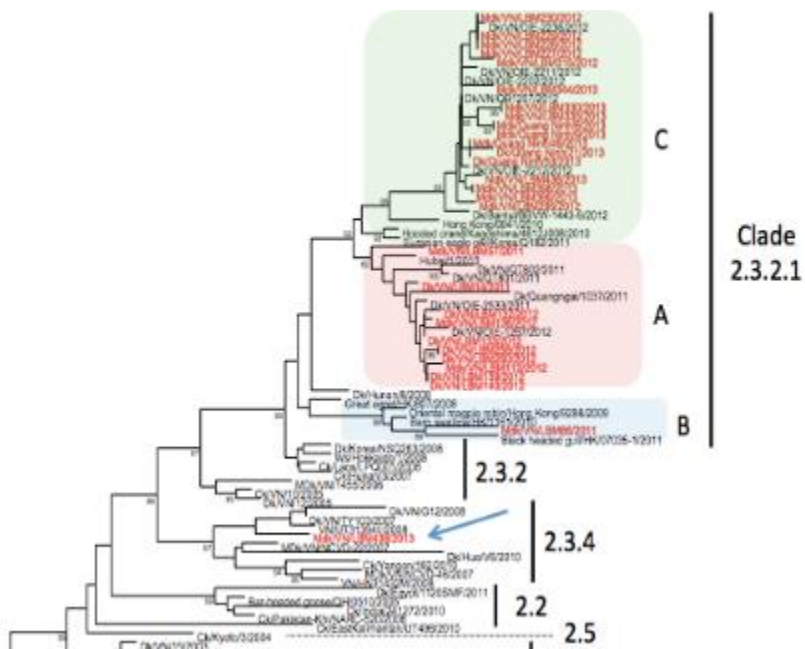


P3実験施設内でのウイルス分離作業

(2) OIE (国際獣疫事務局) が規定する方法に準じて、鶏への静脈内接種による本ウイルスの病原性試験を実施した結果、全羽48時間以内に死亡が確認されたことから、本ウイルスは鶏に対して高い病原性を示す高病原性鳥インフルエンザウイルスであることが確認された。また、自然感染経路に近いと考えられる鶏への経鼻接種による感染実験においては、 10^6 個のウイルス接種群では3日以内に全羽死亡し、 10^4 個のウイルス接種群では全羽生残したことから、本ウイルスは昨年の国内流行株と比較して、同程度の病原性を持つウイルスであると考えられた。

(3) インフルエンザウイルスが細胞に感染する際には、HAタンパク質が細胞表面の受容体に吸着するが、鳥類とほ乳類では受容体が異なることが知られている。島根2017株のHAタンパク質の宿主細胞への吸着に関与するアミノ酸残基は、鳥型受容体に特異性を示す配列であった。その他のウイルスタンパク質のアミノ酸配列においても、ほ乳類や人への感染性を獲得するようなアミノ酸置換は認められなかった。また、NAタンパク質にはノイラミニダーゼ阻害剤耐性に関与するアミノ酸置換も認められなかった。

(4) 平成27年以降、ベトナム国内の生鳥市場の家禽から、H5N6亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスが高率に分離されていることから、本ウイルスが現在もなお、ベトナム全土の家禽に広く浸潤していることが判明した。今までのところ、当該流行株のウイルス遺伝子上に明らかな人への適応変異は認められないものの、中国本土では同じH5N6亜型のウイルスの人への感染事例が増加している。引き続き、ベトナムにおける鳥インフルエンザウイルスの流行実態の把握と人への感染リスクの評価が肝要である。



ベトナムの生鳥市場由来H5亜型高病原性鳥インフルエンザウイルス HA遺伝子の進化系統樹



ハノイ市内の生鳥市場での調査風景



国立衛生疫学研究所内での作業風景

以上の成果により、H5N6亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスの感染源及び国内侵入経路の推定、病原性を含むウイルスの性状について、国内養鶏関係者や防疫担当者等への情報共有はもとより、OIEを通じて国際的にも早期に情報を公開することができた。

また、新たに国内に侵入したH5N6亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスの性状解析を国内の複数の研究機関が一致協力して遂行し、極めて早期に世界に向けて情報公開を行ったことが、いわゆる国内サーベイランス体制の強化実施例として高く評価された。

- (1) Takemae, N., Tsunekuni, R., Sharshov, K., Tanikawa, T., Uchida, Y., Ito, H., Soda, K., Usui, T., Sobolev, I., Shestopalov, A., Yamaguchi, Y., Mine, J., Ito, T., Saito, T., Five distinct reassortants of H5N6 highly pathogenic avian influenza A viruses affected Japan during the winter of 2016-2017, *Virology* 512, 8-20 2017.
- (2) Okamatsu, M., Ozawa, M., Soda, K., Takakuwa, H., Haga, A., Hiono, T., Matsuu, A., Uchida, Y., Iwata, R., Matsuno, K., Kuwahara, M., Yabuta, T., Usui, T., Ito, H., Onuma, M., Sakoda, Y., Saito, T., Otsuki, K., Ito, T., Kida, H. Characterization of highly pathogenic avian influenza virus A(H5N6), Japan, November 2016. *Emerg. Infect. Dis.* 23(4) 691-695 2017.
- (3) Usui, T., Ito, T., Yamaguchi, T. (2020) Outbreaks of highly pathogenic avian influenza in zoo birds caused by HA clade 2.3.4.4 H5N6 subtype viruses in Japan in 2016 winter. *Transbound. Emerg. Dis.*, 67(2):686-697.