

## H5N1 およびパンデミックウイルスの ウイルス学的解析

研究分担者 河岡義裕 東京大学医科学研究所・教授

### 研究要旨

2013 年春、中国で H7N9 鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染した。このウイルスの哺乳類における病原性を明らかにするため、中国の患者から分離された H7N9 ウイルス( A/Anhui/1/2013(H7N9) ; Anhui/1 および A/Shanghai/1/2013(H7N9) ; Shanghai/1 ) のマウスにおける感染性・病原性を、2009 年のパンデミックウイルス ( A/California/04/2009(pdmH1N1) ; CA04 ) およびカモから分離された別系統の H7N9 ウイルス ( A/duck/Gumma/466/2011(H7N9) ; DK/GM466 ) と比較解析した。その結果、Anhui/1 および Shanghai/1 のマウスにおける致死率は DK/GM466 および CA04 より高いことが明らかとなった。また Anhui/1、Shanghai/1 および CA04 の感染後 3 日目の肺および鼻甲介のウイルス量は、DK/GM466 よりわずかであるが高かった。このことから、中国でヒトから分離された H7N9 ウイルスのマウスでの病原性が、通常の鳥のウイルスや 2009 年のパンデミックウイルスよりも強いことが明らかとなった。

### A . 研究目的

2013 年 4 月、中国で H7N9 鳥インフルエンザウイルス感染者が発生した。この H7N9 ウイルスは、ヒトからヒトへの伝播はほとんど起こらなかったが、死亡例や重症化例が多数確認された。そこで、ヒトから分離された H7N9 ウイルスの哺乳類における病原性を明らかにすることを目的とし、本研究を行った。

- A/Anhui/1/2013(H7N9) ; Anhui/1  
中国の患者から分離された株
- A/Shanghai/1/2013(H7N9) ; Shanghai/1  
中国の患者から分離された株
- A/California/04/2009(H1N1pdm09) ; CA04  
2009 年のパンデミックウイルス株
- A/duck/Gunma/466/2011(H7N9) ; DK/GM466  
カモから分離された中国の H7N9 とは別系統の株

### 動物

- BALB/c マウス、雌、6 週齢

### B . 研究方法

ウイルス

## 方法

各ウイルス株を、 $10^2$ 、 $10^3$ 、 $10^4$ 、 $10^5$ 、 $10^6$  PFU/匹ずつ (DK/GM466 のみ  $10^7$  PFU/匹まで) マウス ( $n=4$ ) へ経鼻投与し、14 日間生死を観察した。得られた結果から  $MLD_{50}$  (mouse lethal dose 50; マウスを 50% 死亡させるウイルス量) を算出した。

各ウイルス株を、 $10^4$ 、 $10^6$  PFU/匹ずつ マウス ( $n=3$ ) へ経鼻投与し、感染後 3 日目および 6 日目に安楽殺した後、各種臓器を採材し、ウイルス量の測定と病理解析を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は、東京大学医科学研究所実験動物委員会の承認のもと、東京大学動物実験規則に従って実施した。

## C . 研究結果

ヒトから分離された Anhui /1 および Shanghai /1 の BALB/c マウスにおける  $MLD_{50}$  は、いずれも  $10^{3.5}$  PFU であった。一方、カモから分離された DK/GM466 および 2009 年のパンデミックウイルス CA04 の  $MLD_{50}$  は、それぞれ  $10^{6.7}$  PFU および  $10^{5.5}$  PFU であり、中国で分離された H7N9 ウイルスの病原性が、これらのウイルスよりも高いことが明らかとなった。Anhui /1、Shanghai /1 および CA04 の感染後 3 日目の肺および鼻甲介のウイルス力価は、DK/GM466 よりわずかであるが高かった。感染後 6 日目では、Anhui /1 および CA04 を接種したマウスの肺組織の病変が DK/GM466 より重症化していた。さらに Anhui /1 および CA04 では、気管支炎、細気管支炎、肺胞中隔の肥厚、浮腫、炎症性細胞浸潤が認められた。感染後 3 日目のウイルス抗原を観察したところ、

Anhui /1 および CA04 接種マウスでは肺胞上皮細胞および気管支上皮細胞に抗原陽性細胞が多数認められたが、DK/GM466 を感染させたマウスでは、気管支上皮細胞にわずかに確認されただけであった。

## D . 考察

中国でヒトから分離された H7N9 ウイルスのマウスでの病原性は、通常の鳥のウイルスや 2009 年のパンデミックウイルスよりも強いことが明らかとなった。

## E . 結論

本研究で得られた結果から、今後も H7N9 ウイルスの監視が重要であることが示唆された。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S, Murakami S, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Sakoda Y, Takashita E, McBride R, Noda T, Hatta M, Imai H, Zhao D, Kishida N, Shirakura M, de Vries RP, Shichinohe S, Okamatsu M, Tamura T, Tomita Y, Fujimoto N, Goto K, Katsura H, Kawakami E, Ishikawa I, Watanabe S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Sugita Y, Uraki R, Yamaji R, Einfeld AJ, Zhong G, Fan S, Ping J, Maher EA, Hanson A, Uchida Y, Saito T, Ozawa M, Neumann G, Kida H, Odagiri T, Paulson JC, Hasegawa H, Tashiro M, Kawaoka Y. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature* 26:551-555, 2013.

2. 学会発表  
該当なし

**G. 知的所有権の取得状況**  
該当なし