

氏名(国籍)	Heru Susetya (インドネシア共和国)
学位の種類	博士(獣医)
学位記番号	獣医博甲第156号
学位授与年月日	平成16年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	岐阜大学
学位論文題目	Studies on Molecular Epidemiology of Rabies in Thailand and Indonesia (タイとインドネシアにおける狂犬病の分子疫学に関する研究)
審査委員	主査 岐阜大学 教授 源 宣之 副査 帯広畜産大学 教授 白幡 敏一 副査 岩手大学 教授 品川 邦汎 副査 東京農工大学 教授 本多 英一 副査 岐阜大学 教授 福士 秀人

論文の内容の要旨

狂犬病は一部の清浄国を除き全世界で発生しており、特に東南アジア諸国で深刻な問題となっている。タイでは積極的なイヌへのワクチン接種により発生は減少しているものの、現在なお20万人以上が狂犬病に対する暴露後治療を受けている。また、インドネシアは毎年多数の狂犬病が発生しており、多くの島々において常在化している。

タイで流行している狂犬病について、これまでに北部、中部および南部における分子疫学的情報はあがるが、残りの東北部に関する情報はみられない。また、インドネシアの狂犬病の流行形態に関する情報はほとんどない。さらに東南アジアで流行している狂犬病に対するワクチンの有効性に関する報告もみられない。そこでまず、狂犬病と診断されたタイ東北部のイヌ23例並びにインドネシアのイヌ27例、家畜および野生動物9例、合計36例の狂犬病ウイルスN遺伝子を進化系統学的に解析し、両国における狂犬病の流行動態の解明を試みた。つぎに、タイ由来の4株とインドネシア由来の1株の狂犬病ウイルスのG遺伝子open reading frame (ORF)の全塩基配列を決定し、現行ワクチン株のそれと比較解析した。

1. タイにおける狂犬病の分子疫学的解析

タイ東北部由来の狂犬病ウイルスN遺伝子における今回の成績と既報 (Microbiol. Immunol. 43, 1999) の結果を合わせることで、タイ全土で流行している狂犬病の解析が可能となった。タイの狂犬病ウイルスはアジアの大きな系統群に含まれたが、独自の系統群を形成した。これらは大きく2つの遺伝グループ (T1およびT2) に分かれた。この遺伝グループはそれぞれ4つの小さな系統群から成っていた。今回解析した東北部の狂犬病ウイルスはいずれもT2グループに属し、さらに2つの系統群に分かれた。T1グループに属するウイルスは、タイ北部から中部そして南部の北領域に分布していた。一方、T2グループのウイルスはタイ東北部から中部および南部の中央領域に拡がっていた。したがって、タイの地理、歴史および文化的背景から、タイ北部および東北部で流行していた狂犬病ウイルスが人の活動とともに南下したイヌによって、中部そしてマレー半島北部あるいは南部にもたらされたと推測された。

2. インドネシアにおける狂犬病の分子疫学的解析

インドネシア由来の36例の狂犬病ウイルスは、そのN遺伝子の進化系統学的解析から中国南部で流行しているウイルスに近縁であった。これらのウイルスは大きく3つの遺伝グループ (ID1、ID2およびID3) に分かれた。さらに、この遺伝グループはID1が4つ (SJ、SC1、SC2およびSC3)、ID2が1つ (JA)、そしてID3が2つ (KSおよびFL) の小さな系統群から成っていた。ID1グループのウイルスは主にスマトラ島で、ID2はジャワ島で、そしてID3は東部 (カリマンタン、スラウェシおよびフローレス島) で分布が認められた。ID1グループのうちSJ系統群のウイルスがスマトラ全域からジャワ島にかけて広く分布しているのに対し、SC1、SC2およびSC3系統群はスマトラ島中央部に限局して分布していた。一方、KS系統群はカリマンタン島とスラウェシ島、SF系統群はスラウェシ島とフローレス島に分布していた。スマトラ島中央部のイヌ以外の家畜や野生動物由来の狂犬病ウイルスは同地域でイヌの間で流行しているウイルスと同一の系統群に属した。以上、インドネシアの歴史的背景から、中国南部で流行していた狂犬病ウイルスがインドネシアに南下し、島内および島間に広がった可能性が示唆された。また、スマトラ島においては、イヌを中心に他の動物を巻き込んだ狂犬病の感染環の形成が認められ、今後、野生動物に対する対策も重要になると考えられた。

3. タイとインドネシアにおける狂犬病ウイルスのG遺伝子の解析

タイ由来4株とインドネシア由来1株のG遺伝子ORFは、他の狂犬病ウイルスと同様に1,575塩基からなり、525アミノ酸をコードした。アミノ酸配列の解析から、リッサウイルス間で保存された14のシステインと319番目に存在する糖鎖付加部位が完全に保存されていた。これらのウイルスと狂犬病ワクチン株との間のエクドメインのホモロジーが92-96%と高い値を示した。エクドメイン領域はワクチンの抗原性と密接に関わっていることから、日本を含め現在世界で使用されているワク

チンはタイやインドネシアで流行している狂犬病ウイルスに対して有効であることが示唆された。

以上、分子疫学的解析により、タイとインドネシアにおける狂犬病の流行形能が明らかとなった。また、両国で流行しているウイルスに対して現行のワクチンが有効である可能性も示すことができた。これらのデータは東南アジアで流行している狂犬病ウイルスの予防と撲滅のために重要な情報になると考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

申請者、Heru Susetya君の学位論文は、タイおよびインドネシアにおける狂犬病の流行動態を、また流行している狂犬病ウイルスが現在日本を含めた世界で用いられているワクチンで防御できるか否かを、ウイルス遺伝子の解析から推定し、東南アジアにおける狂犬病予防対策の基礎的情報を提供したものである。

得られた成績は、以下の3つに大別することができる。

1. タイにおける狂犬病の分子疫学的解析

タイ東北部由来のイヌ23例からの狂犬病ウイルスN遺伝子による今回の解析と既報 (Microbiol. Immunol. 43, 1999) の結果を合わせることで、タイ全土で流行している狂犬病の解析が可能となった。タイ全土の狂犬病ウイルスは、アジアの大きな系統群に含まれていたものの独自の系統群を形成した。これらは大きく2つの遺伝グループ (T1およびT2) に分かれた。この遺伝グループはそれぞれ4つの小さな系統群から構成されていた。今回解析した東北部からの狂犬病ウイルスはいずれもT2グループに属し、さらに2つの系統群に分かれた。T1グループに属するウイルスは、タイ北部から中部そして南部の北領域に分布していた。一方、T2グループのウイルスはタイ東北部から中部および南部の中央領域に拡がっていた。したがって、タイの地理、歴史および文化的背景から、タイ北部や東北部で流行していた狂犬病ウイルスは人の活動とともに南下し、中部、マレー半島北部あるいは南部に到達したと推測された。

2. インドネシアにおける狂犬病の分子疫学的解析

インドネシア由来のイヌ、家畜および野生動物36例からの狂犬病ウイルスは、それらのN遺伝子の進化系統学的解析から中国南部で流行しているウイルスに近縁であった。これらのウイルスは大きく3つの遺伝グループ (ID1、ID2およびID3) に分かれた。さらに、この遺伝グループはID1が4つ (SJ、SC1、SC2およびSC3)、ID2が1つ (JA)、ID3が2つ (KSおよびSF) の小さな系統群からそれぞれ構成されていた。ID1グループのウイルスは主にスマトラ島で、ID2はジャワ島で、そしてID3は東部 (カリマンタン、スラウェシおよびフローレス島) で分布が認められた。スマトラ島中央部のイヌ以外の家畜や野生動物由来の狂犬病ウイルスは同地域でイヌの間で流行しているウイルスと同一の系統群に属した。以上、インドネシアの歴史的背景から、中国南部で流行していた狂犬病ウイルスがインドネシアに南下し、島内および島間に広がった可能性が示唆された。また、スマトラ島においては、イヌを中心に他の動物を巻き込んだ狂犬病の感染環

の形成が認められ、今後、野生動物に対する対策も重要になると考えられた。

3. タイとインドネシアにおける狂犬病ウイルスG遺伝子の解析

タイ由来4株とインドネシア由来1株のG遺伝子ORFは、他の狂犬病ウイルスと同様に1,575塩基からなり、525アミノ酸をコードした。アミノ酸配列の解析から、リッサウイルス間で保存された14のシステインと319番目に存在する糖鎖付加部位が完全に保存されていた。ワクチンの抗原性と密接に関わるエクトドメインに関して、これらのウイルスと種々の狂犬病ワクチン株との間のホモロジーが92-96%と高いことから、日本を含め現在世界で使用されているワクチンはタイおよびインドネシアで流行している狂犬病ウイルスに対して有効であることが示唆された。

以上、分子疫学的解析により、タイとインドネシアにおける狂犬病の流行形態が明らかとなった。また、両国で流行しているウイルスに対して現行のワクチンが有効である可能性も示すことができた。これらのデータは東南アジアで流行している狂犬病ウイルスの予防と撲滅のために重要な情報になると考えられる。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

学位論文の基礎となる学術論文

1) 題 目 : Genetic characterization of rabies field isolates from Thailand.

著 者 名 : Susetya, H., Sugiyama, M., Inagaki, A., Ito, N., Oraveerakul, K., Traiwanatham, N. and Minamoto, N.

学術雑誌名 : Microbiology and Immunology

巻・号・頁・発行年 : 47(9) 653-659, 2003

既発表学術論文

なし