

201318011B

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

高病原性の新型インフルエンザ発生に対する
事前準備及び、緊急対応に関する研究

平成 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 田代真人
平成 26 年(2014)3 月

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

高病原性の新型インフルエンザ発生に対する
事前準備及び、緊急対応に関する研究

平成 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 田代真人
平成 26 年(2014)3 月

目 次

平成 23～25 年度

I 総括研究報告書

高病原性の新型インフルエンザ発生に対する事前準備及び、緊急対応に関する研究 P.1

研究代表者 田代真人

II 分担研究報告書

1. ウイルスの宿主域規定要因と人への馴化機構、ウイルス病原性の分子基盤の解明 P.49

研究分担者 河岡義裕

2. インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ形成モニタリングシステムの開発および喘息発作によるインフルエンザ重症化動物モデルの作製 P.53

研究分担者 長谷川秀樹

研究協力者 川口晶、鈴木忠樹、相内 章

3. 鳥およびブタ由来の新型インフルエンザの流行に備えた事前準備に関する研究 P.67

研究分担者 小田切孝人

研究協力者 高下恵美、徐紅、江島美穂、藤崎誠一郎、
伊東玲子、三浦 舞、今井正樹、岸田典子、
菅原裕美、佐藤 彩、土井輝子

4. 新型インフルエンザ対応および薬剤耐性株の出現に係るインフルエンザウイルス検出系の構築ならびに国内検査体制の整備 P.77

研究分担者 影山 努

研究協力者 高山郁代、高橋 仁、中内美名

5. 鳥型からヒト型への変異に関する分子基盤とその監視技術の開発 P.89

研究分担者 鈴木康夫

6. ウイルスの伝播経路の解明、鳥インフルエンザの疫学と人への感染機構 P.93
研究分担者 西藤岳彦
7. 高病原性の新型インフルエンザ発生に対する事前準備及び、緊急対応に関する研究 P.97
(新型インフルエンザ対策のウイルス学的評価、公衆衛生対策の評価)
研究分担者 押谷 仁
研究協力者 当広謙太郎、Irona Khandaker、岡田貴志、
小田切 崇、神垣太郎、岡本道子、鈴木 陽
8. 動物インフルエンザウイルスがパンデミックウイルスに変異するメカニズムの解析 P.109
研究分担者 堀本泰介
- III 成果刊行物 P.115

高病原性の新型インフルエンザ発生に対する事前準備及び、
緊急対応に関する研究

研究代表者 田代真人

国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター センター長

研究要旨

2003 年以来東アジアから北アフリカまで拡大し、東南アジアやエジプトで鳥の間で定着してしまった強毒性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスについて、パンデミックを起こす可能性、その際の病原性と健康被害、社会・経済的影響に関するリスク評価の方法論の確立を進めた。現在の強毒性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスは未だ鳥型ウイルスであるが、偶発的に感染したヒトにおいても強毒性である。さらに、数カ所の遺伝子変異によって容易にヒト型に変化し、ヒトにおけるパンデミックを起こす可能性が指摘された。しかも、ヒト型への変化に必要と考えられる遺伝子変異の幾つかは、自然界において既に起こっており、何時パンデミックウイルスに変化してもおかしくない状況である。その際には、ウイルス感染はヒトにおいては上気道感染の要素が増すであろうが、基本的にはヒトにおいても強毒型に留まり、全身感染とサイトカインストームを起こす性状が維持されると想定される。その結果、未曾有の膨大な健康被害と社会機能の破綻が予想される。鳥型 H5N1 ウイルスはわずか数カ所の遺伝子変異により容易にヒト型になり、最悪のシナリオは現実的に起こり得ると考えられる。

一方、2013 年 2 月から中国東部で弱毒型 H7N9 鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染事例が発生し、5 月までに中高年齢を中心に 100 名を超える重症患者（致命率 30%）が確認された。夏季には新たな患者発生報告は無かったが、10 月から第 2 波の流行が起り、第 1 波以上の健康被害が報告されている。患者の 8 割は鳥市場への訪問歴があるが、鳥における感染は殆ど確認できておらず、感染原、感染経路は不明である。このウイルスの遺伝子解析および生物学的性状を解析したところ、ヒトへの馴化が進んでおり、パンデミックを起こす可能性を持つことが示唆された。ウイルスそのものの病原性は高くはなく、パンデミックの健康被害は H5N1 に比べて低いと判断される。しかし、中高年齢の患者で、サイトカインストームを起こす原因は不明であり、パンデミックに備えた十分な事前準備は必要である。

最悪のシナリオと考えられる H5N1 や、現時点ではパンデミックの可能性が比較的高い H7N9 などによるパンデミックに対する事前対応と事前準備、パンデミック時の緊急対応の確立が必須であるが、比較的軽微に終始した 2009 年の (H1N1)2009 パンデミックへの誤解から、最悪のシナリオによるパンデミックへの警戒と準備が疎かになってい

ることが憂慮される。(H1N1)2009 パンデミックの際の国の対応に関する法的基盤の欠如、および東日本大震災の教訓から、国は健康危機に対処する法的基盤として2012年に新型インフルエンザ等対策特別措置法を制定し、健康危機に関する緊急事態が生じた場合の、対応方針の再検討を行っている。しかし、H5N1の危険性、事前対応に関する認識と方法が不十分であり、その有効性に疑問を抱かざるを得ない。

本研究では、最悪のシナリオによるインフルエンザ大流行を踏まえて、健康被害を最小限に抑え、社会機能・経済活動の崩壊を回避するための、事前計画と緊急対応計画の再構築と実施に貢献するために、①新型ウイルスの流行動向監視、出現予測、早期検知体制の確立、②ウイルスの迅速性状解析による大流行出現の可能性および被害予測に関するリスク評価法の確立、③緊急ワクチン開発・製造・供給および効果・副反応の予測とモニター、④抗ウイルス剤の備蓄と使用方法及び効果・副作用・耐性ウイルスの予測とモニター、⑤感染病理機構の解明とそれに基づいた適切な治療方法の開発など、時系列的な緊急対策・行動計画の策定と実施に必要な理論的、技術的基盤の確立、を目指して研究を進めた。

A. 研究目的

過去の新型インフルエンザ大流行では、トリ型ウイルスがブタを介してヒト型ウイルスに変化して出現し、大きな健康被害と社会・経済への影響をもたらしてきた。新型インフルエンザ大流行による健康被害を最小限に留め、社会・経済機能を維持するためには、国内外の緊急事態に即応する新型インフルエンザ危機管理体制を確立する必要がある。

2009年に出現したブタウイルス由来のH1N1パンデミックは多くの専門家にとって予想外であったが、その出現経過は解明されていない。新型ウイルスが弱毒型であったこと、多くの人々が新型ウイルスに対する交叉性防御免疫を持っていたこと等の幸運が重なって、大きな健康被害も生じず、社会的影響も軽微に終始した。そのため、従来の新型インフルエンザ事前準備と緊急対応計画と実施における問題点が十分に反省されず、必要な危機対応体制の抜本的な再構築が曖昧となっており、強毒型H5N1等の重大な新型インフルエンザに対する対策が後退してこと

が懸念されている。特に、健康危機の緊急事態において、国による行政対応に関する法的基盤が欠落していることが大きな問題であり、この解決を優先させる必要がある。

一方、2003年以来世界で拡大中のH5N1高病原性鳥インフルエンザは、既に東南アジアやエジプトの鳥の間に定着して流行を続けている。現在の強毒性H5N1鳥インフルエンザウイルスは未だ鳥型ウイルスであるが、わずか数カ所の遺伝子変異によって容易にヒト型に変化し、ヒトにおけるパンデミックを起こす可能性が指摘された。しかも、ヒト型への変化に必要と考えられる遺伝子変異の幾つかは、自然界において既に起こっており、何時パンデミックウイルスに変化してもおかしくない状況である。その際には、ウイルス感染はヒトにおいては上気道感染の要素が増すであろうが、基本的には強毒型のままであり、全身感染とサイトカインストームを起こす性状が維持されると想定される。鳥型H5N1ウイルスはわずか数カ所の遺伝子変異により容易にヒト型になり、最悪のシナリオは現実的に起こり得ると考えられる。

鳥における H5N1 流行は依然制圧される見通しは無く、更にブタにおける不顕性感染も確認されており、何時でも新型インフルエンザが出現して大流行することが危惧されている。その際には、全身感染とサイトカインストームによる多臓器不全という、「インフルエンザ」の概念を超える致死的重症疾患の可能性がある。その結果、多数の患者、死亡者が出て、医療サービスの崩壊などの健康危機が危惧される。さらに、2 次的な交通・物流機構の麻痺による食糧やエネルギー供給のライフラインや社会サービスなどが低下し、社会・経済機能や治安体制の破綻、更には地球レベルの危機が懸念されている。

一方、2013 年 2 月から中国東部で弱毒型 H7N9 鳥インフルエンザウイルスのヒトでの流行が発生し、5 月までに中高年齢を中心に 100 名を超える重症患者（致命率 30%）が確認された。夏季には新たな患者発生報告は無かったが、10 月から第 2 波の流行が起り、第 1 波以上の健康被害が報告されており、2014 年 3 月初旬で、患者数いる。患者の 8 割は鳥市場への訪問歴があるが、鳥での感染は殆ど確認できておらず、感染原、感染経路は不明である。このウイルスの遺伝子解析および生物学的性状を解析したところ、ヒトへの馴化が進んでおり、パンデミックを起こす可能性を持つことが示された。現時点では、ヒトからヒトへの連続的な感染伝播は確認されておらず、パンデミックが差し迫っている状況ではないが、パンデミック出現の可能性は否定できない。ウイルスそのものの病原性は高くは無く、パンデミックの健康被害は H5N1 ほどではないと判断される。しかし、中高年齢の患者で、サイトカインストームを起こす原因は不明であり、パンデミックに備えた十分な事前準備は必要である。

本研究は、H1N1 パンデミックにおける反

省・教訓に基づき、地球レベルの視点に立って、新型インフルエンザ大流行の際の健康被害を最小限にとどめ、社会機能の維持を目的として、3 年計画で研究を進めているが、特に本年度は、これまでの研究進捗状況を踏まえて、①新型インフルエンザの候補である動物インフルエンザの監視体制とパンデミック出現リスク評価方法の確立、②新型インフルエンザの可能性のある動物インフルエンザの制圧、管理方法の確立による新型インフルエンザの事前回避、③新型インフルエンザの出現予知と早期検知方法および流行動向監視方法の開発、④新型インフルエンザが発生した際には、発生局所における封じ込め、制圧の方策の開発と実施準備、⑤ウイルスの迅速性状解析に基づく大流行の可能性・被害予測のリスク評価法の確立、⑥緊急ワクチン開発・製造・供給及び効果・副作用の予測とモニター、⑦抗ウイルス剤の備蓄と使用方法及び効果・副作用・耐性ウイルスの予測とモニター、⑧感染病理機構の解明とそれに基づいた適切な治療方法の開発、などの時系列的な緊急対策・行動計画の策定とその実施に必要な理論的、技術的基盤と実用化応用を確立すること、を目的とする。

この研究によって、新型インフルエンザ出現および大流行の可能性の予知と早期検知、健康被害の程度の推定に関する科学的なリスク評価、およびそれに基づく基本的な危機対応の実施が可能となり、限られたリソースの中で、重複や無駄を省いた必要かつ十分な事前準備と緊急対応計画の策定および実施が期待される。

B. 研究組織

田代真人 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター長
河岡義裕 東京大学医科学研究所

ウイルス感染分野教授
 長谷川秀樹 国立感染症研究所
 感染病理学部長
 小田切孝人 国立感染症研究所インフル
 エンザウイルス研究センター
 第1室長
 影山 努 国立感染症研究所インフル
 エンザウイルス研究センター
 第2室長
 鈴木康夫 中部大学生命健康学部
 ウイルス学生化学教授
 西藤岳彦 (独)動物衛生研究所 インフ
 ルエンザ・プリオン病研究セン
 ター
 押谷 仁 東北大学医学部大学院
 微生物学教授
 堀本泰介 東京大学大学院
 農学生命学研究科准教授

C. 研究方法

本研究は3年間の計画の3年目に当たり、全体の研究目的を達成するために、各研究分担者が協力しながら、以下の研究を並行して進めた。また、2013年3月に中国から報告された鳥H7N9ウイルスのヒト感染にかんして、ウイルス学的な詳細な解析とリスク評価を行った。各研究方法の詳細については、分担研究報告に記載されている。

D. 研究結果

各研究者の分担項目と研究結果概要は以下のとおりである。詳細については、分担研究報告に記載されている。

田代真人

1. ウイルス学および疫学的パラメーターを用いて、①ヒト型ウイルスへの変化とパンデミック出現リスク評価方法、および②健康

被害と社会的影響の各リスク評価のためのツールを開発し、その有用性を検証した。

2. 大きな健康被害と社会的影響をもたらす緊急事態となる H5N1 パンデミックへの対応には、プレパンデミックワクチン事前接種による交差性免疫の賦与が必須であることを提起した。

3. H7N9 ウイルスの遺伝子および生物学的性状を解析した結果、ウイルスはヒトへの馴化が進んでおり、パンデミックを起こす可能性を持つことが示された。現時点では、ヒトからヒトへの連続的な感染伝播は確認されておらず、パンデミックが差し迫っている状況ではないが、パンデミック出現の可能性は否定できない。ウイルスそのものの病原性は高くは無く、パンデミックの健康被害は H5N1 ほどではないと判断された。しかし、中高年齢の患者で、サイトカインストームを起こす原因は不明であり、パンデミックに備えた十分な事前準備は必要である。

河岡義裕

H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの伝播は、今のところ限られている。しかしヒトへ適応する変異が入った場合、パンデミックを引き起こす可能性がある。そこで、ヒトへの適応変異の知見を蓄積するために、H5N1 ウイルス感染者から分離されたウイルスのアミノ酸変異を解析した。その結果、感染後に患者体内で変化したと思われる患者固有のアミノ酸変異と、感染後の日数変化に伴い出現したアミノ酸変異を確認した。

次に、ベトナムにてヒトおよび鳥から分離された H5N1 ウイルスについて、ニワトリ肺線維芽細胞 (DF-1)、イヌ腎臓由来細胞 (MDCK)、ヒト II 型肺胞上皮培養細胞 (A549) における増殖性の比較を行った。その結果、DF-1 細胞ではどの株も効率よく増殖し差は認められな

かったが、MDCK 細胞および A549 細胞では増殖性に差が認められた。そこで、A549 細胞での増殖性が高いヒト分離株、A549 細胞での増殖性が低い鳥分離株を用いて解析を行った結果、両株の増殖の差に関与する、これまでに報告のない3つの新規アミノ酸を特定した。本研究で明らかになったアミノ酸は、分離された H5N1 ウイルスのリスク評価に有効なツールとなる可能性がある。

長谷川秀樹

高病原性の新型インフルエンザ発生に対応するために、適切な治療薬の開発が欠かせない。インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼはウイルスの増殖過程の中で、ウイルスゲノム複製とウイルス遺伝子転写に関わる重要な分子であり、この分子の機能発現機構を理解する事は、インフルエンザウイルスの増殖サイクルを標的とした治療薬開発に直接的につながる可能性が考えられる。そこで、蛍光タンパク質再構成 (BiFC) 法を用いてインフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ形成をリアルタイムでモニタリングするシステムを構築した。このシステムは特異性の高いポリメラーゼの機能阻害薬のスクリーニングに有用であると考えられる。一方、このような治療薬の開発には動物モデルが必要不可欠である。そこで、2009 年の H1N1pdm09 による新型インフルエンザ発生時に重症化の基礎疾患として問題となった気管支喘息とインフルエンザウイルス感染との関係性を明らかにする新たな動物モデルの構築を試みた。一般的に呼吸器ウイルス感染症は気管支喘息の重大な増悪因子になると考えられており、喘息はインフルエンザの重症化因子である可

能性が指摘されている。しかし、インフルエンザウイルス感染時の喘息発作の病態とその形成機序については不明な点が多い。そこで、喘息モデル動物を用いてインフルエンザウイルス感染が喘息発作に及ぼす影響を解析する新たな動物モデルを開発した。今後、この動物モデルを用いて、気管支喘息を背景に持つ重症インフルエンザ患者の適切な治療法が開発されることが期待される。

小田切孝人

鳥インフルエンザ A(H5N1)、鳥インフルエンザ A(H7N9)およびブタ由来のインフルエンザ A(H3N2)variant は、ヒトへの感染例が断続的に報告されている。ヒト社会でこれらのウイルスが流行した場合に備えて、日本国内でも抗インフルエンザ薬やワクチンなどの事前準備が必要である。そこで、日本国内で使用されている抗インフルエンザ薬に対するウイルスの感受性試験系を構築し、抗インフルエンザ薬感受性のリスク評価を行った。またワクチン製造戦略の立案のために、日本国民の A(H3N2)variant ウイルスに対する抗体保有調査を行った。その結果、解析したウイルスは日本国内で使用されているすべての抗インフルエンザ薬に対して感受性を示し、治療効果が期待されることが明らかになった。また、10 歳以上の年齢層は A(H3N2)variant ウイルスに交叉反応する抗体を比較的高いレベルで持っていたが、10 歳未満の小児は抗体陰性であった。したがって、A(H3N2)variant ウイルスが流行した場合は、小児を中心とした流行が想定され、ワクチンの優先接種群もこの年齢層になることが明らかになった。

影山 努

新型インフルエンザ対応に係るインフルエンザウイルスの同定検出法として、ブタ由来 A/H3 亜型インフルエンザウイルス検出法、鳥由来 A 型インフルエンザウイルスの亜型同定法、A/H1pdm09 亜型インフルエンザウイルス中のオセルタミビル耐性株の構成割合を簡便に求める方法の構築を行った。また、中国での鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルスのヒトへの初感染例の報告を受け、real-time RT-PCR 法を用いたユーラシア系統 H7 亜型ウイルスに対する高感度かつ特異的な HA 遺伝子検出系を迅速に構築し、全国地方衛生研究所ならびに検疫所へ検査用試薬や陽性コントロールとともに配布にされ、直ちに日本全国で H7N9 ウイルスに対する核酸検出検査が可能な体制を整えた。

鈴木康夫

1) 高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) およびそのヒト型適応変異ウイルスを短時間、簡便に識別できるイムノクロマト原理を応用したアッセイキットを開発し、これを、海外 (H5N1 発生国、エジプト、ベトナムなど) にも適用し、ヒト型レセプター結合性変異獲得を実際に監視する体制を構築した。2) H5N1 のヒト型レセプター結合性獲得変異を高感度に検出する糖鎖マイクロレイの試作デバイスを開発した。このデバイスは、鳥型、ヒト型レセプター結合特異性を検出できるのみならず、20 種類の異なるシアロ糖鎖構造に対する結合特異性も検索可能である。3) 宿主動物のレセプターシアロ糖鎖の精密解析を行うと同時に、動物、ヒトから分離されたウイルスのレセプター結合特異性を調べる技術を開発した。その結果、エジプトのニワトリから分離された H5N1 の中で、ヒト適応変異を遂げた変異株を発見した。

4) 天然および化学合成化合物に付き抗インフルエンザウイルス活性を調べ、複数の新規ウイルス阻害剤を見出した。これらの技術、新規分子は、高病原性の新型インフルエンザ発生に対する事前準備及び、緊急対応に適用・実用化出来るものであり、展開が期待される。

西藤岳彦

鳥インフルエンザウイルスや豚インフルエンザウイルス (SIV) の家禽、家畜での流行は、家畜衛生上の問題を引き起こすのみでは無く、家畜からヒトへの感染を引き起こす可能性があることから、公衆衛生の観点からも注意が必要である。本研究では、2010 年 10 月から 2011 年 3 月にかけて、国内各地で発生した家禽および野鳥における高病原性鳥インフルエンザの起因ウイルス (H5N1 亜型) の遺伝子解析、2013 年 3 月に中国で報告された H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルスのヒト感染事例に関して、ヒトから分離された H7N9 亜型ウイルス (A/Anhui/1/2013) の遺伝的性状、鶏、ハト、ウズラに対する感染性を検討した。また、国内で分離された SIV の遺伝子解析を行なって、国内の豚の中で H1N1pdm ウイルスと既存の SIV との間で、遺伝子再集合が起こっていることを明らかにした。これらウイルスの解析結果は、動物インフルエンザウイルスの人獣共通感染症としてのリスク評価に活用される。

押谷 仁

研究 1: 「被災地におけるインフルエンザ流行に関する検討」

分子生物学的解析: 避難所および被災地の医療機関にてインフルエンザを疑った患者より検体採取を行い、独自のインフルエンザモニタリングを行った。震災前後での A 型イン

フルエンザウイルス (H3N2) の流行株の変異、および B 型インフルエンザウイルスの外部から流入を確認した。

疫学解析：避難所におけるインフルエンザ発症者の解析を行った。避難所は高齢者が多いが初発患者は青年層の男性であり、その後「同室内」および「家族内」で感染していたと推測された。

研究 2：「インフルエンザウイルス A(H1N1)pdm09 の分子進化」

2009 から 2011 年に仙台市内で流行した A(H1N1)pdm09 の HA および NA 遺伝子の分子生物学的解析を行った。2009-2010 シーズンと比較し、2010-2011 シーズンの分離ウイルスにて遺伝子の多様性が観察された。

研究 3：「B 型インフルエンザウイルスの Restriction Fragment Length Polymorphism」

臨床検体から直接、山形系統およびビクトリア系統を特異的に識別する RFLP の確立に成功した。

研究 4：「仙台市とフィリピンで流行した Influenza C virus の流行動態把握とウイルスの性状比較および分子進化の検討」

2008 年以降仙台市内で流行した Influenza C virus と、2009 年以降フィリピンで流行した同ウイルスの分子生物学的解析を行った。仙台、フィリピンともに研究期間中に分離されたウイルスでは抗原性の変化は見られなかったが、異なるリアソートメントを起こしながらそれぞれの地域で Influenza C virus が流行していることが示唆された。

堀本泰介

インフルエンザパンデミックウイルスは、鳥ウイルスが豚で変異する、あるいは鳥ウイルスとヒトウイルスとの遺伝子交雑により誕生するというメカニズムが考えられている。つまり、予め哺乳動物によるウイルス馴化が必要である。本研究では、豚以外の哺乳動物がパンデミックウイルス誕生の中間宿主となる可能性を考え、野生動物および伴侶動物のインフルエンザウイルスに対する感受性を血清特異抗体の検索により評価した。その結果、国内の野生アライグマが高病原性 H5N1 鳥インフルエンザに、またペット犬や猫が人の季節性ウイルスおよび 2009 パンデミックウイルスに感染した証拠を発見した。さらに、インドネシアの野良猫では H5N1 鳥ウイルスの感染、およびヒトウイルスの感染も検出された。これらの成績は、公衆衛生学的見地から豚以外の哺乳動物に対するサーベイランスの必要性を示すものである。

E. 考察

(1) [ウイルス 第 63 巻 第 2 号, 掲載 2013]

1. A(H7N9) ウイルスによるヒト感染事例の発生

2013 年 3 月 30 日に中国当局から、揚子江河口周辺で鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルスによる 3 例のヒト感染事例が、WHO 国際保健規則 (2003 年の SARS 流行を教訓に 2005 に改訂) に則って WHO 本部に報告され、翌日公表された¹⁾。その後、2 月 18 日の上海における最初の感染例から 3 月中旬までは散発的に感染者が発生しており、3 月下旬から 4 月中旬までは継続して多くの感染例が発生したことが、中国当局から遅滞なく報告された。毎日のように保健省から情報提供が行われ、WHO 中国代表部との共同記者会見も頻繁に行われた。2003 年前半に起こった

中国南部広東省を発端とする重症急性呼吸器症候群(SARS)の流行の際には、中国が情報を隠匿したために国際的な初期対応が遅れ、世界中への感染拡大と多くの感染者と犠牲者を出すことになった。これへの批判に対して、今回の中国の対応は、迅速かつ透明性をアピールするものと評価されている。

遡り調査によると、初発例は2月18日に上海で起こっていた。感染者が出た地域は中国東部に集中しており、2市10省(上海市、北京市、浙江省、江蘇省、安徽省、河南省、湖南省、山東省、福建省、江西省、河北省、広東省)および台湾からの患者発生報告がある。2).台湾の症例は、江蘇省に出張し、上海を経て帰国して3日後に発症した持ち帰り例である3)。4月下旬からは症例報告が減少した。5月21日以降はしばらく新たな患者報告は無く、7月下旬に広東省と北京での1例ずつの報告を最後に、夏季には患者発生は無かった。しかし10月に入って、浙江省で3例、広東省で1名の感染患者が発生しており、今後冬に向かって再び流行が起こることが懸念されている。現時点(11月5日)での公式発表では、感染患者139例、うち45例が死亡、7例が入院中で、87例が退院となっている。致死率は30%を越えており、SARSの際の10%弱を大きく上回っている。日本への感染者の入国や、パンデミックを起こす可能性も危惧されており、世界的にもその動向が注目されている。

2. A(H7N9) 感染患者と感染源・感染経路

患者の症例報告は、中国から多数の論文として公表されているが、同一患者が別の著者によって重複して報告されていたり、複数の症例をまとめた解析に用いられていたりしており、全体像の把握には注意を要する。

A(H7N9) ウイルス感染者の年齢分布は、45

歳以上が75%を占め、年齢の中央値は59歳であり、20歳以下の小児や若年成人層には発症者が少ないのが特徴である4)。これは感染患者の90%以上が小児から若年成人層に集中しているA(H5N1)高病原性鳥インフルエンザとは大きく異なっている5)。また、患者の男女比は2.7:1と男性に多い。この傾向は大都市で顕著であるが、郊外では男女差は縮まっている。大都市では、高齢の男性が鳥市場に買い物に行く慣習に起因するとの説明もあるが、詳細は不明である。

確認された患者の約75%は、発症前2週間以内に生きた鳥を扱う市場に立ち入っていたとされており、これが感染リスクと考えられている6)。しかし、患者が行った鳥市場の大半においては、家禽や環境中からはA(H7N9)ウイルスは検出されていない。また、患者から分離されたウイルスと市場の家禽からの分離ウイルスとの間には、遺伝子上で明らかに区別される相違があり、市場における鳥からヒトへの感染が証明されているわけではない。さらに、患者の約25%には鳥との接触歴が無く、ウイルスの宿主動物、中間宿主やヒトへの感染経路については依然不明である。

症例の61%が少なくとも一つの併存症を持っているが、サイトカインストームや急性呼吸促迫症候群(ARDS)のリスク要因と考えられるものは少ない。初発症状が非特異的な疲労感などで、呼吸器感染症状を欠く場合も多く、これが初期対応の遅れの原因ともなっている。その後は発熱と咳が最もよく見られる症状であり、胸部X線像では、両側性のすりガラス状陰影と浸潤影が多く認められている6)。確定例の97%は、その後急激に肺炎に進展しており、その71%がARDSを発症していた6)。多くの患者では、様々なサイトカインやケモカインの過剰反応が認められ、

広義のサイトカインストーム状態から多臓器不全に陥っている。

11月時点での感染患者139名のうち45名が死亡しており、致死率は32%となっている。後述するように、現在までのウイルスの性状解析からは、このような重篤な病態を説明することは困難である。

一方、5月27日までの報告例130名のうち、5名(4%)がインフルエンザ様疾患に対する病院外来定点サーベイランスで見ついている。このうち2名が入院したが、5名全てが軽症から中等症であった7)。この結果は、かなりの数の軽症例が潜在している可能性を示唆している。急性呼吸器症状の外来受診患者に対する定点サーベイランスの報告を回顧的に検討した結果では、2万人以上のインフルエンザ様患者のうち6名(0.03%)が軽症のA(H7N9)症例であったことが報告されている8)。さらに、小児では不顕性感染の存在も確認されており、不顕性患者や軽症患者の多くは医療機関を受診しないので、感染者数は数万人レベルを越えているとの推測もある。重症例として報告された確定例は、中国国内の全症例のうちの氷山の一角であると思われる。このような知見を考慮すると、現時点での致死率32%は感染患者の全体像を反映したものではなく、実際には0.16～2.8%の範囲であろうとの推定もされている9)。

確定例に対する接触者調査からは、4例の家族内集団発生例(クラスター)において、限定的なヒト-ヒト感染が報告されているが、それ以上の継続的なヒト-ヒト感染は確認されていない2)。また、患者との濃厚接触者に対する調査でも、ウイルス感染例は見つかっておらず、現時点では、A(H7N9)ウイルスのヒトからヒトへの伝播効率は低いと判断されている。

一方、1129人の一般住民や養鶏農家に対する血清抗体調査においては、陽性者は殆ど見つかっていないので、ヒトにおける感染の広がりには極めて低いとされている。しかし、浙江省の鳥市場において4～5月に採血した血清を用いた調査では、健全な鳥取り扱い業者396名のうち6%が抗体陽性であった10)。このことから、鳥からヒトへの不顕性感染が起こっていたことが示唆されている。

中国におけるヒトへの感染源を特定するために、患者発生地の周囲の養鶏場や農場のニワトリ約90万羽が調べられたが、すべてA(H7N9)ウイルス感染は陰性であり、また患者発生地域でも、一部の鳥市場の53羽に感染が確認されたのみであった。また、4150頭のブタが調査されたが、全て陰性であった11)。感染症例の75%は発症日前14日以内に家禽との接触歴があることや5)、生鳥市場の家禽を殺処分し、市場を閉鎖することにより上海市、江蘇省、浙江省では感染者が激減したことから12,13)、感染源としては生鳥市場の家禽が疑われている。しかし、ヒトから分離されたA(H7N9)ウイルスには、鳥からのA(H7N9)分離株には無い変異があり14)、哺乳動物などの中間宿主の存在も考えられる。

後述するように、A(H7N9)ウイルスがかなり哺乳動物に馴化していることから、鳥市場に出入りする哺乳動物(ネコ、ネズミ、イヌなどの小動物)の間でウイルスが伝播維持していることも懸念される。ヒトへの伝播経路は今のところ不明である。

何れにしても、鳥市場の閉鎖によって感染源や感染経路を断ったことは、有効な対策と評価されよう15)。しかし、その後の患者発生量の減少については、高病原性A(H5N1)ウイルスが毎年繰り返しているように、夏季に向かってA(H7N9)ウイルスの活動が鈍化したことに起因するのかもしれない。後者の場合

には、冬季に向かって再出現、再流行の可能性が懸念される。

3. A(H7N9) ウイルスの遺伝子解析から推定される特徴とリスク評価

3月31日に中国疾病予防制御センター(CDC)が、最初の感染患者3例から分離されたA(H7N9)ウイルスの遺伝子全塩基配列を、国際インフルエンザ遺伝子データベース(GISAID)に登録して公表した。さらに、その後に発症した患者や市場の家禽などから分離された数株のA(H7N9)ウイルスの塩基配列が、4月上旬から中国CDC、患者発生があった省・市のCDC、ハルビン国立獣医学研究所などから相次いでGISAIDに登録された。

これに即応して、国立感染症研究所(感染研)、東京大学医科学研究所(東大医科研)、動物衛生研究所(動衛研)の共同研究チームは、遺伝子配列から推定されるウイルスの性状予測と、それに基づくリスク評価を行った(14)。その結果を4月1日から順次、中国CDCに還元するとともに、WHO世界インフルエンザ監視対応ネットワークに報告して共有した。このような迅速なリスク評価と公表は、新型インフルエンザの拡大に備えた各国での事前準備や戦略策定にとって極めて重要である。分離ウイルスが関係機関へ配布されるには時間がかかるので、それ以前に緊急に実施すべき新型インフルエンザ危機への初期対応である。欧米ではイースター休暇に重なっていたために、この様な緊急対応がほとんど出来ず、日本からの情報発信が大きな国際貢献を果たすことになった。

本来ならば、ウイルスを保有する中国のWHOインフルエンザ協力センター(WHO-CC)から、速やかに情報発信されるべきであるが、患者発生への対応やウイルス分離、海外機関へのウイルスの発送など多忙を極めていた

ためか、4月11日に論文として公表されるまでは、遺伝子塩基配列の解析に関する情報は広く共有されなかった。このため、日本のWHO-CCである感染研による解析結果がWHOにおけるリスク評価に活用され(16)、これが直ちに公表されることになった。

一方、WHOインフルエンザ監視対応ネットワーク内で共有されたこれらの解析結果に基づく記名記事が、いち早くWHOヨーロッパ地域事務局のホームページに公表された。これが中国CDCおよび感染研に対して無断でなされたために、中国側から不快感が聞かれた。感染研グループによる遺伝子解析論文の投稿に際しては、中国CDCの研究者に原稿を送って共著者となるよう依頼した。しかしその際に、彼らは既に別の論文を投稿しており、二重投稿になるので遠慮すると言ってきた。その修正稿が受理されて公表されるまで、我々の論文(14)の発表を待つようにと依頼してきた。初期対応における一連の水面下での動きは、遺伝子情報・疫学情報・患者情報などを公開して公衆衛生対応への活用貢献することと、論文発表のプライオリティーを追及することの、相克する思惑が背後に感じられた。

中国CDC等によって公表されたウイルス全分節遺伝子RNAの塩基配列から推定されたウイルスの性状は(14)、

a) A(H7N9)ウイルスは、少なくとも3種類の異なる鳥インフルエンザウイルスの遺伝子分節の再集合からできた新しいウイルスである。HAとNA遺伝子分節はそれぞれ異なる未同定の鳥ウイルスに由来しており、それ以外の内部遺伝子は、中国で広く定着している鳥A(H9N2)ウイルスのものである。後に、香港大学グループが197株のA(H7N9)分離株遺伝子の進化系統樹解析からかなり複雑な再集合過程を経て発生したことを推察し

ている 17).

b) ヒトからの分離株の大半は、① PB2 ポリメラーゼ遺伝子は、ヒト型の季節性インフルエンザウイルスに共通して見られる 627K 置換 (627 番目のアミノ酸がリジンに置換) を持つ。従って、ヒトの上気道の体温 (34°C前後で、鳥の体温 42°Cよりも低い) での増殖能が高まっていると推定された。② HA 遺伝子は 217L/I/P 置換 (H7 ナンバーリング) を持つので、ヒト型レセプター (SA α 2-6Gal) への結合能を備えていることが推定された。すなわち、鳥型ウイルスからヒト型ウイルスへの馴化に重要な遺伝子変異が進んでいると判断された。しかし、一部のヒト分離株や鳥分離株では、依然、鳥型ウイルス特有の PB2-627E, HA-217Q をもっていた。このことから、中国国内では、ヒト型へ馴化が進んだ A(H7N9) ウイルスと、鳥型の性質を維持した A(H7N9) ウイルスが混合流行していると考えられた。

c) A(H7N9) ウイルスは、A(H5N1) 高病原性鳥インフルエンザウイルスに見られるような強い病原性を規定する遺伝子マーカーや変異をもたない。HA の解列部位は、単一のアルギニン残基をもつ低病原性鳥インフルエンザウイルスタイプである。従って、鳥では呼吸器と消化管の局所感染に留まり、不顕性感染であろう。ヒトを含む哺乳動物に対しても、全身感染を起こすことは無く、ウイルス自身の病原性は低いと推定された。

d) NA 遺伝子は 1 株 (A/Shanghai/1/2013) を除いて全て 292R を持ち、ノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬に感受性を示すことが推定された。一方、すべてのウイルスの M2 にはアマンタジン耐性変異 (S31N) が存在するので、アマンタジン耐性と判断された。

このようにウイルス遺伝子解析情報から推定されるリスクを総合的に評価すると、

A(H7N9) ウイルス自身は典型的な鳥の低病原性ウイルスに相当するものであり、家禽では不顕性感染に留まるので、感染した鳥を検知することは極めて難しいと判断された。

一方、ヒトに対する病原性も、季節性インフルエンザと同程度に低い可能性が推定された。しかし、この HA および NA に対する防御免疫を持たない場合には、感染患者は季節性インフルエンザよりも強い症状を呈することや、健康被害が生じる可能性はある。

パンデミックの可能性に関しては、ウイルスの性状以外にも様々な要因を考慮せねばならないが、A(H7N9) ウイルス遺伝子の一部には哺乳動物に馴化した変異が存在することから、ヒトの社会で伝播流行するリスクは決して低いものではない。むしろ現在の A(H5N1) 高病原性鳥インフルエンザウイルスよりも高いと推測された。

4. A(H7N9) ウイルスの性状解析に基づくリスク評価

4 月 10 日に、ヒト分離株 A/Anhui/1/2013 が中国 CDC から感染研に分与され、次週には A/Shanghai/1/2013 株も追加分与された。そこで、既に遺伝子塩基配列情報に基づいて開発を終えていた RT-PCR 遺伝子診断系の性能評価や、reverse genetic (RG) 法によるワクチン候補株の開発が直ちに開始された。同時に、東大医科研、感染研、動衛研、北大獣医学部をコアにした 14 研究室 50 人の研究者が参加した共同研究グループにより、様々な動物感染実験での病原性の評価、glycan-microarray 法によるレセプター結合特性の解析、フェレットでの飛沫感染伝播を検証する感染実験、抗インフルエンザ薬の感受性試験および耐性ウイルスの解析、各年齢層のヒトにおける抗体保有状況など、公衆衛生対応に必要な多項目にわたる性状解析

が、各分担者によって同時進行で実施された。

上述した最初の遺伝子情報から推定された A(H7N9) ウイルスの特性は、実際のウイルスを用いた性状解析実験によって、5 月中旬までにほぼ全てが確認され、WHO や国内外の研究者にも情報共有された。一方、これらの結果は直ちに多岐にわたる多くの情報を含んだ論文として投稿された。これは、論文受理からしばらく時間が経った 7 月中旬になって公表されたが 18), ほぼ同時期に、中国や海外の研究グループからも A(H7N9) ウイルスの個々の性状に関する多数の論文が相次いで発表された。これについては、幾つかの中国グループによる論文の投稿、審査、出版のために、編集者や出版社による時間調整などがなされたことは、記憶しておくべきであろう。

我われの共同研究グループの成果を含む現在までの報告に基づく 18-27), A(H7N9) ウイルスの主な特性は以下に要約される。

- a) ニワトリ、ウズラ、アヒルなどの家禽に対しては低病原性であり、感染した家禽は発病せず不顕性感染に終始する。
- b) ブタに感染するが、ウイルス増殖効率は悪く、不顕性感染である。ブタ-ブタ間での感染伝播は見られない。
- c) ヒトから分離された A(H7N9) ウイルスは、マウスやフェレットでは、肺でウイルスが効率良く増殖し、体重減少を起こす。哺乳動物に対する病原性は、鳥型の A(H7N9) ウイルスよりはやや高い傾向を示すが、基本的にはヒトの季節性インフルエンザウイルスとほぼ同様である。
- d) 鳥型 (SA α 2-3Gal) およびヒト型 (SA α 2-6Gal) レセプターの両方に結合できる。また、ヒト上気道由来の培養細胞において、33°Cでの増殖性は季節性ウイルスと同程度に高く、鳥型ウイルスに比べてより低温での

増殖効率がよい。

- e) フェレットを用いた感染伝播実験では、A(H7N9) ウイルスは、季節性ウイルスほど効率は良くはないが、フェレット間で飛沫感染伝播を起こす。
- f) NA 阻害薬に対しては感受性を示す。しかし、マウスのウイルス攻撃試験では、A(H1N1)pdm09 や A(H3N2) 亜型の季節性インフルエンザウイルスに比較して、A(H7N9) ウイルスは感受性が多少低いことが示唆されている。一方、薬剤治療を受けた患者からは、オセルタミビル、ペラミビルに対する極めて強い交差耐性変異 R292K をもつ耐性株が、比較的高頻度に検出されている。通常の数千倍という IC50 値から判断すると、投与量を 2 倍に増量した程度では全く効果は無いであろう。また、臨床分離株には、R292K 耐性変異株と感受性野生株 (292R) とが混在している場合がある。その場合には、少数グループの耐性遺伝子変異は通常の変異塩基配列解析手技では検出されない可能性が高く、さらに耐性株の割合が 70% 以上の比率を占めないと、薬剤感受性試験では感受性として捉えられてしまう。従って、耐性株が出現していても、多くの症例で見逃される可能性がある。
- g) 昨年の夏に様々な年齢層の日本人から採血された 500 検体の血清について、A/Anhui/1/2013(H7N9) 株に対する HI 抗体を調査した結果、抗体陽性例は存在しなかった。検出感度以下の低抗体価をもつ抗体の存在は否定できないが、ほとんどの日本人は防御レベルの抗体は持っていないと考えられる。
- h) 日本の環境省が、4 月下旬から 5 月上旬にかけて、シギ・チドリ類が飛来する国内の干潟、サギ類の集団繁殖地等において野鳥の調査を実施した。その結果、7 か所から計 338

検体が採取されたが、A(H7N9) ウイルスは検出されなかった。調査件数が少ないので、これを以って国内への侵入を否定するわけにはいかないが、今後も、渡り鳥における国内への A(H7N9) ウイルスの持ち込みをモニターしてゆく必要がある。

5. A(H7N9) ウイルスによるパンデミックのリスク、健康被害

ウイルス遺伝子解析や分離株の性状解析の成績から、A(H7N9) ウイルスによるパンデミックの可能性と健康被害について総合的に評価すると、

- a) A(H7N9) ウイルスは、既にヒト型への馴化に必要な重要な変異の多くを遂げているが、未だ効率良くヒト-ヒト間の感染伝播能力を獲得していない。従って、現時点では、パンデミックが起こる状況が差し迫っているわけではない。
- b) しかし、ウイルス遺伝子に僅かな変異が追加されることによって、ヒト-ヒト間で感染伝播して流行拡大する性状を獲得する可能性がある。
- c) ウイルス自身は低病原性ウイルスであり、また強い病原性を規定する既知の遺伝子シグナルは存在しないので、ヒトにおいても強い病原性を示すとは考えにくい。従って、現在の A(H7N9) ウイルスがヒトでの伝播性を獲得してパンデミックを起こしたとしても、中程度以下の健康被害に留まり、甚大な健康被害は生じないと思われる。
- d) 一方、中国の高齢者における重篤な肺炎やサイトカインストームを起こす機序については不明である。もしパンデミックが生じた際には、高齢者に対する対応を優先して考慮すべきであろう。
- e) 家禽での感染伝播が継続すると、低病原性である現在の A(H7N9) ウイルスが高病原

性に変化することが危惧される。16 亜型の鳥インフルエンザウイルス（最近中米のコウモリで発見された H17, H18 亜型については、鳥での感染は報告されていない）のうち、低病原性の H5 と H7 亜型ウイルスについては、家禽での流行伝播が継続すると、半年から 1 年以内に、HA 遺伝子の解列部位に塩基性アミノ酸の連続が挿入される突然変異が生じ、高病原性ウイルスに変化することがしばしば経験されている。現時点では、メキシコにおける A(H7N3) ウイルスが大きな問題となっている。従って、H5 または H7 亜型ウイルスが家禽で検出された場合には、たとえ低病原性であろうとも、直ちに殺処分等の対応を執るように、国際獣疫事務局および家畜伝染病予防法などで厳しく規制されている。もし A(H7N9) ウイルスにこのような変化が起これば、家禽に対する病原性が発現して、ニワトリなどを大量死させることになり、容易に検知されるようになるであろう。一方、強毒化した A(H7N9) ウイルスは、ヒトに対しても現在以上の強い病原性を示すことが想定される。過去の高病原性鳥 H7 亜型ウイルスのヒト感染例では、ほとんどの患者は結膜炎やかぜ症候群に留まっているが、このようなウイルスがパンデミックを起こせば、現時点でのリスク評価を越える健康被害と社会的影響が予想される。

これらの知見から、このウイルスの今後の流行状況や性状変化を継続的に監視すると共に、パンデミックの可能性を視野において、ワクチン開発などの事前準備を遅滞なく進める必要がある。

6. A(H7N9) ウイルス感染診断法の開発

A(H7N9) ウイルスの遺伝子全塩基配列が 3 月 31 日に中国 CDC から GISAID に公開されたことから、感染研は直ちに RT-PCR 検査用

のプライマーとプローブの設計に着手した。陽性コントロール RNA は、動物インフルエンザウイルス系統保存事業で収集してきたウイルスライブラリーの中から、今回の A(H7N9) ウイルス HA 遺伝子に比較的近い配列をもつ国内分離の低病原性鳥インフルエンザウイルス (A/duck/Fukui/1/2004, H7N7) から調整された。

4 月 10 日に中国 CDC から A/Anhui/1/2013 株が入手できたことから、直ちに設計してあったプライマーとプローブの適性と感度が検証され、その有用性が確認された。これに応じて、これらの RT-PCR 用試薬は、メーカーから直送で全国の地方衛生研究所（地衛研）と検疫所に配布された。これと並行して、陽性コントロール RNA と検査診断プロトコールが感染研から配布され、また 4 月 15 日には厚生労働省健康局から『患者発生の際の標準的対応フロー』と検査依頼の事務連絡が全国地方自治体に発出された。国内では、A(H7N9) ウイルス RT-PCR 検査系の構築が 4 月 16 日までに完了した。さらに、この A(H7N9) インフルエンザウイルス遺伝子診断キットは、WHO インフルエンザ準備対応ネットワークに所属する多くの海外の国内インフルエンザセンターにも配布された。

中国から A(H7N9) ウイルスを入手してから 1 週間、患者発生の公式発表から 2 週間あまりで全国規模の検査体制が構築できたが、これは世界最速での日本における検査危機対応であった。その背景には、2009 年のパンデミック時の経験と基盤が生かされていること、および日頃から培ってきた感染研－地衛研－検疫所の連携網が奏功しているからである。

その後感染研では、検査上の交差汚染による誤判断を排除するために、臨床検体 RNA と陽性コントロールを識別できる遺伝子マー

カー入りのコントロール RNA を開発し、これらが地衛研と検疫所に追加配布された。感染研の A(H7N9) ウイルス RT-PCR プロトコールは、改訂に応じて WHO インフルエンザ監視対応ネットワークとも迅速に共有され、また国内研究機関や民間検査機関への情報提供として、感染研 HP にも公開されている (28)。

一方、台湾からの情報によると、感染初期の患者では、上気道からのウイルス遺伝子検出率が極めて低いので、喀痰を検体とすべきとされている。そこで、RT-PCR 検査のための喀痰の前処理条件についても検討し、その方法についても地衛研へ情報提供した。

さらに、一般医療機関で使われているインフルエンザウイルス迅速診断キット 20 種類についても、A(H7N9) ウイルスを用いて感度評価が行われた。ウイルス浮遊液を用いる限り、何れの市販キットも、A(H7N9) ウイルスに対しては季節性インフルエンザウイルスと同程度の検出感度を示すことが確認されている。この情報は WHO と共有されると共に国内向けには感染研 HP で公開されている (29)。

7. A(H7N9) ワクチンの開発と問題点、接種戦略

3 名の死亡例をもたらした新たなウイルスの出現に応じて、各国は A(H7N9) ワクチン製造株の開発を進めることとなった。まず先鞭を切ったのは、米国政府の生物医学先端研究開発機構 (BARDA) の支援を受けた Novartis 社で、中国 CDC が公表したウイルス遺伝子塩基配列情報に基づいて、A/Shanghai/2/2013 株の HA と NA 遺伝子の cDNA を人工合成した。米国 CDC が、RG 法を用いて、これらの人工合成遺伝子と高増殖性の A/PR/8 株の内部遺伝子との交雑体を作製した。これに関しては、WHO のパンデミック

インフルエンザ準備基本体制(PIP-FW)において、遺伝子情報に関する知的財産権の取り扱いが未解決の課題として残されているので、広く使用されるには至っていない。

一方、日本の感染研、英国の国立生物製剤標準化規制研究所(NIBSC)は、中国から分与された A/Anhui/1/2013 株を用いて、この HA および NA 遺伝子から cDNA を転写し、同じく RG 法を用いて、A/PR/8 株の内部遺伝子との交雑体を作製した。これは、PIP-FW の規定内で対応可能なので、ウイルスの所有に関する知財問題などは事前に解決されている。

現時点では、これらの 2 種類のワクチン製造株 6 株が準備されており、WHO から公表されている 30)。これら製造候補株の中では、感染研が開発したワクチン株 NIIDRG10.1 が、発育鶏卵におけるウイルス増殖効率および遺伝的・抗原的安定性の点で一番優れていることから、海外ワクチン製造所からも注目されている。これを用いてワクチンを製造するには、ワクチン製造所と Wisconsin 大学との間で、RG 技術に関する特許についての契約が必要である。ワクチン製造用の種ウイルスの準備は比較的短時間に順調に進んだが、A(H7N9) ワクチンには解決すべき大きな障害が立ちはだかっている。第 1 は、H7 亜型ウイルス自身の免疫原性が極めて低いという問題である。H7 亜型ウイルスは、季節性 A(H3N2) 亜型のみならず、A(H1N1)pdm09 や A(H9N2) 亜型ウイルスに比べて、ヒトにおいて著しく免疫原性が低い。米国で 2011 年に行われた A(H7N1) や A(H7N7) 試験ワクチンの臨床試験においては、現行ワクチン剤型のスプリットワクチン(15 μ g HA 抗原量)では、2 回接種しても殆ど血中抗体が誘導されなかった 31)。さらに、ワクチン抗原量を 6 倍量の 90 μ gHA に増やして 2 回接種しても殆ど免疫原性の改善が見られず 32)、一般的に

免疫原性の低い A(H5N1) ワクチンよりもさらに悪い成績であった。これは H7 ウイルスの HA タンパク上の T 細胞エпитープ数が、A(H1N1)pdm09 や A(H3N2) ウイルスと比べて極端に少ないことに起因すると解釈されている 33)。HIV などと共通する性質かもしれない。このため、A(H7N9) ワクチンには、HA タンパク自身に T 細胞エпитープを挿入して改変するか、適切なアジュバントの添加が必須であると考えられている。現在感染研では、日本人の多数を占める HLA 型 DRB と反応するような T 細胞エпитープを持つ変異 HA タンパクを作製し、ヒト免疫系を導入された SCID マウスを用いてこの検証を進めている。一方、現在米国の 2 ヶ所の施設で、A(H7N9) ワクチン抗原量を増量させ、さらに MF59 または AS03 アジュバント添加による免疫原性の増強効果を評価するための臨床試験が、700~1000 人規模で実施されており、来年 1~2 月頃に最初の結果が得られる予定という 34)。わが国でも A(H7N9) ワクチンの非臨床試験、臨床試験が 2014 年 1 月から開始されることが決まっており、それに向けて発育鶏卵増殖系で試験用ワクチン製造が行われている。したがって、実用化に向けた A(H7N9) ワクチンの開発には、どの国もまだ検討時間が必要である。もし A(H7N9) ウイルスの流行が今冬に起こった場合には、ワクチンはタイムリーに供給されない可能性が高いことを認識しておく必要がある。

第 2 の問題は、デングウイルスによる再感染で知られている抗体依存性増強作用 (antibody dependent enhancement) などの免疫病理反応 (immunopathology) に対する懸念である 35)。中国における A(H7N9) ウイルス感染による重症例の大半が 60 歳を中心とする高齢者層に偏っているのに対して、小児や若年層では発症例は少なく、すべ

て軽症である 11)。高齢者の多くが基礎疾患を持っていたとしても、それらが高頻度にサイトカインストームや ARDS を起こす要因とは考えにくい。そこで、高齢者は過去に、現在の A(H7N9) ウイルスと免疫学的に交差するウイルスに暴露された経験を持っており、この際に獲得した免疫記憶が、今回の A(H7N9) ウイルスに反応する免疫病理学機序により、重症化しているとの作業仮説が提起されている。このような交叉性免疫の存在は実証されていないが、それが症状の悪化を助長しているかも知れない。

もしもこの仮説が正しいとすれば、A(H7N9) ワクチンの接種によって免疫を獲得することは、かえって症状の悪化を促進することにもなりかねない。臨床試験におけるワクチン接種の際には特段の副反応が起こらなくても、その後実際にウイルスの感染暴露を受けた際に大きな問題となる可能性も否定できない。この点に関しても慎重に検討する必要がある。

参考文献

1) World Health Organization: Human infection with influenza A(H7N9) virus in China.
http://www.who.int/csr/don/2013_04_01/en/index.html

2) World Health Organization: Number of confirmed human cases of avian influenza A(H7N9) reported to WHO. Report 10 data in WHO/HQ as of 25 October 2013.
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/10u_ReportWebH7N9Number.pdf

3) World Health Organization: Human

infection with avian influenza A(H7N9) virus - update.

http://www.who.int/csr/don/2013_04_25/en/index.html

4) Cowling BJ, Jin L, Lau EH, Liao Q, Wu P, Jiang H, Tsang TK, Zheng J, Fang VJ, Chang Z, Ni MY, Zhang Q, Ip DK, Yu J, Li Y, Wang L, Tu W, Meng L, Wu JT, Luo H, Li Q, Shu Y, Li Z, Feng Z, Yang W, Wang Y, Leung GM, Yu H: Comparative epidemiology of human infections with avian influenza A H7N9 and H5N1viruses in China: a population-based study of laboratory-Confirmed cases.

Lancet. 13;382(9887):129-37, 2013 Jul

5) Li Q, Zhou L, Zhou M, Chen Z, Li F, Wu H, Xiang N, Chen E, Tang F, Wang D, Meng L, Hong Z, Tu W, Cao Y, Li L, Ding F, Liu B, Wang M, Xie R, Gao R, Li X, Bai T, Zou S, He J, Hu J, Xu Y, Chai C, Wang S, Gao Y, Jin L, Zhang Y, Luo H, Yu H, Gao L, Pang X, Liu G, Shu Y, Yang W, Uyeki TM, Wang Y, Wu F, Feng Z: Preliminary Report: Epidemiology of the Avian Influenza A (H7N9) Outbreak in China. N Engl J Med. Apr 24, 2013. DOI:10.1056/NEJMoa1304617

6) Gao HN, Lu HZ, Cao B, Du B, Shang H, Gan JH, Lu SH, Yang YD, Fang Q, Shen YZ, Xi XM, Gu Q, Zhou XM, Qu HP, Yan Z, Li FM, Zhao W, Gao ZC, Wang GF, Ruan LX, Wang WH, Ye J, Cao HF, Li XW, Zhang WH, Fang XC, He J, Liang WF, Xie J, Zeng M, Wu XZ, Li J, Xia Q, Jin ZC, Chen Q, Tang C, Zhang ZY, Hou BM, Feng ZX, Sheng JF, Zhong NS, Li LJ: Clinical findings in 111 cases of