

鳥インフルエンザウイルスの生態と宿主域に関する研究

日尾野 隆大 (北海道大学 One Health リサーチセンター)

hiono@vetmed.hokudai.ac.jp

高病原性鳥インフルエンザは家禽の致死的な感染症である。当該疾病は現在、オセアニアを除く全世界に拡散し、家禽と野生動物に甚大な被害を与えている。日本国内でも近年原因ウイルスである高病原性鳥インフルエンザウイルス (HPAIV) が渡り鳥によって持ち込まれ、毎年のように家禽産業へと被害を与えている他、多くの野生鳥類が犠牲となっている。本稿では鳥インフルエンザウイルスの生態と宿主域に関する我々の研究成果について、本邦における現状を交えながら概説したい。

はじめに

高病原性鳥インフルエンザは家畜伝染病予防法で家畜伝染病に指定される家禽の致死的な疾病であり、A 型インフルエンザウイルス (*Alphainfluenzavirus influenzae*) によって引き起こされる。A 型インフルエンザウイルスの自然宿主は野生のカモ類で、腸管で増殖したウイルスは糞便とともに排出され、次の個体には水とともに経口的に感染する。カモの中で維持されているウイルスは、カモとは共生関係に有り、感染した個体は特に症状を起こすことはないだけでなく、実験的に家禽に接種しても感染することはない。一方でこのウイルスが生鳥市場のような多くの鳥が集まる場所に入ると、アヒルやガチョウ、バリケンのような水棲の家禽、ついでウズラやシチメンチョウのような陸生家禽に伝播する過程を経て、ニワトリへの感染能を獲得する。ウイルスの血清亜型が H5 または H7 の時に限り、ウイルスが鶏群内で循環し続ける事によって、ウイルス集団内からニワトリに対して致死的な疾病を引き起こす高病原性鳥インフルエンザウイルスが出現することがある。高病原性鳥インフルエンザウイルスは一般にカモ類に対する感染性を失っていることが多い一方で、1996 年に中国南部で出現したウイルスの子孫ウイルスは 25 年以上の長きに渡ってアジア・中東地域で蔓延し続けた結果として、カモ類への感染性を再獲得しただけでなく、今や野生水禽集団内で維持されており、彼らの渡りによって世界中に広がっている (図 1)。

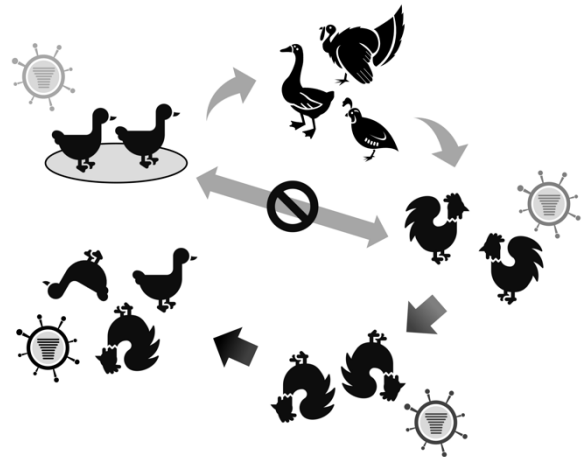


図 1. 高病原性鳥インフルエンザウイルスの出現機構

鳥インフルエンザウイルスの生態

日本では、カモ類は主に冬鳥であり、シベリア周辺の営巣湖沼で子育てをしたカモ類は秋に南下して冬季を日本または更に南部で過ごした後に、春になると再び北上する。我々の研究グループでは長年秋に北から渡ってくるカモの糞便を収集し鳥インフルエンザウイルスのサーベイランスを実施してきたが、2010 年に北海道稚内で初めて高病原性鳥インフルエンザウイルスを分離

した。その後も我々は継続的な調査を続け、2014年頃までは高病原性鳥インフルエンザウイルスは野鳥の中で優位に検出されないことを示した¹⁾。一方で、2016年から2017年の冬には多くの野鳥が高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染し、ウイルスを我が国へと運んできた^{2,3)}。その後少なくとも2019年頃までは北から渡ってくるカモ類からのウイルス検出は散発的であり、ウイルスがカモ集団で継続的に維持されているという根拠は薄い。一方で、2020-2021年シーズン以降、2021-2022、2022-2023、2023-2024そして2024-2025シーズンと5シーズン連続で死亡野鳥から高病原性鳥インフルエンザウイルスが検出されており、現在はすでに高病原性鳥インフルエンザウイルスがカモ集団で継続的に維持されているという見方が大勢を占めている。近年は特に猛禽類やカラスなどの肉食の鳥からの検出例が目立ち、ウイルスに感染したカモ類と水場を共有するだけでなく、感染した鳥を捕食することでもウイルス感染が広がっている可能性が考えられる。特にカラスは養鶏場の周囲でもよく認められるため、家禽における高病原性鳥インフルエンザの制御上非常に重要である。実験的にもカラスは高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染し、株によって差異があるものの比較的感受性は高いものと考えられる⁴⁾。2022年3月には札幌市内の庭園でカラスの大量死が起こり、死亡したカラスから高病原性鳥インフルエンザウイルスが分離されて以来⁵⁾、我々はモニタリングを継続しており、2024年には同庭園で、これまで2021年から西ロシアおよび北欧でのみ限局的に検出されていたH5N5亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスを分離して、同ウイルスが大陸を超えて日本に持ち込まれたことを明らかにした⁶⁾。2022年のカラス大量死の際には、同庭園のキタキツネおよびタヌキから高病原性鳥インフルエンザウイルスを分離している⁵⁾。分離ウイルスはカラスから検出されたウイルスと遺伝的に極めて近縁であり、状況から、これらの哺乳動物は高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染したカラスを捕食、または極めて濃厚に接触したことによって同ウイルスに感染したものと考えられた。これまで日本国内では、血清学的な調査の結果をもとに野生食肉目における高病原性鳥インフルエンザウイルス感染が疑われてきたが、実際にウイルスが分離されたのは本事例が初めてであり、今後も継続した調査によって哺乳動物における高病原性鳥インフルエンザウイルス感染の実態を明らかにしていく必要がある。

鳥インフルエンザウイルスの受容体特異性と宿主域

インフルエンザウイルスの受容体はシアル酸を末端に持つ糖鎖であり、その構造に基づいて大きくヒト型 (Sia α 2-6Gal) と鳥型 (Sia α 2-3Gal) に大別される。ウイルスの鳥型受容体、ヒト型受容体結合特異性は、その宿主に対する特異性を規定する主要な因子の一つである。我々はこれまで、鳥の中でもカモとニワトリではインフルエンザウイルスに対する感受性が異なることに着目し、この差異に鳥型受容体の中での糖鎖構造の違いが関与していると考えた。ウイルスの一次増殖組織に着目すると、カモ結腸上皮細胞には修飾のない Sia α 2-3Gal β 1-4GlcNAc という糖鎖構造が認められるのに対して、ニワトリの気管上皮細胞には3番目の GlcNAc にフコースや硫酸が付加した糖鎖構造が認められた^{7,8)}。更にウイルス側も、カモから分離されたウイルスは修飾のない鳥型受容体に、ニワトリから分離されたウイルスはフコースや硫酸が付加した鳥型受容体に優位に結合した^{8,9)}。この様に鳥型受容体の構造多様性は、特に鳥の中でインフルエンザウイルスに対する感受性を規定する重要な因子の一つであるにも関わらず、先行研究では見落とされてきていた。これを契機に我々は、インフルエンザウイルス鳥型受容体の構造多様性に着目した獣医微生物学と糖質科学の異分野融合研究を展開してきた。例えばシチメンチョウはカモ分離株とニワトリ分離

株の両方に感受性を示し、これはその気管上皮細胞に修飾のない鳥型受容体とフコースや硫酸が付加した鳥型受容体の両方が分布していることと一致している (図 2)¹⁰⁾。さらに我々は哺乳動物における鳥インフルエンザウイルス受容体の分布を解析してきた。上述の 2022 年に高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染したキツネとタヌキを用いて、その気道上皮における鳥インフルエンザウイルス受容体を検索した結果、キツネとタヌキの気道上皮には様々な鳥型受容体が分布していることがわかった⁹⁾。さらに 2024 年米国の乳牛で HPAIV 感染が確認されたことを受け、ウイルス感染標的組織である乳腺における鳥インフルエンザウイルス受容体を検索し、同様に多様な鳥型受容体が分布することがわかった¹¹⁾。インフルエンザウイルスの鳥型・ヒト型受容体はこれまで二元論的にとらえられており、ともするとすべての鳥は鳥型受容体を、哺乳動物はヒト型受容体を持っているかのようにすら誤解されてきた。したがって今後は、糖鎖の構造多様性を考慮しつつ、インフルエンザウイルスの受容体特異性と宿主における受容体分布を再整理していく必要がある。

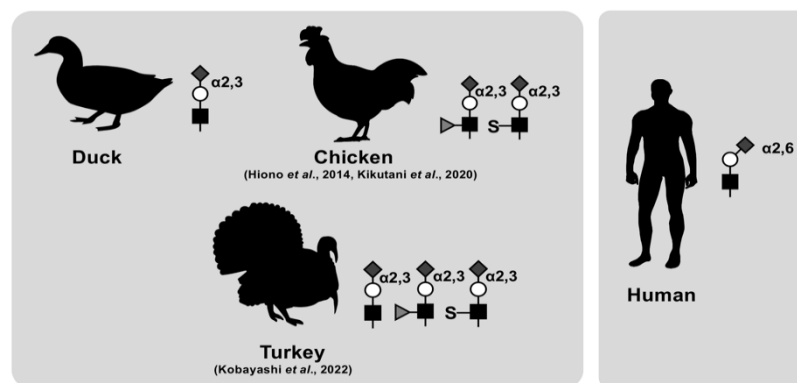


図 2. 糖鎖の構造多様性とインフルエンザウイルスの受容体特異性

最後に

渡り鳥によって国をまたいで移動する高病原性鳥インフルエンザウイルスに対して、日本は現在、飼養衛生管理の向上をせるなど受け身の対応を取らざるを得ない。一方で、野生動物における鳥インフルエンザウイルス感染リスクを評価することは、ウイルスの家禽への侵入経路の解明と生態系保全の観点から極めて重要となる。したがって今後も野生動物におけるウイルスの侵淫状況をモニタリングし、分離ウイルスの受容体特異性を解析するとともに、様々な動物における受容体の分布を明らかにしていくことで、それぞれの動物種におけるウイルス感染リスクを把握していく必要があるだろう。

謝辞

北海道大学 大学院獣医学研究院 微生物学教室の教職員、学生、卒業生一同、すべての共同研究者の皆様、並びに本賞に推薦いただいた同 滝口満喜 獣医学研究院長に感謝申し上げます。学生時代温かいご指導をいただいた喜田 宏 先生、私の自主性を常に尊重してくれた迫田 義博 先生と、私をこの道へと導いてくれた岡松 正敏 先生には特に、深く感謝しております。ありがとうございました。

引用文献

- 1) **Hiono, T.**, Ohkawara, A., Ogasawara, K., Okamatsu, M., Tamura, T., Chu, D.H., Suzuki, M., Kuribayashi, S., Shichinohe, S., Takada, A., Ogawa, H., Yoshida, R., Miyamoto, H., Nao, N., Furuyama, W., Maruyama, J., Eguchi, N., Ulziibat, G., Enkhbold, B., Shatar, M., Jargalsaikhan, T., Byambadorj, S., Damdinjav, B., Sakoda, Y., Kida, H., 2015. Genetic and antigenic characterization of H5 and H7 influenza viruses isolated from migratory water birds in Hokkaido, Japan and Mongolia from 2010 to 2014. *Virus Genes* 51, 57–68.
- 2) **Hiono, T.**, Okamatsu, M., Matsuno, K., Haga, A., Iwata, R., Nguyen, L.T., Suzuki, M., Kikutani, Y., Kida, H., Onuma, M., Sakoda, Y., 2017. Characterization of H5N6 highly pathogenic avian influenza viruses isolated from wild and captive birds in the winter season of 2016-2017 in Northern Japan. *Microbiol Immunol* 61, 387–397.
- 3) 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., 2017. Characterization of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus A(H5N6), Japan, November 2016. *Emerg Infect Dis* 23, 691–695.
- 4) **Hiono, T.**, Okamatsu, M., Yamamoto, N., Ogasawara, K., Endo, M., Kuribayashi, S., Shichinohe, S., Motohashi, Y., Chu, D.H., Suzuki, M., Ichikawa, T., Nishi, T., Abe, Y., Matsuno, K., Tanaka, K., Tanigawa, T., Kida, H., Sakoda, Y., 2016. Experimental infection of highly and low pathogenic avian influenza viruses to chickens, ducks, tree sparrows, jungle crows, and black rats for the evaluation of their roles in virus transmission. *Vet Microbiol* 182, 108–115.
- 5) **Hiono, T.**, Kobayashi, D., Kobayashi, A., Suzuki, T., Satake, Y., Harada, R., Matsuno, K., Sashika, M., Ban, H., Kobayashi, M., Takaya, F., Fujita, H., Isoda, N., Kimura, T., Sakoda, Y., 2023. Virological, pathological, and glycovirological investigations of an Ezo red fox and a tanuki naturally infected with H5N1 high pathogenicity avian influenza viruses in Hokkaido, Japan. *Virology* 578, 35–44.
- 6) Hew, Y.L., **Hiono, T.**, Monne, I., Nabeshima, K., Sakuma, S., Kumagai, A., Okamura, S., Soda, K., Ito, H., Esaki, M., Okuya, K., Ozawa, M., Yabuta, T., Takakuwa, H., Nguyen, L.B., Isoda, N., Miyazawa, K., Onuma, M., Sakoda, Y., 2024. Co-circulation of genetically distinct H5N5 and H5N1 high pathogenicity avian influenza viruses with different geographical origins in crows in Hokkaido, Japan. *Emerg Infect Dis*, *accepted*.
- 7) **Hiono, T.**, Okamatsu, M., Nishihara, S., Takase-Yoden, S., Sakoda, Y., Kida, H., 2014. A chicken influenza virus recognizes fucosylated α 2,3 sialoglycan receptors on the epithelial cells lining upper respiratory tracts of chickens. *Virology* 456–457, 131–138.
- 8) Kikutani, Y., Okamatsu, M., Nishihara, S., Takase-Yoden, S., **Hiono, T.**, de Vries, R.P., McBride, R., Matsuno, K., Kida, H., Sakoda, Y., 2020. E190V substitution of H6 hemagglutinin is one of key factors for binding to sulfated sialylated glycan receptor and infection to chickens. *Microbiol Immunol* 64, 304–312.
- 9) **Hiono, T.**, Okamatsu, M., Igarashi, M., McBride, R., de Vries, R.P., Peng, W., Paulson, J.C., Sakoda, Y., Kida, H., 2016. Amino acid residues at positions 222 and 227 of the hemagglutinin together with the neuraminidase determine binding of H5 avian influenza viruses to sialyl Lewis X. *Arch Virol* 161, 307–316.
- 10) Kobayashi, D., **Hiono, T.**, Ichii, O., Nishihara, S., Takase-Yoden, S., Yamamoto, K., Kawashima, H., Isoda, N., Sakoda, Y., 2022. Turkeys possess diverse Sia α 2-3Gal glycans that facilitate their dual susceptibility to avian influenza viruses isolated from ducks and chickens. *Virus Res* 315, 198771.
- 11) **Hiono, T.**, Morita, T., Kosenda, K., Otani, Y., Ichii, O., Isoda, N., Sakoda, Y., 2024. Fucosylated and non-fucosylated α 2,3 sialosides were detected on the bovine mammary gland tissues. *bioRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2024.07.29.605565>