

3. 新型インフルエンザウイルス対策

喜田 宏

1968年に出現した新型香港 A インフルエンザウイルス A/Hong Kong/68 (H 3 N 2) 株は、カモがシベリアの営巣湖沼から家禽 (アヒル) に持ち込んだウイルスと当時ヒトに流行していた H 2 N 2 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。1957年の新型 H 2 N 2 アジアインフルエンザウイルスも同様の経路で出現したものと推定される。

1918年に出現して2千万以上の人命を奪った H 1 N 1 スペインインフルエンザウイルスが出現した経路について、これまでに報告された成績から次の考察が導かれる。すなわち、このウイルス株の HA および NA 遺伝子は、カモがカナダの営巣湖沼から持ち込んだウイルスに起源がある。カモが糞便とともに排泄したウイルスは、米国の家禽 (シチメンチョウかアヒル) に水系感染し、さらにブタに伝播した。ブタは当時ヒトに流行していた H 3 N 8 インフルエンザウイルスにも共感染して、HA および NA 遺伝子がカモのウイルスに由来する遺伝子再集合体を産生した。これがまずイリノイ州でブタにインフルエンザの流行を起こし、忽ち米国中西部一帯に広がった。その間にヒトに感染伝播したものがスペインインフルエンザウイルス株である。

1997年、香港で18人に感染して6人を死亡させたニワトリの H 5 N 1 ウイルスもまた、シベリアからカモが家禽に持ち込み、ニワトリに受け継がれる間に病原性を獲得したものである。すなわち、新型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。実際、家畜、家禽、野生鳥獣およびヒトのインフルエンザウイルス遺伝子の系統解析成績は、全てがカモのウイルスに起源があることを示している。

カモはすべての HA (H 1 -H 15) と NA (N 1 -N 9) 亜型のインフルエンザウイルスを保有する。カモは北方の営巣湖沼でインフルエンザ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湖沼水中に排泄する。秋になると、カモは南方に渡る。カモが不在の冬期、ウイルスは湖沼水中に凍結保存される。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。過去に出現した新型ウイルス遺伝子の導入経路は、上に述べたように、カモ→アヒル (家禽) →ブタ→ヒトである。

1996年秋にシベリアから北海道に飛来したカモから分離した弱毒 H 5 N 4 ウイルスを不活化して試製したワクチンは、1997年に香港でニワトリとヒトから分離された強毒 H 5 N 1 ウイルスに対する力価試験に合格した。また、このワクチンを鼻腔内に滴下したマウスは、強毒 H 5 N 1 ウイルスの攻撃に耐過した。すなわち、カモから分離される弱毒ウイルスの中から、適切な株を予め選定しておけば、新型ウイルスの出現に際して、迅速にワクチンを準備できることが判った。

以上のように、新型インフルエンザウイルスはカモの腸内ウイルスが家禽を経て、あるいはさらに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

合体として出現する。新型ウイルスの出現に備え、水禽、その営巣湖沼水、家禽、ブタとヒトの疫学調査を強化し、新型ウイルスの出現とそ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ならびに診断抗原を選出し、系統保存・供給するグローバルサーベイランス計画“Programme of Excellence for the Control of Pandemic Influenza”を推進している。

I. 新型インフルエンザウイルス

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ヘマグルチニン (HA) またはノイラミニダーゼ (NA) 亜型のインフルエンザ A ウイルスのことである。殊に、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、人々にはその HA に対する免疫がないので、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、その度に多くの人命が失われ、社会機能は麻痺した。これからも新型ウイルスは出現するであろう。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て、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。

動物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。カモのウイルスが鳥と動物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新型ウイルスである。

II. インフルエンザウイルスの宿主域

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 HA と 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。インフルエンザウイルスの生態調査と遺伝子の系統進化解析によって、ヒトと動物のインフルエンザ A ウイルスの遺伝子分節はすべてカモのウイルスに由来することが判った。カモは北方の営巣湖沼でインフル

エンザウイルスに経口感染し、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¹⁾。カモが排泄したインフルエンザウイルスは、水を介して他の水禽や動物に伝播する。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家禽²⁻⁴⁾やウマ⁵⁾に伝播して、病原性を発揮することがある。インフルエンザはまた、ブタの慢性呼吸器病の誘因である。アザラシ^{6,7)}、クジラ⁸⁾やミンク⁹⁾にも鳥のインフルエンザウイルスが感染する。インフルエンザは即ち、地球上に最も広く分布する人獣共通伝染病である。

III. 新型インフルエンザウイルス出現のメカニズム

過去の新型ウイルスによると考えられるインフルエンザは、その多くが中国で発生し、世界に広がった。新型ウイルスは、ヒトのウイルスと動物または鳥類のウイルスとの遺伝子再集合体であると推定されたが、どこで、どのようにして誕生し、広がったのか解らなかつた。

インフルエンザの疫学調査、ウイルスの抗原性と遺伝子の解析および感染実験の成績から、1968年の新型ウイルス A/Hong Kong/68 (H3N2) 株の HA 遺伝子の導入経路が明らかとなった¹⁰⁻¹²⁾。

すなわち、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¹³⁾。北方のカモの営巣湖沼がインフルエンザウイルスの貯蔵庫であり、カモの大腸で増殖して、糞便と共に排泄されたウイルスは冬の間、湖沼水中に凍結保存される¹⁷⁾。アラスカのカモから分離したウイルスは、北米大陸で鳥類が保有するウイルスの系統に属する。シベリアのカモから分離したウイルスはアジアで家禽、ブタやウマから分離されたウイルスと近縁である¹⁸⁾。したがって、新型ウイルスの登場舞台である南中国に飛来して越冬するカモはウイルスの遺伝子をシベリアの湖沼から持ち込む。

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¹⁴⁾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^{15,16)}。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-H13何れの HA 亜型の鳥由来インフルエンザウイルスも、その多くがブタの呼吸器で増殖する¹⁶⁾。H14および H15ウイルスも同様に

北海道大学大学院獣医学研究科
 (〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目)
 For the Prevention and Control of Pandemic Influenza
 Hiroshi Kida
 Department of Disease Control, Hokkaido University
 Graduate School of Veterinary Medicine
 North 18, West 9, Kita-ku, Sapporo 060-0818, Hokkaido,
 japan
 電話：011-706-5207, Fax：011-706-5273
 e-mail：kida@vetmed.hokudai.ac.jp

ブタに感染するものと推定される。以上の成績は、H1からH15何れの亜型のHA遺伝子をもつ再集合体で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ことを示している。

1968年のH3N2ウイルスの出現に、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^{4,16)}。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ウイルスも同様にして出現したものと考えられる。

Tausenbergerら(1997)¹⁹⁾、Reidら(1999, 2000)^{20,21)}、Baslerら(2001)²²⁾は、米国陸軍の病理研究所に保存してあった、1918年9月にインフルエンザで死亡した兵士2名の肺包埋材料およびアラスカでインフルエンザに罹患して1918年11月に斃死し、永久凍土に埋葬されていたイヌイット婦人の肺からインフルエンザウイルス遺伝子をPCRにより増幅した。前者をA/New York/1/18およびA/South Carolina/1/18、後者をA/Brevig Mission/1/18と命名し、HA、NAおよびNS遺伝子の塩基配列を決定した。HAおよびNA遺伝子全長の塩基配列から、これら3株がH1N1亜型で、北米系統に属すること、ならびに地理的に離れた場所で感染した患者に由来するにもかかわらず、互いに極めて近縁であることが判明した。Tausenbergerら(2000)²³⁾は、この成績から、1918年にはH1N1ウイルスがヒトに適応しており、これが急速に伝播したものと考察している。

ヘマグルチニン遺伝子の系統進化解析成績から、1918年以前に、鳥から哺乳動物に伝播したウイルスがヒトとブタにそれぞれ侵入したものと推定された。しかし、スペインインフルエンザウイルスがブタからヒトに伝播した、あるいはヒトからブタに伝播した、いずれの可能性も完全に否定されたわけではない。

Gibbsら(2001)²⁴⁾は、スペインウイルスのHA遺伝子が、ヒトのウイルスとブタのウイルスの遺伝子組み換え体であって、HA分子の頭部がヒトの、軸部がブタのウイルス由来のキメラであると結論し、このH1N1新型ウイルスがヒトに対して極めて病原性が高かった理由としている。筆者はその論点が理解できないが、

以上に述べたように、すべての新型インフルエンザウイルスの遺伝子は、自然界におけるゲノムプールである鳥類(カモ)のウイルスに起源がある。したがって、カモ、家禽とブタの疫学調査を地球規模で実施し、ウイルスの分布を明らかにすれば、これから出現する新型ウイルスの亜型を予測できるであろう。

IV. 香港におけるH5N1およびH9N2ウイルス事件

1997年に香港で、ヒトにとって新型のH5N1インフルエンザウイルスに18人が感染して6人が死亡する事件が発

生じた。ニワトリの強毒インフルエンザウイルスがブタを介することなく、直接ヒトに伝播したのである。この時にニワトリとヒトから分離されたH5N1ウイルスは、シベリアから飛来したカモのウイルスが家禽に伝播して病原性を獲得したものであることが判明した^{18,25)}。すなわち、鳥のインフルエンザウイルスが遺伝子再集合のプロセスを経ることなく、直接ヒトに伝播するとしても、その起源は、やはり、カモのウイルスにある。香港H5N1インフルエンザウイルス事件は、したがって、カモと家禽のインフルエンザの疫学調査が新型ウイルス対策にとって重要であることを改めて強調するものとなった。

このH5N1ウイルスは、ニワトリに致死的全身感染を惹き起こすので、そのHAのレセプター結合部位の2アミノ酸が置換して、ヒトからヒトに伝播する能力を獲得すれば、スペイン風邪を凌ぐ悪疫が世界に広がる恐れがあった。これを予防するために、直ちにワクチンを準備する必要があった。1996年秋にシベリアから北海道に飛来したカモから分離した弱毒H5N4インフルエンザウイルスを不活化して試製したワクチンは、現行の生物製剤基準に拠るマウスに対する免疫価試験に合格した。また、これを鼻腔内に滴下したマウスは、対照マウスを100%殺す強毒H5N1ウイルスの攻撃に耐過した²⁶⁾。したがって、カモから分離される弱毒ウイルスをワクチン候補株として予め系統保存しておけば、新型ウイルスの出現に際して、迅速にワクチンを準備できることが判った。

1999年に香港で2名の小児からH9N2インフルエンザウイルスが分離された²⁷⁾。このH9N2ウイルスは1997年のH5N1ウイルスより病原性が低く、その後ヒトに感染は拡がっていない。このH9N2ウイルスもその遺伝子分節全てが家禽から分離されたウイルスと同じで、内部蛋白をコードする遺伝子分節が1997年のH5N1ウイルスのそれらと近縁であることが判った²⁸⁾。1997年にはH9N2ウイルスが香港のニワトリ、ウズラやアヒルからH5N1ウイルスと共に分離されていたことから、両ウイルスの間で遺伝子再集合が高頻度に起こったものと推定される^{29,30)}。1998年にはH9N2ウイルスが中国のブタに感染していたことを示す成績が得られた(未発表)ので、H9ウイルスについても警戒監視を緩められない。

V. 新型インフルエンザウイルス対策

以上に述べたように、これまでに出現した新型インフルエンザウイルスは、カモの腸内ウイルスが家禽を経て、あるいはさらに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。従って、地球規模で動物、特にカモ、家禽とブタのインフルエンザの疫学調査を展開し、ウイルスの分布を明らかにすれば、新型インフルエンザウイルスの亜型を予測できる。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し、人類共有資源として系統保存しておけば、新型ウイルスの出現に際して、その中からワクチンと診断のために適確な株を直ちに提供できる。日米医学協力研究会、厚生省、文部科学省と WHO の支援の下で、各国と新型インフルエンザウイルスの出現に備えたグローバルサーベイランス計画を推進している。

参考文献

- 1) Kida H et al : Duck influenza lacking evidence of disease signs and immune response. *Infect Immun* **30** : 547-553, 1980
- 2) Kawaoka Y et al : Is virulence of H 5 N 2 influenza viruses in chickens associated with loss of carbohydrate from the hemagglutinin ? *Virology* **139** : 303-316, 1984
- 3) Nestrowicz A et al : Molecular analysis of the hemagglutinin genes of Australian H 7 N 7 influenza viruses : role of passerine birds in maintenance or transmission ? *Virology* **160** : 411-418, 1987
- 4) Yasuda J et al : Molecular evidence for a role of domestic ducks in the introduction of avian H 3 influenza viruses to pigs in southern China, where the A/Hong Kong/68 (H 3 N 2) strain emerged. *J Gen Virol* **72** : 2007-2010, 1991
- 5) Guo Y et al : Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China. *Virology* **188** : 245-255, 1992
- 6) Webster RG et al : Characterization of an influenza A virus from seals. *Virology* **113** : 712-724, 1981
- 7) Hinshaw VS et al : Are seals frequently infected with avian influenza viruses ? *J Virol* **51** : 863-865, 1984
- 8) Hinshaw VS et al : Characterization of two influenza viruses from a pilot whale. *J Virol* **58** : 655-656, 1986
- 9) Klingeborn B et al : An avian influenza A virus killing a mammalian species—the mink. *Arch Virol* **86** : 347-351, 1985
- 10) Kida H et al : Origin of the hemagglutinin gene of A/Hong Kong/68 (H 3 N 2) influenza virus. In “*Current Topics in Medical Virology*” (Chan YC et al eds), 365-376, World Scientific Publ, London, 1989
- 11) 喜田 宏 : インフルエンザウイルスの生態 : 新型ウイルスの出現機構と予測. *ウイルス* **42** : 73-75, 1992
- 12) Kida H et al : Avian influenza virus as the origin of human pandemic strains. In “*Proc III Internatl Symp Avian Influenza*” 85-97, Univ Wisconsin, Madison, 1993
- 13) Kida H et al : Antigenic and genetic conservation of H 3 influenza viruses in wild ducks. *Virology* **159** : 109-119, 1987
- 14) Ito T et al : Molecular Basis for the Generation in Pigs of Influenza A Viruses with Pandemic Potential. *J Virol* **72** : 7367-7373, 1998
- 15) Kida H et al : Origin of the hemagglutinin gene of H 3 N 2 influenza viruses from pigs in China. *Virology* **162** : 160-166, 1988
- 16) Kida H et al : Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol* **75** : 2183-2188, 1994
- 17) Ito T et al : Perpetuation of influenza A viruses in Alaskan waterfowl reservoirs. *Arch Virol* **140** : 1163-1172, 1995
- 18) Okazaki K et al : Precursor genes of future pandemic influenza viruses are perpetuated in ducks nesting in Siberia. *Arch Virol* **145** : 885-893, 2000
- 19) Tausenberger JK et al : Initial genetic characterization of the 1918 ‘Spanish’ influenza virus. *Science* **275** : 1793-1796, 1997
- 20) Reid AH et al : Origin and evolution of the 1918 ‘Spanish’ influenza virus hemagglutinin. *Proc Natl Acad Sci USA* **96** : 1651-1656, 1999
- 21) Reid AH et al : Characterization of the 1918 ‘Spanish’ influenza virus neuraminidase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* **97** : 6785-6790, 2000
- 22) Basler CF et al : Sequence of the 1918 pandemic influenza virus nonstructural gene (NS) segment and characterization of recombinant viruses bearing the 1918 NS genes. *Proc Natl Acad Sci USA* **98** : 2746-2751, 2001
- 23) Tausenberger JK et al : The 1918 influenza virus : A killer comes into view. *Virology* **274** : 241-245, 2000
- 24) Gibbs MJ et al : Recombination in the hemagglutinin gene of the 1918 “Spanish Flu”. *Science* **293** : 1842-1845, 2001
- 25) Subbarao K et al : Characterization of an influenza A (H 5 N 1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* **279** : 393-395, 1998
- 26) Takada A et al : Avirulent avian influenza virus as a vaccine strain against a potential human pandemic. *J Virol* **73** : 8303-8307, 1999
- 27) Peiris M et al : Human infection with influenza H 9 N 2. *Lancet* **354** : 916-917, 1999
- 28) Guan Y et al : Molecular characterization of H 9 N 2 influenza viruses : Were they the donors of the “internal” genes of H 5 N 1 viruses in Hong Kong ? *Proc Natl Acad Sci USA* **96** : 9363-9367, 1999
- 29) Shortridge KF et al : Characterization of avian H 5 N 1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology* **252** : 331-342, 1998
- 30) Guo YJ et al : Characterization of the pathogenicity of members of the newly established H 9 N 2 influenza virus lineages in Asia. *Virology* **267** : 279-288, 2000
- 31) [関連総説] 喜田 宏 : 蛋白質核酸酵素 **37** : 2785-2791, 1992 ; **42** : 145-153, 1997 ; 化学と生物 **31** : 154-162, 1993 ; 日本臨床 **55** : 2521-2526, 1997 ; 日本胸部臨床 **56** : S7-S13, 1997 ; 科学 **68** : 691-699, 1998 ; モダンフィジシャン **18** : 1295-1298, 1998 ; 学術月報 **47** : 1065-1071, 1994 ; **52** : 182-187, 1999 ; 小児科診療 **62** : 340-345, 1999 ; 化学療法 の 領域 **15** : 1365-1370, 1999 ; 細胞工学 **19** : 27-32, 2000 ; 治療学 **34** : 33-37, 2000 ; Kida H et al : Avian influenza viruses as the origin of pandemic strains : perpetuation in nature and potential for transmission to pigs. In “*Options for the control of influenza III*” (Brown LE et al eds) 529-536, Elsevier Science BV, Amsterdam, 1996 ; Kida H et al : Global surveillance of animal influenza for the control of future pandemics. In “*Options for the control of influenza IV*” (Osterhaus A et al eds) 169-171, Elsevier Science BV, Amsterdam, 2001