

200500650A
200500650B

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

インフルエンザパンデミックに対する危機管理体制と国際対応
に関する研究

平成17年度 総括・分担研究年度終了報告書

平成15年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 板村繁之

平成18(2006)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

インフルエンザパンデミックに対する危機管理体制と国際
対応に関する研究

平成17年度 総括・分担研究年度終了報告書

主任研究者 板村繁之

平成18(2006)年 3月

目 次

I. 総括研究年度終了報告

- インフルエンザパンデミックに対する危機管理体制と国際対応に関する研究 ----- 1
板村繁之

II. 分担研究年度終了報告

1. 遺伝子解析に基づく A 型インフルエンザウイルス野外株におけるノイラミニダーゼ阻害剤耐性の検索 ----- 12
西藤 岳彦：研究協力者 岡松 正敏
2. インフルエンザパンデミックに対する危機管理体制と国際対応に関する研究
新型インフルエンザ対策行動計画およびWHOガイドラインの作成 ----- 14
田代真人：研究協力者 岡田 晴恵、小田切孝人
3. インフルエンザパンデミックに対する危機管理体制と国際対応に関する研究 --- 19
岡部信彦：研究協力者 田中政宏
4. 東南アジア（インドネシア）における H5N1 鳥インフルエンザ診断系構築への技術支援 ----- 28
小田切孝人：研究協力者 小淵正次、今井正樹、影山 努、板村繁之、横田恭子、大島正道
5. インフルエンザパンデミックに関する危機管理体制と国際対応に関する研究
季節はずれにみられたアマンタジン耐性 A/H3N2 流行 ----- 33
鈴木 宏：研究協力者 齋藤 玲子
6. インフルエンザウイルスパンデミックに対する危機管理体制と国際対応に関する研究 ----- 38
鈴木康夫
7. インフルエンザ学童集団接種中止と 1-4 歳幼児の超過死亡 ----- 42
菅谷 憲夫

8. 地方におけるインフルエンザパンデミック対策の現状と課題 (3)		
—大阪府における新型インフルエンザ対策—	-----	45
奥野良信		
(資料) 大阪府新型インフルエンザ対策行動計画 (第1版)		
9. 沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした2重盲検群間比較試験の準備		
現行ワクチンの使用状況	-----	48
神谷 齊: 研究協力者 庵原俊昭、中野貴司、二井立恵、大熊和行、矢野 拓弥、		
秋山正尊		
10. 高病原性トリインフルエンザウイルス対策の調査研究	-----	57
東 雍		

インフルエンザパンデミックに対する危機管理体制と国際対応に関する研究

主任研究者 板村繁之 国立感染症研究所ウイルス第3部 主任研究官

研究要旨

新型インフルエンザエンザ対策に科学的根拠を与える調査研究及び基盤研究を行い、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実施した。本年度は特に新型インフルエンザワクチンの緊急開発を支援することに重点を置いた。

(1) WHOの「世界インフルエンザ事前対策計画」や「インフルエンザパンデミック事前対策計画用チェックリスト」の策定に参画するとともに、翻訳し国内の「新型インフルエンザ対策行動計画」作成の参考として提供し、新型インフルエンザ出現の各フェーズに対応した政府一体となった「新型インフルエンザ対策行動計画」の作成を支援した。本計画に基づく国、地方自治体レベルでの準備・対応計画の具体化を進める必要がある。

(2) 新型インフルエンザ対応ワクチンとして緊急開発されたA/H5N1ウイルスを使用したプロトタイプのアジュバント添加ワクチンの前臨床試験、第1相臨床試験の実施を支援した。ワクチンは薬理作用として一定の抗体誘導能が認められ、安全性上問題と考えられる所見はなかった。今後、第2・3相臨床試験の実施と速やかな製造承認の取得が望まれる。

(3) 新型インフルエンザに対応した病原体サーベイランス体制を確立するために、本年度に茨城県で発生した鳥インフルエンザA/H5N2ウイルスに対する実験室診断法の開発を実施し、その方法を感染研ホームページでインターネット上に公開し国内での感染者発生に備えた。

(4) 茨城県で発生した鳥インフルエンザA/H5N2ウイルスがヒトへの感染リスクがどの程度あるのか血清学的調査を実施し、ヒトへの感染の可能性があることを明らかにした。今後とも弱毒性の鳥インフルエンザウイルスについても監視する必要がある。

(5) 高病原性トリインフルエンザウイルスがヒトヒト間伝播を始める変異を簡便、高感度かつ迅速に測定する方法を考案した。本方法は新型パンデミック株出現サーベイランスに極めて有効であると考えられる。

(6) 高病原性鳥インフルエンザA/H5N1ウイルスのヒトへの感染発生地域であるアジアでの実験室診断技術支援をベトナム、インドネシアにおいて実施した。新型インフルエンザの原発地域になる可能性の高い地域での封じ込め実現のために更なる国際協力が必要である。

(7) 新たに抗ウイルス剤の備蓄に関連する問題点として、抗ウイルス剤使用に伴う薬剤耐性ウイルスの出現を監視する研究を実施した。パンデミック発生時に有効な抗ウイルス剤を提供するために、薬剤耐性株のサーベイランスは有用と思われる。

研究組織

主任研究者

板村 繁之 国立感染症研究所ウイルス第3部
主任研究官

分担研究者

西藤 岳彦 農業・生物系特定産業技術研究機構
動物衛生研究所

田代 真人 国立感染症研究所ウイルス第三部
部長

岡部 信彦 国立感染症研究所感染症情報センター
センター長

小田切 孝人 国立感染症研究所ウイルス第三部
室長

鈴木 宏 新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授

鈴木 康夫 静岡県立大学薬学部 教授

菅谷 憲夫 神奈川県警友会 けいゆう病院小児科
部長

奥野 良信 大阪府公衆衛生研究所 副所長兼部長

神谷 齊 国立病院機構三重病院 名誉院長

東 雍 社団法人細菌製剤協会 理事長

A. 研究の目的と背景

インフルエンザウイルスの表面抗原に起こる頻繁な抗原変異は、毎冬のインフルエンザの流行を引き起こし、高齢者を中心としたハイリスク群に大きな健康被害をもたらしている。更に10～数十年の間隔で抗原型型の全く異なる新型ウイルスのA型インフルエンザが出現し、かつてのスペイン風邪に代表されるような世界的な大流行を引き起こされてきた。また、近年の人口増加、交通の発達等による生活環境の変化は、新型ウイルス出現の際に、これまでの大流行よりも短期間に世界各国に感染が拡大し、未曾有の大被害が生じることが懸念されることから、国際的な協力をもとにした新型インフルエンザ対策

が求められている。

我が国においても「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延長線上にある」との方針で、毎年インフルエンザ対策の再構築が行われてきた。その結果、(1)サーベイランス体制の拡充、(2)高齢者を中心とするワクチン政策の実施、(3)抗ウイルス剤の導入、(4)迅速簡易診断法の普及、(5)新型ウイルスに即応するワクチン製造技術の開発、(6)トリインフルエンザ株の系統保存を完成させ、ようやく新型インフルエンザ対策に対する具体的な準備基盤が整ってきた。また国際協力によってリバースジェネティクス法を用いた高病原性トリインフルエンザに対するワクチン株の開発が行われてきた。

一方、2004年に入って、山口県、大分県、京都府や韓国、ベトナム、インドネシア等で高病原性の鳥H5N1型インフルエンザが家禽で集団発生したのみならず、ベトナム、タイではヒトにも感染して多数の患者と死亡者が発生した。現在では家禽の流行はロシア、ヨーロッパ、アフリカへと拡大し、ヒトへの感染もアジア地域から中近東へと拡大しており、新型インフルエンザ出現がますます現実的な状況となってきている。このため、我が国における新型インフルエンザ対策基本方針の再検討と具体化、国際協力の推進及び準備計画の再検討と行動計画の策定とともに、新型インフルエンザの予防・封じ込めのための新型インフルエンザ対応ワクチンの開発が緊急課題となっている。

本研究では、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、新型インフルエンザ対策確立のための科学的根拠を与える調査研究及び基盤研究を実施した。

B. 研究方法

(1) 新型インフルエンザに対する事前準備体制の確立に関する研究

・改訂新型インフルエンザ対策基本方針及びインフルエンザ特定疾患対策指針に沿って、これまでの本研究での検討事項を踏まえ、具体的な事前準備計画を策定する。

・サーベイランス体制及び事前対応に関する緊急な国際協力体制の確立の為の条件と方法論を検討する。

(2) 新型インフルエンザ対応ワクチンの開発支援

・国内4所社が製造した新型インフルエンザワクチンについて薬理作用および安全性について検討する。薬理作用として免疫原性試験、強毒株による攻撃試験を実施した。安全性評価のためにラット単回投与毒性試験、イヌ単回投与毒性試験、ラット4週間間歇反復投与毒性試験、ウサギ局所刺激性試験（皮下障害性試験）、ウサギ局所刺激性試験（筋肉障害性試験）を実施した。

(3) 国内外での新型インフルエンザに対応した病原体サーベイランス体制の確立に関する研究

・トリ、ヒトインフルエンザウイルスの受容体認識特異性の解析は、Neu5Ac2-3Gal および Neu5Ac2-6Gal 構造を含むシアロ糖鎖ポリマーおよび糖脂質を用いてウイルス結合特異性検出法によりインフルエンザウイルスへの結合特異性などを指標として解析した。

(4) 新型インフルエンザ発生に備えた技術支援および国際協力

・ベトナム、インドネシア、カンボジアなどの新型インフルエンザや高病原性鳥インフルエンザを担当する国立研究機関、WHO、JICAなどと連携して実施した。

(5) 薬剤耐性ウイルスの出現監視に関する研究

・患者の咽頭ぬぐい液についてインフルエンザ迅速診断キットを行い、A型インフルエンザ陽性検体の一部についてウイルス分離を行った。分離ウイルスについて培養細胞を用いてアマンタジン耐

性アッセイとM2遺伝子のシーケンスにてアマンタジン耐性に相当する塩基変化を確認した。

・茨城県で発生したH5N2型鳥インフルエンザ集団発生由来株A/Chicken/Ibaraki/1/05他計15株を対象に解析に用いた。ウイルスは発育鶏卵で増殖させ、定法に従ってRNA抽出を行い、NA遺伝子分節特異的なプライマーを用いてRT-PCRを行った。増幅されたNA遺伝子についてシーケンスを行い、アミノ酸配列の推定を行った。

C. 研究結果と考察

最終年度である本年度は、特に新型インフルエンザワクチンの緊急開発を支援することに重点を置き、本年度は以下のような成果をあげた。

(1) 新型インフルエンザに対する事前準備体制の確立に関する研究

WHOの「世界インフルエンザ事前対策計画」や「インフルエンザパンデミック事前対策計画用チェックリスト」の策定に参画するとともに、翻訳し国内の「新型インフルエンザ対策行動計画」作成の参考として提供し、新型インフルエンザ出現の各フェーズに対応した政府一体となった「新型インフルエンザ対策行動計画」の作成を支援した（岡部、田代）。

一方、これら対策の基盤となるワクチンの使用方法や政策についての研究を実施した。インフルエンザワクチンの学童に対する集団接種と1歳から4歳児の超過死亡について調査し、1990年代の学童の集団接種中止と超過死亡の増加時期が一致していることを見いだした（菅谷）。その関連性について結論するには、より詳細な解析が必要と思われるが、問題提起として興味深い。

また、各地域での特性に応じた地方の行動計画作成支援のひとつとして大阪府における行動計画作成に参画した（奥野）。しかしながら「新型インフルエ

ンザ対策行動計画」に基づく国、地方自治体レベルでの準備・対応計画の具体化はまだ十分とは言えず、より一層進展させる必要がある。

また、東南アジアを中心に流行が拡大している高病原性鳥インフルエンザ（A/H5N1）に関して、WHOの世界インフルエンザ計画に参加し、診断ガイドライン、検体採取及び送付ガイドライン等の策定を行った（田代）。

(2) 新型インフルエンザ対応ワクチンの開発支援

新型インフルエンザ対応ワクチンとして緊急開発された A/H5N1 ウイルスを使用したプロトタイプのアジュバント添加ワクチンの前臨床試験、第1相臨床試験の実施を支援した。国内4所社が製造した新型インフルエンザワクチンの薬理作用及び安全性を検討した。ワクチンの薬理作用についてマウスでHI抗体産生を評価した結果、2回接種により抗体産生がみられ、アジュバントとしてアルミニウムゲルを添加した方が抗体価の上昇が良好であった。中和抗体価についてもアルミニウムゲルを添加した方が高い抗体価が得られた。さらに、強毒株による攻撃試験により症状の重篤化、死亡を抑制する効果が確認された。

また、ワクチンの安全性の評価として単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験を実施し、その結果、単回投与毒性試験による概略の致死量は10mL/kg以上、反復投与毒性試験における無毒性量は0.5mL/kgであった。また、投与局所の刺激性は沈降精製百せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下、DPT ワクチン）と同等であり、安全性上問題と考えられる所見はなかった。また、アルミニウムゲルを添加しても毒性学的に問題となる所見はなく、投与局所の反応も許容され得る程度であった（東）。今後、第2・3相臨床試験の実施と速やかな製造承認の取得が望まれる。

一方、新型インフルエンザワクチンの効果や問題点を事前に検討するために、現行のインフルエンザワクチンについて抗体価の推移とインフルエンザ感染状況を観察検討した。不活化ワクチンは初回免疫では現在の接種量で行う限りにおいて十分な抗体価は得にくいことが症例からわかった。また継続接種により抗体価の維持はある程度可能であり、2回接種をしてゆけば相対的には少しずつ積み重なり上昇するが、年によりワクチン抗原が変化するので必ずしも積み上げにはならなかった。しかし、一旦罹患するとその後の接種では抗体価の上昇はA型、B型とも比較的に見られることもわかった。初回免疫の付け方が重要と考えられる。得られた結果がパンデミックワクチンの使用方法においてどのように反映させるのかさらに検討が必要である（神谷）。

(3) 国内外での新型インフルエンザに対応した病原体サーベイランス体制の確立に関する研究

本年度に茨城県で発生した鳥インフルエンザ A/H5N2 ウイルスに対する実験室診断法の開発を実施し、その方法を感染研ホームページでインターネット上に公開し国内での感染者発生に備えた。また茨城県で発生した鳥インフルエンザ A/H5N2 ウイルスがヒトへの感染リスクがどの程度あるのか血清学的調査を実施し、ヒトへの感染の可能性のあることを明らかにした（小田切）。今後とも弱毒性の鳥インフルエンザウイルスについても監視する必要がある。

高病原性トリインフルエンザウイルスとヒトの間で流行しているインフルエンザウイルスの間でそれらの受容体シアロ糖鎖認識が大きく異なることを見出し、その成果を基に、高病原性トリインフルエンザウイルスがヒト-ヒト間伝播を始める変異を簡便、高感度かつ迅速に測定する方法を考案した。これを利用してベトナムで兄から感染し、予防的にタミフ

ルを投与された妹から分離された高病原性トリインフルエンザウイルスを調べた結果、分離クローンの一部は、タミフル抵抗性となっていること、さらに、受容体認識特異性がヒト受容体へより親和性が高く変異していることを見出した。また、中国福建省の少年から 2003 年に分離された高病原性トリインフルエンザウイルスも同様にヒトへの感染を可能とする変異がレセプター認識レベルで起こっていることを明らかにした。今後、この方法は、高病原性トリインフルエンザウイルスがヒト-ヒト間流行を始める変異を監視する上で有用であり、新型パンデミック株出現サーベイランスに極めて有効であると考えられる（鈴木康夫）。

(4) 新型インフルエンザ発生に備えた技術支援および国際協力

WPRO および SEARO 諸国に対する新型インフルエンザ診断技術とサーベイランスに関する教育ワークショップを 5 月に開催した。高病原性鳥インフルエンザ A/H5N1 ウイルスのヒトへの感染発地域であるアジアでの実験室診断技術支援をベトナム、インドネシアにおいて実施した（小田切、田代）。また、カンボジアにおいて現地の高病原性鳥インフルエンザ A/H5N1 に対する対策と取り組みについて情報収集をして、新型インフルエンザ対策を実施するための基盤整備を行った（岡部）。新型インフルエンザの原発地域になる可能性の高い地域での封じ込め実現のためには更なる国際協力が必要である。

(5) 薬剤耐性ウイルスの出現監視に関する研究

A 型インフルエンザに有効であるアマンタジンに抵抗性を示す耐性株が、2005 年 9-10 月に長崎県で季節はずれのインフルエンザ流行で出現した。このアマンタジン耐性株は、同年にベトナム国ハノイ市、ホーチミン市で採取されたアマンタジン耐性株と、

HA 遺伝子型が一致した。これはアマンタジン耐性株がアジア一円に広がっていることを示す重要な所見と考えられる（鈴木宏）。一方、ノイラミニダーゼ阻害剤に対する耐性株を、2005 年 6 月以降に茨城県で発生した弱毒型の高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N2 亜型) 15 株について遺伝子レベルでの耐性株の検索を実施した。その結果、N2 型の NA 遺伝子におけるノイラミニダーゼ阻害剤に対する耐性にかかわると考えられているアミノ酸変異は認められなかった（西藤）。世界的規模で流行の拡大するインフルエンザにあって薬剤耐性のウイルス株サーベイランスは、薬剤の有効性を推測するうえで重要である。パンデミック発生時に有効な抗ウイルス剤を提供するために、薬剤耐性株のサーベイランスは有用と思われる。

D. 結論

(1) WHO の「世界インフルエンザ事前対策計画」や「インフルエンザパンデミック事前対策計画用チェックリスト」の策定に参画するとともに、翻訳し国内の「新型インフルエンザ対策行動計画」作成の参考として提供し、新型インフルエンザ出現の各フェーズに対応した政府一体となった「新型インフルエンザ対策行動計画」の作成を支援した。本計画に基づく国、地方自治体レベルでの準備・対応計画の具体化を進める必要がある。

(2) 新型インフルエンザ対応ワクチンとして緊急開発された A/H5N1 ウイルスを使用したプロトタイプのアジュバント添加ワクチンの前臨床試験、第 1 相臨床試験の実施を支援した。ワクチンは薬理作用として一定の抗体誘導能が認められ、安全性上問題と考えられる所見はなかった。今後、第 2・3 相臨床試験の実施と速やかな製造承認の取得が望まれる。

(3) 新型インフルエンザに対応した病原体サーベイランス体制を確立するために、本年度に茨城県で発

生した鳥インフルエンザ A/H5N2 ウイルスに対する
実験室診断法の開発を実施し、その方法を感染研ホ
ームページでインターネット上に公開し国内での感
染者発生に備えた。

(4) 茨城県で発生した鳥インフルエンザ A/H5N2 ウイ
ルスがヒトへの感染リスクがどの程度あるのか血清
学的調査を実施し、ヒトへの感染の可能性があるこ
とを明らかにした。今後とも弱毒性の鳥インフルエ
ンザウイルスについても監視する必要がある。

(5) 高病原性トリインフルエンザウイルスがヒトー
ヒト間伝播を始める変異を簡便、高感度かつ迅速に
測定する方法を考案した。本方法は新型パンデミック
株出現サーベイランスに極めて有効であると考え
られる。

(6) 高病原性鳥インフルエンザ A/H5N1 ウイルスのヒ
トへの感染発生地域であるアジアでの実験室診断技
術支援をベトナム、インドネシアにおいて実施した。
新型インフルエンザの原発地域になる可能性の高い
地域での封じ込め実現のために更なる国際協力が必
要である。

(7) 新たに抗ウイルス剤の備蓄に関連する問題点と
して、抗ウイルス剤使用に伴う薬剤耐性ウイルスの
出現を監視する研究を実施した。パンデミック発生
時に有効な抗ウイルス剤を提供するために、薬剤耐
性株のサーベイランスは有用と思われる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Reiko Saito, Danjuan Li, Chieko Shimomura,
Hironori Masaki, Mai Q. Le, Hang, L. K. Nguyen,
Hien T. Nguyen, Tu V. Phan, Tien T. K. Nguyen,
Maki Sato, Hiroshi Suzuki. An off-seasonal

amantadine resistant H3N2 influenza outbreak
in Japan. (in press)

2. Sato, M., Saito, R., Tanabe, N., Nishikawa, M.,
Sasaki, A., Gejyo, F., Suzuki, H. Antibody
response to influenza vaccination in nursing
home residents and healthcare workers during
four successive seasons in Niigata, Japan.
Infect Control Hosp Epidemiol, 26: 859-866.
2005

3. 齋藤玲子, 鈴木宏. ヒトの鳥型インフルエンザの
治療. インフルエンザ, 6:139-145. 2005

4. 齋藤玲子, 鈴木宏. 特集1 抗インフルエンザウイ
ルス薬の効果と問題点. 抗インフルエンザ薬耐性
ウイルスの疫学. 化学療法の領域.
21:1729-1734. 2005

5. 長谷川剛, 内藤眞, 江部祐輔, ヤデナー・キャウ,
齋藤玲子, 鈴木宏. ヤンゴン (ミャンマー) にお
けるインフルエンザの発生状況
(2003.9-2004.10). 新潟医学会雑誌.
119:257-262. 2005

6. 鈴木宏, 坂井貴胤, 齋藤玲子, 菖蒲川由郷, 齋藤
君枝. 特集インフルエンザ, 4. インフルエンザ伝
播の特性~GISを用いた空間解析~. 医薬ジャー
ナル, 41:99-103. 2005

7. 鈴木宏. インフルエンザと国際保健. インフルエ
ンザ, 6:5-6. 2005

8. Sato M, Saito R, Sakai T, et al.:Molecular
epidemiology of respiratory syncytial virus
infections among children with acute
respiratory symptoms in a community over three
seasons. J Clin Microbiol. 43:36-40. 2005

9. Sasaki A, Suzuki H, Saito R, et al.:Prevalence
of Human Metapneumovirus and Influenza Virus
Infections Among Japanese Children During Two
Successive Winters. Pediatr Infect Dis J.

- 24:905-908. 2005
10. Saito R, Paget J, Hitaka S, et al. :Geographic mapping method shows potential for mapping influenza activity in Europe. *Eurosurveillance Weekly*. 10:<http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051027.asp#051026>. 2005
 11. Q. Mai Le, Maki kiso, Kazuhiko Someya, Yuko T. Sakai, T. Hien Nguyen, Khan H. L. Nguyen, N. Dinh Pham, Ha H. Ngyen, Shinya Yamada, Yukiko Muramoto, Taisuke Horimoto, Ayato Takada, Hideo Goto, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Yoshihiro Kawaoka: Isolation of drug-resistant H5N1 virus *Nature*, 437, 1108 (2005).
 12. Kyoko Shinya, Masato Hatta, Shinya Yamada, Ayato Takada, Shinji Watanabe, Peter Halfmann, Taisuke Horimoto, Gabriele Neumann, Jin Hyun Kim, Wilina Lim, Yi Guan, Malik Peiris, Makoto Kiso, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Yoshihiro Kawaoka: Characterization of a human H5N1 influenza A virus isolated in 2003. *J. Virol.*, 79, 9926-9932 (2005).
 13. Yasuo Suzuki: Sialobiology of influenza. Molecular mechanism of host range variation of influenza viruses (Review). *Biol. Pharm. Bull.* 28, 399-408 (2005).
 14. Kazuya I.P.J. Hidari, N. Horia, T. Murata, D. Miyamoto, T. Suzuki, T. Usui, Y. Suzuki: Purification and characterization of a soluble recombinant human ST6Gal I functionally expressed in *Esherichia coli*. *Glycoconjugate J.*, 22, 1-11 (2005).
 15. R. O. Donis, Jean-Thierry Aubin, Saliha Azebi, Amanda Balish, Jill Banks, Niranjana Bhat, Rick A. Bright, Ian Brown, Philippe Buchy, Ana-Maria Burguiere, Hua-lan Chen, Peter Cheng, Nancy J. Cox, Aaron Curns, Frédérique Cuvelier, Guohua Deng, Julia Desheva, Stéphanie Desvaux, Nguyen Hong Diep, Alan Douglas, Scott F. Dowell, Nguyen Tien Dung, Lindsay Edwards, Keiji Fukuda, Victoria Gregory, Elena Govorkova, Alan Hampson, Nguyen Thi Hong Hanh, Scott Harper, Alan Hay, Erich Hoffmann, Diane Hulse, Masaki Imai, Shigeyuki Itamura, Samadhan Jadhao, Patricia Jeannin, Chun Kang, Jackie Katz, Jae-Hong Kim, Alexander Klimov, Yong-kuk Kwon, Chang-Won Lee n, Phuong Song Lien, Yi Pu Lin, Yanbing Li, Wilina Lim, Stephen Lindstrom, LaMorris Loftin, Jan Mabry, Taronna Maines, Jean-Claude Manuguerra, Masaji Mase, Yumi Matsuoka, Margaret McCarron, Marie-Jo Medina, Doan Nguyen, Ai Ninomiya, Masatsugu Obuchi, Takato Odagiri, Malik Peiris, Jean-Marc Reynes, James Robertson, Claudine Rousseaux, Takehiko Saito, Somchai Sangkitporn, Jean-Louis Sarthou, Michael Shaw, James M. Simmerman, M. Slomka, Catherine Smith, San Sorn, Erica Spackman, Klaus Stöhr, David L. Suarez, Haan Woo Sung, David E Swayne, Maryse Tardy-Panit, Masato Tashiro, Pranee Thawatsupha, Terrence Tumpey, Timothy Uyeki, Phan Van Tu, Sylvie Van der Werf, Robert Webster, John Wood Richard Webby, Xiyan Xu, Guan Yi Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia *Emerging Infectious Diseases* 11, 1515-1521, 2005
 16. Subash C. B. Gopinath, Tomoko S. Misono, Kazunori Kawasaki, Takafumi Mizuno, Masaki Imai, Takato Odagiri and Penmetcha K. R. Kumar An RNA aptamer that distinguishes between closely related human influenza viruses and inhibits

- haemagglutinin-mediated membrane fusion.
J. Gen. Virol. (in press)
17. Masaki Imai, Ai Ninomiya, Harumi Minekawa, Tsugunori Notomi, Toru Ishizaki, Masato Tashiro and Takato Odagiri Development of H5-RT-LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) system for rapid diagnosis of H5 avian influenza virus infection. Vaccine (in press)
18. Ai Ninomiya, Masaki Imai, Masato Tashiro and Takato Odagiri Inactivated influenza H5N1 whole-virus vaccine with aluminium adjuvant induces cross-protective immunity against lethal challenge with highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses Vaccine (in press)
19. 小田切孝人 インフルエンザウイルス流行の予測は毎年どのようにして行うのか 日医雑誌 134, 1907-1910, 2006
20. 大熊和行、松村義晴、神谷 齊：2002/2003年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザHAワクチンの有効性と安全性. 小児感染免疫 17 (1) 3-16, 2005
21. 神谷 齊：わが国の予防接種の現状と問題点. 臨床と微生物 32 (5) 431-435, 2005
22. Akihisa Okumura, Takashi Nakano, Yukiko Fukumoto, Kazuo Higuchi, Hitoshi Kamiya, Kazuyoshi Watanabe, Tsuneo Morishima : Delirious behavior in children with influenza : its clinical features and EEG findings. Brain&Development 27, 271-274. 2005
23. 神谷 齊：これからの予防接種. 小児感染免疫 17 (4) 335-340. 2005
24. Nakagawa, N., Kubota, R., and Okuno, Y. Variation of the conserved neutralizing epitope in influenza B virus Victoria group isolated in Japan. J. Clin. Microbiol. 43:4212 -4214. 2005.
25. Kase, T., Morikawa, S., Okuno, Y., Ito, F., Taniguchi, K. Isolation of influenza virus type AH3 from a traveler returning from Vietnam in July 2005 in Osaka, Japan. JJID 58(6):395-396. 2005.
26. 奥野良信：世界のインフルエンザ何が変わってきたのか. 総合臨床, 54(2) : 234-238, 2005
27. 奥野良信：インフルエンザウイルスについて. チャイルドヘルス, 8 (11) : 4-6, 2005
28. 高橋和郎、奥野良信：インフルエンザワクチンの効果と新しいワクチン. 医薬ジャーナル, 41 (12) : 124-128, 2005
29. 高橋和郎、加瀬哲男、森川佐依子、岡本健治、浜本芳彦、馬場宏一、奥野良信：A型、B型の鑑別が可能なインフルエンザ迅速診断キット改良型「ポクテム インフルエンザ A/B」の評価. Sysmex Journal Web Vol.6 No.3 1-11, 2005
30. Sugaya N, Takeuchi Y, Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. Clin Infect Dis 2005; 41: 939-47.
31. 田村大輔、三浦琢磨、菊池豊、上原里程、菅谷憲夫：0歳児および1歳児におけるインフルエンザワクチン接種後の血清抗体価の推移と接種量に関する研究 感染症誌 2005; 79:427-32

2. 学会発表

1. R. Saito, Danjuan Li, H. Suzuki, Chieko Shimomura, Hironori Masaki. Off-seasonal outbreak caused by amantadine resistant A/H3N2 in Japan. Acute Respiratory Panel, United

- States-Japan Cooperative Medical Science Program. January 24-25, 2006. Galveston, USA.
2. Yasuo Suzuki: Glycobiology of influenza virus hemagglutinin and its application to develop anti- hemagglutinin agents. The XIII International Congress of Virology (San Francisco) Abstract book, July 24, 2005
 3. Kyoko Shinya Masato Hatta, Shinya Yamada, Ayato Takada, Shinji Watanabe, Peter Halfmann, Taisuke Horimoto, Gabriele Neumann, Jin Hyun Kim, Wilina Lim, Yi Guan, Malik Peiris, Makoto Kiso, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki and Yoshihiro Kawaoka: Characterization of a Human H5N1 Influenza A Virus Isolated in 2003 The XIII International Congress of Virology (San Francisco) Abstract book, pp. 41 July 24, 2005
 4. Shinya Yamada, Kyoko Shinya, Ayato Takada, Hideo Goto, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Taisuke Horimoto and Yoshihiro Kawaoka: Adaptation of a duck influenza A virus in quail. The XIII Internatnal Congress of Virology (San Francisco) abstract book, pp. 35 July 24, 2005
 5. Shotaro Iwamoto, Kazuya Hidari, Masami Okumura, Rieko Mizuno, Kazuhiro Yoshida, Yoshiki Yamaguchi, Koichi Kato, Kazuo Kon, Susumu Ando, Ikuo Kawashima, Tadashi Tai, Chao-Tan Guo, Tadanobu Takahashi, Yuichi Sakano, Takashi Suzuki, Daisei Miyamoto and Yasuo Suzuki: Binding properties of influenza viruses to gangliosides isolated from chicken allantoic membrane. 第78回日本生化学会大会 (神戸)、抄録集 77、pp.113、2005年10月21日
 6. Daisei Miyamoto, Shogo Sato, Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Kazuya I-P Jwa Hidari, Chao-Tan Guo, Yuichi Sakano, Yasuo Suzuki: Entry of Influenza A viruses into host cells could be controlled by p38 MAPK inhibition 第78回日本生化学会大会 (神戸)、抄録集 77、pp. 942、2005年10月21日
 7. Takato Odagiri Strain evolution of H5N1 avian influenza from Hong Kong 1997 to Vietnam/Thailand 2004/2005. Taiwan Influenza Study Group Symposium on Influenza Pandemic. Taiwan, August, 2005.
 8. Takato Odagiri Selection of vaccine strain for H5N1 influenza pandemic. Taiwan Influenza Study Group Symposium on Influenza Pandemic. Taiwan, August, 2005.
 9. Takato Odagiri , Masaki Imai, Ai Ninomiya, Harumi Minekawa, Tsugunori Notomi, Toru Ishizaki, Phan Van Tu, Masato Tashiro Development of H5-RT-LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) system for rapid diagnosis of H5 avian influenza virus infection. The Second European Influenza Conference, Malta, September, 2005
 10. Ai Ninomiya, Masaki Imai, Masato Tashiro and Takato Odagiri Inactivated

- influenza H5N1 whole-virus vaccine with aluminium adjuvant induces cross-protective immunity against lethal challenge with highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses Vaccine The Second European Influenza Conference, Malta, September, 2005
11. Takato Odagiri Development of H5N1 vaccine in Japan. US/Japan Cooperative Medical Science Program ARI Panel. 10th Annual Meeting, Galveston, USA, January 24-25, 2006.
 12. Takato Odagiri International responses of WHO influenza collaboration center in Tokyo on the outbreaks caused by highly pathogenic H5N1 avian influenza. Asian Research Forum on Emerging and Reemerging Infectious Diseases-2006. Tokyo, February 19-20, 2006.
 13. 小田切孝人 2004/05 シーズンのインフルエンザ流行解析と次シーズンのワクチン 平成17年度衛生微生物技術協議会。福井市、7月、2005
 14. 二宮愛、今井正樹、田代真人、小田切孝人 弱毒化H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスを用いたアルムアジュバント添加ワクチンのマウスにおける有効性の検討 第9回日本ワクチンワクチン学会 10月、大阪 (2005)
 15. 板村繁之、小田切孝人、田代真人、駒瀬勝啓、多田善一、後藤修郎、池田富夫 インフルエンザパンデミックワクチン開発に関わる試作モックアップワクチンの調製およびその性状 第9回日本ワクチンワクチン学会 10月、大阪 (2005)
 16. 小田切孝人 高病原性鳥インフルエンザから新型インフルエンザへ 第5回日本パイオセーフティー学会 横浜、11月 (2005)
 17. 一戸猛志、田村慎一、千葉丈、小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹 NKT細胞活性化による粘膜免疫応答の誘導と高病原性鳥インフルエンザウイルスに対するワクチンへの応用 第53回日本ウイルス学会、横浜、11月 (2005)
 18. 小淵正次、今井正樹、小田切孝人 B型インフルエンザウイルスBM2蛋白膜貫通領域の機能解析 第53回日本ウイルス学会、横浜、11月 (2005)
 19. 小田切孝人、小淵正次、影山努、板村繁之、今井正樹、二宮愛、西藤岳彦、田代真人 2004/05 シーズンのインフルエンザ流行株と平成17年度のワクチン株 第53回日本ウイルス学会、横浜、11月 (2005)
 20. 二宮愛、今井正樹、田代真人、小田切孝人 2004年H5N1型高病原性鳥インフルエンザ分離株を用いたアルムアジュバント添加弱毒化ワクチンのマウスにおける有効性の検討 第53回日本ウイルス学会、横浜、11月 (2005)
 21. 板村繁之、小田切孝人、田代真人 新型インフルエンザへの対応-ワクチンの開発・準備 第53回日本ウイルス学会、横浜、11月 (2005)
 22. 小田切孝人 高病原性鳥インフルエンザの現状と新型インフルエンザ対策 第3回東海北陸ブロック健康危機管理連絡協議会 名古屋、11月 (2005)
 23. 小田切孝人 高病原性鳥インフルエンザと新型インフルエンザ対策 平成17年度希少感染症診断技術研修会 国立感染症研究

所 2月 (2006)

24. Sugaya N, Mitamura K, Hatakeyama S, Kiso M, Kawaoka Y. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B infection. The second European Influenza Conference, Malta, 11-14 September, 2005

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

遺伝子解析に基づく A 型インフルエンザウイルス野外株におけるノイラミニダーゼ阻害剤耐性の検索

分担研究者 西藤 岳彦

独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構 動物衛生研究所

協力研究者 岡松 正敏

独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構 動物衛生研究所

遺伝子解析による A 型インフルエンザウイルス野外株の薬剤耐性の検索として 2005 年 6 月以降に茨城県で発生した弱毒型の高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N2 亜型) 15 株の NA 遺伝子のアミノ酸配列を決定した。その結果、N2 型の NA 遺伝子におけるノイラミニダーゼ阻害剤に対する耐性にかかわると考えられているアミノ酸変異は認められなかった。

A. 研究目的

新型インフルエンザ出現によるパンデミック対策のひとつとして、抗ウイルス剤の使用はワクチンの十分量の供給が整うまでの有力な対応法のひとつである。現在使用可能な抗インフルエンザ剤としては、ウイルスの M2 蛋白のイオンチャンネル機能を阻害するアマンタジン、リマンタジン、およびウイルスの表面抗原の一つであるノイラミニダーゼの酵素活性を阻害するノイラミニダーゼ阻害剤が知られている。

アマンタジン、リマンタジンの使用による耐性株の出現は広く知られているが、ノイラミニダーゼ阻害剤に対する耐性株の出現頻度は、アマンタジンに対するそれよりも低いことがこの薬剤の利用における大きな利点であると考えられている。

一方、新型ウイルス出現時には一過性に大量の抗ウイルス剤の使用が考えられ、免疫学的にナイーブな集団での抗ウイルス剤の使用によって耐性株が出現する可能性が憂慮されている。このため、抗ウイルス剤に対する耐性出現の機序の解明と耐性株出現の監視体制の確立は新型ウイルス出現時の危

機管理として重要な課題であると考えられる。

ノイラミニダーゼ阻害剤に対する耐性を推定する方法としては、1) *in vitro* における薬剤耐性をウイルスを用いて直接測定する、2) *in vitro* での NA 酵素活性に対する阻害濃度を測定する、3) 薬剤耐性を規定する遺伝子変異を検出するなどの方法がある。1) の方法は、生ウイルスを使用する必要がある上、*in vitro* で使用する細胞株に対するウイルスの NA や HA タンパクに対するアフィニティーが関連するなどの困難がある。2) の方法では、*in vitro* で見られる酵素活性の阻害が、そのまま生体内での増殖阻害に結びついているという情報が十分ではない。3) の手法に関しては、アマンタジン耐性株に対する情報は十分であるが、市販後間もないノイラミニダーゼ阻害剤に対する薬剤耐性を規定する遺伝子情報は N1, N2 亜型に限られる上、未同定の変異が耐性にかかわる可能性も残っている。このように現時点では、いずれの方法についても一長一短があり、検索方法として確立しているとはいいがたい。

本年度は、野外分離株における耐性の検索として、2005 年 6 月以降茨城県で発生した H5N2 亜型鳥イン

フルエンザウイルスによる家禽（鶏）における集団発生由来の分離株について、遺伝子解析を基づく抗ウイルス剤耐性変異の検索を行った。

B. 研究方法

茨城県で発生した H5N2 型鳥インフルエンザ集団発生由来株 A/Chicken/Ibaraki/1/05 他計 15 株を解析に用いた。

ウイルスは発育鶏卵で増殖させ、定法に従って RNA 抽出を行い、NA 遺伝子分節特異的なプライマーを用いて RT-PCR を行った。増幅された NA 遺伝子についてシーケンスを行い、アミノ酸配列の推定を行った。

C. 研究結果

A/Chicken/Ibaraki/1/05 他計 15 株の解析の結果、それぞれのウイルスの NA 遺伝子は互いの相同性が高く、これらのウイルスが共通のウイルスに由来する可能性が示された。また、遺伝子バンク上に登録されているウイルスとの相同性は、A/Chicken/Guatemala/194573/02 に対して、94%の相同性を示すことから本ウイルスの由来は、中米に存在している弱毒型の H5N2 ウイルスであると考えられた（農水省「高病原性鳥インフルエンザ感染経路究明チーム中間報告」既出）。

N2 型ノイラミニダーゼのノイラミニダーゼ耐性に関与するアミノ酸置換として、Glu119Val, Arg292Lys および Asn294Ser の三種類がこれまでに報告されている。今回分離されたウイルスのいずれからもこれらに相当するアミノ酸置換は見出されず、これらのウイルスがノイラミニダーゼ阻害剤感受性であると考えられた。

D. 考察

今回検索したウイルスからは、既知のノイラミニダーゼ耐性に関与するアミノ酸置換は見出されなかった。アマンタジンに比較すると高価なノイラミニダーゼ阻害剤が家禽で使用される可能性はほとんど

なく、家禽由来の分離株からそのような置換が見出されることは少ないであろう。一方、アマンタジンは中国等で家禽での使用が指摘されており、実際に東南アジアで家禽から分離される H5N1 亜型鳥インフルエンザの一部にはアマンタジン耐性株が認められている。このように家禽における誤った抗ウイルス剤の使用は、耐性株の浸潤を助けるのみでなく、遺伝子再集合などを通じて、人流行株や新型ウイルスに耐性を供与する供与体となる可能性も否定できない。このため家禽での薬剤耐性のモニタリングは重要課題である。

今回の検索では、ノイラミニダーゼ阻害剤に対する耐性にかかわるアミノ酸置換を標的とした。ノイラミニダーゼ耐性に関する研究は緒に付いたばかりであり、これまでに同定された耐性にかかわる遺伝子は少ないため、その他のアミノ酸置換が関与する可能性は否定できないのみでなく、他の亜型に関するそのような情報の蓄積が不足している。このため、N1, N2 亜型以外のノイラミニダーゼの耐性に関する情報の蓄積と、N1, N2 亜型においても遺伝子解析のみではなく酵素活性の阻害および *in vitro* での増殖阻害活性の測定に基づく耐性の検索が今後の課題であると考えられる。

E. 結論

2005 年 6 月以降に茨城県で発生した弱毒型の高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N2 亜型) 15 株の NA 遺伝子のアミノ酸配列を決定した。その結果、N2 型の NA 遺伝子におけるノイラミニダーゼ阻害剤に対する耐性にかかわると考えられているアミノ酸変異は認められなかった。

F. 健康危機情報

特記事項無し。

G. 研究発表

なし

インフルエンザパンデミックに対する危機管理体制と国際対応に関する研究
新型インフルエンザ対策行動計画およびWHOガイドラインの作成

国立感染症研究所ウイルス第3部 部長 田代真人

研究要旨 東アジアからヨーロッパ、アフリカに広がったH5N1型高病原性インフルエンザの流行は、致死率の高い高病原性鳥インフルエンザに由来する新型インフルエンザの出現を危惧させている。地球環境と生活様式の大きな変化によって、次回の新型インフルエンザは未曾有の健康被害と社会機能の破綻を招くことが懸念される。そこで、新型インフルエンザの出現と大流行への進展を阻止又は遅らせ、その健康被害を最小限にとどめ、社会機能の崩壊を防いで社会生活を維持することが必要である。これには、地球レベルでの対応が不可欠であり、国際協力が必須である。新型インフルエンザによるパンデミックに対する危機管理体制の確立を目的として、新型インフルエンザウイルス早期検出のためのサーベイランス体制、新型インフルエンザワクチンの緊急開発・増産・接種体制、抗ウイルス剤の備蓄と効果的な使用方法、途上国に対する技術支援と平等なワクチン・抗ウイルス剤の供与体制、パンデミックの際の公衆衛生上の介入手段について、それらの確立のための検討を行った。パンデミックインフルエンザ対策の基本として、各国がパンデミック準備・対応計画を確立する必要がある。本研究の目的の1つは、我が国におけるパンデミック準備・対応計画の草案作成である。

本年度は、現在流行中のH5N1型高病原性鳥インフルエンザウイルスの新型インフルエンザへの可能性を評価した。また、国内の新型インフルエンザ対策準備行動計画の策定、およびWHOに協力して、WHOおよび各国におけるパンデミック準備・対応計画の作成および様々なガイドライン作成に協力した。

分担研究者

田代真人 国立感染症研究所ウイルス第3部長

協力研究者

岡田晴恵 国立感染症研究所ウイルス第3部

小田切孝人 同上

A. 研究目的

現在、新型インフルエンザ（特にHPAI由来）の大流行が危惧されている。この様な高病原性インフルエンザがヒトの間で大流行を起こした場合には、未曾有の健康被害が生じ、社会活動の破綻が起こる可能性が高い。この様な社会危機の事態を回避するために、パンデミックに備えた事前準備と発生時の対応行動計画を策定し、予め実施

しておくことが必要である。本分担研究は、そのための国内およびWHOの行動計画案作成に協力し、その具体的な準備を進めることを目的とする。

B. 研究方法

1. 新型インフルエンザ出現の可能性およびその病原性の推定に関する評価を行なった。さらに、新型インフルエンザの早期検出のためのサーベイランス体制の在り方、緊急ワクチン開発に関する技術改良の確立、安全性と有効性を検証するための臨床試験の実施方法、抗ウイルス剤の備蓄方法と有効な使用法の確立、公衆衛生上の介入手段とその有効性、法的小および倫理的評価などについて、各分担研究者と緊密に連絡を取りながら検討

した。

2. WHO や G7、A P E C 等における多くの新型インフルエンザ対策関連会議や検討計画に参画し、多くの勧告、ガイドライン等に関する基礎資料を作成、提供するとともに、その作成に参画した。

3. 厚生労働省の新型インフルエンザ対策行動計画策定における討議資料の作成のためのデータをまとめた。

C. 研究結果

1. 新型インフルエンザ出現の可能性評価

全ての人型インフルエンザウイルスは、鳥のウイルスにその起源を持っている。一旦人型に变身したインフルエンザウイルスは、毎年少しずつ連続抗原変異を起こしながら、毎年のように流行を繰り返す。しかし、数十年に1度の割合で、それまで人の世界に存在しなかった亜型の鳥ウイルスが、人から人への強い感染伝播力を獲得して、人の世界に侵入してくることがある（不連続抗原変異）。これが新型インフルエンザである。人類はこの亜型ウイルスに対する免疫を持たないので、世界的な大流行となる。

H 5 N 1 型高病原性鳥インフルエンザの流行が世界各地で同時に起こっており、ヒトでの新型インフルエンザ出現の可能性は高まっている。

トリ型インフルエンザウイルスは人には感染しにくい、これが効率よく人から人への感染伝播を起こすヒト型に变身するためには、幾つかの種の壁を越えねばならない。鳥型ウイルスが人型に变身する機序には不明な点も多いが、幾つかの条件が検討されている。現在までに解明されているトリ型とヒト型ウイルスの間の相違条件としては、1) レセプター認識、2) RNA 転写複製における宿主補助因子および至適温度、が考えられている。

(1) レセプター認識の違い。

ウイルス粒子表面のHA 蛋白上にあるレセプター結合部位の構造と、標的細胞表面に存在するウイルスレセプターとの適合性にはわずかながら違いがある。鳥ウイルスのHA 蛋白は、鳥の細胞表面のレセプター (SA alpha 2-3 Gal) に結合しやすく、人細胞のレセプター (SA alpha 2-6 Gal) とは結合しにくい。従って鳥ウイルスは人には感染

しにくいと説明されている。

しかし、この障壁はそれほど高くないことが最近分ってきた。スペインかぜやアジアかぜインフルエンザ大流行時の初期のウイルスは、人の間で大流行したにもかかわらず、鳥型レセプター (SA alpha 2-3 Gal) に対する結合部位を保持していた。

一方、人細胞の表面にも、鳥の細胞と同じレセプターも存在していることが報告されている。特に、トリ型レセプター (SA alpha 2-3 Gal) は、人でも結膜や肺胞、細気管支などの下気道に分布しており、これらの組織には、鳥型ウイルスは結合できることが示されている。従って、レセプターの相性は絶対的なものではない。

さらに、最近の H 5 N 1 型鳥ウイルスの HA 蛋白には、レセプター結合部位に影響を及ぼすような3箇所のアミノ酸置換 (Y107F, S149A, A150V) が生じており、なかでも、2006年1月にトルコで人患者から分離されたウイルスには、直接レセプター結合部位の特異性を变化させる置換 (S 227D) が起こっていた。

従って、レセプターに関しては、何時でも人の間で大流行を起こしうる可能性があると考えられる。

(2) ポリメラーゼの違い。

種の壁を越えるための第2条件は、ウイルスがもつRNA 複製酵素と宿主細胞の補助因子との相性である。インフルエンザウイルスの遺伝子はRNA であり、これを複製する酵素は鳥や人の細胞には存在せず、ウイルス自身のRNA 複製酵素が担っている。鳥と人のウイルスの間には、この酵素蛋白の構造に僅かながら違いがある。

一方、ウイルスのRNA 複製酵素が細胞内で働くためには、宿主細胞のもつ補助因子（詳細は未だ解明されていない）が必要であるが、この補助因子にも、鳥と人の細胞の間に僅かの違いがある。鳥ウイルスのRNA 複製酵素は鳥の細胞がもつ補助因子と相性が良いので、鳥型ウイルスは鳥の細胞では効率よく増殖できるが、人の細胞では働きにくい。

さらに、鳥型ウイルスのRNA ポリメラーゼ酵素活性の至適温度は、鳥の体温である41℃であるのに対して、人型ウイルスのそれは34℃前後と低い。

このため、鳥ウイルスが人型に変身するためには、このRNA複製酵素の構造が人型ウイルスのものに変化する必要があるだろう。

最近、1918年の「スペインかぜ」で死亡した患者のパラフィン包埋病理解剖材料や、アラスカの永久凍土に埋葬されていた遺体から採取した肺組織から、ウイルス遺伝子を回収する作業が進み、スペインかぜウイルスの遺伝子の全構造が解明され、またこれを基に生きたウイルスの再構成に成功した。この結果、スペインかぜウイルスは、鳥ウイルスがそのまま人型に変身したものであること、その際に、RNA複製酵素には10個のアミノ酸置換が起こっていたことが明らかにされた。これらの変化が、鳥ウイルスから人型への変身に関連していると考えられる。

憂慮すべきは、現在流行しているH5N1型鳥ウイルスにも、同じ変化が起こっていることである。

特に、2006年にトルコで人患者から分離されたウイルスのPB2（RNAポリメラーゼのサブユニット）には、627番目のアミノ酸置換があり、至適温度が低下していた。

即ち、H5N1型高病原性鳥インフルエンザウイルスは、既に人型に大きく近づいていること、言い換えると、新型インフルエンザ出現の導火線が非常に短くなっていることを強く示唆している。

宿主域を決める機序はこれら以外にも存在すると考えられるが、H5N1型鳥ウイルスが多く、哺乳動物にも致死性の全身感染を起こし、トラやネコなどの動物間での感染伝播も起こることから、人だけが例外であるとは考えにくい。

何れにしても、鳥の間で、または偶発的な鳥から人へのウイルス感染伝播が続く限り、突然変異の生じる確率は掛け算で増え続ける。その結果、何時か必ず、種の壁を越えて人型に変身するのに必要な条件が揃うことになる。最近の流行の拡がりから、それも遠からず起こると判断する専門家は多い。新型ウイルスが出現すれば、大流行が起こるに違いない。

何時、どのような新型ウイルスが出現するかを正確に予想することは不可能であるが、もはや新型インフルエンザの出現は避けられないと判断

されよう。

2) 高病原性の新型インフルエンザの可能性

現在鳥の間で流行中のH5N1型鳥インフルエンザウイルスが、人型の新型ウイルスに変身した場合に、致死率が50%を超えるような人に対する強い病原性も引き継がれる可能性が危惧されている。

(1) 全身感染を起こす性質。

現在までに、鳥インフルエンザウイルスの病原性を規定する幾つかの要因が解明されている。第一に、全身感染を起こすか、或いは呼吸器と消化器の局所感染に留まるかという、標的臓器の拡がりや基本的な条件である。これについては、HA蛋白の解裂活性化部位のアミノ酸構造の違いが規定している。この部位が、宿主が持つ蛋白分解酵素（プロテアーゼ）によって加水分解されて解裂を受けると、ウイルスは細胞への感染性を獲得するようになる。これをHAの解裂活性化という。

弱毒型ウイルスのHA蛋白の解裂部位は、単一のアルギニンというアミノ酸で構成されており、この部位を解裂するプロテアーゼ（トリプターゼクララヤトリプシンなど）は、呼吸器と消化器にしか存在しない。従って、感染性を持つウイルスはこれらの組織でのみ産生され、ウイルス感染はこれらの組織に局限した局所感染に留まるのである。通常の人型インフルエンザウイルスもこのような構造を持つ弱毒型ウイルスである。

これに対して、高病原性ウイルスのHA蛋白の解裂部位には、アルギニンやリジンといった塩基性アミノ酸が7~8個連続した構造を持つ。このような構造を解裂活性化するプロテアーゼ（フリンなど）は、全ての細胞のゴルジ装置に存在する。このため、全ての組織で増殖したウイルスは感染性を獲得しており、その結果、全身感染を起こすことが可能なのである。

このように全身感染を規定するシグナルはHA蛋白上にある。一方、H5型の亜型を決める抗原決定部位も、同じHA蛋白上に存在する。H5型の抗原決定部位のみを持ちながら、解裂部位のみが弱毒型に変化する可能性は非常に低い。従って、現在の高病原性H5N1型鳥ウイルスに由来するH5型の新型ウイルスが出現すれば、人に対