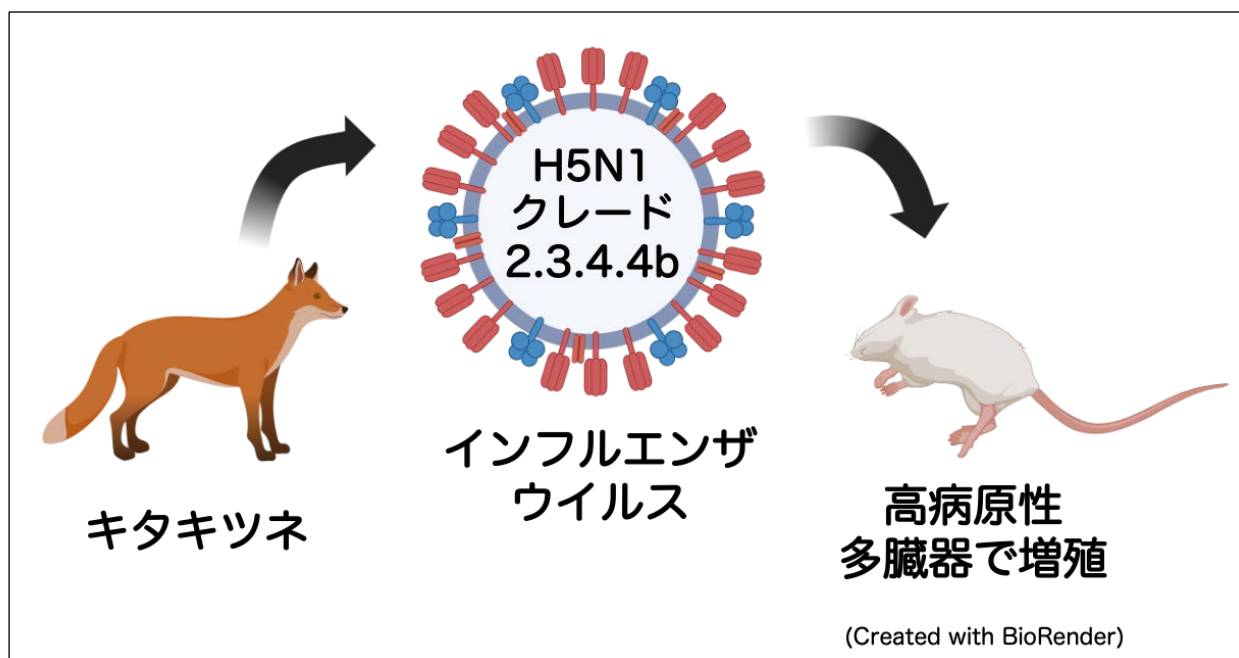


## 北海道のキタキツネから見つかった H5N1 鳥インフルエンザウイルス、 マウスモデルでも強い病原性を確認

ウイルス解析研究チーム

教授 渡辺 登喜子



サムネイル

### 目次

1. 研究成果のポイント
2. 概要
3. 研究の背景
4. 研究の内容
5. 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)
6. 特記事項
7. 参考 URL

### 1. 研究成果のポイント

- 2022 年に日本で初めてキタキツネから分離されたクレード 2.3.4.4b に属する H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルス(HPAIV)の性状をマウスで解析したところ、肺や脳を含む複数臓器で高レベルに増殖し、非常に強い病原性を示すことが明らかになった。
- このウイルスは、哺乳類での増殖を高めることが知られているウイルス蛋白質 PB2 の典型的な変異(E627K や D701N)を持たないにもかかわらず、ウイルスに感染したマウスが重症化した。

●感染マウスの一部では PB2-627K などの哺乳類適応変異が新たに出現しており、本ウイルスが哺乳類体内で変異しうるリスクを示す重要な知見となった。

## 2. 概要

七戸 新太郎 助教(大阪大学微生物病研究所)、渡辺 登喜子 教授(大阪大学微生物病研究所、大阪大学感染症総合教育研究拠点兼務、大阪大学ワクチン開発拠点 先端モダリティ・DDS 研究センター兼務)、北海道大学大学院獣医学研究院、北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所、北海道大学ワクチン研究開発拠点及び滋賀医科大学 病理学講座の研究グループは、北海道のキタキツネから 2022 年に分離された H5N1 HPAIV である Fox/Hok/1/22 の哺乳類への影響を明らかにするため、マウスモデルを用いて詳細な解析を行いました。このウイルスは、現在世界で感染拡大しているクレード 2.3.4.4b に属する H5N1 HPAIV のうち、国内で初めて哺乳類から分離された株です。まず培養細胞での増殖能を調べたところ、ニワトリ由来細胞だけでなくヒト肺細胞でも良好に増殖しました。続いてマウスに感染させた結果、肺や鼻腔だけでなく脳や肝臓、腎臓など複数臓器で高いウイルス量が確認され、強い全身性感染を引き起こすことが分かりました。とくに少量のウイルスでもマウスは重篤な症状を呈し、致死性も高いものでした。一般に哺乳類での高い病原性にはウイルス蛋白質 PB2 の E627K などの変異が関連するとされていますが、Fox/Hok/1/22 にはこれらの典型的変異は存在しないにもかかわらず強い病原性を示しました。さらに感染マウスの一部では、体内で新たに PB2-627K 変異が出現しており、哺乳類体内での適応変異が自然に生じ得る可能性も示されました。本研究は、現在地球規模で感染拡大している H5N1 HPAIV が哺乳類に対して予想以上に高いリスクを持つ可能性を示し、監視体制の強化が必要であることを明らかにしたものです。

## 3. 研究の背景

H5N1 HPAIV は 1996 年に出現して以来、世界の鳥類や家畜に甚大な被害をもたらしてきました。近年はクレード 2.3.4.4b に属するウイルスが世界的に広がり、鳥類だけでなくキツネ、ミンク、アザラシ、ネコ、さらにはウシなど多くの哺乳類で感染例が急増しています。なかにはヒト症例も報告されており、公衆衛生上の脅威として注目されています。特に 2021 年以降は、アメリカ大陸やヨーロッパで多数の哺乳類感染例が確認され、哺乳類への適応が進んでいる可能性が示唆されています。2022 年、北海道のキタキツネから日本で初めてクレード 2.3.4.4b に属する H5N1 HPAIV である Fox/Hok/1/22 が検出されましたが、このウイルスの哺乳類における実際の病原性や増殖性は不明でした。過去の研究では、H5N1 HPAIV が哺乳類に高い病原性を示すためにはウイルス蛋白質 PB2 の E627K、D701N などの特定のアミノ酸変異が必要とされていました。しかし、キタキツネ由来のウイルスにはそれらの典型的な変異が存在しないことが分かっていました。そこで本研究では、このウイルスが哺乳類にどの程度の病原性を持つのか、また体内で新たな適応変異が発生するのかを明らかにするため、体系的な実験が行われました。

## 4. 研究の内容

本研究では、北海道で死亡したキタキツネから分離された Fox/Hok/1/22 の哺乳類における性質を明らかにするため、培養細胞およびマウスモデルを用いた感染実験を行いました。まずウイルスの

増殖能を調べるため、鳥類由来 DF-1 細胞とヒト肺由来 A549 細胞にウイルスを感染させました。その結果、Fox/Hok/1/22 は鳥類の細胞のみならず、ヒト細胞でも効率よく増殖できることが明らかとなりました。

次にマウスへの病原性を評価するため、さまざまなウイルス量を鼻腔から投与し、体重変化や生存率を観察しました。その結果、10 個の感染性粒子でもほぼすべてのマウスが重篤な症状を呈し、死亡しました。約 3 個の感染性粒子でも半数のマウスが死亡するほど、極めて高い致死性が示されました。臓器別のウイルス量を解析したところ、肺や鼻腔など呼吸器だけでなく、脳、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、結腸にまでウイルスが検出され、全身性の感染を引き起こすことが分かりました。特に脳ではウイルス抗原がグリア細胞に検出され、神経症状も一部で確認されました。

さらに、感染マウスから回収したウイルスの遺伝子配列を詳細に調べたところ、一部のマウスでは PB2 遺伝子の E627K 変異が新たに生じてウイルス集団内で優勢になっていました。E627K は哺乳類細胞での増殖を高める典型的な適応変異であり、自然感染でも哺乳類体内で出現し得ることが示されました。一方で、多くのマウスではオリジナルの PB2-627E 型ウイルスが依然として優勢であり、それでも強い病原性を示しました。このことから、Fox/Hok/1/22 は既知の適応変異がなくても哺乳類で高い病原性を示すことが明らかとなりました。

## 5. 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究は、キタキツネから分離された H5N1 HPAIV が、哺乳類に対して想定以上の強い病原性を持つ可能性を示しました。特に注目すべき点は、ヒトや哺乳類への感染に関与するとされる典型的な変異(PB2 蛋白質の E627K アミノ酸変異など)が存在しないにもかかわらず、マウスで重症化や高い致死性を示したことです。よく知られた哺乳類適応変異を欠くことから本株の哺乳類での病原性は限定的と推測していました。しかし今回の結果は、哺乳類での増殖に関わる新たな適応変異の存在を示唆しており、既存モデルに基づくリスク評価を継続する重要性を示しています。また、感染したマウスの体内で新たに哺乳類適応変異が自然に出現していたという事実は、ウイルスが哺乳類に感染するたびにリスクが増大する可能性を示しています。近年、H5N1 HPAIV はキツネ、ミンク、ネコ、ウシ、さらにはヒトでも感染例が相次いでおり、哺乳類間での流行拡大が現実味を帯びてきています。本研究の知見は、野生動物や家畜におけるウイルス監視の重要性を再確認させるとともに、今後のパンデミックリスク評価や防疫政策にとって極めて重要な基盤となります。

## 6. 特記事項

本研究成果は、2025年11月26日に科学誌「Microbiology Spectrum」に掲載されました。

タイトル: “Characterization of H5N1 high pathogenicity avian influenza virus belonging to clade 2.3.4.4b isolated from Ezo red fox in Japan in a mouse model”

著者名: Shintaro Shichinohe, Takahiro Hiono, Yasushi Itoh, Kosuke Takada,

Yurie Kida, Pei Wang, Daisuke Motooka, Norikazu Isoda, Ayato Takada, Yoshihiro Sakoda, Tokiko Watanabe

DOI: 10.1128/spectrum.01097-25

本研究は、日本医療研究開発機構 先進的研究開発戦略センター(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大阪府シナジーキャンパス(大阪大学ワクチン開発拠点)」(JP223fa627002)など多くの支援を受けて行われました、

## 7. 参考 URL

大阪大学微生物病研究所 分子ウイルス分野 渡辺研究室  
<https://watanabe-lab.biken.osaka-u.ac.jp/>