

**【目的】** H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1 ウイルス) は現在、アジア・アフリカ地域において鳥類で伝播を繰り返す常在域を獲得している。当該地域における鳥間または鳥-ヒト間のウイルス伝播の過程で、H5N1 由来新型インフルエンザウイルスが出現する可能性が指摘されている。そのため、鳥インフルエンザウイルスのヒト適応化機構を先駆的に解明することは、より効果的なパンデミックインフルエンザ対策を施策する上で極めて重要である。本研究では、インフルエンザウイルスの感染性を決定する表面抗原の HA に着目して、H5N1 ウイルスが初代ヒト呼吸器上皮細胞での複製過程において獲得する HA 変異群を探索すると共に、選択された変異がウイルス性状変化に与える影響を評価することで、鳥インフルエンザウイルス宿主適応機構の分子基盤を解明することを目的とした。

**【方法】** H5N1 ウイルスを初代ヒト呼吸器上皮細胞に感染させ、感染 96 時間後までに生み出された子孫ウイルス集団における HA 遺伝子多型を網羅的に探索した。リバーシジェネティクス法に基づいて、同定された 32 種類の変異を導入した組換え H5N1 ウイルスを作成することで、当該ウイルス群が獲得したレセプター糖鎖結合特異性、膜融合 pH 閾値、ヒト呼吸器細胞での増殖性と飛沫伝播性の指標となる熱安定性を解析した。

**【結果】** H5N1 ウイルスがヒト呼吸器上皮細胞での複製過程において、ヒト型レセプター糖鎖と膜融合活性を高く変化することで、急速にヒト細胞感染性を獲得することが明らかとなった。また、H5N1 ウイルスにおいては、ヒト生体局所環境での細胞感染性と個体間の伝播性が一義的にバランス関係にあることが示された。これらの知見は、鳥インフルエンザウイルスのヒト適応化機構の全容を解明する上で極めて有用な情報基盤を提起している。

H5N1 ウイルスがヒト呼吸器細胞で複製する過程において、様々な HA 変異ウイルス群が出現する

