



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

野鳥由来ロタウイルスAの生態と病原性に関する研究

メタデータ	言語: ja 出版者: 公開日: 2023-06-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤井, 祐至 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/00101260

学 位 論 文 要 約

氏 名： 藤 井 祐 至

題 目： 野鳥由来ロタウイルス A の生態と病原性に関する研究

ロタウイルス A (RVA) は、ヒトを含む哺乳類および鳥類の、特に幼若個体に急性胃腸炎を起こすウイルスである。RVA は一般的に、それぞれに固有の宿主動物種からなる感染環によって維持される一方、ある動物種に固有の RVA 株が種の壁を超えてヒトや他の動物種に種間伝播した事例も報告される。このことから、RVA は、人獣共通感染症の病原体としても認識されている。したがって、幅広い動物種に由来する RVA 株の遺伝学的多様性や病原性を理解することは、本ウイルスの生態やリスクを明らかにし、ひいては RVA 感染症流行の制御および予防策を講じる上で極めて重要である。

本研究では、鳥類、特に野鳥の保有する RVA に着目した。RVA は、家禽における幼齢期下痢症の主要な原因となっており、経済的損失をもたらす重要な病原体である。その一方で、鳥類固有の RVA 株が、本来の宿主である鳥類だけでなく、哺乳類に感染し、下痢、さらには脳炎といった病原性を示した事例も報告されている。したがって、野外に存続する鳥類 RVA、すなわち野鳥由来 RVA の生態や病原性を理解することは、家禽衛生だけでなく、家畜衛生および公衆衛生上の RVA のリスクを推定する上でも重要である。しかし、野鳥由来 RVA 株の遺伝学的および生物学的性状に関する情報は少ないため、鳥類 RVA 株の維持や拡散、種間伝播において野鳥がどのような役割を果たしているのかについては不明な点が多い。そこで本研究では、野鳥由来 RVA の自然界における存続様式を解明し、家禽および哺乳類にもたらすリスクを明らかにすることを目的として、野鳥由来 RVA 株の遺伝学的および生物学的性状を網羅的に検討した。

現在、自然界における RVA の生態を解明する上で、RVA 株の全 11 遺伝子に関する基盤的情報を蓄積することの重要性が広く認識されている。そこで第一章では、野鳥が保有する RVA 株の遺伝子性状に関する知見を得ることを目的として、野鳥由来 RVA 3 株の全遺伝子解析を実施した。具体的には、カモメ属の鳥類 (*Larus* sp.) 由来 Ho374 株、ハシブトガラス (*Corvus macrorhynchos*) 由来 JC-105 株およびビロードキンクロ (*Melanitta fusca*) 由来 RK1 株について全 11 遺伝子の塩基配列を解読し、得られた配列を基に既報の RVA 株との比較解析を行った。野鳥由来 RVA 3 株の遺伝子型別の結果、合計 33 遺伝子中 14 遺伝子 (Ho374 株: 11 遺伝子, JC-105

株：2 遺伝子および RK1 株：1 遺伝子) が、新しい遺伝子型に分類された。また、JC-105 株の残りの 9 遺伝子については、過去にアライグマから分離された鳥類様 RVA である Rac-311 株と同じ遺伝子型に分類されたことから、ハシブトガラスが、アライグマに種間伝播した RVA 株の宿主である可能性が考えられた。ビロードキンクロ由来 RK1 株は、新遺伝子型に分類された 1 遺伝子を除くすべての遺伝子において、世界各地で分離・検出された鳥類 RVA 株、特に同年代に分離された株と近縁な関係にあった。本株が渡り鳥由来であることを考慮すると、鳥類 RVA 株の世界的な拡散に渡り鳥が寄与した可能性が考えられた。これらの知見により、自然界における RVA の遺伝学的多様性が明らかになるとともに、これまで不明な点の多かった鳥類 RVA の生態の一端が明らかになった。

第二章では、野鳥由来 RVA が家禽に与えるリスクの検証を目的として、ニワトリを用いた感染実験を実施した。具体的には、野鳥由来 RVA である RK1 株および PO-13 株を幼鶏に経口接種し、各株の感染性および病原性を検討した。その結果、これらの野鳥由来 RVA 株は、ニワトリに感染し、下痢を引き起こすことが確認された。また、観察された糞便性状を 3 段階 (スコア 0~2) に分類し、各株の平均累積スコアを比較したところ、RK1 株および PO-13 株を接種したニワトリの累積スコア (それぞれ 3.2 および 1.8) は、ニワトリ由来株の累積スコア (2.8) と同程度だった。これらのことより、野鳥由来 RVA の中には、家禽に感染し、家禽由来 RVA と同等の病原性リスクを有するウイルス株が存在することを初めて明らかにすることができた。

第三章では、哺乳類に対して野鳥由来 RVA のもたらすリスクについて検証することを目的に、野鳥由来 RVA を哺乳マウスに経口胃内接種および脳内接種することによって、それぞれ腸管病原性および神経病原性を検討した。哺乳マウスに対して渡り鳥由来 RK1 株は用量依存的に下痢を引き起こしたことから、渡り鳥の保有する RVA 株の中には、哺乳類に対して腸管病原性リスクを有するウイルス株が存在することが初めて明らかになった。また、RK1 株および PO-13 株を脳内接種した哺乳マウスにおいて、致死的な髄膜脳炎が確認されたことから、これらの株は神経病原性を示す可能性が考えられた。特に、RK1 株の神経病原性は、PO-13 株のものよりも高いことが確認された。これらの知見により、野鳥由来 RVA がもたらす家畜衛生および公衆衛生上のリスクの一端が明らかとなった。

以上より、野鳥における RVA の生態の一端が明らかになるとともに、家禽および哺乳類に対して病原性リスクを有する野鳥由来 RVA 株の存在が明らかになった。特に、渡り鳥は、家禽および哺乳類へのリスクとなりうる野鳥由来 RVA の世界的な拡散に寄与している可能性が考えられた。本研究によって得られた知見は、野外に存続する鳥類 RVA 株の生態および病原性リスクの解明に向けた基盤的データとなり、今後、本感染症を制御する上で、有益な情報になると考えられる。

学 位 論 文 要 約

氏 名： FUJII, Yuji

題 目： Studies on the Ecology and Pathogenicity of Rotavirus A Strains from Wild Birds

(野鳥由来ロタウイルス A の生態と病原性に関する研究)

Rotavirus A (RVA) is a major pathogen of acute gastroenteritis in infants and young animals including birds. RVA basically forms infection circles within an identical animal species, while several cases of interspecies transmission of RVA strains to animals other than their host species have been reported. Based on these findings, RVA is also recognized as a pathogen of zoonotic diseases. Therefore, understanding the genetic diversity and pathogenicity of RVA strains derived from various animals is critical to elucidate the ecology and risk of RVAs and thereby to control and prevent RVA infection.

In this study, we focused on RVA strains in birds, especially wild birds. RVA is a major agent of juvenile diarrhea in poultry. On the other hand, there is accumulating evidence that avian RVA strains can be transmitted not only to birds but also to mammalian species in which they exhibit pathogenicity including diarrhea and encephalitis. Therefore, understanding the ecology and pathogenicity of RVA strains from wild birds is important for estimating their risks in livestock hygiene and public health. However, since there is little information on the genetic and biological properties of wild bird-derived RVA strains, it remains unclear whether wild birds are responsible for the infection cycle, spread, and interspecies transmission of RVA strains in natural conditions. In this study, in order to elucidate the ecology of avian RVAs in nature and to clarify the risks of wild bird-derived RVA strains posed for poultry and mammals, the genetic and biological properties of wild bird-derived RVA strains were comprehensively examined.

Obtaining information on all 11 genes of RVA strains is widely recognized as important for elucidating the ecology of RVA in nature. Therefore, as described in Chapter 1, in order to obtain genetic information on RVA strains carried by wild birds, three wild bird-derived RVA strains were genetically characterized. Specifically, the nucleotide sequences of all 11 genes of Ho374 strain from a gull (*Larus* sp.), JC-105 strain from a jungle crow (*Corvus macrorhynchos*), and RK1

strain from a velvet scotter (*Melanitta fusca*) were determined and then compared with those of previously reported RVA strains. In total, 14 of 33 genes (11 genes of the Ho374 strain, 2 genes of the JC-105 strain, and 1 gene of the RK1 strain) were classified as novel genotypes. The remaining nine genes of the JC-105 strain were classified as the same genotypes as those of the Rac-311 strain, an avian-like RVA isolated from a raccoon, indicating the possibility that jungle crows may be the original hosts of the avian RVA strain that had been transmitted to the raccoon. Examination of the genotype constellation of the RK1 strain revealed that all genotypes except for the NSP1 genotype of this strain were consistent with those of already known avian RVA strains, especially those isolated in the same decade. Considering that the RK1 strain was isolated from a migratory bird, it seems likely that migratory birds contributed to the global spread of avian RVA strains. These findings provide novel insights into the genetic diversity and ecology of avian RVAs in nature.

As described in Chapter 2, in order to examine the risk of wild bird-derived RVA strains for poultry, infection experiments with chickens were conducted. Specifically, the wild bird-derived RVA strains RK1 and PO-13 were inoculated orally into chicks, and the infectivity and pathogenicity of each strain were examined. It was found that these wild bird-derived RVA strains are infectious to and cause diarrhea in chickens. In addition, the fecal properties were classified into three categories (scores 0~2), and the mean cumulative scores of each strain were compared. The cumulative scores of chickens inoculated with RK1 and PO-13 strains (3.2 and 1.8, respectively) were comparable to those of chickens inoculated with the chicken-derived RVA strain (2.8). These results demonstrate for the first time that some of the wild bird-derived RVAs can infect poultry and possess pathogenic risks comparable to those of poultry-derived RVA.

As described in Chapter 3, in order to examine the risks of wild bird-derived RVAs for mammals, enteropathogenicity and neuropathogenicity of wild bird-derived RVA strains were investigated by oral gastric and intracerebral inoculation into suckling mice, respectively. The RK1 strain induced diarrhea in a dose-dependent manner in suckling mice after oral gastric inoculation, indicating that at least some of the migratory bird-RVA strains pose enteropathogenic risks to mammals. Additionally, lethal meningoencephalitis was observed in suckling mice inoculated intracerebrally with the RK1 and PO-13 strains, indicating the possibility that these strains are neuropathogenic in mammalian species. Notably, the neuropathogenicity of the RK1 strain was higher than that of the PO-13 strain. These findings highlight the risks to human and animal health posed by wild bird-derived RVAs.

In this study, the author demonstrated the ecology of RVA in wild birds and the

existence of wild bird-derived RVA strains that pose pathogenic risks to poultry and mammals. It was thought that migratory birds may contribute to the global spread of wild bird-derived RVA strains, which are infectious to and pathogenic in poultry and mammalian species. The findings provide fundamental data on the ecology and pathogenic risks of wild bird-derived RVAs and useful information to control and prevent RVA infection.