

### 高病原性トリインフルエンザの流行と新型インフルエンザ出現の危機

#### 1 はじめに

1997年高病原性トリインフルエンザが香港において流行し、始めてヒトの感染例が報告された。それ以降毎年のように高病原性トリインフルエンザの発生があり、ヒトの感染例の報告も増加してきている。

ヒトのA型インフルエンザの流行は1968年にそれまでのアジア風邪と呼ばれたAH2N2から香港型と呼ばれるAH3N2型に変わり、インフルエンザの大流行が起こった。以来香港型が35年以上流行している。過去の新型インフルエンザの出現周期から、そろそろ新型インフルエンザが出現してもおかしくない時期であることが専門家の間で議論されている。折、家禽の間で新たなインフルエンザの流行が継続し、ヒトの感染例も少なからず報告されていることから、いよいよ新型インフルエンザの出現は間近に迫っていると危機感が強まっている。

そこでA型インフルエンザについての基礎知識と、新型のインフルエンザ出現のメカニズム、新型インフルエンザ発生に対する現在の状況について解説する。

#### 2 インフルエンザウイルスの構造

インフルエンザウイルスは多形性あるいは球形で、直径80-120nm(10-9m) 従っておよそ一万分の1ミリで、ウイルスとしては中型の大きさである。

ウイルスはエンベロープという脂質性の膜を持つため、熱や酸、界面活性剤などで活性を失いやすい。

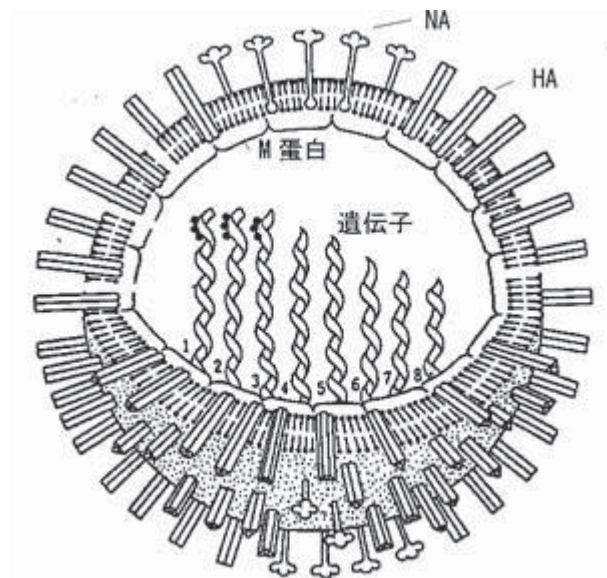
ウイルスのエンベロープの表面には長さ10nm くらいの箱形と棒状の二つの突起が見られる。箱形の突起はヘマグルチニン (HA と略す) と呼ばれる。

HAは赤血球を凝集するところから付けられた名前であるが、この突起が生体の細胞表面にあるインフルエンザウイルスのレセプターに結合してウイルスが細胞内に取り込まれ、感染する。

棒状の突起はノイラミニダーゼ (NA と略す) といい、NAはウイルスが感染した細胞で増殖し、その細胞から遊離する際に細胞とのつながりを切断する役割を持っている。

ウイルスの中には核酸とそれを取り巻くタンパク質が納められている。インフルエンザの場合には核酸はRNAで、8本に分かれており、

それぞれの核酸はウイルスのRNA合成酵素 (PA、PB1、PB2)、細胞吸着 (HA)、ウイルス出芽 (NA)、核蛋白 (NP)、M蛋白 (M)、核外輸送蛋白 (M、NS) の遺伝子を持っている。

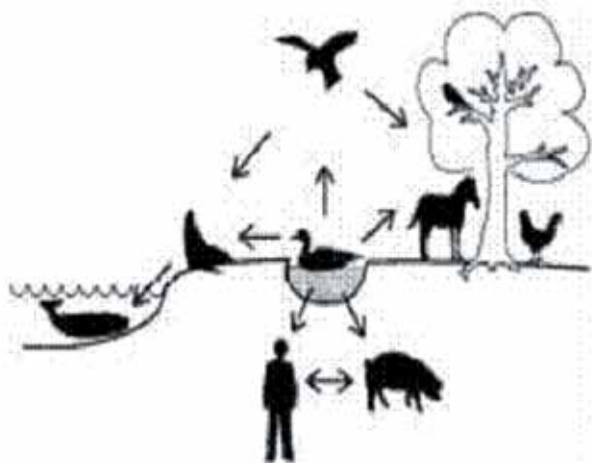


### 3 インフルエンザウイルスの種類

インフルエンザウイルスは核タンパク質の抗原性でA、B、C型に分類されている。B、C型はヒトのみに感染するとされている（アザラシでB型が検出されたとの1例報告あり）。

一方インフルエンザA型ウイルスの本来の宿主は水禽類（カモ等）で、死亡したカモからインフルエンザA型ウイルスが分離されたとの報告もなされているが、一般的にはカモでは全く症状が出ないとされている。

水鳥から豚、馬、ヒトに感染し、鯨、オットセイ、アザラシ、ミンクにも広がり、最近ではタイでの動物園内のトラへの感染を始め、ネコ科の動物への感染も報告されている。



### 4 最近の高病原性トリインフルエンザ (HPAI) の発生状況

イギリス、アメリカ、ヨーロッパではH7による流行が見られ、アジアではH5の流行が見られている。1997年の香港での流行においてトリから直接ヒトが感染した例が報告され、その後感染例は増加している。また、H5型はしだいにアジア全体に広がってきたように思われる。

### 5 トリインフルエンザの特徴・症状

トリインフルエンザウイルスは、鶏において通常、感染すると10数時間後から7日間くらいの間にかけて排出される。低温、乾燥に強く、鶏フン中では、20℃で7日間、4℃では30～35日間（105日後に検出された例もある）生存する。

トリインフルエンザウイルスには低病原性のウイ

ルスと高病原性のウイルスがあり、家禽で継代されるうちに低病原性から高病原性に変化することがある。低病原性（弱毒型）のトリインフルエンザウイルスは肉用の七面鳥、ブロイラー（鶏）のような鳥類が感染すると鼻腔炎、気管炎の症状、または目ヤニが発生する。最初に気づくのは呼吸器症状で、咳（せき）や、「ゼーゼー」という呼吸音が聞かれる。そして、下痢（白色下痢と緑便）をし、成鶏であれば産卵の低下をもたらす。

高病原性（強毒型）のトリインフルエンザウイルスは鶏や七面鳥群では突然の死亡率の上昇があり、高い場合には100%に達する。

臨床症状は肉冠・肉垂のチアノーゼ、出血、壊死、顔面の浮腫、脚部の皮下出血、産卵低下又は停止、神経症状下痢等であるが、甚急性死亡例ではこれらの病変が認められないことが多いとされている（動物衛生研究所のホームページ記載からの引用）。

我が国における2004年分離ウイルス（H5N1）の種鶏では、元気消失後、直ちに死亡し、明らかな肉眼病変は認められていない。

高病原性トリインフルエンザは家禽ペストとも呼ばれ、一度鶏舎内で発生すると鶏舎が全滅するだけでなく、鶏舎に出入りするヒトや運搬物、野鳥を介して広範囲に広がる恐れがあり、養鶏農家に多大な損害を与えるものであるが、トリインフルエンザの流行は新型インフルエンザの出現にも大きく関与していると考えられている。

| 発生年   | 国名  | 亜型   |
|-------|---|------|
| 1996年 | イギリス  | H7N7 |
| 1996年 | U. S. A   | H7N2 |
| 1997年 | 香港  | H5N1 |
| 1998年 | 中国本土  | H9N2 |
| 1999年 | 香港  | H5N1 |
| 2000年 | イタリア  | H7N1 |
| 2003年 | オランダ、ベルギー、ドイツ                                   | H7N7 |
| 2003年 | 香港、ベトナム、タイ、韓国                                   | H5N1 |
| 2004年 | 香港、ベトナム、タイ、韓国、中国本土、日本                           | H5N1 |
| 2005年 | インドネシア、ベトナム、タイ、カンボジア、マレーシア、中国本土、モンゴル、ロシア、カザフスタン | H5N1 |

## 6 新型インフルエンザ出現のメカニズム

ウイルスが細胞内に入り増殖するためにはまず、細胞に結合する必要がある。その細胞側の受け入れ門戸をレセプターと呼ぶ。

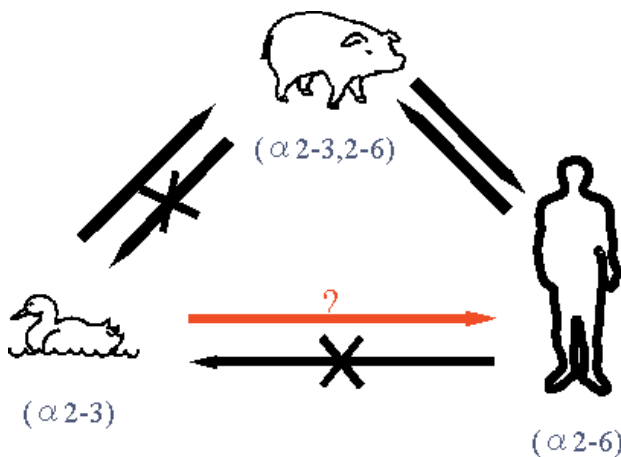
A型インフルエンザウイルスは細胞のレセプターに結合する箱形の突起であるHAの抗原性によりH1～H15の15種類の亜型、細胞から遊離する際に必要な棒状の突起であるNAの抗原性によりN1～N9の9種類の亜型があり、それぞれの組み合わせにより、135種類の亜型のA型インフルエンザが存在する。

多くの亜型の中で過去にヒトで流行したのはAH1N1型、AH2N2型、及びAH3N2型のみである。現在流行しているA香港型(AH3N2)は1968年以来37年間、Aソ連型(AH1N1)は1977年以来28年間流行を繰り返し、多くのヒトが免疫を持っている。

しかし、HAあるいはNAが異なる他の亜型インフルエンザウイルスがヒトの世界に侵入すると、新たに侵入したウイルスに対してはほとんどのヒトが免疫を持たないため、世界的な大流行となる恐れがある。特に病原性の強いインフルエンザがヒトにおいて感染、拡大するようになると死亡者が多数になることが予想されている。

過去に流行したアジア風邪や現在流行しているA香港型がどのように出現してきたかについて解説する。

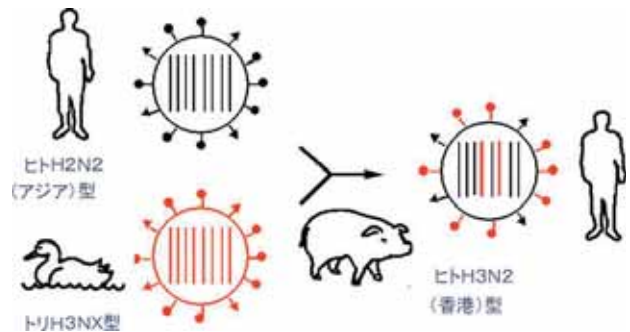
インフルエンザウイルスのレセプターとなるのはシアル酸と呼ばれる膜表面の糖タンパクである。シアル酸は動物によって異なっており、ヒトはシアル酸 $\alpha$  2-6ガラクトースによって構成されているが、カモなどの鳥ではシアル酸 $\alpha$  2-3ガラクトースで構成されている。一方豚は細胞の表面に鳥型とヒト型



の両方のシアル酸を持っている。インフルエンザウイルスはどちらかのシアル酸に結合するスパイクしか持っていない。そのためカモに感染するインフルエンザウイルスは簡単にヒトに感染する事は出来ない。またヒトインフルエンザウイルスもカモには感染しない。

このように宿主側にはウイルスに対するレセプターを保有しているかによって感染するか否かが決定する。しかしながら豚はインフルエンザのレセプターとしてシアル酸 $\alpha$  2-6ガラクトースとシアル酸 $\alpha$  2-3ガラクトースの両方を保有しており、トリインフルエンザにもヒトインフルエンザにも感染可能である。(左下図)。

1968年に突然A香港型が出現した当時、ヒトの間ではH2N2アジア風邪のウイルスが流行していた。同じ年にはカモでは鳥型のH3N(不明)型が流行していた。この両方のウイルスが豚に感染して混じり合い、アジア風邪の遺伝子にトリインフルエンザのRNA合成酵素遺伝子の一つであるPB1とHAの遺伝子が混入したウイルスが複製され、ヒトに感染し得る新しい亜型のウイルスが出来た。それ以前にはヒトではH3型のインフルエンザがなかったためにこのウイルスは急速にヒトの間で広まっていき、A香港型と名付けられた。



ちなみにA香港型 Prototypeの正式な株名は「A/Aichi/1/68」であるが、Aichiの名が付いた由来は香港から名古屋港に入港した貨物船の船員の検体から名古屋市衛生研究所で分離されたもので、A香港型の世界で最初の分離例となったためである。

豚がヒトとカモと密接に接触して生活しているのが中国南部の農村地帯で、こうした地域で新型インフルエンザが生まれるのであろうと言われている。

今回のトリインフルエンザの流行により、ヒトインフルエンザとの遺伝子交雑が起こる機会が増えてきたことが、新型インフルエンザ出現の可能性が高

まったとして懸念されている。さらに今回のトリインフルエンザは感染者の多くがトリとの濃厚接触により直接感染しており、ヒトの中での遺伝子交雑の可能性があること、また、感染したヒトに対して病原性が極めて強いことが挙げられる。過去に出現したスペイン風邪以外の注) 新型インフルエンザはすべて低病原性のトリインフルエンザとの遺伝子交雑によるもので、もし高病原性トリインフルエンザとの交雑で新型インフルエンザが出現すれば世界の人口の半数は感染し、最大で5億人の死亡者が出る可能性もあるといわれている。

注)：スペイン風邪原因ウイルスについては、遺伝子交雑ではなく、突然変異によって出現したとされている (Nature 431, 2004)。

## 7 新型インフルエンザ発生の新たな問題

(2004/12/16 ~ 2005/9/20 現在) は (2003/12/26 ~ 2004/3/10) と比較してトリインフルエンザ (H5N1 株) に対するヒトの感染症例が 35 例から 70 例に増加している。

また、家族内での発症例が増加しており、ヒトからヒトへの感染の存在が疑われるものの、幸いなことに未だ確定されたヒト-ヒト感染事例は報告されていない。

直近の流行はそれ以前と比較して死亡率が 69% から 39% に減少し、重篤な症状を出さない例も報告されてきている。死亡率の低下は喜ばしい反面、感染者が動けるということは多くのヒトと接触する機会が増加し、今までより多くのヒトに感染を広げる可能性が増加することとなり、トリインフルエンザのヒト-ヒト感染の機会の増加、ヒトインフルエンザウイルスとの同時感染による組換えウイルス形成

のリスクの増加につながると共に、症状が現れにくいことによる感染者発見の遅れにより防疫措置の遅れ、世界中への感染拡大のリスクは高まったと考えなければならない。

## 8 新型インフルエンザ予防対策

新型インフルエンザが発生した場合の対策としては 1) 治療薬の備蓄 2) ワクチンの開発が重要である。現在日本では各地方自治体において治療薬であるリン酸オセルタミビル製剤の備蓄が実施されており、平成 15 ~ 16 年の国内確保量は 1,420 万人分と報告されている。しかし新型インフルエンザが発生すれば約 50% のヒトが感染するといわれていることから、この量ではまだ不足しており、今後更なる薬剤確保が必要である。

新型インフルエンザに対するワクチン開発において問題となるのは次の 2 つである。1 つは、現在ワクチンの製造は発育鶏卵を用いて製造されているが、高病原性トリインフルエンザとの遺伝子交雑により新型インフルエンザが発生した場合、ワクチン製造のためにウイルスをそのまま発育鶏卵に接種すると、ウイルスはニワトリ胎児を殺してしまい高力価のウイルスが得られない事である。また、強毒のウイルスを大量に増殖することは安全性の面でも問題がある。もう 1 つの問題は、インフルエンザは急速に広まるために新たなウイルスに対するワクチン製造は迅速性が要求されるが、発育鶏卵で増殖可能なウイルスの作成には相当時間がかかると予想されることである。そこで新たな方法として考え出されたのが、リヴァースジェネティクスによる組換えワクチンの製造である。この方法は東京大学の河岡らが開発した方法で、現在日本では本法による新型

WHOに報告されたヒトの高病原性トリインフルエンザ A (H5N1) 感染確定症例数 (9月19日現在)

| 発症日                      | インドネシア |      | ベトナム |      | タイ  |      | カンボジア |      | 合計  |      |
|--------------------------|--------|------|------|------|-----|------|-------|------|-----|------|
|                          | 症例数    | 死亡例数 | 症例数  | 死亡例数 | 症例数 | 死亡例数 | 症例数   | 死亡例数 | 症例数 | 死亡例数 |
| 2003/12/26<br>~2004/3/10 | 0      | 0    | 23   | 16   | 12  | 8    | 0     | 0    | 35  | 24   |
| 2004/7/19<br>~2004/10/8  | 0      | 0    | 4    | 4    | 5   | 4    | 0     | 0    | 9   | 8    |
| 2004/12/16<br>~現在        | 2      | 2    | 64   | 21   | 0   | 0    | 4     | 4    | 70  | 27   |
| 合計                       | 2      | 2    | 91   | 41   | 17  | 12   | 4     | 4    | 114 | 59   |

インフルエンザワクチンの開発研究が進められている。

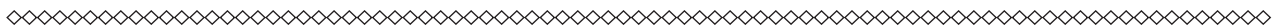
この方法はインフルエンザウイルスの8本の遺伝子分節 (PA, PB1, PB2, NP, M, NS, HA, NA) を合成するプラスミドと、これらの転写・複製に必要な4種類 (PA, PB1, PB2, NP) のタンパク質を発現するプラスミドを一つの細胞にまとめて導入すると、インフルエンザウイルスが人工的に合成される事を利用した方法である。

まず、あらかじめ発育鶏卵で良く増殖するインフルエンザウイルスから PA, PB1, PB2, NP, M, NS の RNA 遺伝子合成プラスミドと、PA, PB1, PB2, NP のウイルス蛋白発現用プラスミドを作成しておく (既に準備済み)。そして、新型ウイルスが出現したら直ちにそのウイルスの HA と NA 遺伝子をクローニングし、NA はそのまま RNA 遺伝子発現用プラスミドを作成

し、HA は病原性を決定する部分のアミノ酸配列を弱毒性のアミノ酸配列と入れ替えてプラスミドに組み込み、これらのプラスミドを細胞に接種してやると、抗原性は新型インフルエンザで弱毒性のインフルエンザウイルスが人工的に合成され、しかも発育鶏卵での増殖性も高いワクチンとしては最適なウイルス株が得られる。これらの作業に必要な時間は1週間程度で、迅速性においても優れている。

問題点としては一旦弱毒化したウイルスが、発育鶏卵で培養する間に再び強毒型に変異する可能性はないのか、リヴァースジェネティクスにより作成したウイルスの安全性の審査をどの様に実施するか等があり、実用化にはまだ時間がかかることである。更なる研究の進歩が新型ウイルス発生に間に合うよう期待する。

(文責 微生物部 榮 賢司)



愛知衛研技術情報 第29巻第3号 平成17(2005)年9月30日  
照会・連絡先 愛知県衛生研究所  
〒462-8576 名古屋市北区辻町字流7番6号  
愛知県衛生研究所のホームページ [【http://www.pref.aichi.jp/eiseiken】](http://www.pref.aichi.jp/eiseiken)

平成13年5月よりダイヤルインとなりました。

|                          |                            |
|--------------------------|----------------------------|
| 所 長 室 : 052-910-5604     | 毒性部・毒性病理科 : 052-910-5654   |
| 次 長 : 052-910-5683       | 毒性部・毒性化学科 : 052-910-5664   |
| 研 究 監 : 052-910-5684     | 化学部・生活化学科 : 052-910-5638   |
| 総 務 課 : 052-910-5618     | 化学部・環境化学科 : 052-910-5639   |
| 企 画 情 報 部 : 052-910-5619 | 化学部・薬品化学科 : 052-910-5629   |
| 微生物部・細菌 : 052-910-5669   | 生活科学部・水質科 : 052-910-5643   |
| 微生物部・ウイルス : 052-910-5674 | 生活科学部・環境物理科 : 052-910-5644 |

FAX : 052-913-3641 (変更ありません)