

学 位 論 文 要 旨

氏 名 杉元聡子

題 目 *Keterah orthonairovirus* の性状解析(Characterization of *Keterah orthonairovirus*)

Keterah orthonairovirus 種は *Bunyavirales* 目 *Nairoviridae* 科 *Orthonairovirus* 属に属する三分節のマイナス鎖 RNA ウイルスであり, Kuhn らは Issyk-Kul virus (ISKV), Soft tick bunyavirus (STBV), Gossas virus, *Keterah virus*, Uzun-Agach virus を *Keterah orthonairovirus* 種に分類している。ISKV は, 1982 年にタジキスタンのヒトの間でアウトブレイクした Issyk-Kul fever と呼ばれる熱性疾患の原因と報告されている。この報告以降, ヒトにおける Issyk-Kul fever の発生は報告されていないが, 中央アジアでしか存在が確認されていなかった ISKV ゲノムが 2020 年にドイツのコウモリから確認されたことは, ISKV の分布の拡大や疾患の発生に注意する必要性を示している。STBV は日本に存在するが, 完全なゲノム配列やウイルス性状, 病原性は無い。STBV が分離された地域のヒトにおける血清疫学調査では抗体陽性者は認められていない。また, これまで STBV や ISKV を含め *Keterah orthonairovirus* に対する治療法やワクチンの開発に関する研究の報告はなく, ISKV の日本への侵入や STBV による *Keterah orthonairovirus* 感染症患者の発生に備える必要があると考えられる。本研究は, 日本で分離された STBV のウイルス学的性状やマウスでの病原性などの基礎的情報を蓄積すること, そして STBV を含めた *Keterah orthonairovirus* による感染症の研究に利用できるマウスモデルを開発し Issyk-Kul fever に対する治療候補薬を評価することを目的とした。

そのため, 先ず第一章では STBV の未決定であったゲノムの末端配列を明らかにし, 得られた末端配列を *Orthonairovirus* 属に属するすべてのウイルスと比較することで, *Keterah orthonairovirus* が *Orthonairovirus* 属のコンセンサス配列とは異なる特徴的な末端配列を持つことを明らかにした。末端配列は遺伝学的分類をよく反映していたことから, ウイルスゲノムの末端配列の決定する事は, *Keterah orthonairovirus* を含む *Orthonairovirus* 属ウイルスのより簡便, かつ特異的な分類に貢献する可能性が示唆された。

さらに第二章では ISKV と STBV の 2 つの *Keterah orthonairovirus* を用い, 種々の培養細胞での増殖性や, IFNAR^{-/-}マウスでの病原性を解析した。その結果, ISKV と STBV に共通な点として, 様々な哺乳類の様々な臓器由来の培養細胞で同程度に増殖可能であること, IFNAR^{-/-}マウスではマクロファージと肝臓を標的とし致死的病態を引き起こすことを示した。STBV の感染末期のマウスにおける

病原性は ISKV と同等であると考えられ，ヒトに対する病原性の可能性が示唆された。

最後に第三章では ISKV 感染 IFNAR^{-/-}マウスモデルを用いて，抗血清及び核酸アナログの治療効果を検討し，Issyk-Kul fever に対する治療薬候補として favipiravir に高い効果が期待できることを示した。Favipiravir の治療効果では，治療開始のタイミングが生存率を大きく左右しており，早期の診断と治療開始が必要であることが示唆された。

本研究で得られた *Keterah orthonairovirus* の培養細胞での増殖性やマウスモデルにおける病原性の情報は，今後その細胞指向性やマウスでの病原性を決定するウイルス側の因子を分子レベルで理解する際の，基盤となると考えられる。更に，分子レベルでの病原性因子の解明は治療薬や予防法の開発に役立ち，本研究で作製したマウスモデルは今後 *Keterah orthonairovirus* 感染症に対する治療薬やワクチンを評価するための有用なツールになると期待される。

- (備考) 1 学位論文題目が日本語の場合は英訳を、英語の場合は和訳を（ ）内に記入すること。(英語の表記は，論文目録と同じ。)
- 2 日本語の場合は、2, 000字程度とする。
 - 3 英語の場合は、1, 200語程度とする。
 - 4 図表は、この要旨には記載しないこと。
 - 5 枚数は1枚を超えても差し支えありません。