

our study, SMHPs are low responders except ≤ 29 group and the influenza vaccine effectiveness is more affected by age than severity of symptoms. We suggest a recommendation for influenza vaccination in SMHPs; inactivated influenza vaccine (one dose) should be performed during the previous fall. The seroprotection rate is increased safely by only vaccination. Chemoprophylaxis for SMHPs can prevent influenza outbreaks, but further studies are needed. These practices are equivalent to the practices for healthy adults.

References

- [1] Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1655–63.
- [2] Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999;281:908–13.
- [3] Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Risk factors for outbreaks of influenza in nursing homes: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;124:114–9.
- [4] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179–86.
- [5] Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002;35:512–7.
- [6] McCullers JA, Facchini S, Chesney PJ, et al. Influenza B virus encephalitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:898–900.
- [7] CDC: Prevention and control of influenza, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005;54(RR-8):1–40.
- [8] Hak E, Buskens E, van Essen GA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med* 2005;165:274–80.
- [9] Dorrell L, Hassan I, Marshall S, et al. Clinical and serological responses to an inactivated influenza vaccine in adults with HIV infection, diabetes, obstructive airways disease, elderly adults and healthy volunteers. *Int J STD AIDS* 1997;8:776–9.
- [10] Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397–403.
- [11] Boyle CA, Decouffe P, Holmgren P. Contribution of developmental disabilities to childhood mortality in the United States: a multiple-cause-of-death analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994;8:411–22.
- [12] Maudsley G, Hutton JL, Pharoah PO. Cause of death in cerebral palsy: a descriptive study. *Arch Dis Child* 1999;81:390–4.
- [13] Reddihough DS, Baikie G, Walstab JE. Cerebral palsy in Victoria, Australia: mortality and causes of death. *J Paediatr Child Health* 2001;37:183–6.
- [14] World Health Organisation. International Classification of Functioning, Disability and Health; 2002, <http://www3.who.int/icf/icftemplate.cfm>.
- [15] Gross PA, Russo C, Dran S, Teplitzky M, et al. Time to peak serum antibody response to influenza vaccine in the elderly. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3:361–2.
- [16] Davies JR, Grilli EA. Natural or vaccine-induced antibody as a predictor of immunity in the face of natural challenge with influenza viruses. *Epidemiol Infect* 1989;102:325–33.
- [17] Oxford JS, Schild GC, Potter CW, et al. The specificity of the anti-haemagglutinin antibody response induced in man by inactivated influenza vaccines and by natural infection. *J Hyg (Lond)* 1979;82:51–61.
- [18] La Montagne JR, Noble GR, Quinnan GV, et al. Summary of clinical trials of inactivated influenza vaccine. *Rev Infect Dis* 1983;5:723–36.
- [19] Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985–1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:733–40.
- [20] Zimmerman RK, Middleton DB. Vaccines for persons at high risk due to medical conditions, occupation, environment, or lifestyle, 2005. *J Fam Pract* 2005;54:27–36.
- [21] Feery BJ, Cheyne IM, Hampson AW, et al. Antibody response to one and two doses of influenza virus subunit vaccine. *Med J Aust* 1976;1(186):188–9.
- [22] Levine M, Beattie BL, McLean DM. Comparison of one- and two-dose regimens of influenza vaccine for elderly men. *CMAJ* 1987;137:722–6.
- [23] Gross PA, Weksler ME, Quinnan Jr GV, et al. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol* 1987;25:1763–5.
- [24] Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, et al. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000;18:957–1030.
- [25] Bowles SK, Lee W, Simor AE, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999–2000. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:608–16.
- [26] Shijubo N, Yamada G, Takahashi M, et al. Experience with oseltamivir in the control of nursing home influenza A outbreak. *Intern Med* 2002;41:366–70.
- [27] Parker R, Loewen N, Skowronski D. Experience with oseltamivir in the control of a nursing home influenza B outbreak. *Can Commun Dis Rep* 2001;27:37–40.

鳥インフルエンザとワクチン

北海道大学大学院獣医学研究科教授
北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター長

喜田 宏



摘発淘汰で最小限にくい止める

2003年からアジアでH5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスによる家禽の被害が相次ぎ、2004年には10カ国に感染が拡大した。2005年末までに、1億5千万羽を超える家禽が死亡または淘汰された。

日本でも2004年1月から3月に山口、大分と京都でH5N1ウイルスの感染による高病原性鳥インフルエンザが発生した。国と各府県の適切な対応により、同年4月にはこの高病原性鳥インフルエンザは家禽から姿を消した。高病原性鳥インフルエンザは摘発淘汰によって、被害を最小限にくい止め得ることが実証された。

家禽、家畜とヒトのインフルエンザウイルスの遺伝子は、すべてカモの腸内ウイ

ルスに起源がある。カモは夏にシベリア、カナダやアラスカの北極圏に近い営巣湖沼でウイルスに水系経口感染し、大腸の上皮細胞で増殖したウイルスを糞便と共に排泄する。秋になると、カモは南方に渡る。

カモに害を及ぼすことなく受け継がれているウイルスは、ニワトリには直接感染しないが、シチメンチョウ、ウズラや水禽に感染し、受け継がれると、ニワトリに感染できるようになる。数カ月にわたってニワトリからニワトリに感染を繰り返すと、ニワトリに対する病原性を獲得することがある。ワクチンで清浄化は望めない

アジア、アメリカほかで、生鳥の小売り市場が鳥インフルエンザウイルスの伝播と病原性獲得の場となっていることが判った。このような高病原性鳥インフルエンザ

ウイルスのHA亜型はH5またはH7に限られている。

したがって、日本の鳥インフルエンザ防疫指針では、家禽にH5またはH7HA亜型ウイルスの感染が認められたときは、高病原性鳥インフルエンザに準ずる措置、すなわち淘汰することとしている。

これまでにH5N1ウイルスに感染したヒトは、東南アジアなどで百数十名、内半数が死亡している。鳥インフルエンザウイルスに高感受性のヒトが生鳥マーケットなどで濃厚なウイルスを吸い込んだために感染したものである。

このH5N1ウイルスがヒトからヒトに伝播する能力を獲得すれば、人々には免疫がないので、新型ウイルスとして世界流行を起こすと予想されるので、重大な関心を集めている。

家禽の感染を早期に摘発することによって家禽の被害を最小限にくい止めるとともに、ヒトの健康と食の安全を守る。これが鳥インフルエンザ対策の基本である。高病原性鳥インフルエンザが常在する限られた国でワクチンが使用されたが、その効果は、発症防止に止まり、感染を阻止しないため、清浄化が望めない現状となっている。

[インフルエンザウイルス感染症の特殊な病態と合併症]

人獣共通感染症としての 高病原性鳥インフルエンザとワクチン

喜田 宏*

キーワード

高病原性鳥インフルエンザ 新型インフルエンザウイルス
ワクチンの効用・限界 先回りの予防対策

はじめに

2003 年末からアジアで高病原性鳥インフルエンザ (highly pathogenic avian influenza ; HPAI) が発生し、家禽に甚大な被害を及ぼしている。病因の H5N1 ウイルス (HPAIV) は、渡り鳥が北方圏の営巣湖沼から持ち込む非病原性のウイルスがニワトリに伝播し、感染を繰り返す間にニワトリに対する病原性を獲得したものである。越冬中の渡り鳥のなかには、この H5N1 HPAIV に感染し、北の営巣湖沼にたどり着く前に中国北部やモンゴルなどで斃死したものもある。

タイ、ベトナム、カンボジアとインドネシアでは、これまで 117 名のヒトが H5N1 ウイルスに感染し、60 名が死亡している。このような背景のもとで、H5N1 ウイルスがヒト集団に侵入し、新型ウイルスとして猛威を振るうものと想定されている。そこで、わが国を含め、先進諸国と WHO はこれに備えて、ヒト用不活化 H5N1 ワクチンを生産して備蓄するなどの緊急計画を

策定した。

H5N1 HPAIV がヒトの新型ウイルスとしてインフルエンザの大流行を起こす可能性を否定するものではないが、H5N1 ウイルスのみに目を奪われて、他の亜型のウイルスも新型として出現する可能性があることを忘れるべきでない。HPAI は古代から世界各地の家禽に発生しているが、その原因ウイルスがヒトに伝播して広がり、インフルエンザの大流行を起こした事実は知られていない。他方、ヒトのインフルエンザウイルスは家禽に感染しない。さらに、HPAIV の“病原性”はあくまでも、ニワトリに対するそれであり、ヒトに対するものではない。

I. 自然界におけるインフルエンザ A ウイルスの存続と鳥インフルエンザ

インフルエンザ A ウイルスはヒトを含む哺乳動物と鳥類に広く分布する。なかでも、カモからはすべてのヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) 亜型 (それぞれ H1~H15 と N1~N9) のウイルスが分離されている (図 1)。インフルエンザウイルスの生態調査と遺伝子の系統解析によって、ヒト、家禽と家畜のインフルエンザ A ウイルスの遺伝子はすべてカモのウイルスに由来することが分かった。

カモは、夏に北方圏の営巣湖沼でウイルスに水系経口感染し、結腸陰窩の上皮細胞で増殖し



*きだ・ひろし：北海道大学大学院
獣医学研究科教授，北海道大学人獣
共通感染症リサーチセンターセン
ター長，
昭和 44 年北海道大学大学院獣医学
研究科修士課程修了，
主研究領域／ウイルス学，細菌学，
疫学，ワクチン学，感染症学。

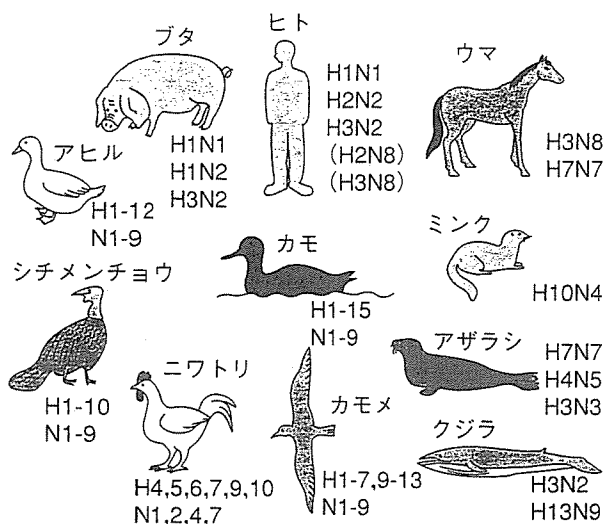


図1 インフルエンザAウイルスの感染に感受性の動物

たウイルスを糞便と共に排泄する¹⁾。カモは秋に南方へ渡り越冬する。カモが排泄する非病原性ウイルスは、普通、ニワトリには感染しないが、他の水禽に水系伝播し、ウズラ、シチメンチョウ、ガチョウなどを経てニワトリに感染する。このような低病原性ウイルスは、ニワトリ集団内で感染を繰り返すと、ニワトリに対する病原性を獲得することがある(図2)。これがHPAIVである。HPAIVのHA亜型はH5またはH7に限られる。

カモに受け継がれているインフルエンザウイルスの抗原性と遺伝子は高度に保存されている²⁾。また、カモの大腸で増殖し、糞便と共に排泄されたウイルスは、カモが渡りに飛び立った後、冬の間、湖沼水中に凍結保存されるので、北方のカモの営巣湖沼はインフルエンザウイルスの貯蔵庫となる³⁾。アラスカのカモから分離したウイルスは北米大陸で家禽と家畜が保有するウイルスと近縁であり、シベリアのカモから分離したウイルスはアジアで分離されたウイルスと近縁である。新型インフルエンザウイルスの登場舞台である南中国に飛来するカモは、したがってシベリアの湖沼からウイルスの遺伝子を持ち込むのである⁴⁾。

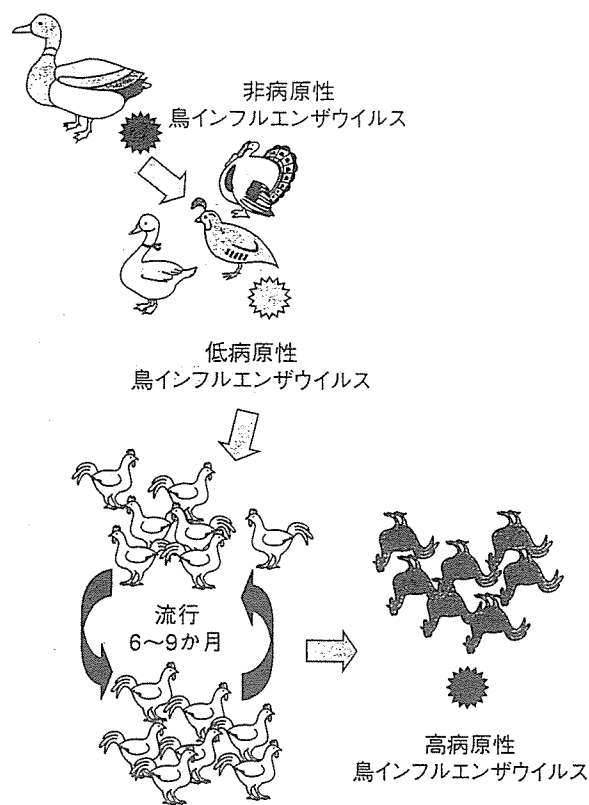


図2 鳥インフルエンザウイルスの病原性獲得

II. 新型インフルエンザウイルス出現のメカニズム

新型インフルエンザウイルスとは、過去数十年間ヒトが経験していないHA、またはNA亜型のインフルエンザAウイルスのことである。新たなHA亜型のウイルスがヒトに伝播する性質を獲得すれば、インフルエンザの大流行が起こる。前世紀、新型ウイルスは3回出現し、そのたびに多くの人命が失われ、社会機能が麻痺した。過去の新型インフルエンザウイルス出現のメカニズムを踏まえ、これから出現する新型ウイルスに備える対策を確立しておかなければ、同じことが繰り返されるであろう。

家禽、家畜とヒトのインフルエンザAウイルスの遺伝子はすべてカモの腸内ウイルスに由来する。インフルエンザウイルスはおそらく人類

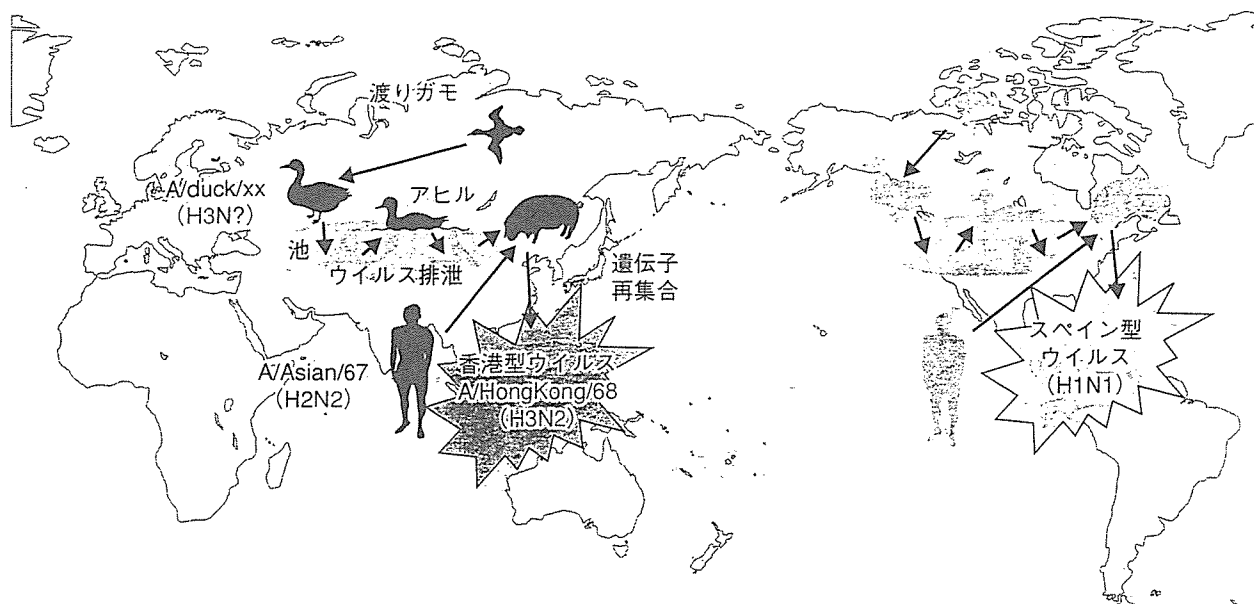


図3 新型インフルエンザウイルスの出現ルート
 アジア型ウイルス (H2N2) の出現メカニズムも同様と考えられる。

が地球上に現れる前から、水禽との間に静かで安定な宿主・寄生体関係を確立し、水系伝播を繰り返しながら存続してきたのであろう。カモのウイルスが家禽、家畜を介してヒトのインフルエンザウイルスと遺伝子を交換し、ヒトに伝播したものがヒトの新型ウイルスである。

ブタの呼吸器上皮細胞には、その表面にヒトのウイルスに対するレセプターだけでなく、鳥類のウイルスに対するレセプターもあるので、カモのウイルスにも感染する。ヒトのウイルスとカモのウイルスがブタに同時感染すると、両ウイルスの遺伝子再集合体が生ずる⁶⁾。その中で、カモのウイルスに由来する HA 遺伝子を持ち、ヒトに伝播したものが新型ウイルスである。H1~H15 いずれの HA 亜型の鳥由来インフルエンザウイルスもブタの呼吸器で増殖する。したがって、いずれの亜型の HA 遺伝子を持つ再集合体もブタの呼吸器で産生され、新型ウイルスとして出現する可能性がある。

1968年に出現した新型インフルエンザウイルス A/Hong Kong/68 (H3N2) 株は、カモがシベリアの営巣湖沼から家禽に持ち込んだウイル

スと、それまでヒトに流行していた H2N2 ウイルスが南中国でブタの呼吸器に共感染して生じた遺伝子再集合体である⁷⁾。カモ、中国南部のアヒルおよびブタがそれぞれ、ウイルスの供給、伝播および遺伝子再集合体産生の役割を果たしたのである⁸⁾。

すなわち、H3HA 遺伝子の導入経路は、カモ→アヒル→ブタ→ヒトである。1957年の新型 H2N2 ウイルス (アジアインフルエンザ) も同様の経路で出現したものと推定される。1918年にスペインインフルエンザを引き起こした H1N1 ウイルスは北米大陸の系統の鳥類インフルエンザウイルスを起源とする⁹⁾。同年に米国イリノイ州から広がったブタインフルエンザウイルスに由来するものと考えられる (図3)。

Ⅲ. HPAIV の出現メカニズム

HPAI とは、インフルエンザ A ウイルスの感染による致死的な家禽の疾病である。1997年に香港で 18 人に感染して 6 人を死亡させた H5N1 ウイルスの起源は、シベリアからカモが

持ち込んだウイルスがニワトリに伝播し、感染を繰り返す間にニワトリに対する病原性を獲得したものである⁴⁾ (図2)。この事件を契機に、生鳥の小売りマーケットがインフルエンザウイルスの温床、遺伝子プール、異種鳥への感染と遺伝子再集合、病原性獲得、さらにヒトへの偶発的な伝播の場として主要な役割を果たしていることが明らかとなった。

東南アジア、中国、米国ならびに中南米において、頻繁に発生、流行がみられる高病原性鳥インフルエンザも、その原因ウイルスの多くは、生鳥マーケットに由来するものと推定される。

2003年以來アジアに流行している HPAI の病因 H5N1 ウイルスが 2005 年 4~6 月に中国北部で、その後、モンゴルでガン、ハクチョウなどの野生水禽の斃死体から分離されたが、これが家禽に再侵入して被害を拡大することが危惧されている^{10,11)}。実際、ロシアの家禽に HPAI が発生し、13 万羽を殺処分したり、カザフスタン、トルコやルーマニアの家禽にも HPAI が広がっている。自然界、特にインフルエンザウイルスが存続している北方の渡りガモの営巣湖沼に HPAIV が持ち込まれ、定着すれば、毎年カモがこれを南方に運ぶようになる可能性がある。これが最悪のシナリオであろう。これを監視するため、秋からのグローバルサーベイランスがきわめて重要である。

IV. 高病原性鳥インフルエンザウイルスと新型インフルエンザウイルス対策

アジアでは、いまだに H5N1 HPAIV による家禽の被害が続いている。2003 年末から 2005 年 9 月末までに、タイ、ベトナム、カンボジアとインドネシアで、確認された H5N1 ウイルスのヒトへの感染例は、すべて家禽からヒトに感染したもので、ヒトからヒトへの伝播は認められていない。家禽のインフルエンザの早期摘発、淘汰によって、被害を最小限に食い止め、ヒトの

健康と食の安全を守ることが鳥インフルエンザ対策の基本である。

これまでに出現した新型インフルエンザウイルスは、以上に述べたように、カモの腸内ウイルスが家禽を経て、ブタの呼吸器でヒトのウイルスの遺伝子を獲得した再集合体である。したがって、インフルエンザウイルスの自然宿主である渡りガモ、家禽、家畜（特にブタ）とヒトのインフルエンザのグローバルサーベイランスを常々実施し、それぞれで優勢に分布するウイルス亜型を明らかにするとともに、ウイルスの生態、宿主域、哺乳動物に対する病原性、生物性状およびヒトの免疫状態を精査したうえで、H5N1 を含め、いずれが新型ウイルスとして登場する可能性が高いかを評価、予測する必要がある。

さらに、調査で分離されるウイルスの中から、抗原性、生物性状と遺伝子の解析成績に基づいて、各 HA 亜型のワクチン候補株を選出、保存しておけば、新型ウイルスの出現に際して、ワクチンと診断のために的確な株を直ちに提供できるであろう。

V. ヒトと鳥のインフルエンザワクチン

ヒト、ウマ、ブタと家禽のインフルエンザワクチンには、それぞれの目的に応じて、その種類と接種方法による効用と限界がある。したがって、ワクチンの利害得失を科学的に評価したうえで、それぞれのインフルエンザの克服戦略を策定する必要がある。そのためには、以下のようなインフルエンザワクチンに関する誤った迷信をまず正さなければならない。

(1) ヒトのワクチン株はヒトから分離されたウイルスでなければならない。

(2) HA ワクチンは完全ウイルス粒子ワクチンより優れている。

(3) HA 抗原量は力価（免疫原性）を表す。

(4) ヒトのワクチンの力価を動物によって

評価することには意味がない。

(5) 不活化ワクチンを皮下に注射すれば、感染防御免疫が誘導される。

(6) ワクチンは輸入すればよい。

(7) H3N2 ウイルスがヒトの間で37年間維持されているので、そろそろ新型ウイルスが出現する時期に来ている。

(8) H5N1 ウイルスが次のヒトの新型ウイルスである。

(9) ニワトリの高病原性インフルエンザウイルスの感染を不活化ワクチンの注射によって防御、根絶できる。

われわれ専門家、医師と獣医師はこれらの迷信の誤りを一般市民に説く責任がある。ヒトのインフルエンザワクチンには、ウイルスに感染することを予防するのではなく、ウイルスに感染した個人の発症あるいは重症化を防ぐ効果が期待されているのである。鳥インフルエンザワクチンも不活化ワクチンであり、発症を防ぐ効果は期待できても、感染を予防する免疫は誘導しない。すなわち、不活化ワクチンに期待する予防の効果とは、「発症の予防」であり、「感染の予防」ではない。

わが国の鶏卵生産者団体が、「家禽のインフルエンザ感染の予防にワクチンを輸入して利用する」要望をしているが、行政はこれを認めていない。このような現状を生産者と行政の対立する「意見」として併記し、読者または視聴者に判断してもらうといった少々無責任な報道が散見される。ワクチンに対する過剰な期待に基づく要望であり、同情を禁じえない。専門家には、氾濫する情報を自身の知識に照らして整理し、

冷静に判断、助言あるいは啓蒙する知性と責任が求められていることを改めて筆者自身にも戒めている。

…………… 文 献 ……………

- 1) Kida H, Yanagawa R, Matsuoka Y : Duck influenza lacking evidence of disease signs and immune response. *Infect Immun* 1980 ; 30 : 547—553.
- 2) Kida H, Kawaoka Y, Naeve CW, *et al* : Antigenic and genetic conservation of H3 influenza virus in wild ducks. *Virology* 1987 ; 159 : 109—119.
- 3) Ito T, Okazaki K, Kawaoka Y, *et al* : Perpetuation of influenza A viruses in Alaskan waterfowl reservoirs. *Arch Virol* 1995 ; 140 : 1163—1172.
- 4) Okazaki K, Takada A, Ito T, *et al* : Precursor genes of future pandemic influenza viruses are perpetuated in ducks nesting in Siberia. *Arch Virol* 2000 ; 145 : 885—893.
- 5) Ito T, Couceiro JN, Kelm S, *et al* : Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998 ; 72 : 7367—7373.
- 6) Kida H, Ito T, Yasuda J, *et al* : Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol* 1994 ; 75 : 2183—2188.
- 7) Kida H, Shortridge KF, Webster RG : Origin of the hemagglutinin gene of H3N2 influenza viruses from pigs in China. *Virology* 1988 ; 162 : 160—166.
- 8) Yasuda J, Shortridge KF, Shimizu Y, *et al* : Molecular evidence for a role of domestic ducks in the introduction of avian H3 influenza viruses to pigs in southern China, where the A/Hong Kong/68 (H3N2) strain emerged. *J Gen Virol* 1991 ; 72 : 2007—2010.
- 9) Taubenberger JK, Reid AH, Fanning TG : The 1918 influenza virus : A killer comes into view. *Virology* 2000 ; 274 : 241—245.
- 10) Liu J, Xiao H, Lei F, *et al* : Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science* 2005 ; 309 : 1206.
- 11) Chen H, Smith GJ, Zhang SY, *et al* : Avian flu : H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature* 2005 ; 436 : 191—192.

地球におけるインフルエンザウイルスのゲノムプール

喜田 宏*

abstract

インフルエンザAウイルスはヒトを含む哺乳動物と鳥類に広く分布する。特に渡りガモはすべてのヘマグルチニンとノイラミニダーゼ亜型のウイルスの自然宿主である。カモは、夏に北方の営巣湖沼でウイルスに水系経口感染し、結腸の上皮細胞で増殖したウイルスを糞便とともに排泄する。カモが渡りに飛び立った後、湖沼水中のウイルスは翌年まで凍結保存される。1968年の新型A/Hong Kong/68 (H3N2) 株は、カモがシベリアの営巣湖沼から家禽に持ち込んだH3ウイルスと、ヒトに流行していたH2N2ウイルスがブタに共感染して生じた遺伝子再集合体である。1957年の新型H2N2ウイルスも同様の経路で出現したものと推定される。1918年に出現したH1N1ウイルスの伝播経路は北米のカモ→家禽→ブタ→ヒトであろう。新型ウイルスの亜型はH5N1に限らないことと、毎シーズンのインフルエンザ対策こそが新型ウイルス対策の基盤であることを強調したい。

I はじめに

2003年末からアジアで高病原性鳥インフルエンザが発生し、家禽に甚大な被害を及ぼしている。病因のH5N1ウイルスの感染によって斃死または防疫のために処分された家禽は3億羽を超えている。高病原性鳥インフルエンザウイルスは、渡り鳥が北方圏の営巣湖沼から持ち込む非病原性のウイルスがウズラ、ガチョウやシチメンチョウなどを介してニワトリに伝播し、ニワトリからニワトリに感染を繰り返す間にニワトリに対する病原性を獲得したものである。越冬中の渡り鳥には、高病原性H5N1ウイルスに逆感染し、北方圏の営巣湖沼に辿り着く前に中国北部やモンゴル等の湖沼で斃死するものが見ついている。自然界、特に渡り水禽が夏期に営巣する湖沼水中にこのH5N1ウイルスが定着する可能性が危惧されるため、野鳥の疫学調査を強化している。

アジア、中近東およびアフリカ諸国では、2004年からこれまで、H5N1ウイルスのヒトへの感染例250余名、うち半数以上の死亡が確認されている。このような背景の下で、H5N1ウイルスがヒトからヒトへの伝播能を獲得し、新型ウイルスとして猛威を振るうものと想定されている。わが国を含め、先進諸国とWHOはこれに備えて、ヒト用不活化H5N1ワクチンを生産して備蓄するなどの緊急計画を策定した。今や、ウイルスと病名が混同され、鳥インフルエンザがヒトの病名として罷り通る混乱状態である。鳥インフルエンザもヒトのインフルエンザもインフルエンザAウイルス感染症である。H5N1ウイルスがヒトの新型ウイルスとしてインフルエンザの流行を起こす可能性を否定するものではないが、H5N1ウイルスのみに目を奪われて、他の亜型のウイルスも新型として出現する可能性があることを忘れてはいけない。

家禽、家畜、野生鳥獣とヒトのインフルエンザウ

* 北海道大学大学院獣医学研究科疾病制御学講座教授、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターセンター長

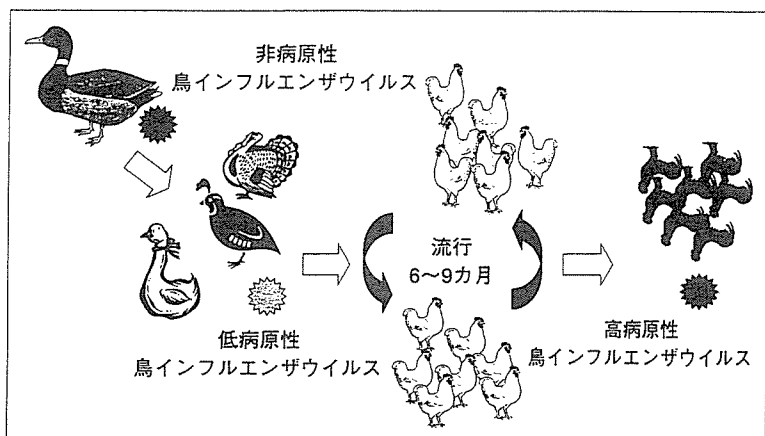


図1 鳥インフルエンザウイルスの病原性獲得

ウイルスの遺伝子は、そのすべてがカモの腸内ウイルスに由来する。したがって、当面、インフルエンザを根絶することは無理であることをまず認めなければならない。「家禽のウイルス感染を早期に摘発、淘汰することにより、被害を最小限に食い止めるとともにヒトの健康と食の安全を守る。鳥インフルエンザを鳥に止める」、これが現実的な鳥インフルエンザ対策の基本である。ヒトのインフルエンザもまた、グローバルサーベイランスを軸とする先回り戦略を展開し、予測と予防による克服を図らねばならない。ヒトの新型インフルエンザウイルスの出現メカニズムと鳥インフルエンザウイルスの病原性獲得過程を振り返り、現在の混乱状態を脱却して、鳥インフルエンザと新型ウイルスの先回り克服戦略を策定、実施しなければならない。

インフルエンザウイルスの生態

インフルエンザAウイルスはヒトを含む哺乳動物と鳥類に広く分布する。なかでも、水禽からはすべてのヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) 亜型 (それぞれH1~H16とN1~N9) のウイルスが分離される。すなわち、水禽、特にカモがインフルエンザAウイルスの自然宿主である。カモは夏にシベリア、カナダやアラスカの北極圏に近い営巣湖沼でウイルスに水系経口感染し、結腸陰窩の上皮細胞で増殖したウイルスを糞便とともに排泄する¹⁾。カモが排泄したインフルエンザウイルスは他の水禽に水系伝播する。インフルエンザウイル

スの生態調査と遺伝子の系統解析によって、ヒト、家禽と家畜のインフルエンザAウイルスの遺伝子はすべてカモのウイルスに由来することが判った。8月中旬には、カモは南方に渡り始める。カモが渡りに飛び立った後、湖沼水中のウイルスは凍結保存される²⁾。自然界でカモに害を及ぼすことなく受け継がれているウイルスの抗原性と遺伝子はきわめてよく保存されている³⁾。

アラスカのカモから分離したウイルスは北米大陸で家禽と家畜が保有するウイルスと近縁であり、シベリアのカモから分離したウイルスはアジアのウイルスと近縁である。家畜、家禽とヒトの新型インフルエンザウイルスの登場舞台である南中国に飛来するカモはシベリアの湖沼からウイルスの遺伝子を持ち込む⁴⁾。

高病原性鳥インフルエンザ

カモが排泄する非病原性ウイルスは、ふつう、ニワトリに感染しない。ガチョウ、ウズラやシチメンチョウなどを経て初めてニワトリに伝播する。このような低病原性ウイルスは、ニワトリ集団内で感染を繰り返すと、ニワトリに対する病原性を獲得することがある (図1)。これが高病原性鳥インフルエンザウイルスである。これまでに出現した高病原性鳥インフルエンザウイルスのヘマグルチニン (HA) 亜型はH5またはH7に限られている。病原性を獲得したウイルスのHA分子には、そのHA1とHA2サブユニットへの開裂部位に塩基性アミノ酸残基が4個

以上連続する挿入変異が認められる。このようなHAは、*furin*やPC6のように全身諸組織の細胞に発現するエンドプロテアーゼによって開裂活性化を受けるため、全身に感染が拡がる。鳥インフルエンザウイルスの病原性はニワトリの静脈内に接種した後の致命率によって測られる。したがって高病原性とは、ニワトリに対する毒力であって、他種の鳥や、ましてヒトや哺乳動物に対するものではない。

高病原性鳥インフルエンザは古代から世界各地の家禽に発生しているが、その原因ウイルスがヒトに伝播して拡がり、インフルエンザの大流行を起こした事実は知られていない。他方、ヒトのインフルエンザウイルスは家禽に感染しない。

2003年以来アジアに流行しているHPAIの原因H5N1ウイルスが水生家禽から水を介して野生水禽に伝播したことが明らかになり、高い病原性を獲得したウイルスが自然界に定着することが懸念されている。2005年4～7月に中国⁵⁾・⁶⁾やモンゴルで野生水禽から分離され、8月には、ロシア、中東、ヨーロッパ、アフリカで、野鳥と家禽に感染被害が拡大している。2006年にも中国、モンゴルなどで野生水禽の斃死体からH5N1ウイルスが分離された。モンゴル、クロアチア、イラクやナイジェリアで野生水禽から分離されたウイルスは中国の青海湖で水禽から分離されたウイルスと同じ株といえるほど近縁で、タイやベトナムで流行しているウイルス株とは異なることが判った。

IV H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染

2004年からアジア、中東、アフリカの10カ国で、H5N1ウイルスのヒトへの感染例250余名、うち半数以上の死亡が確認された（2006年9月末日現在、WHO）。これらのほとんど全例が、家禽のウイルスに直接感染したものである。過去3年間の高病原性鳥インフルエンザの発生と流行の規模を考えると、感染者の数はきわめて少ない。1997年に人口670万人の香港で18人にしか感染が確認されなかった事例と比べて、感染したヒトの数は、多いとはいえない。少数の家族内感染を疑う例が報告されているが、夫婦間の伝播は認められていない。さらに、感染した

ヒトから分離されたウイルスはすべて、ニワトリから分離されたウイルスと同じレセプター特異性（SA α 2,3Gal）を保持していた。以上の事実は、これまでの罹患者が通常のヒトと比べ、H5N1 HPAIVの感染にきわめて高い感受性を有する個体であることを示している。

最近、このH5N1ウイルスに感染した患者が、その下部呼吸器の肺胞上皮細胞、肺胞マクロファージおよび無繊毛細気管支細胞がSA α 2,3Galレセプターを発現しており、これらの細胞にウイルスが感染、増殖していたことをShinyaら⁷⁾とvan Rielら⁸⁾が発見した。両グループはともに、H5N1鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染例がまれであることと、ヒト→ヒト感染が起こりにくいことの原因としている。この知見に加えて、ウイルス感染に対する個体差を説明する成績は未だ得られていない。感染耐過した個体と感染しなかった個体それぞれ数十例の上部および下部気道の細胞を精査することによって新たな知見が得られるものと考えている。

V 新型インフルエンザウイルス

ブタの呼吸器上皮細胞は、その表面にヒトのウイルスに対するレセプターばかりでなく、鳥類のウイルスに対するレセプターもある⁹⁾ので、カモのウイルスにも感染する。ヒトのウイルスとカモのウイルスがブタに同時感染すると、両ウイルスの遺伝子再集合体が生ずる¹⁰⁾。そのなかで、カモのウイルスに由来するHA遺伝子を持ち、ヒトに伝播したものが新型ウイルスである。H1-H15いずれのHA亜型の鳥由来インフルエンザウイルスもブタの呼吸器で増殖する。したがって、いずれの亜型のHA遺伝子をもつ再集合体もブタの呼吸器で産生され、新型ウイルスとして出現する可能性がある。

1968年に出現した新型インフルエンザウイルスA/ホンコン/68（H3N2）株はカモがシベリアの営巣湖沼から家禽に持ち込んだウイルスとそれまでヒトに流行していたH2N2ウイルスが中国南部でブタの呼吸器に共感染して生じた遺伝子再集合体である¹¹⁾。カモ、中国南部のアヒルおよびブタがそれぞれ、ウイルスの供給、伝播および遺伝子再集合体

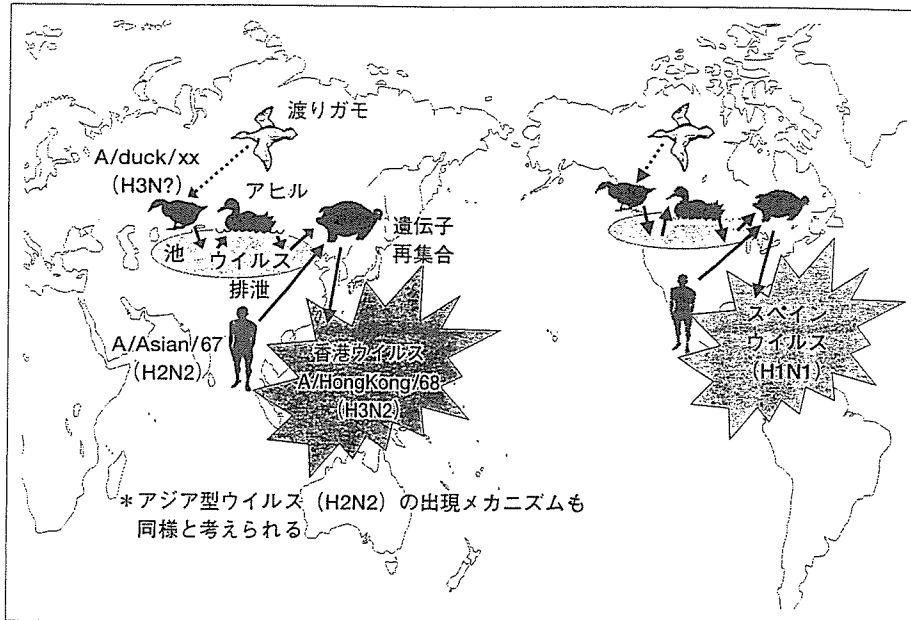


図2
新型インフルエンザウイルスの出現機序

	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16
N1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
N2	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
N3	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
N4	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	○
N5	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
N6	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
N7	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
N8	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	●	○
N9	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

● 自然界から分離 (49通り) ○ 実験室で作出 (82通り)

図3
インフルエンザAウイルス株ライブラリー

産生の役割を果たした¹²⁾。すなわち、H3HA遺伝子の導入経路は、カモ→アヒル→ブタ→ヒトである。1957年の新型H2N2ウイルスも同様の経路で出現したものと推定される。1918年にスペインインフルエンザを引き起こしたH1N1ウイルスは北米大陸の系統の鳥インフルエンザウイルスを起源とする¹³⁾。このウイルスもまた、同年に米国イリノイ州から拡がったブタインフルエンザとの関連が推定されている(図2)。

VI おわりに

高病原性鳥インフルエンザウイルスと新型インフルエンザウイルス対策

アジアでは、いまだにH5N1 HPAIVによる家禽の被害が続いている。2003年末からこれまで、タイ、ベトナム、カンボジアとインドネシアで、H5N1ウイルスのヒトへの感染例250余名、うち半数以上の死亡が確認されている。すべて家禽からヒトに感染したもので、ヒトからヒトへの伝播は、認められて

いない。家禽のインフルエンザの早期摘発，淘汰によって，被害を最小限に食い止め，ヒトの健康と食の安全を守ることが鳥インフルエンザ対策の基本である。

これまでに出現した新型インフルエンザウイルスは，以上に述べたように，カモの腸内ウイルスが家禽を経て，ブタの呼吸器でヒトのウイルスの遺伝子を獲得した再集合体である。したがって，インフルエンザウイルスの自然宿主である渡りガモ，家禽，家畜，特にブタとヒトのインフルエンザのグローバルサーベイランスを継続実施し，それぞれで優勢に分布するウイルス亜型を明らかにするとともに，ウイルスの生態，宿主域，哺乳動物に対する病原性，生物性状およびヒトの免疫状態を精査したうえで，H5N1を含め，いずれが新型ウイルスとして登場する可能性が高いかを評価，予測する必要がある。さらに，調査で分離されるウイルスのなかから，抗原性，生物性状と遺伝子の解析成績に基づいて各HA亜型のワクチン候補株を選出，保存しておけば，新型ウイルスの出現に際して，ワクチンと診断のために的確な株を直ちに提供できる（図3）。インフルエンザウイルス株および遺伝子情報のWebsite (<http://virusdb.czc.hokudai.ac.jp/vdbportal/view/index.jsp>) への公表を開始した。

参考文献

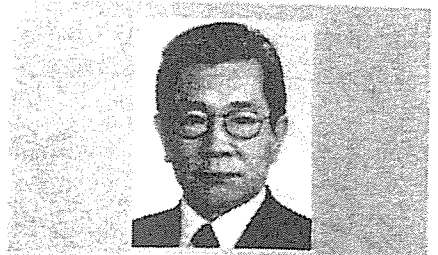
- 1) Kida H, Yanagawa R, Matsuoka Y : Duck influenza lacking evidence of disease signs and immune response. *Infect Immun* 30 : 547~553, 1980
- 2) Kida H, Kawaoka Y, Neave CW, et al : Antigenic and genetic conservation of H3 influenza virus in wild ducks. *Virology* 159 : 109~119, 1987
- 3) Ito T, Okazaki K, Kawaoka Y, et al : Perpetuation of influenza A viruses in Alaskan waterfowl reservoirs. *Arch Virol* 140 : 1163~1172, 1995
- 4) Okazaki K, Takada A, Ito T, et al : Precursor genes of future pandemic influenza viruses are perpetuated in ducks nesting in Siberia. *Arch Virol* 145 : 885~893, 2000
- 5) Liu J, Xiao H, Lei F, et al : Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science* 309 : 1206, 2005
- 6) Chen H, Smith GJ, Zhang SY, et al : H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl—A worrying development could help to spread this dangerous virus beyond its stronghold in southeast Asia. *Nature* 436 : 191~192, 2005
- 7) Shinya K, Ebina M, Yamada S, et al : Avian flu : Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440 : 435~436, 2006
- 8) van Riel D, Munster VJ, de Wit E, et al : H5N1 virus attachment to lower respiratory tract. *Science* 312 : 399, 2006
- 9) Ito T, Nelson J, Couceiro SS, et al : Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 72 : 7367~7373, 1998
- 10) Kida H, Ito T, Yasuda J, et al : Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol* 75 : 2183~2188, 1994
- 11) Kida H, Shortridge KF, Webster RG : Origin of the hemagglutinin gene of H3N2 influenza viruses from pigs in China. *Virology* 162 : 160~166, 1988
- 12) Yasuda J, Shortridge KF, Shimizu Y, et al : Molecular evidence for a role of domestic ducks in the introduction of avian H3 influenza viruses to pigs in southern China, where the A/Hong Kong/68 (H3N2) strain emerged. *J Gen Virol* 72 : 2007~2010, 1991
- 13) Tausenberger JK, Reid AH, Fanning TG : The 1918 influenza virus : A killer comes into view. *Virology* 274 : 241~245, 2000

インフルエンザウイルス の生態

Ecology of influenza virus

喜田 宏

北海道大学 大学院獣医学研究科 疾病制御学講座 教授
同 人獣共通感染症リサーチセンター センター長



喜田 宏 (きだ ひろし)
1967年北海道大学獣医学部卒業。1969年同大学大学院修士課程修了。武田薬品工業株式会社技術研究職、北海道大学獣医学部講師、助教授、教授、WHOインフルエンザウイルス共同研究センター客員教授などを経て、1994年より現職。2005年より新設の北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター長を兼務。インフルエンザウイルスの生態に関する研究などに対し、日本学士院賞ほか受賞。

■ Abstract ■

インフルエンザAウイルスはヒトを含む哺乳動物と鳥類に広く分布する。水禽、特にカモがその自然宿主である。カモは夏にシベリア、カナダやアラスカの北極圏に近い営巣湖沼でウイルスに水系経口感染し、結腸陰窩の上皮細胞で増殖したウイルスを糞便と共に排泄する。8月中旬からカモは南方に渡り始める。カモが渡りに飛び立った後、湖沼水中のウイルスは翌年まで凍結保存される。自然界でカモに害を及ぼすことなく受け継がれているウイルスの抗原性と遺伝子は安定である。

■ はじめに

2003年末からアジアで高病原性鳥インフルエンザが発生し、家禽に甚大な被害を及ぼしている。病因のH5N1ウイルスの感染によって斃死または防疫のために処分された家禽は3億羽を超えている。高病原性鳥インフルエンザウイルスは、渡り鳥が北方圏の営巣湖沼から持ち込む非病原性のウイルスがウズラ、ガチョウやシチメンチョウなどを介してニワトリに伝播し、ニワトリからニワトリに感染を繰り返す間にニワトリに対する病原性を獲得したものである。越冬中の渡り鳥には、高病原性H5N1ウイルスに逆感染し、北方圏の営巣湖沼に辿り着く前に中国北部やモンゴル等の湖沼で斃死するものが見つかっている。自然界、特に渡り水禽が夏期に営巣する湖沼水中にこのH5N1ウイルスが定着する可能性が危惧されるため、野鳥の疫学調査を強化している。

アジア、中近東およびアフリカ諸国では、2004

年からこれまで、H5N1ウイルスのヒトへの感染例260余名、うち半数以上の死亡が確認されている。このような背景の下で、H5N1ウイルスがヒトからヒトへの伝播能を獲得し、新型ウイルスとして猛威を振るうものと想定されている。我が国を含め、先進諸国とWHOはこれに備えて、ヒト用不活化H5N1ワクチンを生産して備蓄するなどの緊急計画を策定した。今や、ウイルスと病名が混同され、鳥インフルエンザがヒトの病名として罷り通る混乱状態である。鳥インフルエンザもヒトのインフルエンザもインフルエンザAウイルス感染症である。H5N1ウイルスがヒトの新型ウイルスとしてインフルエンザの流行を起こす可能性を否定するものではないが、H5N1ウイルスのみに目を奪われて、他の亜型のウイルスも新型として出現する可能性があることを忘れてはいけない。

家禽、家畜、野生鳥獣とヒトのインフルエンザウイルスの遺伝子は、そのすべてがカモの腸内ウイルスに由来する。したがって、当面、インフルエンザを根絶することは無理であることを先ず認めなければならない。「家禽のウイルス感染を早期に摘発、淘汰することにより、被害を最小限に食い止めるとともにヒトの健康と食の安全を守る。鳥インフルエンザを鳥に止める。」これが現実的な鳥インフルエンザ対策の基本である。ヒトのインフルエンザもまた、グローバルサーベイランスを軸とする先回り戦略を展開し、予測と予防による克服を図らねばならない。ヒトの新型インフルエンザウイルスの出現メカニズムと鳥インフルエ

■ Hitroshi Kida

Hokkaido University Department of Disease Control Graduates School of Veterinary Medicine
Research Center for Zoonosis Control

ンザウイルスの病原性獲得過程を振り返り、現在の混乱状態を脱却して、鳥インフルエンザと新型ウイルスの先回り克服戦略を策定、実施しなければならない。

■インフルエンザウイルスの生態と進化ならびに宿主域と病原性

インフルエンザAウイルスはヒトを含む哺乳動物と鳥類に広く分布する。なかでも、水禽からはすべてのヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) 亜型 (それぞれH1~H16とN1~N9) のウイルスが分離される。すなわち、水禽、特にカモがインフルエンザAウイルスの自然宿主である。カモは夏にシベリア、カナダやアラスカの北極圏に近い営巣湖沼でインフルエンザウイルスに水系経口感染し、その結腸陰窩の上皮細胞で増殖したウイルスを糞便と共に排泄する。8月中旬からカモは南方に渡り始める。カモが渡りに飛び立った後、湖沼水中のウイルスは半年以上凍結保存される。自然界でカモに害を及ぼすことなく受け継がれているウイルスの抗原性と遺伝子は安定である。カモが渡りの飛翔路に沿って、あるいは越冬地で排泄する非病原性ウイルスは、ニワトリに直接感染することはないが、ウズラ、シチメンチョウやガチョウなどには感染する。これらの家禽を経て、ニワトリに感染する低病原性ウイルスが生ずる。ニワトリに感染したウイルスがニワトリ集団の中で感染を繰り返すと、ニワトリに対する病原性を獲得することがある。これが高病原性鳥インフルエンザウイルス (HPAIV) である。鳥インフルエンザウイルスの病原性は、ニワトリの静脈内に接種した後の致命率によって測られる。したがって高病原性とは、ニワトリに対する毒力が強いことを意味するものであって、他種の鳥や、ましてヒトや哺乳動物に対するものではない。HPAIVのHA亜型はH5またはH7に限られる。

■高病原性鳥インフルエンザ

2003年以来アジアに流行しているHPAIの原因H5N1ウイルスが昨年4~7月に中国北部、モンゴル等で野生水禽から分離され、8月には、ロシアやカザフスタン、その後トルコ、イラク、エジプト、デンマーク、フランス、イギリスやナイジェリアなどの家禽にHPAI被害が拡大している。モンゴル、クロアチアおよびナイジェリアで野生水禽から分離されたウイルスは中国の青海湖で水禽から分離されたウイルスと同じ株と言えるほど近縁で、タイやベトナムで流行しているウイルス株とは異なることが判った。

さらに、2004年からこれまで、タイ、ベトナム、

カンボジア、インドネシア、中国、トルコ、アゼルバイジャン、エジプトなど10カ国で、H5N1ウイルスのヒトへの感染例260余名、うち半数以上の死亡が確認されている。これらのほとんど全例が、家禽のウイルスに直接感染したものである。少数の家族内感染を疑う例が報告されているが、夫婦間の伝播は認められていない。さらに、感染したヒトから分離されたウイルスはすべてニワトリから分離されたウイルスと同じレセプター特異性 (SA α 2,3Gal) を保持していた。以上の事実から、これまでの罹患者は通常のヒトと比べ、H5N1 HPAIVの感染に極めて高い感受性を有する個体であることが解る。

このHPAIVがヒトからヒトに伝播する能力を獲得すれば、新型インフルエンザウイルスとして流行を起こし、人類社会に与える被害は計り知れないとして、世界各国とWHO等の国際機関はH5N1ウイルス対策を推進している。その可能性を否定するものではないが、H5N1亜型のみが新型ウイルスとして出現するものと信じられていることに、危険を覚える。H5以外のヘマグルチニン (HA) をもつウイルスについても、警戒を怠ってはならない。

■ヒトの新型インフルエンザウイルス出現機構

1968年に出現したヒトの新型ウイルスA/Hong Kong/68 (H3N2)株は、カモがシベリアの営巣湖沼から家禽に持ち込んだH3ウイルスと、ヒトに流行していたH2N2ウイルスが豚に共感染して生じた遺伝子再集合体である。1957年のH2N2新型ウイルスも同様の経路で出現したものと推定される。1918年のH1N1新型ウイルスは、北米系統の鳥インフルエンザウイルスを起源とする。その伝播経路も、カモ→家禽→ブタ→ヒトであろう。

インフルエンザAウイルスの起源と自然界における存続機構ならびに新型インフルエンザウイルスとHPAIVの出現機構を踏まえて、それぞれの克服戦略を立てねばならない。

以上に述べたように、家禽、家畜、野生鳥獣およびヒトのインフルエンザウイルス遺伝子はその全てが野生水禽、特にカモのウイルスに起源がある。したがって、自然界の水禽、家禽とブタ、そしてヒトのインフルエンザの疫学調査を地球規模で不断に実施することによって、家禽、家畜およびヒトの新型ウイルスの亜型を予測すると共に、調査で分離されるウイルスの中からワクチン候補株と診断抗原を選出し、保存・供給するプロジェクトを推進している。

特別対談

新型インフルエンザ

【出席者】(発言順)

- 松本慶蔵 長崎大学名誉教授 / 伴帥会愛野記念病院名誉院長
- 喜田 宏 北海道大学大学院獣医学研究科疾病制御学講座教授

【2006年10月6日 東京にて開催】



松本 慶蔵氏



喜田 宏氏

■ 新型インフルエンザと高病原性鳥インフルエンザヒト感染症は異なる

●松本 最近、新型インフルエンザと高病原性鳥インフルエンザヒト感染症を完全に同じものだというとらえ方をしている人がいるんですが、私は以前から、新型インフルエンザがもしヒトに流行することがあっても、それは現在の高病原性鳥インフルエンザとは違うということを強く語ってきました。また、スペイン風邪と高病原性鳥インフルエンザは大きく違っていて、誤解があるかと思えます。

この点について、喜田先生のご意見はいかがでしょうか。

●喜田 明らかに違います。鳥インフルエンザというのは、インフルエンザAウイルスに感染して起こる家禽の病気で、決してヒトの病気ではありません。

感染症法で4類の感染症の中にヒトの病気として高病原性鳥インフルエンザと書いてあるのは間違いです。8羽のニワトリの静脈に鳥インフルエンザウイルスを接種して、6羽が死んだら、ニワトリに対して高病原性のウイルスだということなのです。だから、巷間の「鳥インフルエンザ」は、鳥に限られた話をヒトでも同じことが起こるといふ錯覚をひき起こしています。

新型インフルエンザウイルスの定義は、過去数十年間、人々が経験していないHA (hemagglutinin) またはNA (neuraminidase) 亜型のウイルス

がヒトで流行したときに、初めて新型ウイルスの出現と認識されます。

鳥に対して高病原性のウイルスが一般の人に感染した場合には、非常に強い病原性を発揮するというのは錯覚で間違いだと申しました。鳥インフルエンザウイルスはもともと自然界では全く病原性のないウイルスで、水鳥と北方圏の営巣湖沼の水との間でずっと存続してきたものです。インフルエンザAウイルスとカモなどの水鳥は共生関係を確立しています。自然界のウイルスは、自然宿主であるカモに対して全く病原性を発揮しません。

実際、カモのウイルスはニワトリに感染しません。ニワトリにどのようにして感染したのかというと、中国や東南アジアでは水鳥の家禽がいます。アヒルはマガモを家禽化したものだし、ガチョウはガンを家禽化したものです。したがって、アヒルやガチョウは、カモやガンが持つウイルスと同じ感受性で感染して、ウイルスはそのおなかで増えて、糞便と共に排泄されるわけです。

カモが持ち込むウイルスはニワトリには感染できないけれども、七面鳥、ウズラやガチョウに感染して受け継がれると、ニワトリに感染できるウイルスが出てくるらしい。それでニワトリに感染して、ニワトリからニワトリにどんどん感染が広がる。そうするとその中にニワトリを100%殺すようなウイルスが出てくる可能性があるということです。そのウイルスを高病原性鳥インフルエンザウイルスと呼んでいるわけです。鳥インフルエンザウイルスには、Hの亜型が16、Nの亜型が9知られていますが、Hの亜型がH5かH7のものだけのウイルスが病原性を発揮するようになることがわかっています。

H5かH7の亜型のウイルスがニワトリでどんどん増殖すると何が起こるか。インフルエンザウイルスが感染するステップを考えると、まず感受性細胞のレセプターに結合します。吸着するのはHAの頭のところです。その後、ウイルスは細胞に包み込まれてエンドソームの中に行く。エンドソームがライソソームまでフュージョンを繰り返

す途中で、弱酸性のpHになったときに、突然、ウイルスエンベロープとエンドソームの膜融合が起こり、ウイルス粒子の中にあつた遺伝子が細胞質に侵入します。この膜融合ステップが起こらないと感染性は発揮できないのです。

■豚の介在の重要性

●松本 香港での対応はどうでしたか。

●喜田 香港で1997年にライブバード・マーケット（生きた鳥を売っている市場）で18人がH5N1ウイルスに感染して、6人の人が亡くなった。そのときにマーガレット・チャンという公衆衛生局長は、ライブバード・マーケットの鳥を全部殺処分するよう命じました。140万羽の鳥を1997年の年末に全部処分しました。そうしたらヒトからも鳥からもH5N1ウイルスは消えました。これはものすごくいい教訓だと思います。

ライブバード・マーケットでは、いろいろなところから運び込まれた鳥が段重ねのケージに入れていますから、いろいろなウイルスの感染が拡がります。生きた鳥のマーケットは、すなわち、ウイルスの温床であり、遺伝子の再集合が起こる場でもあります。したがって、そこでヒトへの感染の第一歩が始まるのです。

そういう病原性を獲得したウイルスがヒトにもたまたま感染すると言われますが、香港のときは670万の人口のうち18人しか感染が確認されなかった。その人たちからほかの人には感染していないし、その人たちから分離されたウイルスは、レセプター結合特異性は α 2,3で、トリのウイルスそのものでした。

実際にインフルエンザウイルスはセレクション・プレッシャーがかかると、 10^{-4} ぐらいの頻度でアミノ酸置換が起こりますので、いったん宿主の体で増えると、その人たちが普通のレセプター特異性を持っていれば、 α 2,6レセプターに結合できるようなウイルスが選ばれていいはずですが、18名全員から取れたのは、すべてニワトリのウイルスのままでした。

インドネシア等で家族内感染を疑う例が、少数ありますが、親子、兄弟はあっても、夫婦間の伝

播はありません。要するに、感染した人たちが鳥のインフルエンザウイルスに対して特異的に感受性が高い、あるいは鳥のインフルエンザウイルスにも感染できる人たちと考えたほうが良いと思います。非常に少ない頻度でそのような人たちがいると私は思います。1997年から2006年までの9年間で、H5N1ウイルスがいつヒト-ヒト感染を起こすようになるかと言われていながら、いまだに起こっていません。過去3回の新型ウイルスの出現の経緯には、みんなブタが絡んでいる。この事実は重要だと思います。

●松本 アジア型のH2N2, H3N2の香港については、ブタが絡んでいるとはっきりしていますが、スペイン風邪では直接鳥から人間に感染したのではないかという論文があるようですが、それはどうでしょうか。

●喜田 Taubenbergerの論文が誤解されているのだと思います。Taubenbergerは、今、カモから分離されるインフルエンザウイルスと再現したスペイン風邪のウイルスはそっくりだと言っています。1918年に分離された鳥のウイルスと比較しているわけではありません。はっきり知らない人は、鳥から直接来たのではないかと考えるのです。ウイルスの自然生態を理解していれば、ヒトの新型ウイルスがカモが持っているウイルスに近いことに驚きません。香港/68と区別がつかないウイルスがいまだにカモの間で受け継がれています。1918年にイリノイ州のブタから瞬く間にまわりの州に広がったブタインフルエンザの記録があります。その後スペイン風邪が出現した。スペイン風邪の1回目の流行は、ヒトの症状がブタのインフルエンザに似ていたために、患ったヒトのそれをブタインフルエンザと呼んだという記録があります。したがって、ブタを介して来たのだろうと考えるのが普通ではないかと思えます。

●松本 ブタは両方のレセプターを持っているということで、ミキシングが起こるという可能性は大変高いだろうということですが、今のところH5あるいはH7について、ブタの流行が起こっていませんか。

●喜田 血清抗体調査では、中国のブタがH5

にもH7ウイルスにも過去感染した例があります。

●松本 最近増えているわけではないのですね。

●喜田 増えていません。それが増えていけばヒトに新型ウイルスとして出現する可能性は高くなります。中国のブタには抗H4HA抗体またH9HA抗体も検出されています。

●松本 H9N2とか、そういったものは人間がメインですか。

●喜田 家禽です。実は中国ではいまだにH9N2ウイルスの感染をコントロールできていません。H9N2ウイルスの感染で致死率70%という農場もあります。実はこのH9N2ウイルスはニワトリに対して病原性がそれほど高いものではありません。中国の被害が大きいのは、恐らくH9N2ウイルス単独ではなくて、衛生条件が悪いために、細菌に同時感染して病気になっているのだと思います。

●松本 H9N2は中国では主として人間に向かうと思っていたのですが、ニワトリもということですね。

●喜田 ブタからも分離されています。公衆衛生の観点からブタの方が危ないです。

■H5N1 新型インフルエンザを スペイン風邪に対比して考える のは正しくないのではないか

●松本 スペイン風邪あるいは、アジア風邪も大体2年か3年で収束しました。仮に新型インフルエンザが起こっても、現在の状況ではそんなに大騒ぎする必要はないのではないかと思います。

●喜田 その通りだと思います。スペイン風邪の時代と今では状況が全く違うわけです。あのときは抗生物質さえなかった。今のH5N1ウイルスがスペイン風邪ウイルスの再来だというのは飛躍していると思います。

●松本 新型インフルエンザとなって、H5N1A型にかかれれば死ぬと思込んでいる人が多いですね。臨床家は基礎の学者の人たちの発言

にたぶんに影響を受けて、同じことが起こるだろうと、非常に恐れています。私はそうではないと思っています。

■米国の軍隊のスペイン風邪の時の死亡因

●松本 最近, Brundage が Lancet Infectious Diseases に, 米国のスペイン風邪のときの陸軍キャンプのデータを出しました。死因の大半は二次的細菌性肺炎です。臨床家は二次的感染の方を大事に考えておかなければならない。

その上, 私自身はアジア風邪と香港風邪の両方を臨床研究者として経験していますので, 今, 誤解して大騒ぎをしている方が多いけれども, そうではないと考えています。

■インフルエンザワクチンの効用と限界

1) 抗原変異について

●松本 ワクチンについてはいかがでしょうか。

●喜田 インフルエンザワクチン製造用の種ウイルスは, ヒトから分離されたウイルスでなければいけないという迷信があり, これは早く打破しないといけないと思っています。レトロウイルスならともかく, インフルエンザ A ウイルスは宿主の遺伝子は絶対持ってきませんし, 潜伏感染も持続感染もしません。宿主が何であってもインフルエンザ A ウイルスには違いなのです。しかもワクチンはニワトリの発育卵で増殖したウイルスで製造されます。ですから, ヒトから分離されたウイルスでなければいけないという根拠はないと思います。

●松本 一般にはインフルエンザウイルスは抗原変異を起こすと言われてはいますが。

●喜田 実は自然界ではウイルスの抗原性がずっと保存されていて, 100 年たっても 200 年たっても H3 は H3 で, 抗原変異はほとんど起こってないということは証明済みです。スペイン風邪のウイルスと非常に近いウイルスがいまだにカモから分離されるのです。香港 /68 とそっくり

なウイルスだって, いまだにカモの間で受け継がれている。これを考えれば, そういう基本的な自然界のウイルスを集めておく必要があるし, それでワクチンをつくれればいいと私は思っています。

●松本 私自身, 誤解していたと思いますが, 現在のワクチン, 例えば H3N2 のワクチン株には経時的な変異がありますが, その変異についてはどのようにお考えですか。

●喜田 ヒトからヒトには抗体の選択圧力のもとで受け継がれているので, ウイルスの抗原性はどんどん変ります。カモの間で受け継がれているウイルスは, 腸が増えて水系の糞口感染を繰り返すために, 抗体による圧力の選択下にありません。アトランダムなポイントミューテーションの積み重ねしか起こっていません。抗原性の変化は認められません。すなわち, カモの間で受け継がれることによって, インフルエンザウイルスが抗原変異を起こすことはありません。

●松本 ニワトリの場合は同じで, ヒトに感染したら変わっていくのかと思っていました。

●喜田 ニワトリとカモは全然違います。ニワトリは人間と同じく呼吸器感染するので, ニワトリからニワトリに受け継がれたウイルスは抗原変異を起こします。H5N1 ウイルスだけが新型ウイルス候補と考えられていることは問題ですが, それについても抗原性の少し違うワクチン株をいくつか用意しておけば済むと思います。

2) 鳥に対するワクチン

●松本 鳥インフルエンザ対策としてのワクチンについてはいかがでしょうか。

●喜田 今は鳥インフルエンザが大騒ぎされていますが, 鳥インフルエンザを鳥の中で抑えてしまえば, ヒトの新型ウイルス出現の可能性は小さくなるわけです。鳥インフルエンザ対策の基本は摘発・淘汰です。鳥の中だけで抑え込むことが重要です。

鳥インフルエンザをワクチンで制圧することができるの考えがあります。けれども, 現場でワクチンを打つ立場になって考えてみた場合, 発生が広がってどうしようもないときに, どのニワト

りにワクチンを打っていいかわからないでしょう。感染してしまったニワトリにワクチンを打っても意味がない。ワクチンの効果が出てくるまでに少なくとも8日か9日かかります。日本ではすでに一昨年、ワクチンを接種しないで鳥インフルエンザを抑え込むことに成功しています。

私はバリエーション本部がある OIE (国際獣疫事務局) の科学委員会のメンバーですが、摘発・淘汰を旨とすべきだと、委員会ではいつも言っています。メンバーは全員その通りと意見が一致しています。だけど、OIE のリコメンデーションはいろいろな国の意見を入れるため、八方美人的なものになってしまいます。インフルエンザを鳥だけに抑え込んでしまうということが、ヒトの新型ウイルス対策にとっても最重要のことです。

3) ヒトに対するワクチンの問題点と新提案

●松本 ヒトに対するワクチンについて、現状の問題点等を幅広くお話し下さい。

●喜田 不活化ワクチンについては、接種した場合にマクロファージや樹状細胞が取り込んだ蛋白質が分解され、ペプチド断片が MHC クラス 2 分子と一緒に T 細胞に抗原提示されます。したがって、マクロファージが取り込まない蛋白質分子上のエピトープに対する抗体はできません。

HA ワクチンでは、HA はマクロファージにくっつくから取り込まれやすい。ほかの蛋白、例えば NP なんていうのは、細胞性免疫を誘導するけれども、ほとんど取り込まれない。したがって、HA に対する液性抗体だけができるということになります。

ワクチンのマウス白血球減少試験の基準は、ワクチンを腹腔内に接種したマウスの白血球が一過性に減少してはいけないことになっています。完全粒子ですと白血球減少を起こします。ウイルスをばらばらにしたら起こさない。白血球減少試験に合格したものがワクチンとして使われます。白血球減少は免疫応答の一種だと私は考えています。結果として、免疫を刺激しない、すなわち効かないワクチンを合格させるような安全試験と

言ってもよいと思います。

鳥のウイルスはヒトに対する免疫原性が弱いということで、完全粒子ワクチンが再び登場しました。それはいいことだと思いますけれども、それをアルミニウムゲルのアジュバントワクチンにしているのはどうでしょうか。毎年接種することを考えると問題です。

シーザナルフルワクチンがよく効いていれば、株を変えるだけでいいわけです。なぜ H5N1 のときだけ特別なのでしょうか。香港 /68 が出たときは株を変えただけで済んでいます。シーザナルフル対策あつての新型ウイルス対策です。ワクチンは完全粒子だと異なる HA 亜型のウイルスの感染に対する免疫も誘導し得ることがわかっています。

さらに、皮下に注射するのがワクチンだという迷信も卒業してもらいたい。少なくともマウスとニワトリとブタでは不活化したウイルス粒子を精製して鼻にたらしてやれば、幅広い抗原性の攻撃株の感染も防御します。

●松本 それは不活化にして鼻にたらすということですか。

●喜田 そうです。鼻にたらすと血中の IgG 抗体も誘導するし、局所の分泌型 IgA 抗体も誘導します。

鼻からたらすのと注射するのとどっちが安全かというのは簡単にわかることですが、投与経路を変えるとすることは、膨大な野外試験によって安全性を保障しなければなりません。困った話です。慎重になるのはわかりますが、注射する方が神経にさわることだってあるし、より危険です。

●松本 鼻の方が安心ですね。

●喜田 生ウイルスワクチンは鼻腔内噴霧によって投与されて事件が起こっていますから慎重になるのでしょう。不活化ウイルスを鼻にたらすというのが、粘膜免疫を誘導するのに今のところ一番いい方法です。

●松本 新しい魅力的なご提案ですね。

■高病原性鳥インフルエンザ ウイルスの拡がり

●松本 今、インフルエンザについて先生が気にかけていることというのは何でしょうか。

●喜田 私が心配していることは2つあります。1つはH5N1だけが新型ウイルスの候補ではないということ、もう1つは、野鳥に戻って、ナイジェリアまで広がってしまった高病原性鳥インフルエンザウイルス、野鳥や家禽に対してですね、そのウイルスは全部中国発だということがわかりました。このウイルスが自然界に定着することが心配です。もしそうなれば、毎秋にカモが運んでくることになります。

私の研究室はOIEのレファレンス・ラボラトリーに指定されており、アジアやアフリカで高病原性鳥インフルエンザが発生した時に診断を頼まれることがあります。昨年と今年にモンゴルで斃死した野鳥の材料を獣医局長が成田まで持参して診断を頼まれました。材料からは、高病原性H5N1ウイルスが分離されました。中国の青海湖などで分離された、中国でずっと受け継がれていたウイルス株が、今やナイジェリアやヨーロッパにまで広がっているのです。

●松本 それはどうやって移動するのですか。

●喜田 水鳥は水辺から水辺にどこにでも飛びます。野鳥の間では、遺伝子変異は起こりにくいのですが、ニワトリでは遺伝子変異が起こります。モンゴルで野生水禽から分離されたウイルスは、去年、今年と、99%同じです。野鳥の間で静かに受け継がれていたことを示すものと考えます。

●松本 どこまでも行けるわけですね。

●喜田 360度飛んで行きます。地球儀を上から見るとナイジェリアもヨーロッパも中国からまっすぐです。鳥は能率よくまっすぐ飛ぶでしょう。東南アジアのウイルスはホモロジーが低く90%以下です。北海道に飛んでくる野鳥が持っているウイルスも80%です。

ニワトリからニワトリに受け継がれて病原性を獲得したウイルスが野鳥に戻って、野鳥の中で保存されている。これが北方圏の営巣湖沼に凍結保存されたら大変です。

世界中に呼びかけて、北から来るカモからウイルスを分離して、H5N1ウイルス、高病原性鳥インフルエンザウイルスが分離されないということを確認しようと言っていますけれども、みんな現場対応に追われていて、野鳥どころではないというところがあります。

私どもは今年も去年も野鳥が死んでいた湖で調査して、北から飛んで来る水鳥からは、高病原性鳥インフルエンザウイルスは分離されていません。たぶん自然界には非病原性のウイルスのほうが圧倒的に多いから、高病原性ウイルスがもし水の中に混ざったとしても、はじかれてしまうと思います。

●松本 本日は先生から永年の実際の研究成果に基づいて、新しい観点から沢山の知識を得ることができました。あまりにも誤った知識で、新型インフルエンザを恐れている人にも、安心感を与えられたと喜んでおります。それに新しいインフルエンザワクチンのご提案も重要なことでした。今でも効果がまだまだと感ずるインフルエンザワクチンにも早く明るい風穴を開けてほしいものです。貴重なお話をどうもありがとうございました。

