東京大学 国際高等研究所 新世代感染症センター
東京大学医科学研究所 The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター National Center for Global Health and Medicine

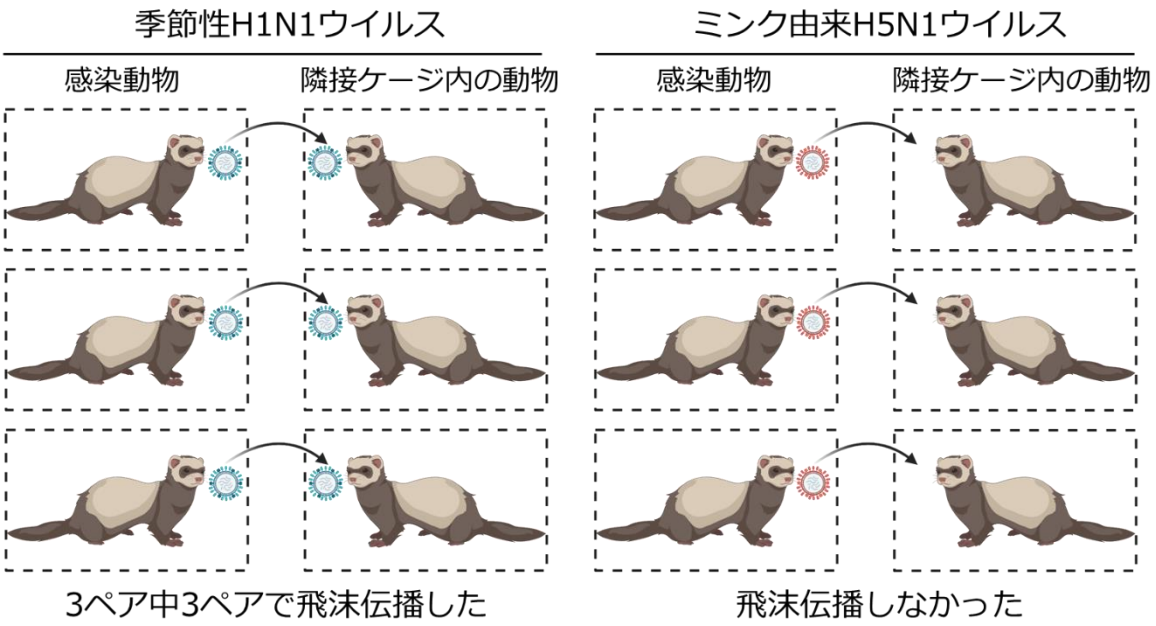
PRESS RELEASE

2023 年 10 月 31 日
国立大学法人 東京大学国際高等研究所　新世代感染症センター
国立大学法人 東京大学医科学研究所
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター

ミンク由来高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスの性状解析

発表のポイント

- ◆ 2022 年にスペインのミンク農場で発生した高病原性鳥インフルエンザウイルス（H5N1 亜型、clade 2.3.4.4b）のアウトブレイクで分離された 2 種類のウイルスを作製し、動物モデルで性状解析を行いました。
- ◆ フェレットを用いてミンク由来 H5N1 ウイルスの飛沫伝播性を評価したところ、飛沫伝播は確認されませんでした。
- ◆ マウスとフェレットを用いてミンク由来 H5N1 ウイルスの増殖性と病原性を評価した結果、ウイルスは呼吸器および、脳を含む呼吸器以外の臓器からも検出されました。またミンク由来 H5N1 ウイルスはマウスとフェレットに対して致死的な感染を引き起こすことがわかりました。



図はBiorender.comを用いて作製

発表内容

東京大学国際高等研究所新世代感染症センター 河岡義裕 機構長らの研究グループは、スペインのミンク農場で発生した高病原性鳥インフルエンザウイルス（H5N1 亜型、clade 2.3.4.4b）（注 1）のアウトブレイクで分離された 2 種類のウイルスを作製し、動物モデルでその性状解析を行いました。

H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスは、ヒトに感染すると重篤な症状を引き起こし、50%程度の致死率を有します。これまで分離された高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスは哺乳類間で飛沫を介して感染伝播しませんが、ウイルス表面のヘマグルチニン（HA）蛋白質に変異を獲得することによって哺乳類間で飛沫伝播を起こすようになることが報告されており、高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスによるパンデミックの発生が危惧されております。

2020 年から現在に至るまで、H5N1 亜型 （clade 2.3.4.4b）の高病原性鳥インフルエンザウイルスが世界的に流行しており、哺乳類への感染例も報告されております。2022 年にはスペインのミンク農場で H5N1 亜型の鳥インフルエンザウイルスが流行し、5 万匹以上のミンクが殺処分されました。ミンク農場でのアウトブレイクでは、ミンクからミンクへとウイルスが感染拡大したことが示唆されていましたが、このウイルスが飛沫を介して感染伝播するのかどうかは不明でした。

本研究では、インフルエンザウイルスの飛沫伝播モデルであるフェレットを使用して、スペインのミンク農場で分離された高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスが、フェレット間で飛沫を介して伝播するのかどうかを検証しました。またフェレットとマウスを用いて、本ウイルスの病原性および増殖性を解析しました。

はじめに、スペインのミンク農場で分離された 2 種類の高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルス（A/mink/Spain/22VIR12774-13_3869-2/2022 （ミンク 3869-2）および A/mink/Spain/22VIR12774-14_3869-3/2022 （ミンク 3869-3））をリバースジェネティクス法（注 2）を用いて作製しました。それぞれのウイルスをマウスに経鼻的に感染させて体重変化と 50%マウス致死量（Mouse lethal dose 50: MLD_{50}）（注 3）を評価したところ、ミンク 3869-2（MLD_{50}：48.1 PFU）とミンク 3869-3 ウイルス（MLD_{50}：30.0 PFU）は類似した強い病原性を示しました（図 1 ）。哺乳類に対する病原性が非常に強い H5N1 鳥インフルエンザウイルスである A/Vietnam/1203/2004（VN1203）（MLD_{50}：2.2 PFU）と比較すると、ミンク由来 H5N1 ウイルスは病原性が低いことがわかりました（図 1）。

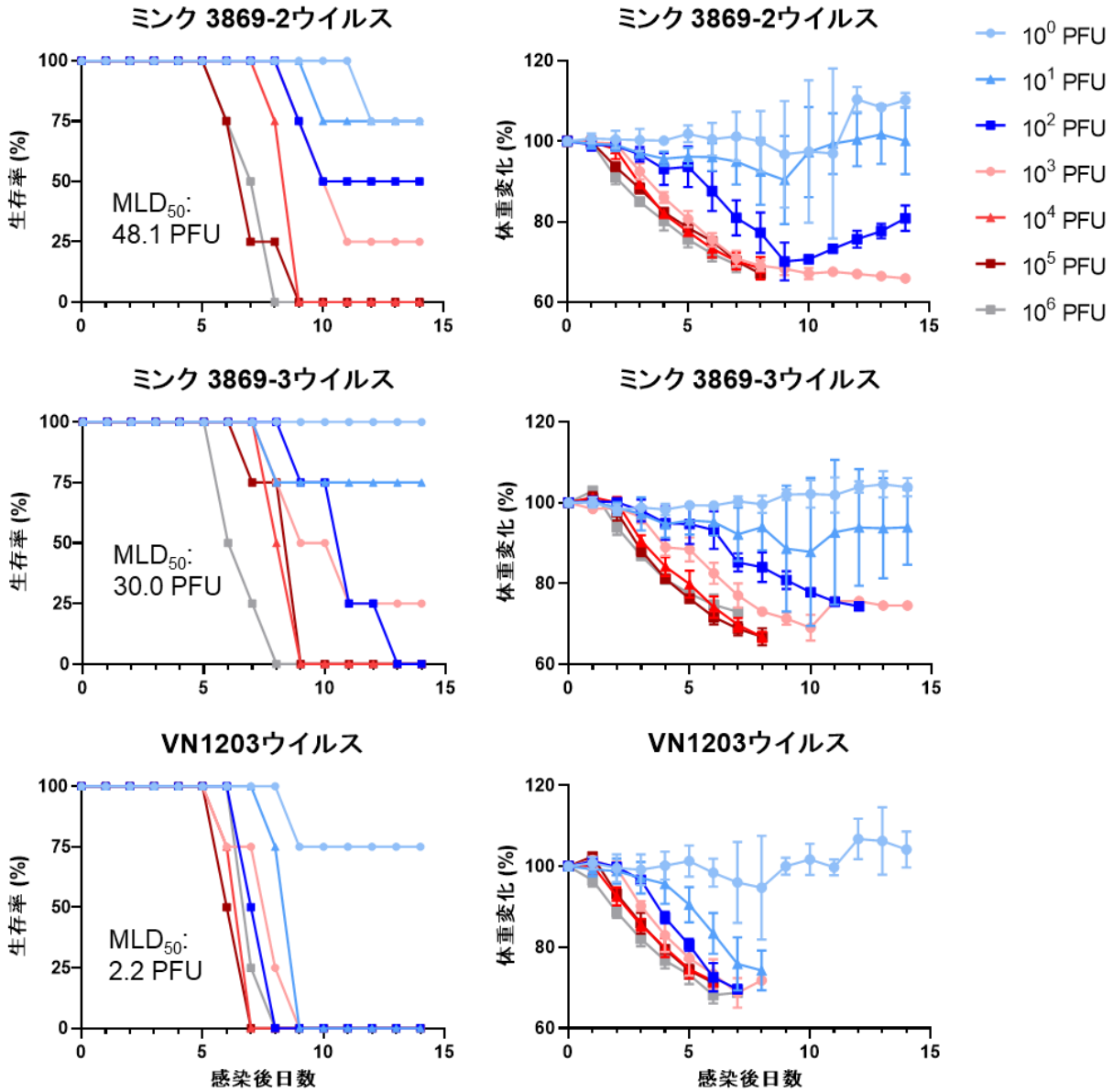


図1、マウスでの病原性の評価

次に、ミンク由来 H5N1 ウイルスがフェレットからフェレットへ飛沫伝播するかどうかを調べました。2 匹のフェレットを直接的な接触が生じないように置かれたケージで飼育し、一方のフェレット（感染群）にミンク由来 H5N1 ウイルスを経鼻的に感染させ、飛沫を介してウイルスがフェレット（暴露群）に感染するかどうかについて、継時的に鼻腔スワブを採取して評価しました。その結果、ミンク由来 H5N1 ウイルスは暴露群のフェレットからは検出されず（3 ペア中 0 ペア）、飛沫感染は確認されませんでした（図 2）。フェレット同士で飛沫感染を起こすことがわかっている季節性の H1N1 インフルエンザウイルスは、3 ペア中 3 ペアで飛沫感染が確認されました（図 2）。

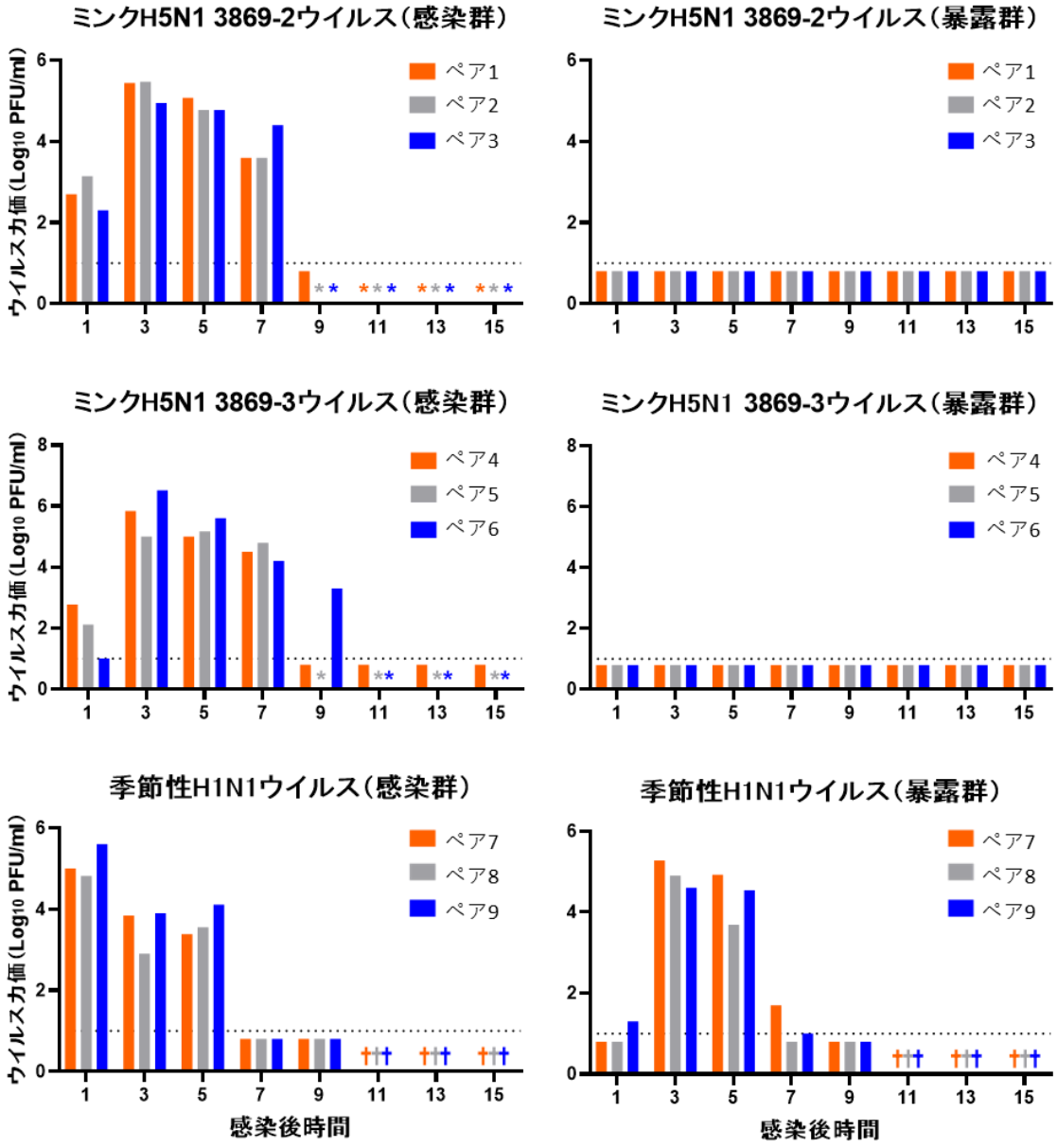


図2、フェレットでの飛沫伝播試験

続いてマウスとフェレットでのミンク由来 H5N1 ウイルスの増殖性を評価しました。その結果、ミンク 3869-2 およびミンク 3869-3 ウイルスは、呼吸器および脳を含む呼吸器以外の臓器での増殖が確認されました（図 3）。

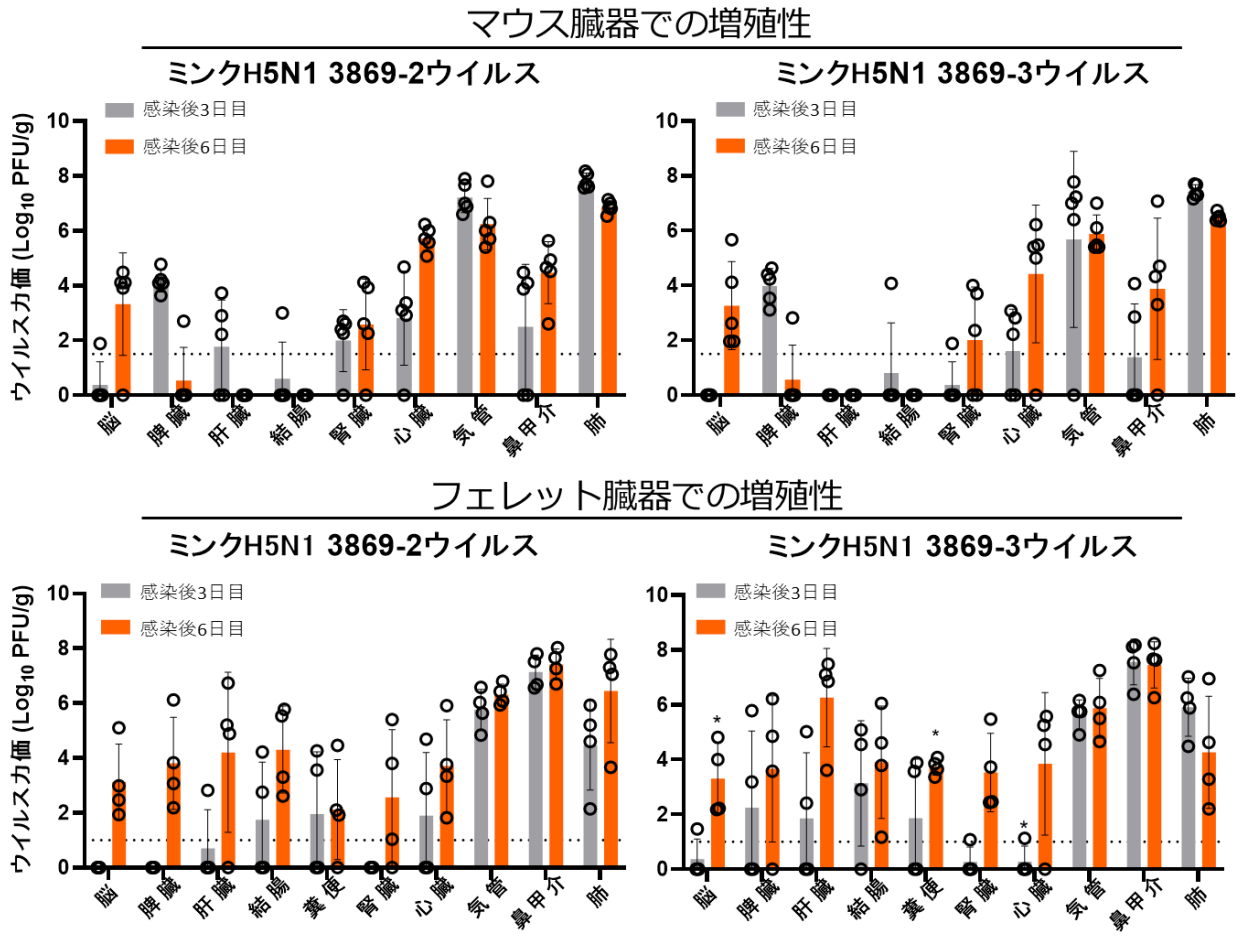


図3、マウス、フェレット臓器でのミンク由来H5N1ウイルスの増殖性の評価

以上の結果から、スペインのミンク農場でアウトブレイクを起こした H5N1 亜型 （clade 2.3.4.4b）の高病原性鳥インフルエンザウイルスは、マウスおよびフェレットで強い病原性を有しているものの、哺乳類間で飛沫伝播する可能性は低いということが明らかになりました。これらの知見は、現在世界中で流行している clade 2.3.4.4b に属する H5N1 鳥インフルエンザウイルスへの対策および、将来のインフルエンザウイルスによるパンデミック対策計画を策定、実施する上で、重要な情報となります。

本研究は 10 月 7 日、英国医学誌「eBioMedicine」（オンライン版）に公表されました。

発表者

東京大学国際高等研究所 新世代感染症センター 機構長
河岡 義裕（特任教授）〈東京大学医科学研究所 ウイルス感染部門/
国立国際医療研究センター 研究所 国際ウイルス感染症研究センター長〉

論文情報

〈雑誌〉eBioMedicine （10 月 7 日オンライン版）
〈題名〉Characterization of highly pathogenic clade 2.3.4.4b H5N1 mink influenza viruses
〈著者〉Tadashi Maemura*, Lizheng Guan, Chunyang Gu, Amie Eisfeld, Asim Biswas, Peter Halfmann, Gabriele Neumann, Yoshihiro Kawaoka¶
*: 筆頭著者 ¶: 責任著者
〈DOI〉10.1016/j.ebiom.2023.104827
〈URL〉https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(23)00393-6/fulltext

研究助成

本研究は、東京大学、国立国際医療研究センター、ウィスコンシン大学マディソン校が共同で実施し、新興・再興感染症研究基盤創生事業 （中国拠点を基軸とした新興・再興および輸入感染症制御に向けた基盤研究）ならびに、AMED SCARDA ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業（ワクチン開発のための世界トップレベル研究 開発拠点群 東京フラッグシップキャンパス（東京大学新世代感染症センター））の支援により行われました。

用語解説

（注 1）鳥インフルエンザウイルス

A、B、C、D 型の 4 種類に分類されるインフルエンザウイルスの中で、A 型インフルエンザウイルスは、変化しやすく過去に世界的な大流行（パンデミック）を起こしてきた。ウイルス表面にある 2 つの糖たんぱく質、ヘマグルチニン（HA）とノイラミニダーゼ（NA）の抗原性の違いにより、さらに細かく亜型が分類されている。現在までに、HA では 18 種類（H1 から H18）、NA では 11 種類（N1 から N11）の亜型が報告されており、H5N1 というのは、H5 亜型、N1 亜型に分類される A 型インフルエンザウイルスのことをいう。

鳥インフルエンザは A 型インフルエンザウイルスが原因となり生じる鳥の病気である。鳥インフルエンザウイルスは家禽に対する病原性を指標に、低病原性と高病原性に分類される。低病原性鳥インフルエンザウイルスに感染した家禽は無症状か軽い呼吸器症状、下痢、産卵率の低下を示す程度であるが、高病原性鳥インフルエンザウイルスでは重篤な急性の全身症状を呈して、ほぼ 100%の家禽が死亡する。

（注 2）リバースジェネティクス法

ウイルスゲノムから感染性ウイルスを人工的に作製する技術。

（注 3）50%マウス致死量（Mouse lethal dose 50: MLD50）

半数のマウスが死亡する量。ここでは半数のマウスが死亡するウイルス量のことをいう。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉
東京大学国際高等研究所 新世代感染症センター
特任教授　河岡 義裕（かわおか よしひろ）
https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/lab/dstngprof/page_00174.html

〈報道に関する問合せ〉
東京大学新世代感染症センター（広報）
https://www.utopia.u-tokyo.ac.jp/

東京大学医科学研究所 プロジェクトコーディネーター室（広報）
https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/

国立国際医療研究センター 企画戦略局 広報企画室
https://www.ncgm.go.jp/