

20020611

**厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症研究事業)**

新型インフルエンザ対策に関する総合研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 田代真人

平成15(2003)年3月

目 次

平成 14 年度

I. 総括研究報告書

新型インフルエンザ対策に関する総合研究

主任研究者：田代真人 _____ P. 1

II. 分担研究報告書

1. 鳥類インフルエンザの疫学調査

喜田宏：共同研究者 岡崎克則、迫田義博 _____ P.18

2. ヒトとトリのインフルエンザウイルスの宿主域を決定する遺伝子の同定

M2 イオンチャンネル活性を欠くインフルエンザウイルスの弱毒生ワクチンとしての可能性

河岡義裕 _____ P.20

3. アジア型インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン蛋白の抗原構造に関する研究

本郷誠治 _____ P.24

4. 新型インフルエンザ対策に関する総合研究

小田切孝人：共同研究者 西藤岳彦、板村繁之、斎藤利憲、今井正樹、二宮愛、多屋馨子

山下和予、岡部信彦、(財)細菌製剤協会、全国都道府県制令指定都市衛生研究所

_____ P.27

5. 小児への抗インフルエンザウイルス剤の投与と耐性化

鈴木宏：共同研究者 斎藤玲子、押谷仁、坂井貴胤 _____ P.31

6. 遺伝子組換えによるインフルエンザウイルスの弱毒化とワクチン株の開発に関する研究

榎並正芳 _____ P.36

7. 小児の A 型および B 型インフルエンザに対する oseltamivir の効果

菅谷憲夫 _____ P.38

8. 共通中和モノクローナル抗体の H5,H9 亜型インフルエンザウイルスに対する予防効果

奥野良信： _____ P.43

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 _____ P.46

IV. 研究成果の刊行物・別刷（別添え）

新型インフルエンザ対策に関する総合研究

主任研究者 田代真人 国立感染症研究所ウイルス第3部長

研究要旨 近く新型インフルエンザの出現が想定されているが、その際には地球全体で未曾有の健康被害と社会的混乱が生じることが危惧される。厚生労働省では、平成9年の新型インフルエンザ対策検討会報告書および平成11年のインフルエンザ特定感染症対策要綱に沿って、新型インフルエンザ対策の策定・実施を進めている。この間に、香港におけるトリH5N1型やH9N2型ウイルスの流行が繰り返され、またWHOから新型インフルエンザ対策指針及び大流行間期におけるワクチン接種勧告が出された。そこで、これらを考慮して、新型インフルエンザによる大流行対策として、1)健康被害を最小限にとどめ、2)社会機能の混乱・崩壊を防止するために、事前準備と行動計画の確立を目的とした基礎研究と政策策定の議論に必要な調査研究を進めた。新型インフルエンザ対策は毎年のインフルエンザ対策の積み重ねの上に成り立つとの認識から、そのための政策策定のための基礎研究をすすめた。その結果、予防接種法の一部改正が行われて、我が国においても高齢者を中心とした新たなワクチン接種体制が実現した。また、インフルエンザ流行動向調査体制の拡充、抗ウイルス剤の実用化、迅速診断キットの普及が実現し、新型インフルエンザ対策の必須基盤が整ってきた。今後の方向性としては、現行の新型インフルエンザ対策の基本方針に大きな変更の必要は無いが、1)動物インフルエンザに対するサーベイランスの強化とヒトインフルエンザサーベイランス体制との総合化の必要性、2)新型インフルエンザワクチンの緊急開発に関しては、技術面での問題はほぼ解決されたが、知的所有権・特許問題、遺伝子組換え医薬品等の許認可問題、安全性・有効性の確保と品質管理、大量製造・供給・接種体制、海外供与問題の解決、3)抗インフルエンザ薬の実用化に伴ってその備蓄と供給計画の確立、4)WHOが世界のインフルエンザ対策全般に積極的な方針を決定したことに対応した国内対策の見直しと、国際協力・貢献の推進の諸問題が指摘される。特に、熱帯・亜熱帯地域の途上国においてはインフルエンザに対する認識が不十分であり、今後これらの地域における実態の解明と啓発活動、新型インフルエンザ対策確立への協力が重要課題である。5)新型インフルエンザによる大流行の際には、未曾有の健康被害と社会機能の麻痺・崩壊が危惧される。特に流通機構の破綻は、エネルギー危機、食糧危機を招き、社会的パニックとなる恐れがあり、危機管理問題として国家的に準備対応を検討しておく必要がある。そこで、これらの問題解決とその実施のための具体的な行動計画を早急に作成する必要がある。計画を実現するために必要な基礎研究を推進させることが緊急課題である。

分担研究者		榎並正芳	金沢大学医学部
喜田宏	北海道大学大学院獣医学研究科教授		第1生化学講座助教授
河岡義裕	東京大学医科学研究所 ウイルス研究部門教授	菅谷憲夫	けいゆう病院小児科部長
本郷誠治	山形大学医学部細菌学講座教授	奥野良信	大阪府公衆衛生研究所ウイルス課長 研究協力者
小田切孝人	国立感染症研究所 インフルエンザウイルス室長	鈴木康夫	静岡県立大学薬学部教授
鈴木宏	新潟大学医学部公衆衛生学講座教授	永田恭介	筑波大学大学院医学系教授
		豊田哲也	久留米大学医学部教授

A. 研究目的

A型インフルエンザでは、数10年に一度の割合で新(亜)型ウイルスがヒトの世界に出現して世界的な大流行を起こす。既にA/H3香港型の出現から35年、A/H1ソ連型の出現から26年が経過し、最近では流行ウイルスの抗原変異の程度や流行規模が小さくなっている等の様々な状況証拠から、近く新型インフルエンザの出現が想定されている。事実、1997年には香港においてトリ強毒H5N1型インフルエンザの流行により、感染患者の3分の1が死亡する事例が起こり、翌年にもH9N2型による感染発症患者が確認された。その後、毎年1~3回、主に香港において強毒トリインフルエンザの流行がニワトリの間で起こっており、その度にニワトリを大量処分して、ヒトへの伝播を防止してきた。更に、平成15年2月にも、香港において別のトリ強毒H5N1型ウイルスによる感染死亡事例が確認されている。このように、ニアミスとも言える事例が頻繁に起こっており、新型インフルエンザ出現の可能性はますます高まっている。

近年における人口増加や人口集中、交通の発達・流通の激増など地球全体の生活環境の大きな変化によって、新型インフルエンザが出現した際には、短期間に地球全体へ拡がって、同時期に集中した大流行が起こり、未曾有の健康被害と社会的混乱・社会機能の麻痺が生じることが危惧されている。

全学童・生徒を対象としたインフルエンザワクチン集団接種政策が、様々な誤解や批判に基づいて、平成6年に廃止された後、我が国のインフルエンザ政策は殆ど崩壊状態に陥った。しかし、高齢者社会に向かう我が国におけるインフルエンザ健康被害対策の確立と、新型インフルエンザに対する準備対策の必要性が指摘されてきた。そこで、旧厚生省では、新型インフルエンザ対策のために、平成9年に新型インフルエンザ対策検討会を組織して対策の基本方針を定めた。さらに、感染症新法の施行に応じて、インフルエンザを重要な感染症としてインフルエンザ特定感染症基本指針を定め、その後、引き続いて厚生労働省ではその対策を進めている。一方、諸外国でも新型インフルエンザによる大流行対策を整備しつつあり、WHOでも地球レベルでの新型インフルエンザ対策の確立に本格的に取り組み始めた。

本研究では、これらの経緯を踏まえ、更に香港におけるトリH5N1型およびH9N2型インフルエンザの流行、WHOの新型インフルエンザ対策要綱や大流行間期におけるワクチン接種勧告、抗インフルエンザ薬や迅速診断キットの実用化などの状況の変

化を考慮して、新型インフルエンザ出現の際に、1)健康被害を最小限にとどめ、2)社会機能の麻痺・崩壊を防止するために、事前準備と行動計画の確立を目的とした基礎研究と政策策定の議論に必要な調査研究を進めた。具体的には、1)わが国の新型インフルエンザ対策基本方針の見直し、2)新型ウイルス出現予想方法・早期検知方法の確立、3)新型インフルエンザ大流行の規模、健康被害、社会的影響の予測とシナリオの作成および事前準備計画の策定、4)ワクチン緊急開発・増産・接種体制や抗インフルエンザ薬の備蓄、供給体制の整備など、新型インフルエンザ出現時に各シナリオ状況下での被害を最小限に留めるための行動計画の策定、5)事前準備計画および行動計画を実施するための諸条件の検討、6)国際協力体制の検討等、新型インフルエンザ対策のための議論に必要な科学的根拠を与える調査研究及び基礎研究を行い、総合的インフルエンザ危機管理体制の確立に資することを目的として、研究を進めた。

B. 研究方法

本研究は3年計画であるが、最終年度の本年は、昨年度に引き続き、研究目的項目の検討・議論に必要な資料を収集・作成することを共通課題として、各分担研究者においてその準備のための調査を進めた。特に、平成9年の香港におけるトリH5N1型インフルエンザ出現の際の対応についての評価、反省に基づく多くの教訓から、現在及び今後の問題点を列挙するとともに、現在までの新型インフルエンザ対策の見直し作業を進めた。特に、新型インフルエンザワクチンの緊急開発と緊急増産に関しては、最近5年間に遺伝子操作技術が飛躍的に開発・改良されたため、有効なワクチンの開発技術に関しては大きな進歩があった。しかし、その反面で、知的所有権や特許問題、安全性の確保、ワクチン非製造国への新型ワクチン供与の保障などの問題が生じており、これらの問題についても検討を加えた。また、臨床現場やサーベイランス現場における迅速診断キットの普及によるウイルス分離効率の向上と、アマンタジンやノイラミニダーゼ阻害剤の実用化・普及により、抗ウイルス剤の備蓄・緊急供給体制の確立も新たな問題点として指摘されており、これらの問題点の把握と解決に向けた取り組みも行った。特に最近1~2年の間に急速な展開を見せているインフルエンザウイルス遺伝子操作技術と抗インフルエンザ剤の普及に鑑み、新型インフルエンザ大流行の際の緊急ワクチン政策と抗ウイルス剤の備蓄に関する基

基礎データの検討を重点的に行った。

一方、各項目に対する準備計画・対応計画の実現を図るために、新型インフルエンザ出現機構の解明、予測・早期検出方法の開発、ワクチン緊急開発技術の確立、安全性と品質を確保した上でのワクチン緊急増産体制の確立、抗インフルエンザ薬の意義と限界およびその使用ガイドラインの検討、新規の新型インフルエンザ治療・予防法の開発等に関してそれぞれの分担項目についての基礎研究を進めた。

さらに、WHOを始め諸外国における新型インフルエンザ対策の計画、進捗状況、問題点を把握し、我が国の新型インフルエンザ対策の再検討に活用するとともに、インフルエンザ問題に対する国際協力を推進する方策を検討した。

また、緊急に対応が必要であり、現在その実施が可能と考えられる準備計画・対応計画については、その具体的な実施方法を順次検討した。

さらに、平成13年11月の予防接種法改正に対応するインフルエンザワクチン接種要領やガイドライン等の検討、予防接種法一部改正に関する国会（衆議院）における質疑・修正議論に対応した政策の科学的裏付けの検討、平成14年5月のWHO世界インフルエンザ計画の策定、同年10月の新型インフルエンザ大流行の際のワクチンと抗ウイルス剤の使用ガイドラインの策定、中国をはじめとする諸外国へのインフルエンザ対策技術支援に関する諸問題を検討した。

C. 研究結果

1) わが国の新型インフルエンザ対策基本方針の再検討

a. 基本方針の再検討

平成9年の厚生省新型インフルエンザ対策検討会の報告書は、新型インフルエンザに対する事前準備と行動計画の骨子を示している。また、新型インフルエンザ対策は、流行間期の通常のインフルエンザ対策の延長線上にあり、毎年のインフルエンザ対策の確立が新型インフルエンザ対策のための必須条件であるとの認識を示し、毎年のインフルエンザ対策を緊急に確立することを求めている。

その後WHOにおいても新型インフルエンザ対策要綱が提出され、地球レベルでの新型インフルエンザ対策が進められている。更に平成12年6月に東京で開催されたWHOインフルエンザ会議において、流行間期のインフルエンザの健康被害の総計は、数十年に1回おこる大流行の被害に匹敵するとの算定結果から、ワクチン接種政策の導入・推進を含めた流

行間期のインフルエンザ対策の充実を提起し、WHOによる大流行間期におけるワクチン接種政策に関する勧告に採用された。また平成14年5月にWHOは世界インフルエンザ計画を策定し、サーベイランスの拡充、健康被害の実態把握、ワクチン政策の推進と並んで、新型インフルエンザ対策の確立が重要課題として採択された。更に同年10月にはこの計画に沿って、WHO「大流行時におけるワクチンおよび抗ウイルス剤の使用に関する勧告」が策定されて通知されたが、これに関しても、ワクチンの緊急開発、効果、安全性、品質管理、需給体制等についての成績が参考にされた。

平成9年に香港においてトリ強毒H5N1型ウイルスにより、患者における致死率が3分の1という感染流行が起こり、続いて翌年にH9N2型ウイルスが直接ヒトに感染して、健康被害をもたらすという予想外の事態が生じた。更に、平成15年にも香港で別のトリ強毒H5N1型による2例の感染発症事例が起こり、1名が死亡している。一方、この間に、香港、米国、メキシコ、イタリア、オランダ等で、毎年のようにトリ強毒インフルエンザ（H5またはH7）の流行が起こっており、その度にニワトリを大量処分して農業経済被害の拡大を防止するとともに、ヒトへの感染伝播を防止する政策が執られている。

そこでまず、この際の教訓と対応についての評価を行った。その結果、以下の問題点が指摘された。

(1) トリのウイルスが直接ヒトに感染したことから、従来からの新型インフルエンザの出現仮説であったブタを介する伝播経路に対する再検討が必要である。

(2) 従来ヒトには感染しないだろうと推測されていたトリ強毒ウイルスがヒトに感染し、従来のインフルエンザと言う呼吸器に限局した疾患概念を超える高い致死率を持つ多臓器不全が起こったことから、これまでのインフルエンザに対する考え方を大幅に修正する必要がある。

(3) トリインフルエンザに対する適切な対応は、ヒトへの伝播を阻止し、大流行への進展をコントロールできる可能性がある。

(4) これらの事例は、たまたまサーベイランスが強化されていた地域で早期に検知されたものであり、世界中の何処でも起こりうるものである。従って、世界レベルで動物インフルエンザに対するサーベイランスを強化し、情報を瞬時に共有する体制を確立する必要がある。

b. 動物インフルエンザに対するサーベイランス体制の再検討

H5N1型の起源については、遺伝子解析の結果、H9N2、H5N1、H6N1型のトリウイルスが、カモ、ウズラなどのトリを宿主して、20年以上前から東アジアを中心に拡がっており、これらのウイルス遺伝子が複雑に交雑した再集合体として、香港H5N1が出現したことが想定された。さらに、香港で流行したウイルスには、系統を異にする2種類のH5N1が同時に流行していたことが示され、偶然とはいえ、従来の予想を超えるものであった。今後どのようなウイルスが新型として出現する可能性があるかを考えるためには、従来の概念よりも更に広くトリ、ブタにおけるインフルエンザウイルスの生態を解明し、その動向を監視する必要がある。このための基礎研究、野外研究を緊急に進める必要がある。

当研究班でもシベリア。モンゴルおよび北海道などアジア各地におけるトリのインフルエンザの疫学調査を行い、多くのカモから74株のウイルスを分離した。これらについて米国、香港などと協力して遺伝学的・系統学的な解析を行った結果、これらはアメリカやヨーロッパのトリウイルスとは系統を異にするユーラシア系統のウイルスであり、さらに以前ヒトで流行したA/H2アジア型ウイルスとは異なる系統のH2型亜群の分布も明らかになった。

また、動物とヒトとの間の宿主域を決める障壁の実態、動物からヒトへのウイルスの馴化機構等についても、従来の学説では説明し得ない現象が起こっていた。HA蛋白に対するレセプターの特異性のみでは、トリのウイルスがなぜヒトに感染できたのか、またヒトからヒトへの伝播性を獲得する条件に関して十分には説明し得ないことが示された。宿主域を決定するその他の宿主因子についても、現時点では十分な知見が得られておらず、そのためにサーベイランスの結果分離されたウイルスの解析結果についての解釈・評価が不十分である。今後の新型インフルエンザ対策の方向性を決める上で、これらに関する基礎研究も緊急課題である。

以上の検討から、トリインフルエンザウイルスに対するサーベイランスと早期発見のための診断体制の確立、および15亜型すべてに対するワクチンの事前開発・緊急増産体制の確立が必要であることが結論された。そのために、平成10年度からトリ及びブタインフルエンザウイルスの系統保存事業を開始しているが、これらを用いた診断体制の確立とワクチンの開発、更にその安全性と有効性を検証する

ために、前臨床試験およびヒトにおける臨床試験が必要である。既に本年度までに15亜型の全てについては代表的なウイルスの収集を終えて、各ウイルスに対する抗血清を作製してあり、現在これらを用いた診断キットの開発を進めている。一方、現在、新型インフルエンザとしての可能性の高いH2、H5、H9、H6、H7の各亜型について、その性状解析を進め、緊急用のワクチン製造に向けたワクチン製造株の開発を進めている。

一方、これまでインフルエンザに関して必ずしも連絡がスムーズでなかった厚労省と農水省の関係も、定期的な情報交換の機会と、互いの技術支援体制を確立しつつあり、海外からのウイルス株の緊急輸入や国内での動物インフルエンザに関する情報交換に関しても、大きな便宜が図られるようになった。

c. ワクチン政策の再検討

(1) 新型ワクチン政策の問題点

新型ウイルスに対するワクチン政策には様々な問題がある。新型ウイルスに対して全く免疫記憶のない場合には、現行HAワクチンの1～2回接種では十分な免疫を賦与できない可能性が高い。そこで、以前使用された全粒子不活化ワクチンやアジュバントの添加などが必要であろうし、2回以上の接種が要求されよう。このための技術開発・確立と承認が予め必要となる。また、新型ウイルスが発育鶏卵で効率よく増殖出来ない可能性も高いので、ワクチン製造株の緊急開発には、予め全ての亜型ウイルスについて、増殖性等のワクチンとしての製造効率・免疫原性・安全性などを検証して保存しておくことや、組織培養細胞を使用したワクチン製造方法の確立、遺伝子操作技術を駆使した安全・高増殖・高免疫原性株の開発方法の確立・製造販売承認などが必要である。特許などの知的所有権に関する合意も予め必要である。

新型ワクチン製造過程において従業員等が感染を受け、大流行の震源地となつては元も子もない。そのために、十分なバイオセフティーを配慮した製造施設も必要である。緊急量産に対応しうる設備・器材・卵などの原材料の供給を確保し、更に、製造・販売承認手続き、品質確保のための検査体制、出荷・供給体制、接種体制も、状況に応じたバックアップ体制を含めて準備しておく必要がある。更に、副作用や効果、ワクチン政策全般についての評価体制も予め整備しておくべきである。

ワクチン接種での大問題は、製造量の限界と接種優先順位である。現在一部の先進国において毎年2、

3億人分、国内では1.3千万人分のワクチンが作られているが、世界人口は60億を超えており、到底間に合わない。しかも新型ワクチンは数ヶ月かけて少しずつ供給されるので、大流行が起こった際には、状況に応じて誰からワクチンを接種すべきか、また各国にどの様に配分するかを、事前に決定し、合意を得ておかないと、当然取り合いとなってパニックが生じることが危惧される。

(2) ワクチン接種対象と優先順位

新型インフルエンザに対する対策の要は、新型ワクチンの緊急開発と緊急増産および供給・接種体制にある。新型ウイルスが発見されてから、ワクチン製造株の開発までは、後に述べるように、最新の遺伝子操作技術の開発等により、大幅に短縮されることが期待される。しかし、安全性を確保した上で、有効なワクチンの製造が開始され、更に製品の品質管理が必要であるので、最初の製品が供給されるのは早くても4ヶ月過ぎになるものと想定される。しかも、製造能力には限界があるため、初期には少量の製造であり、徐々に製造量は増加するにしても、十分量が確保されるには1年近くかかることが予想される。しかも、新型ウイルスに対してはほとんど全てのヒトが防御免疫を持たない感受性者であるため、全てのヒトが接種の対象者となる。

そこで、この間に、徐々に供給されるワクチンを誰から接種するかという優先順位が大きな問題である。これに関しては、通年の接種対象とは異なり、新型インフルエンザにおけるワクチン接種に関するWHOの勧告では、医療サービスの確保を最重要と考へて、医療・保健担当者を第1優先度とし、次に社会機能の維持に不可欠な職種、それに続いて、いわゆるハイリスク群を含む一般の人を対象とすることにしている。これに関しても、我が国において予め検討しておく必要がある。

(3) 新型ワクチンの製造

新型インフルエンザワクチンの緊急製造について、我が国のワクチン製造者4社について、その製造能力を算定した。現在のところ、通年のワクチン製造量は全社で1300万人分である。新型ワクチンは単価ワクチンであると予想されるため、現在の3価ワクチンに比べて3倍の製造量が期待できる。しかし、ほとんどのヒトが免疫記憶を持たないと想定される新型ウイルスに対しては、ワクチンは2回接種が必要である。従って、約1.5倍の2000万人分程度の製造量となる。現行の設備で最大限に努力した場合でもこの2倍程度である。しかも、これは製造計画の当初から新型ワクチンのみを製造した場

合であり、通常のワクチンを製造している途中で新型ワクチン製造に切り替わった場合には、当然製造量は低下する。その主因は発育鶏卵の供給量の限界にある。

現行インフルエンザワクチンは発育鶏卵で増殖したウイルスを原料として作製されている。緊急製造時における製造量に関しては、発育鶏卵での増殖効率が重要な因子である。一般に分離当初のウイルスは発育鶏卵での増殖性は低いので、現行のワクチン製造株の開発方法では十分なワクチン製造・供給が行われないことも危惧される。そこで、欧米の様に、予め安全性の確認された発育鶏卵高増殖性ウイルス株を作出しておき、これとワクチン候補ウイルスの抗原性を規定するHAおよびNA遺伝子を交換した遺伝子分節再集合操作の導入も積極的に考慮すべきである。

また、発育鶏卵の安定生産・供給の確保に努めるために、鶏卵製造業者との契約内容等の再検討も必要となろう。一方、随時必要量の発育鶏卵の供給を確保するために、人工授精法の開発も行われており、その成果が期待される。

一方、香港で流行したトリ強毒H5N1型ウイルスの様に、大量のニワトリが斃死したり、殺処分せざるを得ない場合には、発育鶏卵の供給は困難となり、ワクチン製造が不可能となる事態が危惧される。そこで、発育鶏卵に依存しない、組織培養細胞を用いた不活化ワクチンの製造方法の開発・実用化を緊急に進める必要がある。組織培養由来の不活化ワクチンは、鶏卵由来のものに比べて抗原性はヒトの間で流行しているウイルス株により近いと考えられており、ワクチンとしての有効性は高いと考えられる。このようなワクチン製剤は既に欧州の数社において実用化されているが、価格の問題等に加えて、ワクチン製造に用いるウイルス株を、GMP適合条件下にどの様にして分離するかといった解決すべき問題点も多い。その解決案の一つとしては、現行のサーベイランスによって選択されたワクチン候補株については、各地方衛生研究所に保存してある臨床検体をGMP適合施設に送付してもらい、ここでGMPレベルで再分離を行い、ワクチン製造に用いるというシステムを提案したい。

新型インフルエンザワクチンの製造の際には、従業員が製造株ウイルスに暴露して感染を受け、更に市中へ伝播する可能性があり、ワクチン製造場所が新型インフルエンザの震源地になる危険性がある。平成15年のH5N1型ワクチン開発に関しては、WHOはワクチン製造はBLS2+として、通常の

ワクチン製造よりも厳しいバイオセーフティー対策を検討している。これに関して、我が国においては既に平成12年度において厚生省が全てのワクチン製造所に対して、BSL2+に対応可能な製造構造設備の整備・改築を指示しており、既に完成している。

現在のインフルエンザワクチンは個別接種となっているために、製品は1mlのバイアルのみである。しかし、新型インフルエンザの際には、大量のワクチンを製造するため、1mlの個別バイアルの製造は非能率的であり、また接種の際にも煩雑である。実際には、多数のヒトに対して集団接種に近い形でワクチン接種を行うことが予想される。そこで、依然集団接種の際に使用されていた10mlバイアルの再導入が必要となる。またその際には、頻回の針刺しによる細菌汚染の可能性を考慮して、従前通りにチメロサルまたはその代替品の添加が必要となる。

更に、現在の世界全体でのインフルエンザワクチン製造量は23000万回分で、地球全人口の4%程度に過ぎず、新型インフルエンザの際には必要量には到底間に合わない。そこで、WHOでは各国のワクチンメーカーの協力のもとに、ワクチン製造量の増加、またそのための通年のワクチン接種の推進を計画しており、我が国に対しても強い要請がある。新型インフルエンザの際には、我が国の需要に対しても対応しきれない状態において、海外からのワクチン供給要請に対して、どの様に対処していくかという重要問題についても、事前に検討しておく必要がある。

(4) 新型ワクチンの開発

1997年に香港で流行したH5N1型ウイルスについては、WHOの要請に応じて国立感染症研究所では世界に先駆けてウイルスの弱毒化に成功した。しかし、トリ由来のウイルスを用いたワクチンの有効性及び安全性に関しては、全く経験が無かったために、その後のワクチン試験製造及びその実用化には多くの検討を要することとなり、実際に接種の必要性が生じた際には対応できないことが明らかになった。そこで、現行の製造方法に則って作製したH5N1型ワクチンについて、前臨床試験および臨床第1相試験を行った。その結果、ヒトに対して安全性には問題が無いものの、現行のHAワクチン（エーテルで部分分解したもの）の2回接種では、HI抗体も中和抗体も十分に誘導できないことが示された。

これは、動物実験においては良好な結果を得られても、ヒトにおいては必ずしも適用出来ないことを

示している。同様の成績は、英国、米国においても得られており、トリインフルエンザすなわち新型インフルエンザに対するワクチン開発が容易ではないことを暗示している。トリのウイルスがなぜヒトに免疫原性を示さないのか、どこをどのように改変すれば免疫原性を持つようになるのかという基本問題の解明が緊急課題である。脂質を含む粒子構造を持つことが、免疫記憶を持たない多くのヒトに対して、ワクチン接種をするさいの条件であり、新型インフルエンザワクチンにおいて必要な要件であることが強く示唆され、今後の新型ワクチン開発の方向性が明らかになった。HAワクチンではなく、全粒子ワクチンを用いれば、有効な免疫を賦与しうる可能性の追求に加えて、免疫賦活剤としてのアジュバントの併用等の検討も必要である。

この結論を受けて、平成13年度には、先にリバースジェネティクス遺伝子操作技術により弱毒化したウイルス株を用いて、全粒子型の不活化ワクチンをGMP基準の下で試験製造した。このワクチン製剤は現行のHAワクチンが実用化される以前に、我が国でも使用されていたワクチンであり、現行の生物学的製剤基準にも合致しており、ヒトにも使用可能である。しかし、今回試験製造した全粒子型不活化H5N1型ワクチンについて、ヒトにおける安全性と有効性を検証するためには、動物を用いた前臨床試験が必要であると判断されたため、それを実施した。その詳細については、医薬安全研究費補助金平成13年度報告書を参照されたい。平成14年度は、この実績に基づいて、ヒトにおける臨床第1相試験を行った。詳細な成績の解析については、現在進行中である。

新型インフルエンザに対するワクチンの緊急開発と緊急増産は依然大きな課題である。緊急開発については、H5N1型ウイルスの弱毒化に成功したことにより、分担研究者である榎並博士の開発したリバース・ジェネティクスを駆使した方法の有用性が示された。しかし、これに用いた技術は第1世代の方法であり、その応用範囲には制約がある。その後、更にこの方法に改良を加えて、同じく河岡博士らは任意のインフルエンザウイルスを作製しうる最新のリバース・ジェネティクス技術の開発に成功した。今後、これらの方法を更に簡易に行えるように改良し、どのような新型ウイルスが出現しても対応できるようにすることが期待される。これは、世界に対する日本の大きな貢献であると評価できる。

一方、平成15年2月に香港で2名の患者からトリ強毒H5N1型ウイルスが分離された。このウイ

ルスは、平成9年のものとは抗原的に大きく異なっており、以前のワクチンは無効であることが予想された。そこで、新たにワクチン製造株の緊急開発が必要であることから、WHOではH5N1型ワクチン製造株開発チームを作り、我が国も主任研究者がメンバーとしてこれに参加し、東大医科研と北大獣医学部の全面的協力の下に国際貢献を果たしている。具体的には、主任研究者および分担研究者の小田切がウイルスHA遺伝子のcDNAについて遺伝子突然変異を導入して弱毒化操作を行い、一方、分担研究者の河岡が最新のリバースジェネティクス技術を駆使した感染性ウイルス回収用のプラズミド1式を作製し、両者の共同によって弱毒化ウイルスを作出した。これについて、共同研究者の木田が動物における弱毒化の検証を進めた。

しかし、平成15年のトリ強毒H5N1型ウイルスに対する国内の新型インフルエンザワクチン緊急開発計画においては、5年前に比較して、新たな問題点が指摘される。

(1) 開発技術面では、河岡らが最近開発した効率のよりリバースジェネティクス技術を駆使することにより、任意の変異ウイルスをほぼ自由に作製することが可能となった。

(2) ヒトに用いるワクチンとしては、抗原性を規定するHAおよびNA遺伝子以外は、ヒト用ワクチンとして欧米で承認されて長期に亘って実績のあるA/PR8株を用いることが、WHOの方針となった。

(3) リバースジェネティクス技術において感染性ウイルスを回収するために用いる細胞は、ワクチン製造用に承認を得ているVero細胞またはMDC K細胞を用いる必要があることが、WHOの指針で示された。

(4) しかし、(2)および(3)に関しては、海外企業により特許が取得されており、研究用としての使用が許容されても、実際にワクチン製造に使用することは許されない。WHOによる調整にも拘わらず、各企業からのそれらの供与が困難となっているため、本計画の推進が滞っているのが現状である。

(5) 更に、ヒト用のワクチン開発には、GMPに適合した研究室でなければ、開発されたワクチン製造株を用いたワクチン製造の実用化は困難であることが明らかとなった。

このような問題点のために、緊急ワクチン開発が滞っている事態は、新型インフルエンザ計画においても大きな問題点であり、今後事前に解決しておく必要がある。

d. 抗インフルエンザ薬の備蓄

(1) 抗インフルエンザ薬の評価

一方、平成11年から抗インフルエンザ薬としてのアマンタジンが、更に翌年にはノイラミニダーゼ阻害剤が2種類実用化されて、発売承認を受けた。これらの薬剤の効果には限界もあり、特効薬というものではなく、また決してワクチンに代わるものではない。しかし、予防的投与については50%以上の効果も報告されており、重症傾向を示す新型ウイルスに対しては有力な対策手段となろう。前述のように、新型インフルエンザウイルス出現の際には、ワクチンの大量製造は緊急には間に合わず、新型ウイルス出現後の5ヶ月間はワクチンの出荷は期待できない。また地球上のすべての人にワクチンを供給出来る見通しはない。そこで、新型インフルエンザ対策として、これらの抗インフルエンザ薬の事前備蓄が有力な手段になりうるものとWHOでも評価している。わが国においても、新型インフルエンザ対策の柱の1つとして、緊急に検討すべき課題であるので、製造・供給量と備蓄の可能性および価格等について各製薬会社と個別に検討を行った。

その結果、備蓄した際の製剤の安定性と備蓄可能期間については製剤毎に差があり、個別に対応する必要があることが示唆された。また、吸入剤と経口剤では、小児や高齢者への投与における負担に違いもある。現時点では製造メーカーの製造能力には大きな限界があり、世界の全人口60億人分の製造と備蓄には到底不足している。国内の備蓄体制あるいはWHOによる世界備蓄体制が正式に政策として決定し、薬剤の定期的買い上げがある程度保証されれば、メーカー側も製造設備の増設等を考慮しうると考えられるが、現状では、大量製造をメーカー側のみに負担させることは困難であり、今後の解決課題である。またその際の費用負担、備蓄設備、緊急時の供給体制、期限切れ製品の処分方法、耐性ウイルスのモニター耐性等の問題についても、メーカーの負担には限界があるので、国レベル・世界レベルで幅広く検討しておく必要がある。

現時点での中間的総括としては、アマンタジンは安価であるが、容易に耐性ウイルスが出現するので、初期の流行地区にはある程度予防効果は期待できであろうが、一旦耐性ウイルスが出現した後は、予防効果はなく、更に重症患者に対する治療にも使用出来なくなる可能性もある。ノイラミニダーゼ阻害剤については、予防投与として長期間使用する際には、経口剤の方が保存安定性や使用における利便

性からも優れていると考えられる。しかし、市販されている製剤をそのまま備蓄することについては問題がある。薬剤形態（カプセル）、包装、価格等を考慮すると、包装体積がかさむために大きな備蓄施設が必要となり、防湿面などの保存性にも限界があり、薬価に準じた費用等から、必ずしも適当では無いと考えられる。

そこで、具体的な備蓄方法について検討したが、現実的な解決方の一つとして、これらの原末を各県単位（可能ならば更に細かい地域単位）で人口に応じて備蓄しておき、新型ウイルス出現時には、必要に応じて小分けして（薬局などに依頼して、一人分ずつ薬包紙に分封するなど）、各自に予防的に服用させることを提案したい。現在の経口剤は水溶性なので、各自が家庭で簡単に服用出来るものと考えられる。しかし、現在の経口剤に対する発売承認の条件下では、原末の販売・使用は認められていないので、これに関する薬事的・法的対応をしておく必要がある。

投与計画に関しては、効果と費用のバランスを考慮する必要があるが、最低限の例として、ウイルス暴露後の10日間にわたり、成人では1日1回75mgの予防服用が考えられる。暴露後の予防投与では、理論的には、ある程度感染が成立するが発症・重症化には至らず、その後に防御免疫を残すことが考えられる。その結果、大流行の第2波、第3派の際には、感染防御免疫が働くことが期待される。しかし、ウイルス暴露の判断が難しいことが難点であり、薬剤の服用を何時開始するか決定に関する問題を解決しておく必要がある。

薬剤の原末を備蓄する際には、製造量にもよるが、薬剤の価格は現在の市販価格の約1/3程度にまで抑えることが期待できる。この計画では、国内の全備蓄量は1億人分で75トンとなり、初年度の薬剤費は概算で672億円が必要である。その後は、後述する更新費用として、毎年68.2億円である。予算、備蓄施設、配布体制等の状況が許せば、流行予想時期に6~8週間の連日服用が望ましいが、費用が大幅にかさむことになり、初年度の費用は、6週間では315トン、6200億円、8週間では420トン、8276億円と試算される。ちなみに、我が国における年間総医療費は約60兆円、その内の薬剤費は6兆円を超えている。

経口剤では長期保存安定性が良いことが想定され、10年以上の備蓄が可能であると推定される。その場合には、初年度には1億人分の備蓄を行う必要があるが、その後は毎年1000万人分を更新するこ

とにすれば、毎年の必要経費が初年度の1/10となる。また、通常のインフルエンザの流行規模が大きくなる年には、この備蓄の一部を転用することも可能であろう。これらに関しては、健康保健等の活用、毎年の使用にリンクしたメーカーを中心とした流通備蓄等も考えられるが、国のインフルエンザ政策の柱の一つとして、国家備蓄とするの望ましい。

ノイラミニダーゼ阻害剤の使用量が増えるにつれて、耐性ウイルスの出現の危惧される。これに対するモニター耐性は、WHOをはじめメーカー独自のシステムで行われているが、耐性ウイルスの検出に関する方法論の確立を含めて、公的な体制の確立が必要である。

一方、我が国だけが世界的にも限られた数量の抗ウイルス剤の大部分を備蓄した際には、新型インフルエンザ発生時に海外諸国からの分与要請があることも想定される。これに対してどの様に対処すべきかといった問題も出てくるであろう。

2) 新型ウイルス出現予想方法・早期検知方法の確立

a. 中国および諸外国におけるサーベイランス

新型ウイルスの出現予想は現時点では不可能である。中国・北京インフルエンザセンター、香港大学、WHO動物インフルエンザ研究センター等との共同研究によって、中国南部を中心とした動物インフルエンザウイルスの流行状況を調査した結果、香港で流行したH5N1型ウイルスの起源は複雑な遺伝子再集合の結果もたらされたものであり、その遺伝子供与ウイルスは、中国及び東アジアのトリの間で広く維持されていることが示されている。さらに、その後トリのH9N2型ウイルスがヒトに感染する事態が生じた。また、平成11年から14年にかけて、香港のトリの間で新たなH5N1型ウイルスの流行が数回にわたってあり、多数のニワトリが斃死したため、香港当局は1997年の教訓に則って、全ての該当するニワトリを殺処分して、感染の拡大と蔓延を防止した。このように、新型インフルエンザ出現の「ニアミス」は予想以上の頻度で起こっていることが明らかにされた。更に、平成15年2月には、香港から福建省へ往復した家族内で新たなトリ強毒H5N1型ウイルス感染が確認された。この感染源や感染の拡がりについては検索中である。

香港・中国南部における今後の新型ウイルスの候補としては、H5N1型、H9N2型、H6N1型などが考えられ、特にこれらに対する動向調査と、診断キットの開発、ワクチン株の準備が必要である。

これらについては、我が国でも必要なキットを開発して、中国側に提供することを進めている。

中国については、2000年から5年計画で、WHO西太平洋地域事務局が中心となり、厚生労働省・国立感染症研究所と米国CDCが資金を出し合って、中国のインフルエンザサーベイランス体制の確立を進めている。感染研とCDCの技術支援によって、現在までに約半数の省においてインフルエンザセンターが活動を開始しており、分離されたウイルス株は年に4回に分けて感染研とCDCに送付され、詳細な抗原解析と遺伝子解析が行われる体制が確立した。これらの結果は、中国側に還元されるとともに、WHOの流行予測とそれに基づくワクチン株の選定に活用されている。今後中国では、インフルエンザワクチンの接種と国内製造を進める計画であり、これらと相俟って、5カ年計画で進行中の中国におけるインフルエンザサーベイランス体制がより充実することが期待される。

一方、インフルエンザは南北両半球の冬季に流行を起こすが、過去の新型インフルエンザの出現と流行には季節性は無かった。また、新型ウイルスの震源地は中国南部と考えられているが、その他の地域における実態は不明であり、中国以外が震源地となる可能性は否定できない。さらに、熱帯地域では1年を通じて継続的に、亜熱帯地域では雨期を中心として年に2回のインフルエンザの流行が示唆されており、年間の患者数と健康被害は、南北各半球のそれに匹敵するとの推定もなされている。そこで、これまで注目を浴びてこなかった熱帯・亜熱帯地域におけるインフルエンザの実態解明と対策の確立が、新型インフルエンザに対するサーベイランス上からも重要である。

平成13年9月に東京においてWHO・WPROと国立感染症研究所が主催して、東アジア地区のインフルエンザサーベイランスに関するワークショップを開催した。その席でも、途上国においてはインフルエンザの実態は把握されておらず、マラリア等と誤診されている症例も多く、インフルエンザによる健康被害がほとんど認識されていない実態が明らかにされた。今後新型インフルエンザに対する国際協力体制を構築する際にも、まず実態の把握とその正確な評価が重要課題である。

b. 我が国における新型ウイルス早期検知体制の検討

香港以外でも、同様に動物由来のウイルスがヒトの世界に侵入する可能性は当然存在する。我が国に

おいても、カモなどの渡り鳥によって多くのインフルエンザが持ち込まれているが、これらに対するサーベイランス体制の問題は、厚生労働省と農水省との隙間にある。本年度には両省の担当責任者および研究者による情報交換の機会が何回か持たれたが、農水省側としては、人獣共通感染症としてのインフルエンザの重要性は認識しつつも、あるまでも産業動物であるニワトリとブタに重点があつて、ヒトの疾患の対策のためにはなかなか腰が重く、これまで大きな進展はなかった。しかし、BSE問題を契機に、厚生労働省の関係部局の努力により、農水省への調査依頼・情報提供依頼が出来る体制となった。今後、粘り強く共通の認識と解決を目指す必要がある。香港で分離されたトリウイルスの輸入手続きに関しては、両者間の連絡が密になって迅速な対応が可能となった。これは、新型インフルエンザ対策にとって重要な一歩と評価できる。

一方、ヒトの世界への新型ウイルス侵入についての早期発見、早期検知方法に関しては、ヒトにおけるサーベイランスをきめ細かく進めることに尽きるが、感染症新法によるインフルエンザサーベイランス事業により毎年1万株近くのウイルスが分離され、その抗原解析が迅速になされている現在の体制は、世界的にも高い水準にあると判断される。

地方衛生研究所から感染症研究所へのウイルス分離報告は、従来は週に1回のファックスによる報告であった。これは、大量の報告を検索するのにも能率が悪く、さらに必要なウイルスの分与が迅速に出来ないために、新型ウイルス出現の際には、後手に回る危険性が指摘された。そこで、現行のWISH・Netを利用したコンピューター・ソフトを開発した。これによって、瞬時に新型ウイルスの可能性を持つ分離株を検出し、その送付依頼と詳細な解析が迅速に行える体制が整った。現在この試用を済ませ、実用化に供されている。

c. 地球インフルエンザ検査センター構想

一方、新型インフルエンザの早期検知には、世界各地におけるウイルスサーベイランス体制の確立と、その情報の共有体制が必要である。WHOでも世界120カ国に約200カ所の国内インフルエンザセンターを設け、世界4カ所（アトランタ、ロンドン、メルボルン、東京）のインフルエンザ協力センターがそれを統括している。しかし、途上国を中心として、このようなサーベイランス体制は十分には機能しておらず、新型インフルエンザの早期検知体制の確立は未だ進んでいない。また、世界各地で同じよ

うな検査を平行して行うのは効率が悪く、また費用や人材が不足することから、その確立は困難が予想される。

そこで、米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校では、ビル・ゲイツ財団の莫大な資金援助の下に、同大学内に世界インフルエンザ検査室を設置し、ウイルス分離、抗原解析、遺伝子解析等を24時間以内で行える自動解析装置を5年以内に開発する計画を立てた。WHOに対しては、現在のWHOインフルエンザサーベイランス・ネットワークをこれに協力するように提案があった。それによると、この検査施設に世界中の全てのウイルス分離用の検体を航空便で輸送し、2日以内に解析を終えてそのデータを米国ロス・アラモス研究所に保存するというものである。これが実現すれば、確かにウイルス分離の効率は上がり、途上国における設備・人材・運営に関わる負担は軽減し、新型インフルエンザの早期検知には役立つであろう。しかし、様々な問題点があり、現時点ではこの構想を実現するのは現実的ではないと考えられる。その理由として、(1)サーベイランスの原点である定点観測機関の地理的分布、質的な均一性が解決されていない、(2)患者からの検体採取方法や輸送方法にも未だ統一性が無い、(3)呼吸器からの検体採取はインフルエンザのみを対象としておらず、他の病原体の診断も必要であること、(4)WHOが進めてきた各インフルエンザセンターの技術向上と各国のインフルエンザ対策の拡充に対して水を差すことになる、(5)1カ所のみでの解析結果では誤りがある可能性、(6)インフルエンザ情報が米国1カ所のみで集中することの危険性および科学的進歩に対するブレーキとなる可能性などが指摘される。

以上から、現在の地球インフルエンザ検査センター構想については、自動解析装置の開発を進めるとともに、これを世界数カ所(現在のWHOインフルエンザ協力センター程度)に配備し、現在の世界インフルエンザサーベイランス・ネットワークをより国家的に運用することが現実的であろう。

3) 事前準備計画の策定と実施

a. トリインフルエンザウイルス系統保存事業

平成10年度から始まったトリ及びブタインフルエンザウイルスの系統保存事業では、北海道大学喜田教授の全面的な協力の下に現在までに分離されている15亜型すべての代表的ウイルス株の収集を終わっている。更に、それ以外のウイルスの分離・検出を目的として、地方衛生研究所の協力の下に、野

生のカモ及びブタからインフルエンザウイルスの分離を進めた。

さらに収集したウイルス株の抗原性状、遺伝子解析を進めるとともに、発育鶏卵での増殖性などワクチン製造株としての適格性を検討し、幾株かの候補ウイルスを見出した。しかし上記の通り、H5N1型HAワクチンは、ヒトに対して十分な抗体を誘導できないことが示されたので、これらのトリウイルスをそのままワクチン製造に使用することは不適當である可能性がある。従って、今後は、ヒトに免疫原性を持たせるための改変を、リバーシ・ジェネティクス技術を駆使して検討する必要あり、この作業を進めている。また、ワクチン製造株の事前開発および緊急開発方法については、河岡らによってリバーシ・ジェネティクスを用いた任意のウイルス製造方法が確立されたので、これを応用した準備が感染研を中心に進捗している。

一方、これらのトリウイルスの不活化抗原と抗血清を製造した。これを基にして15亜型の同定キットを作製した。2年前から導入されたA型インフルエンザウイルス迅速診断キットと併用することにより、新型ウイルスが分離された際の迅速診断体制が整いつつある。

b. ワクチン緊急増産体制

ワクチンの緊急増産については、現行不活化ワクチンは発育鶏卵を用いているので、発育鶏卵の供給体制が鍵となる。今後、高齢者に対するワクチン接種が広く普及すれば、毎年2000万人分以上のワクチンを製造することになる。新型インフルエンザには単味ワクチンを使用することになるが、2回の接種が必要となるので、単純計算で現行の1.5倍である3000万人分位の製造量が確保できよう。これは国民の25%に相当するが、さらに海外からのワクチン供与の依頼が予想されるので、更に増産を図る必要がある。新型インフルエンザの際に国民全員にワクチン接種を行うためには、1億2000万人分のワクチンが必要であり、そのためには現在の4倍以上の製造が必要とされる。現在の設備では、1週間で1~200万人分程度のワクチンしか製造できず、必要量を満たすには数ヶ月掛かることになる。

この間に、ワクチン接種の優先順位を予め設定しておく必要がある。全員が免疫を持たない事態では、国民全員がワクチン接種の対象者となるが、特に健康被害が予想される群、または社会機能の維持に不可欠な職種等をどのように設定するかは、大きな問

題であり、広く国民の意見を聞いて同意を得ておく必要がある

緊急時のワクチン大量製造を確保するためには、製造設備の拡充に加えて、毎年それらの設備を稼働させる必要がある。新型ウイルスを用いてワクチンを製造する際には、従業員が感染を受ける危険性、また感染した従業員から社会へ感染が拡大する危険性、さらに製造所から外部へウイルスが漏出する危険性などのバイオハザードの面からの検討も必要である。これらを考慮して、厚生省では、国内のワクチンメーカーの製造施設を物理的封じ込め可能な構造に改善するように勧告し、その工事を進め、本年度に終了した。その結果、5カ所においてその設備が完成し、本年度全般にはGMPの査察が行われて、全てほぼ満足の行く結果が報告された。製剤の品質管理上のGMPに準拠しながら、環境への汚染を防ぐという二律背反の条件ではあるが、順調に進行していると評価できる。

ワクチンの緊急増産体制を維持するためには、例年における国内のワクチン接種率を更に向上させるとともに、ワクチンの海外への供与、輸出も積極的に考慮すべきである。この政策には、カナダ政府が検討している方式が参考になろう。すなわち、全国人口の110%のワクチンを毎年国内で製造し、ワクチン接種率を100%まで高める。一方、余剰分はワクチンを製造していない国に輸出するというものである。例年のインフルエンザに関しては、ワクチンの輸入も許容されようが、新型インフルエンザの際にはワクチンの緊急輸入は事実上不可能であるので、ワクチンの自給体制の確保は健康政策における安全保障上からも不可欠であると考えられる。

発育鶏卵の供給には限界があるので、組織培養細胞を用いたワクチンの開発は緊急課題である。これに関しては、国内外の研究者、ワクチンメーカーが既に候補となるものの開発に成功しており、今後は安全性、有効性の検証とともに、大量生産と安定供給体制の検討が必要である。

c. 抗インフルエンザ薬

(1) 抗ウイルス剤の備蓄

抗ウイルス剤の備蓄に関しては、上記の提案を参照されたい。

ワクチンの緊急開発・増産には3～5ヶ月はかかるので、流行の第1撃には間に合わないことが予想される。そこで、抗ウイルス剤の大量備蓄が必要となろう。これらの薬剤は、調べられた全てのA型インフルエンザウイルスには効果があり、新型ウイル

スにも有効であろう。長期投与により耐性ウイルスの出現が予想されるので、そのモニター体制の整備も必要である。予防的投与やウイルス暴露後の予防投与の効果は感染・発症阻止には十分ではないが、重症化を防ぎ、健康被害を減少される効果が期待される。この場合には、予め主に予防投与に関する使用方針を決定し、それに応じた備蓄必要量、備蓄場所、備蓄方法と期限、廃棄方法、費用負担などを検討し、その実施が必要である。更に、大流行のどの時期に、誰が何処にどの様に備蓄薬を分配・供給するのかといった行動計画と、投与対象・投与量・投与期間等に関するガイドラインを決定し周知させておく必要がある。

現時点においては、我が国のみを考えれば、抗ウイルス剤の備蓄・供給体制の整備は不可能ではないが、使用方法、費用負担、薬事法との関係など、解決すべき問題は多い。

我が国でも3年前からアマンタジンやノイラミニダーゼ阻害剤の販売が認可され、健康保険の適応にもなっている。WHOの新型インフルエンザ対策として、これらの抗インフルエンザ薬の備蓄が有力な手段になりうることを示唆された。わが国においても、新型インフルエンザ対策の柱の1つとして検討すべきであるが、その費用負担、備蓄設備、緊急時の供給体制等の問題を解決する必要がある。

更に、これらの抗インフルエンザ薬に使用に関しては、薬剤耐性ウイルスの出現が問題となっている。もしも新型ウイルスが耐性を獲得していた場合には、現在の新型インフルエンザ対策は大きく躓くことになる。特にアマンタジンについては、数日の連用により50%にも及ぶ耐性ウイルスが出現し、さらに耐性ウイルスが感染伝播している実状が明らかにされた。さらに、A/H3N2香港型にアマンタジン耐性ウイルスの出現頻度が高いことが示され、またA/H3N2香港型とA/H1N1ソ連型では、M2タンパクのアミノ酸置換部位が異なっていることが明らかにされた。我が国における発売承認以来、年間120万人に投与されていることが推定されたが、使用量の増加は今後耐性ウイルスが選択されて優位となり、新型出現時にはアマンタジンの効果が期待できなくなる事態が危惧される。今後ノイラミニダーゼ阻害剤の普及によりアマンタジンの使用量は減少することが予想されるが、アマンタジンの濫用を規制する必要がある。

一方、ノイラミニダーゼ阻害剤についても、2年前からWHOを中心とした国際的な耐性ウイルスのモニター体制が整備されつつある。初年度には耐性ウ

ウイルスのスクリーニング法として様々な方法を比較検討した結果、合成基質を用いた化学蛍光発光法による酵素反応の定量法を用いることが決定された。本年度は、ノイラミニダーゼ阻害剤使用前のバックグラウンドの程度を知る目的で、サーベイランス事業による収集したウイルス株500株について、ノイラミニダーゼ活性および阻害剤の効果を定量し、またNAおよびHA遺伝子の塩基配列も併せて検討した。その結果、現在の流行株の中には耐性のNAを持つウイルスは検出されなかったが、最近のH1およびH3型ウイルスのHAについては、細胞表面のシアル酸レセプターとの結合性が低下しているものも多く、機能的には薬剤に低感受性のウイルスである可能性がある。今後もしこのような低感受性ウイルスや耐性ウイルスが出現した際には、薬剤の使用制限などを含めて、どのような対応を執るのかを予め検討しておく必要がある。

4) 新型ウイルスが出現、侵入、流行した場合、また大流行が起こった場合の行動計画の策定

1999年のWHO新型インフルエンザ対策要綱では、新型インフルエンザウイルスがヒトから分離された場合、ヒトからヒトへの伝播が確認された場合、流行が起こった場合などに分けて、WHOが執るべき行動、各国が執るべき対応などの指針を示している。さらに、この指針に沿って、各国でそれぞれの場合に応じた行動計画を予め建てるように勧告している。わが国の新型インフルエンザ対策検討会報告者では、指針に相当する要領は示されているが、未だ具体的な行動計画案は出来ていない。

今後、厚生労働省に新型インフルエンザ対策検討会を再編成して、具体的な行動計画案の草稿を作成して検討し、国が新型インフルエンザ計画を策定する必要がある。本研究では、具体的な行動計画の個別項目を列挙して検討したが、ここの項目については予算、担当部局、命令系統、責任体制などの問題を解決しなくてはならず、全体として纏めるまでには至っていない。来その際には、内閣府の危機管理システムとも情報交換を行う必要が指摘された。

5) 新型インフルエンザ危機管理体制の確立

a. 新型インフルエンザによる健康被害

近年の人口増加や交通発達の結果、20世紀初頭に比較して、地球全体の人口と人口密度は3倍以上に増え、人の移動はスピード・距離・量ともに数百倍に増加した。飛沫感染・空気感染というインフルエンザの伝播様式を考えると、伝播効率は格段に高

くなっている。1918年のスペイン「かぜ」が地球全体に広がるのに7～11ヶ月を要したが、現在では4～7日で世界中に伝播されると推定されている。今スペイン「かぜ」程度の新型インフルエンザが出現した場合には、地球全体で、短期間に集中した大流行が起こり、2～4ヶ月の間に、全人口の50%（30億人）が感染を受け、25～40%（15～24億人）が罹患し、1%（6千万人）以上が死亡すると推定される。更に、1997年に香港で流行したトリ強毒型H5N1型ウイルスは、多臓器不全による致死率が30%を越えるもので、疾患としてははやインフルエンザではない。このような強毒ウイルスによる大流行が起こった場合には、地球人口の10%（6億人）以上が死亡するとの推定もある。

80年前に比較すれば、格段に進歩・発達した医療により健康被害は大きく抑制されることが期待できよう。しかし、上に述べた様な理由に加えて、人口の都市集中化、スラム化、難民の増加、高齢者やエイズ患者などのハイリスク群の増加などの生活環境の変化によって、健康被害の程度は質・量ともにかえって増悪するとの悲観的な意見も多い。更に、近年の経済発展とは裏腹に、社会構造の中央集中管理体制と分業化、自給自足体制・自立的地域の崩壊が進んでいる。このような状況下で、一旦新型インフルエンザによる大流行が起こり、無差別に多数の罹患者が出ると、エネルギー・運輸・食糧など基幹産業や中央管理体制の停滞・破綻が生じ、その結果はあらゆる領域に波及して、健康被害の増加に拍車をかけて悪循環をもたらし、更にその結果、社会活動全体が崩壊する危険性が危惧されている。

b. 医療サービスの確保

新型インフルエンザ大流行による健康被害は、新型ウイルスの病原性や伝播性などの違いに大きく依存しているが、対策・対応を考える際には、まず最悪のシナリオを想定して検討する必要がある。

今後の新型インフルエンザによる大流行の際には、上に述べたように、これまで経験したことのない状況で、短期間に集中して多数の患者が出現することが予想される。一方、医療従事者自身や救急車などの患者搬送スタッフも同程度に罹患するであろうし、交通機関の麻痺などによる欠勤等も予想される。その結果、重症患者の急増に対応した適切な緊急医療サービスの提供・維持は不可能となり、医療従事者の不足のみならず、ベッドや人工呼吸器、医薬品など医療器材の不足による医療体制の大幅な低下・麻

痺が起こる。また、物流機構の停滞により、これらの器材・医薬品等の供給・補給も不可能となることも危惧される。更に、これらの状況は、インフルエンザ以外の疾患患者に対する通常の医療サービスの大幅な低下を招き、健康被害は更に拡大することになる。特に、抗ウイルス薬やワクチンの供給が不十分な場合には社会的パニックが生じるであろう。

c. 新型インフルエンザ大流行による社会機能への影響

甚大な健康被害に加えて、大流行では、様々な職種に従事する多数の人が同時に罹患すること起因するあらゆる社会活動への影響が生じる。スペイン「かぜ」の際には、通常のインフルエンザで見られる乳幼児と高齢者に加えて、20～30代の健康な若年成人層に多数の重症者・死亡者が出た。この傾向は1997年の香港におけるH5N1型でも認められている。これらの勤労者層、特に、日常生活や社会活動の維持に不可欠な分野が影響を受けると大きな問題となる。交通、通信、輸送、行政、基幹産業などの社会・経済活動に直接関わる職員の多数が同時に罹患すれば、その影響は計り知れない。たとえば、交通機関の活動低下・停止による通勤者の欠勤は、従業者自身の罹患と並んで、膨大な分野における労働力の大幅な低下をもたらす。運輸・物流機構の停滞・麻痺は、食糧供給不足に直結してたちまち食糧危機を招くであろうし、産油国における原油の生産・輸送の低下や関連産業での生産活動低下は、石油・電力などのエネルギー危機を起こすことが危惧される。このような基幹産業の活動低下・麻痺は、それに連動した生活関連産業の操業停止、ゴミ・廃棄物・下水処理などの環境維持サービスの停止、更には、間接的に全ての経済活動・社会活動の麻痺をもたらす。一方、警察・消防などの治安維持活動の破綻、軍隊などの国防・国家安全保障体制の破綻なども生じる可能性もあり、社会秩序の維持にとっては大きな問題となる。また、通信・報道体制が滞ると、正確な情報が伝わらず、流言等が社会的パニックを助長するであろう。このように、高度集中化・分業化した現代社会においては、インフルエンザパンデミックは直接・間接的に社会活動や経済活動への危機的な影響が出るのが危惧される。

しかし、地震や台風、爆発事故、火事などの局地的・一時的な自然災害や大事故とは異なって、インフルエンザ大流行は地球レベルで同時に起こるものである。従って、国外はもとより、国内においても他の地域からの支援やバックアップはほとんど期待

できない。

更に、新型インフルエンザでは、行政責任者なども無差別に罹患するので、通常の危機管理体制における中央集中型の指揮系統についても大きな破綻が生じる可能性が高い。

d. 危機管理問題としての新型インフルエンザ対策

新型インフルエンザ対策の目的は、パンデミック出現時における健康被害を最小限にとどめるとともに、社会・経済機能の破綻を防止して社会活動を維持するという危機管理にある。そのためには、まずインフルエンザパンデミック問題を危機管理の問題として捉え、その対策を優先課題として認識することが出発点となる。国家の危機管理問題としてパンデミック対策会議を組織し、健康保健部門のみならず、幅広い分野の責任者とそのバックアップ機構を決める必要がある。

次に、最悪のシナリオを想定して、(1)普段からの事前準備計画を立て、それを実行して準備体制を確立しておくこと、(2)実際にパンデミックが起こった(または起こる可能性が生じた)際の行動計画を、パンデミックの発生段階に応じて、予め十分に確立しておく必要がある。

現時点では、新型インフルエンザの性状や出現時期を正確に予知することは困難であり、新型ウイルスの出現そのものを阻止することは不可能である。しかし、適切な対応によっては、出現した新型ウイルスが大流行へ進展することを阻止できる可能性はある。また、大流行における健康被害を最小限にとどめることが期待できる様々な手段が開発されて実用化されている。一方、社会危機管理に対する対策は様々なレベルで検討されつつある。従って、起こりうるシナリオを詳細に検討し、先に述べたような様々な事態や影響をなるべく正確に予想する作業が必要となる。その上で、それに応じた十分な準備と実行可能で効果的な対応計画をきめ細かに決定しておくことに尽きる。

事前準備としては、(1)新型ウイルス出現を速やかに検知し、そのウイルスの性状解明と流行状況を把握する高感度で正確な国際的監視(サーベイランス)体制の確立、(2)サーベイランス情報に基づいた流行規模・健康被害の予測体制と情報伝達・情報交換体制の確立、(3)これらの情報に基づいた新型ワクチンの緊急開発・増産・品質検査・供給・接種体制の確立が中心となる。更にワクチンを補うものとして、(4)アマンタジンやノイラミニダーゼ阻害剤等の抗ウイルス薬の備蓄・準備が必要とな

る。

一方、大流行が起こった際の対応に関する行動計画を、大流行の進展時期に沿って予め策定し、緊急事態が生じたら直ちに実施出来るように、十分な準備をしておく必要がある。集中的に起こる甚大な患者発生と健康被害に対する医療サービスの提供・確保については、医療従事者の確保とバックアップ体制、ベッド、人口呼吸器や診療施設の確保、患者搬送体制や医薬品・酸素などの供給体制の維持・確保など、緊急対応の課題は山積している。医療体制に対する合理化が進む中で、インフルエンザ大流行における健康危機対応については、医療経済の面からも解決の糸口はなかなか見えてこないのが現状であり、国家としての優先度の認識と行政対応に対する意思決定が必要である。

多くの人が短期間に集中して罹患することによる社会活動・社会機能の停止・破綻を回避して、社会機能を維持するためには、予め幅広い対応計画を準備しておく必要がある。まず健康危機管理の観点からの様々な対策が必要であり、更に大流行による社会的混乱を想定して、中央政府による統一的指揮・対応が困難となる事態も踏まえ、十分な危機対応を図る必要がある。詳細な解説は本稿の範囲を超えるが、協調すべき点は、新型インフルエンザに対するサーベイランスとワクチン接種政策、抗ウイルス剤政策、医療サービスの確保などの健康危機管理問題は、毎年のインフルエンザ対策の確立とその有効な実績に基づいて考えなければならない点である。従って、大流行間期である通年のインフルエンザ対策の問題解決に帰結される。

6) 国際協力体制の再検討

a. 新型インフルエンザ対策における国際協力の重要性

新型インフルエンザによる大流行は全世界を席卷する規模で起こるので、その対策には国際協力が不可欠である。近年における人口増加、交通の発達など地球全体の生活環境の大きな変化によって、短期間に集中して大流行が拡がり、未曾有の健康被害と社会的混乱が生じることが危惧されている。特に、1918年のスペインインフルエンザの大流行に際しては世界中で2~4千万人の死亡が推定されているが、当時に比べて現在の地球上の人口は3倍以上に増加しており、人口密度も3倍以上になっているので、死亡者数は6千万人に上るものと推定される。

また交通の発達と人の移動も飛躍的で、スペインインフルエンザでは流行が約6ヶ月かかって地球を

一周したのに対して、現在では4日間で世界中に拡がるのが想定される。そのために、健康被害も短期間に集中的に起こるので、未曾有の社会的混乱が生じるものと危惧される。

このような健康危機、社会危機に対応するためには、健康危機管理の面からのみの対応では不可能であり、国家レベル、地球レベルでの危機管理が必要である。

一方、過去の例や、動物ウイルスの動向などから、中国南部が新型インフルエンザ出現のエピ・センターと目されている。従来から中国におけるインフルエンザの動向は一部しか明らかにされておらず、その実態の多くは不明であった。平成9年の香港におけるH5N1型、11年のH9N2型に関しても、中国本土における情報は不透明であった。更に各国が独自に様々な経路で情報の提供を依頼すると言う事態も重なって、正確な情報が流れずに、不要な混乱をもたらしたことは否めない。平成10年8月に中国南部でH9N2型ウイルスがブタとヒトから分離されたとの非公式報告があった。これについてもその後の情報が途切れていたが、平成12年5月に中国の国内インフルエンザセンターと5カ所の省公衆衛生研究所インフルエンザセンターを査察した結果、ヒトにおけるH9N2インフルエンザの流行があったことを確認した。しかしヒトからの分離ウイルスについては、実験室内の交叉汚染による紛れ込みの可能性も否定できず、実験施設の整備が必要であることが明らかになった。

しかし最近、中国側のインフルエンザに対する認識の変化と、WHOを中心とする地道な努力によって、ようやく中国を対象としたサーベイランス体制が整いつつある。WHOでは今後5年計画で、中国自身でインフルエンザサーベイランスを行えるような国内計画を承認し、資金援助と技術支援を約束した。これに関しては、わが国の大きな貢献も期待されており、国内におけるインフルエンザ対策と平行して、中国をはじめ東アジア諸国との国際協力を促進する必要がある。これまで、多くのチャンネルが錯綜して、かえって円滑な協力関係を阻害する傾向もあり、これらの反省に立って、今後、その具体的な方策を検討する必要がある。

WHOにおける従来のインフルエンザ対策は、主にワクチン製造株の決定を目的としたサーベイランスの充実を目標としており、インフルエンザ対策全体については議論されてこなかった。国際的なサーベイランス体制に参加する以上、自国への還元というメリットが無ければ協力への熱意も起こらず、また資金提供もほとんど無かったことから、ワクチン

を製造していない途上国においては、インフルエンザに対する関心は低かった。

平成13年9月にはWHO西太平洋地域事務局と国立感染症研が主催して、WPRO地域を中心とするインフルエンザサーベイランスに関するシンポジウムを開催した。その結果、熱帯・亜熱帯地域においてもインフルエンザによる健康被害は少なからざるものがあること、しかし途上国においてはインフルエンザへの認識・関心と対策に対する優先度は低いことが明らかになった。特に、新型インフルエンザに対しては、全くといってよいほど準備は出来ていない。現時点で、新型インフルエンザの危険性を述べても実感として認識されないのは致し方のないことであり、今後、途上国を対象とした啓発とインフルエンザ対策の確立が、大きな国際的課題の一つである。これらに関しては、WHOとしての活動には制限もあり、また資金調達的面からも自由度が狭いので、幅広い立場を結集してWHOの活動を支援するために、来年度から東アジアを中心としたインフルエンザ対策支援体制（アライアンス）の設立を検討することとなった。

b. 大流行対策における国際的な動き

インフルエンザ大流行は地球レベルで起こるので、個々の国体位では到底対応できないことから、WHOでは地球全体における対策として、1999年にインフルエンザパンデミック準備計画を作った。大流行を広がりやの程度に応じて5つの時期に区分し、各時期ごとにWHOの役割を規定し、また各国が独自に決定すべき準備項目や行動計画を勧告している。更に今年になって、WHOは、主に先進国を対象としてきた従来の政策を見直して、1) 全世界でのサーベイランスの充実、2) 健康・経済的被害の実態解明、3) ワクチン接種の推進、4) パンデミック計画の確立、という4柱からなる全世界を対象とした新たなインフルエンザ総合対策計画を決定した。特に、パンデミック計画を絵に描いた餅にしないためには、大流行のみを特別に捉えるのではなく、普段からのインフルエンザ対策の確立とその実績に基づいて考えなければならないとの、我が国と同じ基本認識に立っている。具体的には、パンデミック計画の必要性の認識、各国のパンデミック計画の策定と実施、大流行間期におけるワクチンと抗ウイルス剤の使用促進、大流行におけるワクチンと抗ウイルス剤の使用指針と安定供給体制の確立、新型・大流行ウイルスの予測研究と新型ワクチン・抗ウイルス剤その他の対策の開発研究、の5点を重点項目として

いる。今後これらの実施に向けて、実施方法と資金配分の具体的検討を行うことになる。

一方、数年前から日本などの数カ国でパンデミック計画が策定されている。各国の事情や考え方の違いにより、これらの間には統一がとれておらず、地球レベルでの対策を見据えたパンデミック計画にはなっていない。また我が国を含めて、問題点と対策計画の大方針を提示し、具体的な行動計画は現在検討中の国がほとんどである。医療サービスの確保やワクチン・抗ウイルス剤の備蓄・緊急増産体制はともかく、食糧、エネルギー、通信・情報、治安、国防までを含めた社会全体の危機管理における問題点の広がりや大きさを考えると、パンデミック計画は、WHOを含めて各国の健康政策担当部門の手に余る問題であり、地球レベル・国レベルでの幅広い討議と意志決定が必須である。

D. 考察

わが国における新型インフルエンザ対策を再検討した。平成9年の厚生省新型インフルエンザ対策検討会で検討した当時は、わが国のインフルエンザ政策はほとんど崩壊状態にあった。従って、同報告書では、新型インフルエンザ対策は例年の大流行間期の対策の延長上にあり、新型インフルエンザ対策を検討するためには、まず毎年のインフルエンザ対策を確立することが前提であるとの結論を出している。すなわち、新型インフルエンザ対策を検討しようにも、前提となる準備体制がほとんど整備されておらず、準備計画および対応計画は「絵に描いた餅」に留まることが明らかであった。

そこで、その後、この報告に基づいて、毎年のインフルエンザ対策の再構築が図られ、更に感染症新法に基づいたインフルエンザ特定感染症対策指針によって、サーベイランスおよびワクチン政策の充実が進んでいる。さらに本年度は、国会の事情で審議が遅れていた予防接種法の一部改正が行われた。これは我が国のインフルエンザ政策の大転換であり、今後の方針を明確にしたものと言える。高齢者における意思表示、接種費用の負担などの問題点も指摘されるが、国会の付帯決議により5年後の見直しが必要とされており、このためのワクチンの安全性・有効性に関するデータの整備が求められている。特に基礎疾患を持つ60歳以上の準高齢者については、これらに関する成績は世界的にも極めて少なく、今後の課題である。

例年のインフルエンザ対策にも未解決の部分は多

いが、一応の基本方針が定まったといえる。そこで、改めて、新型インフルエンザ対策の実施について検討する時期に来たと言えよう。この間に、WHOでは新型インフルエンザ対策指針を出し、WHOの役割を規定するとともに、新型インフルエンザに対する事前準備と行動計画を各国で整備するように勧告した。一方、香港におけるH5N1型、H9N2型の出現は、従来の概念を超える事態であり、多くの教訓を残している。

これらの新展開を考慮して、平成9年の厚生省新型インフルエンザ対策検討会の報告書を見直すとともに、事前準備と行動計画の作成が急務である。一方、H5N1インフルエンザにおける多くの教訓から、緊急に進めるべき基礎研究の項目も明らかになってきた。さらに、新型インフルエンザは地球レベルでの健康危機管理、社会危機管理の問題でもあるので、その検討には、人文・社会・経済・法律などの幅広い専門家の参加が不可欠である。さらに、新型インフルエンザ対策の有効な実施には国民の納得と合意が必要であり、そのためにも開かれた議論が必要である。

平成9年の新型インフルエンザ対策委員会の報告所に基づいて、例年のインフルエンザ対策の再構築が図られた結果、この5年間に以下の進展があった。

(1) 感染症法、予防接種法、内閣危機管理連絡会議、健康危機管理調整委員会等の、新型インフルエンザ対策に直結する法的整備と行政組織の整備が図られた。(2) 予防接種法の改正を伴うワクチン政策の再構築が図られた。(3) 感染症情報センターの設置と感染症法の改正により、国内サーベイランス体制が改善・充実し、新型インフルエンザ早期検知の可能性が大きくなった。(4) 抗ウイルス剤の導入により、インフルエンザの治療・予防法が大きく進展した。(5) 迅速診断キットの導入・普及により、インフルエンザ診療体制が激変した。(6) インフルエンザウイルス系統保存事業により、新型ウイルスに対する診断方法とワクチン開発に関する緊急対応が可能となった。(7) 遺伝子操作技術が開発・確立され、新型ワクチンの緊急開発が可能となった。

すなわち、ようやく新型インフルエンザ対策の具体的な計画・策定を行うために必須な条件、すなわち有効な「カード」が揃ってきたことになる。

今後はこれらを基に、わが国の新型インフルエンザ対策の確立と継続・維持を進めることが可能になった。新型インフルエンザ対策の目的は、(1) 健康被害を最小限度にとどめる、(2) 社会機能の破綻・

崩壊を防止する、の2点にある。

健康被害に関しては、厚労省関連の政策である程度は対応可能であろうが、社会機能の維持に関しては、政府全体に関わる危機管理の問題であり、高度な政治的判断に基づいた対応準備体制の確立が必要である。

E. 結論

最近のわが国におけるインフルエンザ政策の進展と、香港におけるH5N1型インフルエンザ流行時の教訓に基づいて、新型インフルエンザ対策の再検討を進めた。

この数年間にわが国のインフルエンザ対策は大きな進展があったと評価できる。現時点では、新型インフルエンザ対策検討会報告書の方針を大幅に改定する必要はないが、今後緊急に事前準備と行動計画を具体的に策定する必要がある。また、この計画を実施可能とするための基礎研究が必要である。特に、以前考えられていた範囲を超えて、動物インフルエンザのサーベイランスの必要性、宿主域を超えてヒトの間で流行するための条件の解明、ワクチンの事前準備と安全性・有効性の事前検証、ワクチン緊急増産体制の構築、抗ウイルス剤の備蓄についても、緊急に検討を必要とする。更に、社会機能の維持のために、危機管理体制の確立が必要である。

F. 研究発表16

- 1) Reickert, T., Sugaya, N., Fedson, D., Glezen, W., Simonen, L., Tashiro, M. Experience in Japan of the vaccination of schoolchildren against influenza. *New Engl. J. Med.* 2001
- 2) Kato, A., Ohnishi, Y., Hohase, M., Saito, S., Tashiro, M., Nagai, Y. The smallest Y2 of Sendai virus C proteins is fully capable of both counteracting the anti-viral action of interferons and inhibiting viral RNA synthesis. *J. Virol.* 76: 2001
- 3) Saito, T., Lim, W., Suzuki, Y., Kida, H., Nishimura, S.-I., Tashiro, M. : Characterization of a human H9N2 influenza virus isolated in Hong Kong. *Vaccine* 20: 125-133, 2001
- 4) Layne, S. P., Beigelsdijk, T. J., Taubenberger, J. K., Cox, N. J., Gust, I. D., Hay, A. J., Tashiro, M.,

- Lavanchy, D. : Global laboratory against influenza. Science 293: 1729, 2001
- 5) Yamamoto, A., Nakayama, M., Kurosawa, Y., Sugo, K., Karsawa, H., Ogawa, T., Takasaki, T., Tashiro, M., Kurane, I.
: Development of a particle agglutination assay system for detecting Japanese encephalitis virus-specific human IgM, using hydroxyapatite-coated nylon beads. J. Virol. Methods
- 6) 田代眞人 : インフルエンザ : 新型インフルエンザ 小児科臨床 55(12) 2251-2256 2002

鳥類インフルエンザの疫学調査

研究分担者：喜田 宏（北海道大学大学院獣医学研究科）

共同研究者：岡崎克則、迫田義博（北海道大学大学院獣医学研究科）

研究要旨 新型ウイルスの亜型予測に資するため、鳥インフルエンザの疫学調査を実施した。2002年9月～11月、モンゴル、中国および北海道において渡りガモの糞便1,507検体を採取し、それらからH1N1、H3N3、H3N6、H3N8、H4N6、H4N7、H4N8、H5N3、H7N1、H7N7、H8N4、H11N9、およびH12N5インフルエンザウイルス計117株を分離した。1995～1999年に中国本土のニワトリから分離されたH9N2ウイルスのHA遺伝子を解析したところ、カモのウイルスとは異なる亜群に分類された。HAのレセプター結合に関与するアミノ酸はカモ由来株では一定であったのに対し、中国のニワトリ分離株ではヒト由来ウイルス株と同様なアミノ酸置換が認められた。内部蛋白遺伝子の解析結果から、中国本土のニワトリに流行しているH9N2ウイルスは1997年に香港で分離された強毒H5N1ウイルスへの遺伝子供与体と考えられているH9N2ウイルスの亜群とは異なることが判明した。

A. 研究目的

研究分担者らは新型インフルエンザウイルスの供給源が渡りガモの腸内ウイルスにあること、カモはそのウイルスを新型ウイルスの登場舞台と想定される中国南部までシベリアの営巣湖沼から運ぶことを証明した。さらに、北海道の渡りガモから分離した弱毒H5N4ウイルスを精製不活化し、これをワクチンとして鼻腔内に投与したマウスは致死量の強毒H5N1ウイルス攻撃に耐過することを示した。

1997年、香港でヒトから分離された強毒H5N1ウイルスはニワトリから直接伝播したことが明らかとなった。また、このウイルスの内部蛋白遺伝子は同時期に香港の生鳥市場で分離されたH9N2ウイルスに由来することが示唆されている。

本研究では新型インフルエンザウイルスの亜型予測に資するため、渡りガモの疫学調査ならびに中国本土のニワトリに流行しているH9N2ウイルスの系統進化解析を行った。

B. 研究方法

1) ウイルス分離および同定

2002年9月、モンゴル中央部（ウランバートル西方約200km地点）で489検体、北部（フスグル湖南方約50km地点）で461検体ならびに内モンゴル（中国）で233検体の水禽糞便を採取した。同年9月～11月に札幌市内で224検体ならびに11月に宗谷地区において100検体の水禽糞便を採取

した。これらを発育鶏卵に接種して赤血球凝集因子を分離した。同定は標準抗血清を用いた赤血球凝集阻止試験およびノイラミニダーゼ阻止試験によった。

2) 遺伝子解析

1995～1999年、中国各地の農場で病死したニワトリから分離されたH9N2ウイルス10株の全遺伝子分節を解析した。ウイルスRNAを抽出し、これを鋳型、ランダムヘキサマーをプライマーとした逆転写酵素反応を行いcDNAを得た。インフルエンザAウイルスの各遺伝子に特異的なオリゴヌクレオチドプライマーを用い、各々の遺伝子断片を増幅し、それらを鋳型としたdirect sequencing法によって塩基配列を決定した。

3) 系統進化解析

HA遺伝子の129～1,590塩基位、NA遺伝子の69～1,243塩基位、PB2遺伝子の1,324～2,157塩基位、PB1遺伝子の1,164～1,738塩基位、PA遺伝子の782～1,181塩基位、NP遺伝子の1,103～1,416塩基位、M遺伝子の53～923塩基位およびNS遺伝子の20～800塩基位についてGenbank登録塩基配列と比較し、Neighbor-joining法を用いて進化系統樹を作成した。

C. 研究結果

1) 水禽糞便からのインフルエンザウイルスの分離