

7 May 2009

WHO Technical Consultation on the Severity of Disease Caused by the new influenza A (H1N1) virus infections

6 May 2009

Joint WHO-OFFLU technical teleconference to discuss human-animal interface aspects of the current influenza A (H1N1) situation

4 May 2009

WHO ad hoc scientific teleconference on the current influenza A(H1N1) situation

4 May 2009

Instructions for shipments of pandemic (H1N1) 2009 specimens and virus isolates to WHO Collaborating Centres for influenza

28 April 2009

Global surveillance during an influenza pandemic

28 April 2009

Second meeting of the IHR Emergency Committee

27 April 2009

Pandemic influenza preparedness and response

25 April 2009

First meeting of the IHR Emergency Committee

25 April 2009

2. 学会発表

1. 白倉雅之、信澤枝里、田代真人：リバーシジェネティクス (RG) 法による新型インフルエンザワクチン製造株の作成 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月

2. 原田勇一、高橋仁、佐藤佳代子、信澤枝里、

河野直子、板村繁之、田代真人、奥野良信、佐々木学、庵原俊昭、小田切孝人：沈降 H5N1 インフルエンザワクチン接種者の野生型ウイルス株及び弱毒ワクチン株に対する抗体応答の評価 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月

3. 長谷川秀樹、相内章、永田典代、岩田奈緒子、網康至、小淵正次、岸田典子、小田切孝人、佐多徹太郎、田代真人：新型インフルエンザ H1N1 のフェレットにおける病原性の検討 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月

4. 相内章、伊藤良、岸田典子、小淵正次、高下恵美、小田切孝人、千葉丈、田村慎一、倉田毅、佐多徹太郎、田代真人、長谷川秀樹：経鼻インフルエンザワクチンの新型インフルエンザウイルスに対する交叉防御能の検討 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月

5. 岸田典子、小淵正次、高下恵美、徐 紅、氏家誠、永田典代、岩田奈緒子、相内章、長谷川秀樹、田代真人、齋藤玲子、鈴木宏、池松秀之、小田切孝人：季節性インフルエンザワクチンにより誘導される中和抗体の新型インフルエンザウイルスに対する交差反応性および新型インフルエンザウイルスの性状 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月

6. 影山努、中内美名、田代真人：新型インフルエンザウイルス (H1N1) 核酸検出法の構築 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月

7. 小淵正次、氏家誠、岸田典子、徐 紅、高下恵美、伊東玲子、松浦純子、菅原裕美、安樂茜、江島美穂、田代真人、小田切孝人：2008/09 シーズンの季節性インフルエンザウイルス流行株と平成 21 年度のワクチン株 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月

8. 氏家誠、島袋梢、安樂茜、江島美穂、小渕正次、岸田典子、徐 紅、高下恵美、伊東玲子、松浦純子、菅原裕美、田代真人、堀川博司、加藤裕美子、小口晃央、山崎秀司、藤田信之、小田切孝人：2008/09 シーズンにおけるインフルエンザ (A/H1N1) オセルタミビル耐性株 (H275Y*) の国内発生状況 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月

9. 長谷川秀樹、相内章、網康至、永田典代、田村慎一、谷本武史、真鍋貞夫、石川豊数、宮崎隆、小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎：経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの剤形と効果検討 第 13 回日本ワクチン学会学術集会、札幌、2009 年 9 月

10. 河野直子、板村繁之、小田切孝人、田代真人：インフルエンザワクチンの力価測定に用いる一元放射免疫拡散 (SRD) 試験法の精度評価 第 13 回日本ワクチン学会学術集会、札幌、2009 年 9 月

11. 高橋仁、原田勇一、佐藤佳代子、河野直子、板村繁之、田代真人：インフルエンザワクチン力価測定に使用する標準抗原の HA 含量決定に重要な HA 含有率のエンドグリコシダーゼを用いた測定法の検討 第 13 回日本ワクチン学会学術集会、札幌、2009 年 9 月

12. 池野大介、来海和彦、工藤康博、後藤修朗、板村繁之、小田切孝人、田代真人、城野洋一郎：マウスを用いた H5N1 株インフルエンザワクチンのプライム - ブースト効果の検討 第 13 回日本ワクチン学会学術集会、札幌、2009 年 9 月

13. 原田勇一、河野直子、板村繁之、小田切孝人、城野洋一郎、五反田亨、多田善一、池田富夫、田代真人：沈降新型インフルエンザワクチン (H5N1 株) 接種者の血清ウイルス中和抗体の交差反応性の検討 第 13 回日本ワクチン学会学術集会、札幌、2009 年 9 月

14. 高橋宜聖、小野寺大志、阿戸学、小田切孝人、田代真人、小林和夫：ヒト血清移入マウスを用いたインフルエンザウイルス感染防御能の解析 第 13 回日本ワクチン学会学術集会、札幌、2009 年 9 月

H. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|---|
| 1. 特許取得 | 無 |
| 2. 実用新案登録 | 無 |
| 3. その他 | 無 |

図1 新型インフルエンザのリスク比較

	H5N1	H9N2	H7N(2,3,7)	H6N1	H2N2
鳥での流行規模	+++	++	+	++	-
ブタでの流行	-	+	-	-	-
人の感染例	++	+	+	-	-
人での病原性	+++	+	+~++	+	+
レセプター特異性	鳥型 (ヒト型も出現)	ヒト型	鳥型	鳥型	ヒト型
増殖至適温度	鳥型 (ヒト型も出現)	鳥型	鳥型	鳥型	ヒト型
新型出現の可能性	++	++	+	+	?
健康被害の程度	+++	+	++	+	+
社会的影響	+++	++	++	++	+
コメント	ヒトにも強毒型 全身感染 多臓器不全 一旦出現したら 健康被害甚大 ブレパンデミック ワクチンの備蓄	弱毒型 ILI 候補株 あり	強毒型 ILI 肺炎 候補株 あり	弱毒型 ILI なし	弱毒型 アジア型 ウイルスの 漏出事故 <40歳免疫なし 製造株あり
ワクチン準備		候補株 あり	候補株 あり	なし	

図2 ヒト型、ブタ型、トリ型インフルエンザウイルスの間での
共通して異なるアミノ酸 (2)

Protein Position	Human	H1N1(Spanish)	H1N1 (human)	Swine	H5N1 (human)	H5N1 (avian)
	common	1918	2009	common	2003-	2003-
PA 28	L	L	P	P	P	P
55	N	N	D	D	D	D
57	Q	R	R	R	R	R
100	A	A	V	V	V (20)	V
225	C	S	S	S	S	S
268	I	L	L	L	L	L
337	S	A	S	S	A (22)	A
356	R	R	R	K	K	K
400	L	L	L	L	Q/T/C	Q/T?/C
404	S	A	A	A	A (4)	A
409	N	S	N	S	S	S
552	S	S	T	T	T	T
NP 16	D	D	G	G	G	G
33	I	I	I	I	V	V
61	L	I	I	I	I	I
100	V	R	V	V/I	R	R
109	V	V	I	I	I	I
214	K	P	R	R	R	R
283	P	K	L	K/R	L	L
305	K	R	L	L	R (19)	R
313	Y	Y	K	F	F	F
357	K	K	V	V	Q	Q
372	D	D	K	K	E	E
422	K	K	E	E	R	R
442	K	A	T	T	T	T
445	A	E	D	D	D	D

図3 HAタンパクのプロテアーゼによる開裂部位

全身感染(強毒型)が呼吸器局所感染(弱毒型)かを規定
塩基性アミノ酸の連続 VS. 単一アルギニン

A(H1N1) pdm ウイルス:

単一アルギニン = 弱毒型(呼吸器感染に留まる)



Pandemic A(H1N1) 2009

RNI SIQ---SRILEA
RNV SIQ---SRILEA

季節性H1N1ウイルス

RNI SIQ---SRILEA
RNI SIQ---SRILEA

スペインかぜウイルス

RNI SIQ---SRILEA

H5N1 高病原性トリウイルス

RNI QERRRNRLEA
RNI QERRRNRLEA
...340.....350...

図4 RNAポリメラーゼPB2の627番目のアミノ酸 ウイルス増殖の至適温度を決定

アミノ酸の置換(E627K)によって

- ウイルス増殖の至適温度が下がる (42°C to 36°C)
- トリ型からヒト型への変化に必要
- 動物における病原性の増強

Pandemic A(H1N1) 2009

季節性H1N1ウイルス

スペインかぜウイルス

H5N1 強毒型ウイルス(トリ)

(ヒト)

KLL FFAA	EQSRMQ	E (トリ型)
KLL FFAA	EQSRMQ	
KLL FFAA	EQSRMQ	K
KLL FFAA	EQSRMQ	K
KLL FFAA	EQSRMQ	E
KLL FFAA	EQSRMQ	E/K

.620.....630..

A(H1N1)pdmウイルスは依然このトリ型ウイルスの性質を持っている。E627K置換によって、より効率の良い感染伝播をもたらす。

図5 PB1-F2タンパク: 細胞死、組織障害を起こす

A(H1N1)pdm virus:
 PB1遺伝子に3カ所のストップコドンがあるので、
 PB1-F2タンパクは合成されない。

A	WTQX	X
	WTQX	X
B	MIQST HTSTQKEED QKI KLEHRNLTQLNPHYRKTINQVAM KQIVYX	
	MIQST HTSTQKEED QKI KLEHRNLTQLNPHYRKTINQVAM KQIVYX	
C	MIIST HISTQKRED QQT ALEHNSSTRANDHCQRTINQVMS KQIVYVKKQILSLRS T VSKTRVLEKRWRLFSKHEHTS	
D	WTQSTEHINIQKK QQTQR EH NSTLDIDHYAKITSR&MHKKQIVYVKKQILTSLNS TQDSLKTHVIKRNKISSKFEKIF	

10.....20.....30.....40.....50.....60.....70.....80.....90

- A: Pandemic A(H1N1) 2009
- B: 季節性H1N1ウイルス
- C: スペインかぜウイルス
- D: H5N1 高病原性トリウイルス

図6 NS1タンパク: サイトカインストーム、インターフェロン
抵抗性、細胞死、組織障害を規定する

- 92番目のアミノ酸変化(D92E)が、サイトカインストームや宿主の防御免疫への抵抗性をもたらす
- C末端のPZDモチーフ (EPEV) が細胞死をもたらす

A(H1N1)pdmウイルスには、これらのシグナルは無い

<u>Pandemic A(H1N1) 2009</u>	YLDTTLEESR	EQXI
	YLDTTLEESR	EQXI
季節性H1N1ウイルス	YLDTTLEESR	FTQRRKQTTREY
	YLDTTLEESR	FTQRRKQTTREY
H5N1 強毒型ウイルス(トリ)	YLDTTLEESR	RQRRKERTFE
	YLDTTLEESR	NQRRKQRTFE
(ヒト)	YLDTTLEESR	RQRRKERTFE
	YLDTTLEESR	NQRRKQRTFE
	90.....100	..220.....230

図7 A(H1N1)pdmウイルス動物感染実験

季節性A(H1N1)ウイルスに比較して、フェレット、モルモット、マウス、サル等への経鼻接種の結果、

- 症状がやや強い傾向
- 肺でのウイルス増殖が強い傾向
- 下痢を起こし、腸管からウイルスが分離された
- 飛沫感染効率は低い～同程度
- A(H1N1)pdmウイルスの病原性は、季節性ウイルスよりもやや強い可能性がある。
- 完全なヒト型ウイルスに変化すると(レセプター特異性、PB2のE627Kなど)、ヒト間での感染伝播効率が高くなる可能性がある。

8	A/sw/ IW/30	A/NJ/ 8/76	A/WS/ 10/98	A/IL/ 4/2007	A/Cal/ 4/2009	A/Cal/ 7/2009	A/BR/ 59/2007
Antigens							
A/swine/Iowa/1930	320	10	10	5	5	5	5
A/New Jersey8/1976	80	640	10	10	5	5	5
A/Wisconsin/10/1998	160	80	1280	1280	640	640	5
A/Illinois/09/2007	20	160	1280	5120	2560	5120	5
A/California/04/2009	20	10	320	1280	1280	1280	5
A/California/07/2009	80	10	320	1280	1280	1280	5
A/Brisbane/59/2007	20	5	5	5	5	5	160
A(H1N1)pdm isolates							
A/Texas/05/2009	160	5	160	2560	1280	1280	5
A/Mexico/4108/2009	160	40	1280	1280	1280	1280	5
A/Mexico/4596/2009	160	10	320	2560	1280	1280	5
A/Mexico/4646/2009	160	5	320	1280	1280	1280	5
A/New York/18/2009	160	5	640	2560	2560	2560	5
A/Washington/11/2009	20	5	320	2560	1280	1280	5
A/New Mexico/04/2009	80	10	320	2560	2560	2560	5
A/El Salvador/211/2009	40	10	640	2560	1280	2560	5
A/El Salvador/213/2009	20	5	320	1280	640	1280	5
A/Hawaii/09/2009	80	5	160	2560	2560	1280	5
A/Costa Rica/4314/2009	80	5	320	2560	2560	2560	5
A/Costa Rica/4857/2009	20	5	320	1280	640	1280	5
A/England/195/2009	20	10	640	2560	1280	1280	5
A/Israel/644/2009	40	10	320	1280	1280	1280	5
A/Netherlands/602/2009	40	5	320	2560	1280	1280	5
A/Auckland/1/2009	20	5	640	1280	2560	1280	5
A/Auckland/3/2009	20	5	320	1280	2560	1280	5

图9

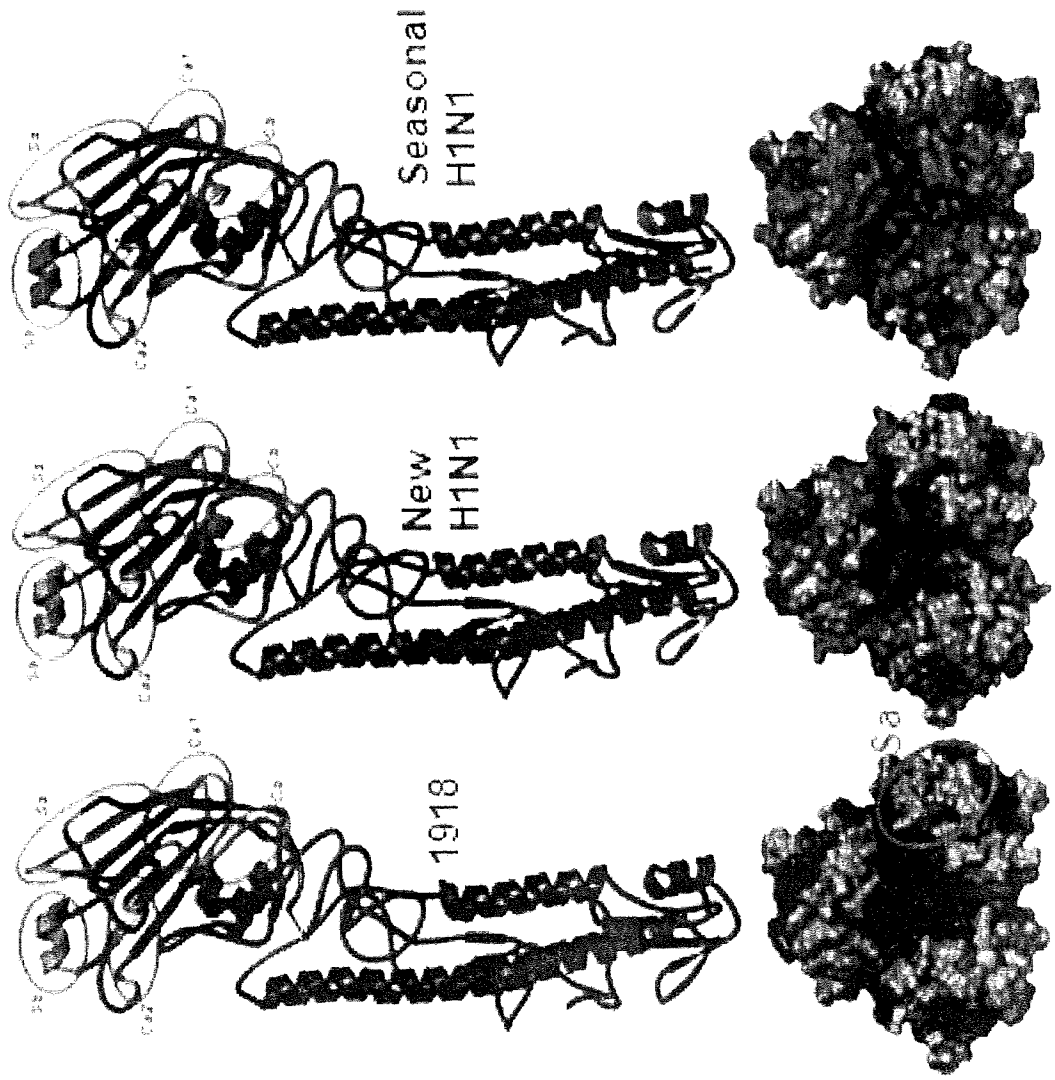


図10 H1N1 pdmウイルスは ヒトから動物にも感染する

ブタ
ネコ
イヌ
フェレット
トリ(ニワトリ、七面鳥)

- ヒトの患者から飛沫感染が起こった。
- これらの動物がウイルスを伝播し、
ヒトへの感染源となる？

11

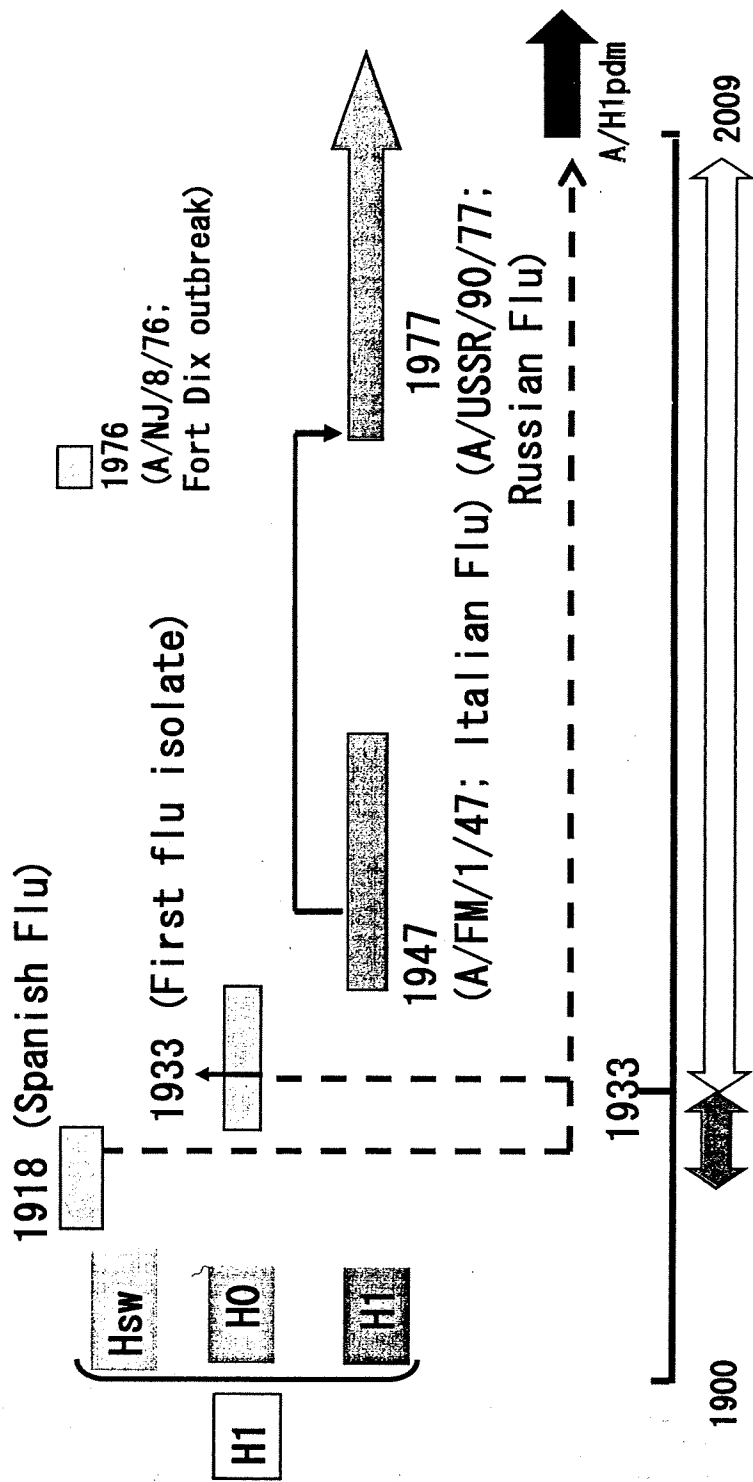


図12
H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスは
ヒトの新型インフルエンザウイルス
になるのか？

- 鳥インフルエンザウイルスがそのまま
ヒトの間で大流行を起こす可能性はない。
- 鳥インフルエンザウイルスに特定の遺伝子
変異が起こると、ヒト型ウイルスに変化して、
ヒトの間で大流行を起こす可能性がある。

図13 H5N1型HPAIが新型インフルエンザに変身する 危険性の増大

- 鳥の間での伝播拡大が続いている。
 - ・ アジアでは鳥ウイルスの制圧に失敗→定着
 - ・ 西アジア、インド、中東、ヨーロッパ、アフリカへ拡大
- 鳥からヒトへの偶発的感染例が続いている。
- 鳥型ウイルスがヒト型へ変身する可能性
 - ・ ヒトウイルスとの重感染による遺伝子交雑
 - ヒトインフルエンザの流行時期と一致
 - ・ 突然変異の蓄積（既に行っている）
- 鳥の感染伝播地域が拡大、継続すると
これらの起こる危険性は増加する。
- 強毒性を保持（増強）した新型インフルエンザ出現
（最悪のシナリオ）が想定される。

図14

H5N1鳥強毒型インフルエンザウイルスが
新型インフルエンザウイルスに変化した場合



ヒトに対する強い病原性は弱毒化する？

ヒト型への変化を規定する遺伝子部位と
強毒性を規定する遺伝子部位は、別の部位
に存在している。



トリ型ウイルスからヒト型への変化に伴って
自動的に弱毒化することはない。

図15
健康被害の推定(世界銀行など、2008)

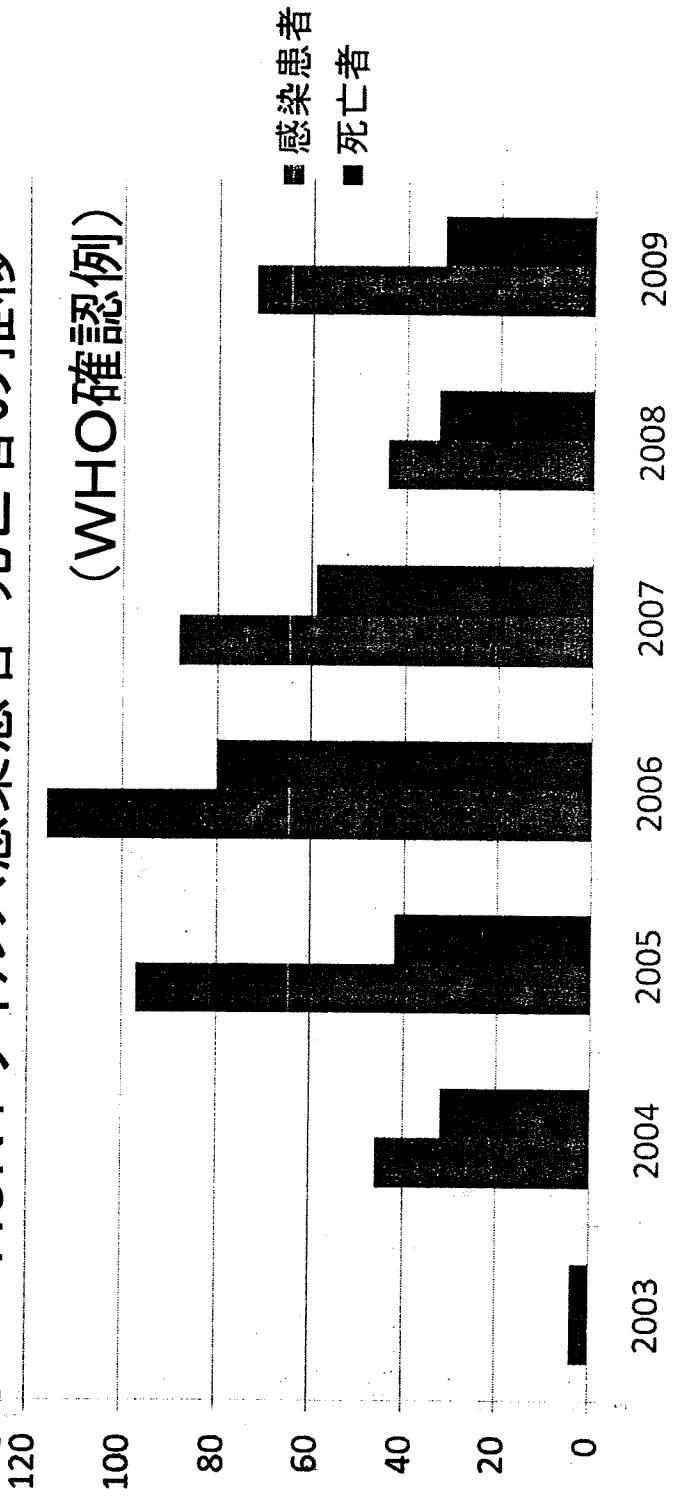
パンデミックの程度	推定致死率 (%)	推定死者数 (百万人)
• 軽度(香港かぜ程度)	0.1~	1.4
• 中程度(アジアかぜ程度)	0.5	14.2
• 重度(スペインかぜ程度)	2-2.5	71.0
• 特大(H5N1を想定)	5-15*	180-250

* 先進国 6.2 (5-10)%

途上国 12.2 (10-15)%

現在のブタ由来H1N1パンデミックは軽度~中程度と
予測される。

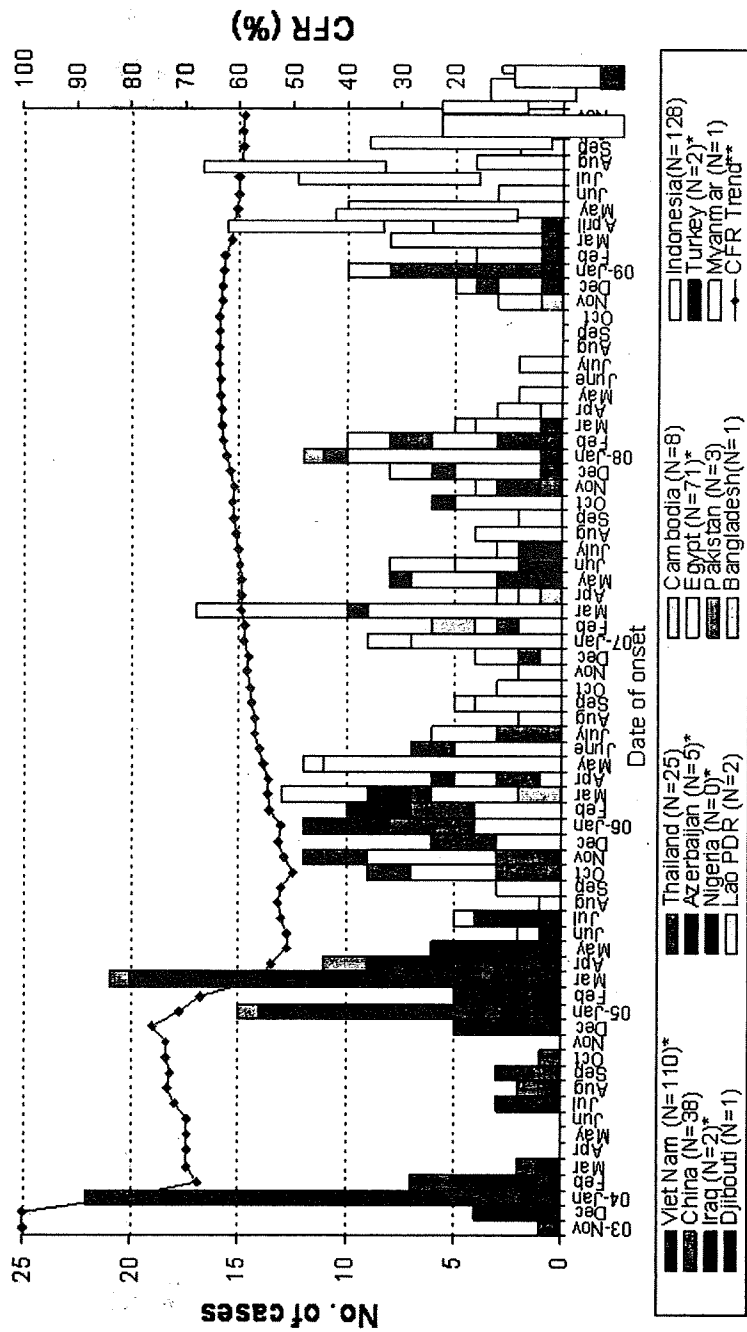
図16 H5N1ウイルス感染患者・死亡者の推移



- 感染患者(報告数)は減少傾向にある
 - ・鳥のH5N1流行対策;住民への教育、環境整備の効果
 - ・監視体制の不備、報告・報道規制
- 鳥におけるH5N1流行は制圧されていない
 - ・鳥へのワクチン接種 → 不顕性感染、ウイルスの土着化と持続
- 新型インフルエンザ出現のリスクは依然として高い。

Human Avian Influenza A (H5N1) Cases by Onset Date and Country (n=397) (as of 27 Nov 2009)

図17



2003年後半以来、H5N1型ウイルスは北半球の冬季を中心に流行を繰り返している。2005年の後半以来、流行地域が変化拡大している

図18 パンデミック対応戦略

- ・ 侵入を遅らせる (国境監視)
- ・ 拡大を遅らせる (早期封じ込め)

