

座談会「高病原性鳥インフルエンザをめぐって」

司 会：永井美之（日本ウイルス学会理事長，富山衛生研究所）

出席者：大槻公一（鳥取大），岡部信彦（国立感染症研），河岡義裕（東大医科研），喜田 宏（北大），
（五十音順） 倉田 毅（国立感染症研），佐多徹太郎（国立感染症研），田代真人（国立感染症研），山口成夫
（動物衛生研究所），吉倉 廣（国立感染症研）

（平成16年4月14日17：30から，国立感染症研究所にて）

主 催：日本ウイルス学会誌「ウイルス」編集委員会（委員長 佐多徹太郎），文部科学省特定領域研
究「感染と宿主応答」総括班（代表 永井美之）



永井 2003年末から日本を含むアジア地域に猛威をふるった鳥インフルエンザについて，科学的に解明されていること，解明されていないことを整理し，事実にもとづくリスク評価を行い，今後の対策に資することは科学者の責任であります。吉倉廣先生をとおして，日本学術会議の黒川清会長も我が国の専門家集団の対応に関心をもっておられることを知りました。そこで，本日は座談会という形で，「高病原性（強毒）鳥インフルエンザ」について，様々な角度から検証してみたいと思います。まずは，このところ第一線でご活躍の大変お忙しい皆様の万障繰り合わせてのご出席に厚く御礼申し上げます。各論点を私から数枚のスライドで提示し，忌憚のないご意見を賜りたいと思います。

病原性（毒性）の分子的理解と高病原性（強毒）株出現のメカニズム

永井 インフルエンザウイルスにはH1からH15まで15種類の亜型がありますが，昔家禽ペストと呼ばれた極めて致死性の高い強毒株と軽微な感染に終わる弱毒株がともに存在するのはH5とH7だけです。1979年に，H7の強毒株と弱毒株の比較研究により，ウイルスが細胞に侵入する際に働くHA蛋白（赤血球凝集素）が，強毒株の場合すべての組織・細胞で宿主プロテアーゼによりHA1とHA2に切断活性化されるためにウイルスは全臓器に感染を拡大でき，致命的な結果をもたらすが，弱毒株のHAは気道や腸管のみで切断活性化されるので，良性の局所性感染

に終わるという理解に達しました。これはとくに新しい発見ということではなく，同じく鳥を宿主とするニューカッスル病ウイルス（NDV）の強毒株と弱毒株を用いて，私が1976年に発見した“ウイルス病原性のNDVパラダイム（プロテアーゼ依存性原理）”がそっくり適用されたものであることを申し上げておきたいと思います。HAに相当するのがNDVではF（膜融合）蛋白です。切断活性化が全組織で起こる（強毒株）か，一部の限定組織でしか起こらない（弱毒株）かは，大雑把には，HAやFの切断部位が塩基性アミノ酸の連なるmultibasicであるか一個のアルギニンのみが存在するmonobasicであるかにより決まる。自然界では，NDVの場合，弱毒株の切断部位のアミノ酸置換という比較的単純なプロセスで，multibasic切断モチーフをもつ強毒株へと進化する。鳥インフルエンザウイルスは，弱毒株の切断部位にペプチドが挿入され，それにさらに点変異が加わり，multibasicな切断モチーフをもつ強毒株が出現するという，面白い進化パターンを示します。カモなどが保有する弱毒株がニワトリ集団に入り，半年とかの比較的長い期間を経て強毒株へ変わる。カモからニワトリに入った当初は非常に増殖しにくいようですが，間にシチメンチョウ，ウズラ，アヒルなどが介在すると，弱毒ウイルス伝達は容易になるということ喜田先生から聞いたことがあります。

喜田 今までの事実はそうですね。伝達が容易になるというのは，実験で証明したのではなく，シチメンチョウ，ウ

ズラ、アヒルが介在してニワトリに伝播したと考えられる例があることに基づいています。実際、カモのウイルスをニワトリに感染させようとしても、なかなか感染しない。生きた鳥を売買する市場などにはシチメンチョウ、ウズラ、アヒルなどがニワトリと一緒にいますから、そういうところで伝播するのではないか。そしてニワトリからニワトリに数ヶ月間受け継がれ、ニワトリに対する病原性を獲得したと考えられる例があったという事実です。

永井 河岡先生にお聞きしますが、H5とかH7の強毒株と弱毒株HAのシークエンスをアラインすると、必ず強毒株の切断部位のペプチド方がはみ出まね。

河岡 ほとんどの株ではみ出ます。

永井 それは挿入？

河岡 今まで取れているH5ウイルスで2株挿入のないのがあります。それは単なる置換です。それは糖鎖が関与する例ですけれども、それ以外は全部挿入です。

永井 置換というのは、河岡先生が発見された糖鎖が外れて強毒化したという事例でしょうか？その場合、最初にmultibasicな挿入があって、その次に糖鎖が外れたという解釈は出来ないでしょうか？

河岡 これは、最初からHA開裂部位に塩基性のアミノ酸が連続していた例で、開裂部位近傍の糖鎖がなくなったため、HAが様々な組織に存在する蛋白質分解酵素で開裂されるようになり、その結果強毒になったわけです。

永井 分かりました。さて、挿入などによる強毒化はもっぱらニワトリ体内でおこるんですね。

河岡 そうです。野生のカモから分離されたウイルスの中で強毒だったのはこれまでのところH7亜型のウイルス1例だけです。

永井 かなり例外的ですね。ニワトリで強毒化したあとに、偶然そのカモに入ったということは考えられませんか？

河岡 十分に考えられます。

永井 さて、さきほどの河岡先生の仕事で、H5がmultibasic motifを持ちながら低病原性、それは近傍への糖鎖が付加されているのでプロテアーゼがアクセスできない。その糖鎖を除く点変異がおこると容易に切断されるようになり強毒化するというのがあつた。さらに、ウイルスのNP遺伝子由来の長いペプチドが挿入され、multibasicではないが、易切断型になり高病原性になったという例もありました。一方、OIE（国際獣疫事務局）の高病原性鳥インフルエンザウイルスの分子的診断基準として、HAにmultibasic切断モチーフの存在ということだけが挙がっているんです。だから、診断基準をもう少し広げるとか、それを補強するウイルスの表現型も最小限調べてみなきゃいけないということになるんじゃないですか。

河岡 取り決めでは、ウイルスを増やした発育鶏卵の漿尿液を10倍希釈したものを静脈注射して8羽中6羽死ねば強毒株ということになります。

永井 わかりました。ただ切断部位のアミノ酸には、先程述べました重要な例外的事例が、少数ではあるが報告されていることは念頭に入れておく必要があるでしょうね。いずれにしても、大筋として、弱毒株が基本にあつて、それはカモなどが持っていて、ニワトリ集団に入って初めて強毒化するということでしょうね。

強毒株の自然界での存続と宿主体

田代 自然界でカモなどから分離される鳥のインフルエンザウイルスには、強毒株というのは今までほとんど報告されていないですね。

喜田 ないと思います。

田代 その理由として、いろいろなことが考えられると思います。まず鳥が死んでしまうから見つからないんじゃないかという仮説が考えられますが、今までの強毒型のH5やH7ウイルスも、2002年まではカモではほとんど不顕性感染だったですね。そうすると、カモの中では強毒のウイルスが維持されているんじゃないかという可能性は。

永井 確かに97年と2001年のH5N1はカモに感染できない、病気も起こさない。ところが、2002年の香港の自然公園で、死んだカモから分離された新しい株は、カモに致死的な全身性感染を起こすことができ、かつ、抗原的にも97年来のH5とは違っているという報告がありました。これはH5ウイルスが変化してきたのか、あるいはそうじゃなくて、H5の中には、カモにも毒性を示すものが昔から居たということなのでしょう。

喜田 カモ、ニワトリ、ヒトやいろんな動物がインフルエンザウイルスに感受性があるかないかということではなくて、自然界のカモから取れるウイルスは、カモとの間で、安定な宿主寄生体関係を築いている、要するに、弱毒ウイルスになっているわけです。それがニワトリに入ってくると病原性を獲得する。あるいはブタやひよっとするとほかの動物でもヒトのウイルスと遺伝子再集合を起こして、ヒトに感染できるようなウイルスが誕生するかもしれない。実際にカモから分離されるのは、病原性のないウイルスで、それはニワトリになかなか感染しません。

永井 いわゆる弱毒株ですね。

喜田 そうです。昨年動物検疫所で中国からの輸入アヒル肉から分離されたH5N1ウイルス株は、ニワトリにもカモにも病気を起こして、カモは神経症状を示し、全身感染を起こしました。強毒ウイルスのカモへの感染実験はそんなにないと思います。強毒ウイルスを感染させたカモが症状を出さないこともあるし、出すこともあります。多分、そのウイルスがどこで増殖するかということと関係があると思うんですが、ニワトリの場合は、血管内皮細胞がターゲットになって、どんどん増えて死んでしまうことが分かっています。カモに全身性の致死性感染を起こすウイルスが、2002年に初めて出てきたということではないと思いま

す。それが自然界に入って、シベリア、アラスカ、カナダなどの営巣湖沼に持ち込まれ、ずっと存続するというふうには考えにくいと私は思います。

田代 私はちょっと意見が違うんです。さっき言った様に、もしカモの中でも強毒性を発揮するんだったら、カモは自然界で死んでしまうわけです。そうすると、強毒型のウイルスは維持されないんじゃないかと思うんですけども。

喜田 私もそう考えて発言したのです。カモからは病原性の強いウイルスは分離されたことがない。自然界ではニワトリに感染しない、もしくは病原性がないウイルスがカモで受け継がれていて、カモに対しては病気を示さない。ニワトリに対する病原性を獲得したウイルスがカモに感染したときは、ニワトリに対する病原性はカモで受け継がれるのではないかと思います。

永井 議論していただきたいことは、ニワトリの中で強毒化したものがカモに病原性を発揮するかどうかということですが。

河岡 それは論文があって、Denis Alexanderが報告していますが、代表的なH5とH7亜型の強毒株のニワトリおよびアヒルに対する病原性を調べています。いずれのウイルスもニワトリに対しては強い病原性を示しましたが、アヒルは殺しませんでした。唯一の例外がA/fowl plague/34(H7N1)で、このウイルスはアヒルにおいて40%の致死率を示しました。実験的に高病原性鳥インフルエンザウイルスをアヒルに接種しても、多くのウイルスはウイルス血症を起こしますが、アヒルは全く症状を示しません。

田代 同じことを私も大分やりましたが、ニワトリを数日以内に殺すような強毒型のH7ウイルスをカモに接種しても、カモは全身感染を起こしているにもかかわらず、死なない。見たところ全く症状を出しません。それから、ウズラに感染させた場合も、最初は何ともないんです。その肺をすりつぶして、またウズラに継代していくと、4、5代でどんどんウズラを殺すようにはなる。そのときの遺伝子の塩基配列は全部は見えていませんけれども、HAは全然変わっていませんね。

永井 そうすると、さきほどの2002年香港自然公園のH5というのは、カモを発症させたという点で今までのとは違うんですか。

河岡 カモに対する病原性に関しては、今までの強毒株とは明らかに違います。

永井 違ったウイルスが新たに出現したのか、あるいはすでに存在していて我々が初めて観察したのか。

河岡 日本の株は別ですけども、アジアで流行しているH5N1ウイルスの中には、カモに感染し、殺すものがあるという点で非常にまれなケースだと思います。少なくとも我々が知る限り、このようなウイルスは存在しませんでした。

山口 今のカモなんですけど、アヒルと渡りをするカモとは

同じと考えてよろしいのでしょうか。

喜田 北京ダックという普通のアヒルはマガモを家禽化したものですから、感受性は同じだと思います。実験でも同じ成績を得ています。

永井 ニワトリに対して毒性を獲得したウイルスが、カモには病原性を発現しないことが多いとなれば、カモはそれを運んで歩くということになりますか。

河岡 我々が知らないうちに運んでいるかもしれない。

田代 可能性としてはある。そういうのを徹底的に調べているわけじゃないけれども、そういうものは今までは見つかっていなかったのです。

喜田 インフルエンザウイルスをカモやアヒルに実験感染させると、7日から10日以内に個体の体内から排除されます。長いこと感染して排泄し続けることはないので、カモの個体から個体に受け継がれない限りは、運び屋としてカモを警戒する必要はないんじゃないかという気がします。持続感染しないので、カモ個体が感染から10日以上経って、ほかの鳥類にそのウイルスを感染させることはできないわけです。

田代 それは個体ではそうかもしれないけれども、カモは集団で移動しますから、どこかの水場で休憩すれば、そこで水中に排泄されたウイルスによって別の個体に感染が拡がり、集団としては維持される可能性もあると思います。しかし、野生のカモからは強毒型のウイルスは分離されませんね。

河岡 強毒株が自然界の水禽類に常にいるわけではないことの根拠の1つは、いろんな強毒株を系統発生的に解析するとそれぞれが独立しているからです。

永井 なるほど。強毒株は自然界では安定して保持されることはない、歴史的には新しい株の出現、消滅のくりかえし。

河岡 解析可能な過去100年程度の、しかもおそらくは、その間に出現した強毒ウイルスのごく一部を調べた限りでは、そうです。

喜田 強毒株がカモに感染してこれが自然界で保持されたという証拠はないが、可能性は否定できない。

河岡 可能性はあるけれども、保持されていないという可能性の方が高いといえます。ただ、分母（自然界に存在するインフルエンザウイルスの総数）が大きいので、充分な数のウイルスを調べたかどうかという問題は残ります。ウイルスが強毒になるのはおそらく、家禽、つまりニワトリだと思うのですが、強毒ウイルスの数と自然界に存在する弱毒ウイルスの数の比が圧倒的に違うので、強毒ウイルス株が見つからないだけなのかもしれません。

喜田 ウェブスター博士が、強毒ウイルスがカモに戻った、これは危ないぞという警告を発しています。そんなに心配しなくともよいのではないかと私は意見を述べました。ただし、北へ帰っていくカモがそれを北方圏の営巣湖

沼まで持ち込んで、万が一、それが自然界に存続すると危ないから、北に帰るカモを調べています。

永井 哺乳類ではネコに病気を起こすと注目されています。新発見かと思ったら、すでに、60年代でしたか、ネコの家禽ベスト感染が日本で見つっている。

河岡 実験は朝鮮で行われました。60年代ではなく、第二次世界大戦前です。これはすごく重要なデータで、戦前の獣医学雑誌に報告された論文です。どういうことかといいますと、ネコが飼料小屋で死亡していたのですがその原因を明らかにするために、死んだネコの脳乳剤をモルモット、ニワトリ、ウサギ、マウス、鶏卵に接種したわけです。そうすると、ニワトリが死亡しました。その死んだニワトリの症状及び病変が家禽ベストに非常に似ていたわけです。そこで、死亡したニワトリの臓器中のウイルスを調べると家禽ベストに対する抗血清で中和されました。そこで、その当時存在していた家禽ベスト4株を選び、それをニワトリに感染させて、死んだニワトリの臓器をネコにそれぞれ食べさせました。そうすると、そのネコが死亡し、死んだネコの臓器中のウイルスを解析すると家禽ベストウイルスと確認されたという実験です。

永井 素晴らしい実験ですね。そうすると、高病原性鳥インフルエンザウイルスの人への健康被害も97年の香港が初めではない、昔からあったらうと。ただ、サーベイランスも不備だったから気がつかなかっただけでしょうか。

河岡 そういうことは、十分に考えられます。

大槻 時代とともに宿主域や病原性が変わってきたというよりも、ウイルス株によって違うのではないのでしょうか。例えば私たちがコハクチョウから分離したH5N3の弱毒ウイルスを、ニワトリからニワトリへ継代することによって、強毒化することに成功しています。この高病原性を獲得したウイルスをマウスに点鼻接種しますと、ウイルス血症を起こすことなく脳の神経細胞で増殖して、マウスを高率に殺します。ほかの多くの強毒のウイルスでは、ウイルス血症を起こすことにより脳でも増えるというパターンのようなのです。多分、株によってさまざまではないかと思えます。強毒ウイルスにもいろいろな性状を持つウイルスがあると思えます。

永井 議論をお聞きしまして、「高病原性」というのはあくまでニワトリに対してであって、カモを含むその他の鳥類や哺乳類に対しては、ケースにより異なる。また、同じH5でも株間で違うかもしれないと言えましょう。

2003-04年のアジアと日本における強毒H5N1の流行

永井 この度のアジアと日本での流行株の遺伝子解析を山口先生のところでなされております。具体的なデータは私の手元には全くありません。山口先生から手短かにサマリーをお聞かせいただければありがたいです。

山口 今回の発生、特に日本の株と隣国で得られた情報で

の遺伝子解析の結果ですが、まず日本で山口県、大分県、京都府の3か所、京都府は2か所の発生だったんですが、それらのウイルスは8本すべての分節で、99%以上、正確には99.4%以上のホモロジーがあり、非常に近縁なウイルスだということです。それに加えて韓国の12月の初旬に初発の例から取れたウイルスも同様に99%以上のホモロジーがある近縁なウイルスで、韓国、日本には非常に近縁なウイルスが流行したという解釈ができると思います。97年のH5N1については、一番ホモロジーが高かったのがHA遺伝子で96%のホモロジーで、それ以外は92%以下のホモロジーで、遺伝子の相同性は低い。かなり時間的な経過があるということもあります。2003年については、ある程度ホモロジーは高いですが、PAとNAの2つの遺伝子については94%以下とホモロジーが低い状況です。それから、2004年のベトナムのヒトから分離された株については、ジーンバンクに登録されているデータの範囲内で調べたところ、PA遺伝子が93%のホモロジーで、それ以外の遺伝子は97~99%程度のホモロジーであり、これもPA遺伝子が特に違っていた。それから、最近得られたタイでの分離ウイルスですが、これについてもPA遺伝子が低いホモロジーで、それ以外は97~99%だと思えます。つまり、日本のウイルスとベトナム、タイのウイルスを比べた場合には、PA遺伝子のホモロジーが低い状況でしたので、どこかで遺伝子の組換えが起こっている可能性があると考えます。

永井 97年の香港と、今のアジアのウイルスとの関係はどうなんですか。

河岡 ウイルスの系統図を見る限り、97年に流行したウイルスは途絶えてしまっているわけで、今、アジアで流行しているウイルスは、97年に流行したウイルスと祖先は一緒だけれども、そこから分かれたものです。ところで、韓国の株というのは、韓国で最初にとれた株ということですね。韓国のほかの株はありますか。

山口 そのデータとかウイルスはまだ入手しておりません。

河岡 なぜそういう質問をするかと言いますと、今回、山口、大分、京都の3株のHAの開裂部位のアミノ酸を比較すると、大分のもの韓国のもので同じで、京都と山口は違いますね。それは日本での流行を考えると、韓国に何種類異なるウイルスがいたのか、そうじゃないのかというのは非常に重要な問題だと思うからです。

山口 韓国にどういうふうに入ったか。どこから来たかというのはまだわかっていない状況です。また、アジア地域にかなりの発生があったということが想像されます。韓国と日本は地理的には近いんですが、どういう形で日本にウイルスが運ばれたかということがわかっていない状況であり、また、かなり遠くからでもウイルス付着物の運搬のような形で人為的に運ばれて来る可能性があるのでは、アジア

のある特定の地域と日本の発生を結び付けるようなデータを得るとするのは非常に難しいと感じております。

永井 日本の株は韓国のもとは非常に似ているがベトナム、タイのものとは明らかに違うということははっきりした。

山口 PA 遺伝子が明らかに違っている。

永井 しかし、韓国の中にも多様性がある？

河岡 それはわかりませんですね。

山口 それから、日本ではニワトリ以外でカラスから幾つかウイルスが分離されているんですが、すべて京都の発生養鶏場の30キロ圏内での分離です。京都のカラスから取れたウイルスについては、ほとんどの分節で養鶏場分離ウイルスと100%近い相同性ということから、養鶏場から直接カラスが感染を受けたんじゃないかと推察しています。

永井 流行の始まりを知ることは将来の流行に備えるために必須です。大槻先生どうぞ。

大槻 一番最後に発生した京都の事例です。この養鶏場には10鶏舎ありまして、全部で26万羽以上飼育されて、1つの鶏舎で3万羽くらい飼われている大規模養鶏場です。2月26日の夜に密告があって、2月27日に京都府がこの養鶏場に調べに入ったのですが、その当時すでになかなか多くのニワトリが死んでいたということです。私は京都府庁から、発生した高病原性鳥インフルエンザの問題解決に協力してくれという依頼を受けましたので、3月2日にこの養鶏場に行き、2時間余りこの養鶏場の中を見ました。そのときは鶏舎の中は発生当時のままで、何も手つかずの状態現場が残されていました。ごくわずか生き残っているニワトリもいたのですが、ほとんど既に死亡していました。8号鶏舎といわれた鶏舎から高病原性鳥インフルエンザは発生しました。この8号鶏舎ばかりでなく全ての鶏舎は開放型の高床式と言われているもので、ニワトリがオールアウト、もう卵を生まなくなって出される時まで、鶏糞が一番下の床にどんどんつまれてゆくという、かなり古い形式のものです。鶏舎内は4段ケージからなり、8列のケージの列ができています。鶏舎には非常に大きな窓があります。屋根の一番上に空気を取り入れ口があり、ここから空気が入り下の窓から出てゆきます。この空気を取り入れ口は鶏舎の前から後ろまで設置されており、空気取入口には金網が張ってあり、外部からの野鳥等の侵入を防ぐ工夫はしてあります。しかし、その金網の径が4.0~4.5センチくらいで、これはスズメ程度の大きさの鳥でしたら、簡単に出入りできる金網です。8号鶏舎を最初に見たのですが、3月2日時点では、鶏舎の外部に近い場所ではなく、鶏舎の中央部に十カ所程でしたが、それぞれいくつかのケージからはニワトリがすでに外部に搬出され、空白になった部分がありました。その周りで鶏が死んでいたという状況です。この8号鶏舎では2月20日からたくさんの鶏、つまり、1日1,000羽以上死亡し始めたのです。それぞれの

鶏舎を2人の従業員で世話をしているシステムになっていたのですが、死亡する鶏があまりに多くなり、2人ではすべての死亡した鶏を外に運び出すのが不可能になり、9人の従業員全員で3日間死んだ鶏を8号鶏舎から外に運び出す作業をしたようです。ですから、最初に発生があったいくつかのケージには3月2日には鶏がすでにいなかったのですね。つまり、ウイルスがどこから侵入してきたかが推定できる、非常にわかりやすい現場だったのです。鶏のいない箇所は、鶏舎の端ではなく、中央に近い場所でした。限定された場所ではなく、少しとびとびに離れて出ていたのです。上を見ましたら、空気を取入口のほとんど真下に当たるケージがいくつか空になっていたことが分かりました。これは空気を取入口から侵入してきた何かが、多分スズメ等の野鳥でしょうが、ウイルスを運んできたんだろうと。しかも、最初は2か所か3か所の限定されたケージから死亡した鶏が出始めたのと従業員は言ってます。ほかに9つの鶏舎がありますが、そちらの鶏舎では入り口に近いところから鳥がたくさん死んでいる状況が認められました。別の鶏舎を担当する従業員は、8号鶏舎では鳥インフルエンザの発生が始まっていたことは分からず、そのため、8号鶏舎での鶏の死体を処理する作業を終えてから、ウイルスを衣服に付着させたまま自分の持ち場に帰って、ウイルスを広げてしまったと私は考えています。ということで、私としては、人為的なものよりも、野鳥などが今回の発生に関係しているのではないかなと考えています。

河岡 鳥は真っすぐ下には降りてこないとおもうのですが、どのような解釈をされますか。

大槻 私は、野鳥が鶏舎の外側（横）の方に舞い降りたというよりも、長径（縦）に斜めに降りた可能性を考えています。

永井 金網のところに止まってウイルスがいる糞を真下に落とすということも考えられる。

山口 日本での発生については、ウイルスがどういうふうに入ってきたかは、ほとんどわかっていないです。国内で続発した分についても、かなり調べられているんですが、わかっていません。京都の最初の発生と、続発のプロイラーでの発生については、ウイルス自体もほぼ100%一致しているので、京都の最初の農場から2番目の農場に伝播したと言えるんですが、何が運んだかわからない。それは、野鳥かも知れません。日本への侵入については、最初に山口に入ったかどうかわかりませんが、海外から入ったんだろうと思う。大分の発生については、山口から距離的に遠いということもあり、野鳥が運んだとも考えにくい。この病気については、病気を広げる一番の要因は人為的にウイルスを運ぶことだと思うんです。ですから、日本の養鶏場への侵入は単純ではなくて、人為的に運んだのと、野鳥の組み合わせなど、幾つかの組み合わせによるということも考えられると思います。

永井 なるほど。感染がどんな経路で何によって媒介されたかを決定するのは大変に難しいことですね。調査にあたられての感想とか、コメントとかございますか。

喜田 普段の調査、モニタリングが重要であることは、各方面に理解されたと思います。これまで難しかった実質的な立ち入り検査も臨床、ウイルス、抗体検査もこの度の発生を教訓に実施することになりました。

山口 鳥類による侵入の可能性は、科振調緊急調査研究で環境省と鳥取大学との共同研究で調査を実施しており、農林水産省は感染経路究明チームを組織して検討を進めています。

現況—日本では終息、アジアでは？

永井 日本の現状は終息、封じ込め成功でよろしいでしょうか。

山口 今までの発生農場の30キロ圏内は移動制限区域とされ、その中では、完全に清浄かどうかを調べており、現在調べられている限りでは、その中には発生はないということ。そのほかの地域でも今、臨床的に鶏が大量死亡している状況はないことから、今知られている限りでは、日本には発生がなく、清浄化されたと言っているんだらうと思います。

大槻 今のお話ですが、京都の続きということになろうかと思うのですが、ここの養鶏場の裏の三方が小高い丘で囲まれていて、最初に行ったときに、その丘の頂上にカラスが100羽以上止まっていました。カラスなど色々な野鳥が、その養鶏場をねらっているということがよくわかりましたので、あとでカラスの死亡例が出たと聞いたときに、大体その養鶏場の周囲にいたカラスの一部が感染を受けたのかなと思いました。もしそのようなカラスが感染していたとしても、多分、鶏舎の中の鶏のように、自然界で生息するカラスから別のカラスへ簡単には伝播しないと思います。いずれにしても、まだ多少は野鳥がウイルスを持っている例はあると思うのですが、これ以上大きく広がるとは考えにくいと思っています。

永井 アジアの各国では終息宣言みたいなものが行われていて、それは早過ぎるということをみんなが言っているようですが、これについていかがでしょうか。また、日本での再燃はどうでしょうか。

田代 まさにそのとおりだと思います。これは全く経済的な理由や政治的な理由によって、養鶏場を早く再開したいという国内からの要請などの事情に基づくものです。アジア諸国の鳥インフルエンザの流行状況とウイルスサーベイランスの結果については、1か月以上前から情報が全く来ません。一部の国では、完全に情報が管理されていて、メディアが伝ええないから、みんなもう終わったんだらうと思っていますけれども、全く実態はわからない状況です。それ以外の地域についても、十分に調べた結果が陰性であっ

たのか、調査していないから陽性の報告が出てこないだけなのかが分からない。未確認情報では、まだニワトリの死亡がこちらこちらで起こっているようです。WHOからの要請でサーベイランス体制構築のために現地で頑張っている西藤先生からの連絡では、インドネシアでは現在もかなり広がりつつあるようです。昨年の夏から広がっているという話もありますが、全く実態はわかりません。

喜田 このたびのH5N1ウイルス株による発生は、終息したと考えていいのですが、今、田代先生がおっしゃったように、自然界からウイルスが次から次に供給されているわけです。それは今回のウイルスではなくて、次に入ってくるウイルスです。表向きは再燃ですが、別のウイルスが発生を引き起こすということです。そして別のウイルス株が侵入するリスクは依然変わらず、同じと考えるべきかと思っています。

鳥対策：ニワトリワクチンの是非など

永井 中国などではワクチンが実際に使用されています。これに対してはいろんな疑問があると思います。OIEのレポートによれば、鳥ワクチネーションの条件として、非常に急速な大きな被害が予想される場合、経済的に高価値な系統の鳥とか、希少な鳥類が高リスクにあるような場合などがありますが、あくまで、バイオセキュリティーが基本で、ワクチンは補助手段であるとしています。また、DIVA (differentiating infected from vaccinated animals) based strategy であらねばならない、としています。たとえば、NAを別の亜型にしたり、HA発現トリボックスウイルスベクターを使うなどして、ワクチン群と自然感染群を識別できることが前提となります。もちろん、ワクチン後のサーベイランス等を含めて、まだ診断検出技術等も問題です。しかし、もっと根本的な重要問題があります。それは、鳥インフルエンザワクチンの効果は絶対的(100%)ではないために、感染しても典型的な症状を示すまでには至らないサイレント・エピデミックが起こりうることです。それに気づくことは非常に難しいし、そういうポピュレーションがワクチンをしていないポピュレーションと接した場合に非常に危険であるし、新しいバリエーションが生まれてくる可能性もあるということです。実際に、メキシコで1995年以来ワクチンをした鳥から取れた株は、かなり大きな抗原変異を起こしていたそうです。中国のワクチネーションプログラムは、この2年間でウイルスの多様化を促進してしまったのではないかと推論さえあります。現在の流行株を生み出すことに貢献してしまったのかもしれないわけです。ワクチンはむしろ危険だし、事体を複雑化するばかりです。

田代 私の個人的な意見もまさにそのとおりで、ワクチンを接種するという事は危ないと思います。ワクチン接種は最後の手段で、ウイルスの根絶をあきらめたということ

と同じだと思います。鳥の糞便の中には平均して10の7乗のオーダーのウイルスが排泄されますけれども、現在の不活化ワクチンを接種すると、それを1万分の1くらいは減らすことはできるといわれています。けれども、10の3乗のオーダーのウイルスは排泄されるわけです。それはもうワクチンではウイルスの伝播そのものはコントロールできないということだと思います。従って、鳥の間での感染拡大の火種が残ることになり、その結果、高病原性ウイルスがヒトに感染したり、新型インフルエンザウイルスが出現する可能性が、何時までも続き、蓄積されていくことになります。

河岡 ニワトリ用のワクチンが自然界に流行しているウイルスの多様性を生んだかどうかということに関してですが、それはウェブスター博士の仕事で、96年以降のH5N1ウイルスのHA遺伝子を調べると、変わっているところが見つかるわけですが、その変わっていくところをHAの三次元構造にマップすると、抗原決定領域といわれているところにマップされます。この結果はワクチンのためにいわゆるエスケープミュータントが選択されて生き残ったと解釈されます。それがワクチンを使うことによって新しいバリエーションが出てきたのだらうという解釈につながっています。

永井 ニワトリワクチンについては、むしろ、危ないとか事態を混乱させるという点で私たちの考え方は一致している。

河岡 間違いないと思います。

永井 では、養鶏業者の皆さんからワクチンをして欲しいという希望があったときに、止めてくださいと説得しなければ。

岡部 しかし彼らが今言っているのは、今がOIE会議のいう鳥ワクチネーションの条件、つまり、高伝播力ウイルスの高密度鶏飼育地域への侵入、急速な大規模流行の可能性にあると、急速、大規模の条件というのは不明確なのです。私は決してそうは思わないんですけども。

河岡 各養鶏業者にとっては大規模なのですが、日本全体で見ると全然大規模ではないのです。

岡部 だから、彼らはそれをもって言っている。その大規模という定義づけをしっかりとっておかないと、彼らの言っていることが一見正しく捉えられてしまう可能性があります。

喜田 2回議論しました。理解されてcalm downするのを待っているところです。OIEもWHOもワクチンを勧めているというふうに解釈されているんですが、そうではなくて、それはオプションの1つであって、それぞれの国に任されていることですから、農林水産省とよく話し合っ、現時点で現在のワクチンを利用すべきではないと判断しました、了解くださいという説明をしています。

永井 結局、対策としてワクチンは問題が多い。鶏の一定

範囲の移動制限、殺処分、感染ルートの解明、新規感染の予防と監視、といった対策は妥当だった。農水省は、鶏舎での鶏の大量死があった場合、報告の義務づけと調査を可能にしているが、感染ルートの解明に関しては、国、地方の関係機関が、農水、厚労関係を含めてですが、連携を密にし、流行地域との感染情報の共有を計り、専門家による鶏や他の鳥類などの調査をもっとしやすくすることを考えるべきでしょう。

吉倉 もう一つ、鶏の卵にサルモネラ感染というのがあるわけですが、卵の殻を通してウイルスは入るんですか入らないんですか。

河岡 我々が行った実験では、卵からは非常にまれにしかウイルスは分離されませんでした。

田代 それは私もやったことがありますけれども、ウイルスは感染します。親鳥の卵巣や卵管、総排泄腔でもウイルスは大量に感染して排泄されますから、当然卵のなかにも入っていますし、卵殻表面にも付着しています。

河岡 ウイルスでも違いがあるということですね。

吉倉 ついでなんですけど、感染した卵は死んでしまうんですか、それとも全然平気なんですか。

田代 受精卵の場合には、胎児は死にます。未受精卵でも、卵殻が軟弱で、通常の卵にはならないことが多いですね。

河岡 死にますけれども、ただ普通に市販される卵では関係ないですね。

岡部 研究調査では、卵からウイルス検出の報告はあります。病鳥のほとんどは卵を産まないと考えられますが、産卵された卵について見ると、卵殻からも、卵黄からもウイルスは検出されたという論文があります。

吉倉 そうすると、卵の出荷停止というのは一応科学的根拠があったと考えていいわけですね。

高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトに対する病原性

永井 New Engl J Med 3月18日号にベトナムの10人の患者さんの臨床データが発表されました。すべて小児または若い成人ですが、ほとんどのケースに鳥との接触歴があります。家族クラスターが2件ですが、しかし、それは共通の鳥から来たということは除外できない。家族内感染であったという可能性も除外できない。残る家族は、家族内感染なし。養鶏業者の発生もない。勿論、医療従事者の発生もない。鳥と接触後、2ないし4日で発症、8名が6-17日で死亡した。SARSと比べると、潜伏期間は短くて、発症ピーク、あるいは死亡に至る時期も早い。患者から採れたウイルスはアマンタジン耐性、オセルタミビア、ステロイドの効果は投与時期が遅過ぎたので評価不能です。最も注目されるのは、通常型のヒトインフルエンザには見られない強い病原性があり、両側の急性重症肺炎をおこしていることです。通常型インフルエンザの場合、肺炎にまで至ることは少ない。肺炎を起こすのも、高齢、心肺疾患など

のリスク因子をもつ場合、あるいは細菌の二次感染を併発する場合がほとんどだと、教科書にあります。ところが、このベトナムの10例でも、97年の香港の6名の死亡例でも、共通するリスク因子は鳥との接触歴だけでした。HAの切断モチーフは multibasic なので、全身感染の可能性があるかもしれません。この New Engl J Med には（急性）呼吸窮迫症候群（ARDS）という一語がでてきます。ARDSは感染だけではなく他の多くの原因で起こる症候群ですが、肺の炎症、両側性陰影、低酸素血症、画一的肺障害、などを特徴とします。今回のベトナムや97年の香港の症例にも共通している感じがします。ウイルス感染早期のプロインフラマトリサイトカイン、TNF- α や IL-1 β 、IL-8などの誘導に始まり、両肺に広範な炎症、血管透過性の亢進、水腫が起こっているのではないかと想像されます。ヒトマクロファージの初代培養細胞で、これは H5N1 ですが、TNF- α などを、ハイパーインダクションするという別の報告もあります。ウイルスがほかの臓器で増えていけば、全身性のサイトカインレスポンスが起こり、多臓器不全になっても不思議ではないということです。従って、高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染は、従来型のインフルエンザとは比較にならないほど重症の、みかけ上は急性 SARS ともいえる全く新しい疾患と位置付けたほうが良いと思います。

岡部 人での鳥インフルエンザウイルス感染例についてベトナムとタイの両方を合わせると、圧倒的にこれは小児に多い、子どもの病気です。これが SARS と全然違うところで、SARS は大人の病気です。SARS の場合には典型的な ARDS になって、全面にびまん性肺障害がみられます。一方小児の肺炎は、インフルエンザに限らず、ウイルスの直接侵入による場合の方が圧倒的に多く、ウイルスそのものによる炎症反応が呼吸器に起きています。ですから、もしこの ARDS の所見が H5 感染例に全面に出てくるんだとすると、結果としてサイトカイン血症があってそして ARDS になったのかもしれないので、ARDS が本体を表しているかどうかは言えないと思います。特にベトナムの状況を考えると、一般住民から病院へのアクセスが非常に悪い。つまり医療環境が悪い。ということは、発症からある程度の日数経ってから大きい病院に行って、我々はそこからの結果を知らされているわけですから、火事を見ているというより、焼跡を見ている感じです。もうちょっと手前から見てみると、状況は少し変わってくるかもしれないです。香港とベトナムでは同じ H5 でもタイプが違うようですが、香港の場合は、18人感染発症して6人死亡んでいます。また血清疫学調査では、患者の周辺にいる人達で抗体陽性率1%以下、感染の可能性の高い患者周辺の医療従事者で2-3%なので、不顕性感染はあるかも知れないがあったとしてもそんなに多くなかったと考えられます。これがタイ、ベトナムと同列になるかどうかは不明で、

血清疫学調査をきちんと行う必要があります。

永井 ハノイでは、養鶏従事者の抗体陽性率が2.5%ぐらい、一般人では0%だったという報告もあります。

佐多 ARDSの原因はいろんなものがあり、最終的に間質性肺炎の形に進むのをいいます。ですから、最初の時点で共通しているのは、すべて肺胞障害なんです。それが起きた後にサイトカインの産生や組織修復につながっていくということも同じなんです。SARSの場合は肺胞に感染していきますので、ARDSの経過をとる。H5ではなくて一般的なインフルエンザの場合は、ほとんどが肺の中でも細気管支レベルの感染で、肺胞領域に感染するというのは非常に珍しいんです。ただ、まれにあるみたいなんですけれども、一般的にはないんです。ベトナムやタイの例が本当に肺胞領域の感染であったかどうかというのはまだよくわからないんです。

永井 気道上皮にとどまるというのが今までの H1, H3 のインフルエンザで、H5のHAは気道上皮のみならず、原理的にはすべての組織で切断活性化されるから、ウイルスの侵襲は肺の奥深くに及んでも良さそうです。そのところが病理組織学的に判れば大変参考になりますが。

河岡 病理のことで教えていただきたいのですが、肺胞の障害と ARDS が起こるといふことの時間的な関係はどうなっているのでしょうか。例えば肺胞の細胞にウイルスが感染すると10時間もすれば細胞は死んでしまいますけれども、その段階から大体どのくらいで、ARDS というのは起きるものなのでしょうか。

佐多 時間的には詳しいことはよくわからないんですけれども、肺胞の細胞には2種類あります。呼吸上皮細胞のうち1型肺胞上皮が最初に壊れていき、水が出てきて炎症が始まるということになっています。その呼吸上皮が壊れると呼吸ができなくなります。肺というのは大きいですから、その程度によって呼吸障害が出て、ある程度までは代償性の問題で、ほとんど症状が出てこないということもあり得るわけです。だから、壊れた肺胞上皮の量というのが症状と関係してくる。一方、もともと2型は少なく、肺胞の中でほとんどは1型の肺胞上皮で、それが呼吸不全に結びついていく。その後2型がどんどん増えていきますけれども、そのときには1型はほとんどないので、もう呼吸は実際にはできていない。そこから炎症が始まっていく。それから ARDS の一連の反応が起こっていくと考えています。

田代 私もスペイン風邪のときの病理標本を見せてもらったことがあります。スペインかぜのウイルスは、基本的には鳥の弱毒型ウイルスに由来しており、個体レベルでは通常のヒトのインフルエンザと同様の病原性を示すと考えられますが、大きく2つの病像に分けられると思います。先ほどのお話の様に、細菌性の肺炎を起こしているのが明らかにあります。その一方で、ARDS みたいな形があります。そのプロトコールには、一日程度の急激な経過で死亡

し、剖検所見は溺死と同じだと書いてありました。肺水腫が強く、HPS（ハンタウイルス肺症候群）と似た病態じゃないかと思って見ていたのですけれども。

倉田 HPSはARDSの典型例です。HPSは非常に早いです。早いのは症状が出てから48時間くらいで死んでいるし、遅くても1週間くらいで死亡する例は死んでしまう。それで生き延びると大抵回復します。症状の始まりは水腫に近い。あれは毛細血管障害ですから、肺細胞上皮が侵される場合もあるけれども、侵されない場合もある。だから、同じARDSでも随分違います。インフルエンザで非常に典型的な細菌感染のない、非常に短時間で死んだものは全部細気管支まで行くか行かないかの間に中の上皮がめちゃめちゃに壊れてしまいます。それで詰まって、その周辺に出血が起きるという格好で死にます。非常に短時間に死ぬ。これは短時間に死なないですから、いろんな反応が起きて、佐多さんが解説したように少しずつれていくから、今言われたサイトカインもいろいろ関係あるかもしれないけれども、そういう意味では全身に広がる時間があるのかなと。普通のH3N2、H1N1、あるいはB型の急性の子どもに来るものは、細菌感染がなくて、気管からずっと見事に一気に壊れてしまう。それが直接死亡原因。その時間というのは、症状が全くないように眠るごとくになった人でもはっきり見えますね。これは昔集められた症例もありますが、法医領域で集めた症例に結構あります。症状がわからなくて死んだと。H5N1感染ではそれとは随分違うなど。全身感染でいろいろ変なことが起きるところを見ると、少し時間がかかる。そういう意味ではウイルスに侵される範囲が、肺内の下と上で違う。そういう意味では気管上皮がどうなっているかというのは非常に興味がある。

岡部 スペイン風邪のときには、まさしくヒトに来た新型インフルエンザで、最初に侵されているのは、やはり若い人たち、ことに20代、30代がターゲットになっていました。今回のH5が同じようなところで語れないのは、これはまだ鳥のウイルスがたまたま人間に来たんで、人の、ヒトウイルスによる感染症ではない。ヒト・ヒト感染をおこすタイプに変化したときの病態、軽重はまだ分かりません。現在のH5で、スペインかぜなどとは年齢構成が異なるのは興味のあるところですよ。

吉倉 今のベトナムその他の件ですが、そこに病気が起こるとということとそこでウイルスが増えるということに関してですが、先ほどの永井先生の話だと、必ずしもウイルスは増えなくて、免疫反応で非常に重症になるような話もあったんですが、ウイルスが増えるということと、病気が厳しいというのとは、これは無関係ですか。これはどっちでしょう。

河岡 インフルエンザでは関係があると思います。

永井 済みません、言葉足らずで。私もウイルスはよく増えていると思います。それと、H5N1がヒトマクロファ

ージでTNF- α などをハイパーインデューズするといった報告をつなげて考えているのです。

吉倉 そうすると、先ほどのベトナムの患者さんたちというのも、ウイルスの値は非常に高かったんですかね。

河岡 ウイルスの量については良く分かっていないと思います。私が聞いたところでは、ベトナムの人たちの気管吸引液からはウイルスはとれているのですが、咽頭ぬぐい液からは余り取れていません。これは、ウイルス学的に説明できるわけですが、そういう意味ではヒトの体の奥の方ではウイルスはちゃんと増えていると思います。しかし、どれだけ増えているかはわかりません。

吉倉 わかりました。そうすると、増殖するということと、その患者さんから次に移るといふ感染源になるということとは、独立した事象と考えるということによいですね。

河岡 私はそう考えています。

永井 非常に面白い議論が続きましたが、やはり病理組織所見とかを基本に、今後、はっきりさせていきたいですね。

吉倉 私は学術会議への文章を書くことになっているので理解しておきたいんですが、高病原性インフルエンザというぐあいに名前が出てくるわけですが、この高病原性というのは、トリともヒトとも言ってないわけです。一般の人間というのは、高病原性というのは人間にも危ないと思っているわけです。トリに病原性が高いものは心配しなきゃいけないのか。あるいはトリだから、幾らトリが死んでも人間は大丈夫だと思っていいいのか。そこら辺の高病原性の社会的なパーセプションをどういう具合にここで書けばいいのか、何かいい意見ありますか。

喜田 高病原性鳥インフルエンザは、鶏に対して病原性のあるものを指します。それがヒトに感染した時の病名はインフルエンザです。厚生労働省の新4類感染症として、高病原性鳥インフルエンザというのがありますが、ヒトの病気として鳥インフルエンザはおかしいので、訂正される見込みです。

吉倉 何がいいんですか。

喜田 高病原性鳥インフルエンザウイルスの感染によるインフルエンザでしょう。

永井 それは反対だね。病気としてはインフルエンザの常識を越える。

田代 正確には鳥の高病原性インフルエンザウイルスによるヒト感染症ですよ。この中には、不顕性から軽症の症例もあるだろうが、高頻度に、通常のインフルエンザではない別の重症疾患を起こしている。病気としてはもはやインフルエンザとは言えない。

吉倉 そうすると、高病原性鳥インフルエンザでも、人間にとっては無害のもあると、そういう具合に書いてよろしいですか。

喜田 積極的に無害のがあると書く必要はないと思いま

す。

吉倉 無害なことはあり得るわけですね。

喜田 わかりません。ニワトリは100%死にますから。それがヒトに感染したときに、ヒトに対してどういう病原性があるかというのは、自然に感染した人たち、すなわち、香港事件のときの18人、それからタイやベトナムで感染した人たちの成績があるのみです。少なくともこれらのH5N1インフルエンザウイルスはヒトに対しても警戒を必要とするものだと思います。

吉倉 逆に言うと、トリで何事も起こらなくても、人間に致命的なインフルエンザもあり得るという話ですね。

喜田 それは考えにくいんじゃないでしょうか。

田代 それは非常に大事なところで、過去のパンデミックのインフルエンザというのはみんな弱毒の鳥のウイルスから来ているわけです。鳥の中では被害は恐らくなかったし、気がつかなかったわけです。人の世界に入って、流行を起こして初めて大変だというのがわかったわけです。これに対して、現在パンデミックへの進展が危惧されている鳥のH5N1の場合には、状況が異なります。高病原性鳥インフルエンザというのは、大量の鳥が死ぬから早く見つかるわけですが、この段階から、もしヒト型ウイルスに変化するとしても、ヒトの世界に入って大流行を起こすようになるまでの時間が、数カ月から1-2年位かかるのだと思います。従って、現在の私達には、対策を講じるためのある程度の時間が許されているのだと思っています。何とかその間に新型インフルエンザへの変身を阻止または遅らせて、稼いだ時間の間に、パンデミックに対する準備と対策を少しでも進められるのではないかと考えているわけです。これに対して、弱毒型ウイルスが鳥の間で流行していても、鳥は死にませんので検知できません。だから、パンデミックに対する事前対応はほとんど不可能ではないかと思っています。ヒトの世界に入ってくる機序や可能性は、強毒型も弱毒型も同じでしょうし、一旦新型インフルエンザになれば、流行の広がりにも差は無いでしょう。ただ、感染を受けた人の重症度や致死率には大きな違いがあることが推測されます。だから、弱毒型のウイルスを決して無視してはいけないと思います。

河岡 弱毒ウイルスが鳥からヒトに直接感染するという点も重要だということですね。

田代 鳥の弱毒型ウイルスは多分ヒトでも弱毒性で、通常のインフルエンザと同様に呼吸器感染に留まるものと考えられます。しかしスペインかぜのように、鳥の弱毒型ウイルスに由来しながら、ARDSを伴う強い病原性と高い致死率を示したこともありましたので、安心は出来ません。

吉倉 トリ・ヒトではね。わかりました。

岡部 病原性の低い弱毒の鳥インフルエンザがヒトに来るかどうかが、これはまさしくサーベイランスの問題で、常日頃から取り組んでおく必要があると思います。高病原性鳥

インフルエンザがヒトに感染したときには、疾患としての注意が必要ですが、必ずしも人にとって激しい病原性だとは限らないものについても、新型ウイルスの出現という意味で監視が必要です。

レセプター特異性をめぐって

永井 ヒトへの病原性の議論に欠かせないレセプター認識ですが、ヒトのインフルエンザウイルスはヒト細胞が発現する $\alpha 2, 6$ 結合のシアル酸を今回のH5も含みトリインフルエンザはトリ細胞が発現する $\alpha 2, 3$ 結合のシアル酸を認識する。この認識の違いはHAの226番目がグルタミンカロイシンかで決まる。228番がグリシンカセリンという違いも効いてくる。つい最近のProc Natl Acad Sci USAの論文ではヒトの気道上皮には、線毛を持たない細胞と線毛を持つ細胞があって、前者はヒト型の、後者はトリ型のレセプターを主に発現していて、ヒトウイルスは前者に、トリウイルスは後者に感染すると言っております。もし、ヒトが一般的にそうなら、両方のウイルスに感受性を示するということになる。ところが、問題は、カモのウイルスが線毛を持たない細胞にもある程度感染しているということがあります。別の論文でも、トリウイルスとヒトウイルスを細胞や赤血球に結合させてみるという実験をしていますが、たとえば、もっぱらヒト型レセプターを発現するとされる細胞にもトリウイルスがかなり結合できるなど、結果は思ったほどクリアーではない。HIVのX4ウイルスとR5ウイルスはもうちょっときれいに分かれるような気がします。それに、レセプターの検出法は、レクチンベースの組織染色しかなく、定量性は十分ではない。加えて、レクチンMMAというのは、静岡県立大学の鈴木康夫先生のお話では、糖脂質糖鎖の $\alpha 2, 3$ シアル酸には反応しないそうです。鳥インフルエンザウイルスのヒト感染で、レセプターの位置づけは思ったほど高くないとか、研究の道具が充分ではないとか感じます。この辺を議論してください。

田代 私は基本的にはレセプターも大事なファクターではあるけれども、かなりリダンダントだと思います。 $\alpha 2, 3$ と $\alpha 2, 6$ の特異性というのはall or nothingではないのです。測定方法にもよりますが、せいぜい5分の1とか10分の1くらいの違いなので、ウイルスの数が多ければ、もしくは感染するチャンスが多ければ、比較的簡単に乗り越えられてしまうんじゃないかと思っています。今回のベトナムでヒトから分離されたウイルスと、トリから分離されたウイルスの間では、レセプター認識の特異性は全く同じです。香港の97年のときにも同じでした。もう一つは、アジア型のH2N2が最初にヒトの世界で流行した当初にヒトから分離されたウイルスは、 $\alpha 2, 3$ を特異的に認識するウイルスだった。それでも、あれだけのパンデミックを起こしたということで、必ずしもレセプターだけでヒトに来るか来

ないかというのは決まらないんじゃないかと思います。それから、今回の場合も、一旦ヒトに感染した後は、潜伏期も短く、ヒトでの増殖は結構早いんですね。もしレセプターが理由でヒトに感染しにくいのであれば、最初のウイルスは偶然に感染したのかもしれないけれども、その後に体内で効率よく増殖してどんどん呼吸器で広がるということは、非常に考えにくい。多段増殖するにしても、非常にゆっくり起こると思います。それが2-4日くらいで起こっているということは、一旦入ってしまえば、かなり効率よくウイルスが増えるのじゃないかと思います。しかも、その後ヒトから分離されたウイルスは、元のトリのウイルスと同じレセプター特異性を保持している。

河岡 私も基本的には田代先生と同じで、レセプターしかわかっていないので、レセプターの重要性が一人歩きするのだと思います。レセプターは宿主特異性にとって重要ですが、それが、ウイルスが宿主域を超えて伝播するときにどれくらい重要かというのは別の問題です。さきほどのアジア風邪のレセプター特異性ですが、これは解釈が難しいのですが、当時は発育鶏卵を使ってウイルスを分離していました。そのため、ウイルスのレセプター特異性が鳥型に戻ったものもありますが、我々が調べた初期のアジア風邪のウイルスはヒト型のレセプターを認識していました。

佐多 このPNASの論文を読んでいないからわからないんですけども、ヒトでは昔からレクチンの結合性からヒトの上皮のレセプターというか、 $\alpha 2, 3$ か $\alpha 2, 6$ か、どちらが発現しているかというのは自分もやっていたことがあるんですけども、あれはパラフィン切片でやったり、凍結生組織切片でやったりするんですけども、トリッキーなところは確かにあるんです。いい条件を探すときれいに分かれて、それが例えばマウスでインフルエンザの感染性の差をうまく出すことはできる。だけれども、それは必ずしもすべてきれいにオール・オア・ナンで分かれるものではないのかもしれないと思っています。

河岡 もう一つ、レセプターに関しては重要な問題があり、報告されているのは気管の上皮細胞における糖鎖に関する事で、肺についての情報はありません。

喜田 基本的に私も先生方のお話に同意しますが、ただ、香港事件にしても、アジアで起こっているヒトの感染を見ても、人数は少ない。けれども、かかった人は重症になっているわけです。その人たちから、別の人にうつってない。この事実は、レセプター特異性で説明できるので、レセプター特異性の違いがきいていると考えてよいと思う。

永井 レセプター発現に個体差があるかもしれないということですね。2-6、2-3シアル酸転移酵素それぞれに何種類ものアイソザイムがあるので、個体差と言ってもかなり複雑かもしれません。

ウイルス内部蛋白の役割

永井 インフルエンザウイルスの種特異性と病原性には、当然、内部タンパクも効いてきます。河岡先生たちの仕事で、H5N1のPB2の627番のアミノ酸の違いで、マウスに致死性か否かが決まるというのは、多分、H5のヒトから分離されたものの患者の予後と並行していったと思います。また、ヒトからとれたH5N1のNS1は92番目がグルタミン酸であるために、インターフェロンやTNF- α に対する拮抗作用を持っていて、初期自然免疫によるウイルスクリアランスに対抗できるらしい。つまり、ヒトへの病原性にとって、非常にキーになるアミノ酸が内部タンパクにある。もうちょっと漠然としたものだが、内部蛋白すべてについて、トリ特有の、また、ヒト特有のアミノ酸があるという指摘があります。最近ヒトにも入ったH5やH9には、ヒトにアダプトして久しいH3N2に見られると同じアミノ酸が散在していて、こういうアミノ酸はヒト細胞内での増殖力を一定に高める結果をもたらすという考えです。さきほどのPB2遺伝子の627番目というのはその典型ですが。

田代 ベトナムでヒトの患者から分離されたウイルスは、たしかPB2の遺伝子はマウスの弱毒型でしたね。トリから取れたのはどうか私もよく覚えていないんですけども。

河岡 ベトナムで死んだ2人の人から分離されたウイルスを調べましたが両方とも強毒型（リジン）でした。

永井 香港の97年のH5の場合に、18人中6人死亡、残りの12人の症状はどうなんですか。

田代 軽い人もいるし、重症だけれど回復した人もいます。

永井 PB2など内部蛋白はウイルス遺伝子発現やゲノム複製に関与する宿主因子との相互作用という文脈の中で理解される性質のもの。ヒトからとれた株、鳥の株をもっと系統的に調べる必要があるし、レセプター以外の宿主因子も個体差という面から眺めてみる必要もある。ARDSに関連する様々な遺伝子でも個体差が見つかっている。つまり「高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの病原性」の理解にはウイルス側からは株間の相違、ヒトの側からは疾患感受性の違いという双方向なアプローチが必要なのでしょう。

高病原性鳥インフルエンザウイルスの

ヒト集団での大流行の可能性は？

永井 現在の高病原性鳥インフルエンザウイルスにはヒト-ヒト感染は、あるとしても、極めて例外的。もし、この先、効率的なヒト-ヒト感染能を獲得すれば大変だといわれている。それに至る道筋には、これまでの議論で重要性はいまひとつははっきりしないが、“レセプター認識のシフト”と“内部蛋白がヒト細胞内因子とさらに親和性を高め

る方向への進化”が考えられる。この間出た Science の論文ではスペイン風邪の H1 の HA は 1 次構造上はトリ型認識だけれども、3 次構造を採ってみると、ヒト型レセプターも認識し得るということで、これはレセプターが種の特異性を決めるということに強く拘泥した立場での論文です。今回の H5N1 の HA はトリ型認識で、226番や228番がかわらないとヒトレセプターは認識できない、ヒト集団でのパンデミックには至らないという立場になります。

河岡 HA の論文だから、そういう結論を書いてしまうのでしょうかね。

永井 ミスリーディングかもしれませんね。ところで、RNA ゲノムの複製エラーの率から考えれば、1 万個に 1 個くらいは必ず 226番がグルタミンではなくロイシンのものがいつも鳥類の体内に存在しているはずだし、228番についても同様でしょう。こうしたマイナーポピュレーションを選択しメジャーポピュレーションにまで増幅することは培養細胞レベルでは簡単なことです。ヒトの体内でも、ヒト型レセプターが主に存在するとすれば、同じような選択、増幅がわけなく起こるような気がします。しかし、これまでのヒトの H5N1 の分離株では、そういう選択は全然起こっていない。なぜなのでしょう。これはレセプター認識が変わらなくても、感染者、発症者の体内でのウイルス増殖にそれほど不都合ではない、つまり、一部のひとはトリ型レセプターをも、ある程度、あるいは普通のひと以上に発現しているかもしれないという喜田説につながる。

喜田 その方が納得できると考えているんです。変異の必要がない人の体の中だけで増えたと。だから、その人のレセプターが特別だと考えることができると思うのです。

永井 内部蛋白も鳥ウイルスのヒトへの適応という意味では、進化の途上にあると私は思っていて、それが更にヒトにマッチするように、ヒトの中で機能できるような内部タンパクに進化するためには、当然一気に既存のヒトインフルエンザウイルスと遺伝子再集合するというプロセスと、ヒトで増殖中に、あるいは偶然次ぎの人に感染し、植え継がれたような場合が変わっていき得るのではないかと思います。これはどうでしょうか。PB2 のアミノ酸が変わってくるというプロセスは遺伝子再集合では全然ないわけで、アダプテーションの結果のように思えます。そうすると、感染したヒトとの接触は避けなければいけない。今はヒトにかかりにくいからと行って、イージーにはいけない。ベトナムで 301 人発症して 42 人死亡して、タイでは 31 人で 14 人死亡しており、両国合わせて 33 人発症、内 23 人死亡という、WHO の 4 月 8 日現在の公式発表をはるかに上回る患者発生があるようだ、アジアでの患者数は 1,000 人にのぼるだろうという、田代先生の数日前の談話もありました。さらに、先ほど紹介したようにハノイの養鶏従事者の間にある程度の不顕性感染者が出ているかもしれない。

こういう地域で従来型の H3N2 も流行していますから、ヒトの中で新型リアソータントの出現チャンスはあるし、偶発的なヒト-ヒト感染の機会も生ずるかもしれない。非常に気に懸かる状態だと。

喜田 ニワトリに起こっていることと同じことを想定すればいい。

永井 カモからニワトリに入ってきてもなかなか感染しない。今、それと同じことがニワトリからヒトに入ってきている段階だと。わかりました。

喜田 今ヒトに適応している段階だというのは、ちょっと言い過ぎではないかと思います。

吉倉 今回ブタの話がほとんど出なかったんですが、いまの H5N1 に由来する新型ウイルスのパンデミックを考えたときのブタの役割というのはどうですか。

喜田 過去の新型ウイルスの出現にブタが関与していた可能性は非常に高い。すなわち、豚が鳥由来ウイルスとヒト由来ウイルスを両親とする遺伝子再集合体を産生する役目を担った可能性は非常に高いと考えます。今回の H5N1 ウイルスがブタに感染するかどうかということ、ミニチュアピッグを使って調べたら、感染しないんです。トリから取れたウイルスをかなりの株を調べて、どのサブタイプでもブタで増えたんです。大体 4 分の 1 くらいブタで増えないのがあったんです。山口株も当然ブタで増えると思っただけですが、確認実験をしますが、ブタに感染しないということは、ブタで遺伝子再集合体をつくる親にはなり難いということになります。ブタとかトリの体でだって、遺伝子再集合ウイルスはできますし、ヒトのウイルスとの遺伝子再集合ということを考えたら、ブタの体でも、ヒトの体でも起こる可能性はありますね。

吉倉 そうすると、今回はブタというものを必ずしもこの再集合のときに考えなくてもいいという考え方ですね。

喜田 このウイルスに関してはですね。

河岡 過去のパンデミックにおいて、ブタが関与したかどうかということに関しては、私は喜田先生とはすこし別の考えで、わからないとおもっています。しかし、今回、日本で採れた H5N1 ウイルスはブタでは増えなかったですけども、アジアで流行しているものの中には、内部遺伝子が変わったいろいろなウイルスがいますので、それがブタで増えないという保障はないと思います。そういう意味でブタも重要だと思います。人でもそういうリアソートメントが起こるし、ブタでも起こり得えます。

田代 ベトナムでウェブスターたちがブタ何百頭から検体を採取しましたね。あれは全部ウイルス検出は陰性だったでしょう。抗体上昇も起こっていないのですね。

河岡 あと、FAO が 2 頭ブタから取れたという報告をしたということになっていますけれども、あれもベトナムの人に聞くと、そうじゃないと言っていますから、今回ブタからはウイルスは取れていません。

最悪のシナリオ、それとも？

永井 田代先生の定義“高病原性鳥インフルエンザウイルスによるヒトの感染症”に見られる高い致死性、毒性を保持したまま、ウイルスが効率的ヒトヒト伝播能を獲得すれば、“高病原性人インフルエンザ”ということになり、未曾有の健康被害をもたらすと言われております。田代先生たちがお作りになった研究会の資料では、地球上で全人口の4分の1にあたる15億人が発症し、97年の香港のように致死率が33%ということならば、5億人が死亡するという計算になっています。

喜田 それは最悪のシナリオですね。

永井 そう、そこまでいかないにしても、結構なことが考えられます。この辺は今、どんなふうと考えられているんですか。

田代 永井先生が紹介されたのは、最悪のシナリオとしてWHOの会議で議論された資料の1つを紹介したものです。現時点でいろいろなエスティメーションがあります。現在、世界中の人口は63億人です。パンデミックが起こったときには、恐らく2年間の間には3回くらいの大きな流行の波が来るだろうと考えられます。その総計を考えると、全人口の50%以上が感染するだろうということは十分考えられます。そのうちどれだけ発症するか、全ての人が免疫を全く持たない場合には、ウイルスの病原性の違いにもよりますけれども、半分くらいは発症するだろうと、そのうち何人が重症化するかわかりませんが、毎年のインフルエンザの場合よりも多いことは間違いありません。1997年の香港の場合は、18人の感染者で6人の死亡と言っていますけれども、それはウイルス学的にも確認された患者の数であって、そのほかに不顕性感染と思われる者も医療スタッフやニワトリ業者には数%はいるわけで、そうすると、もう少し分母が大きくなるから、実際の重症患者の数はもう少し減るとは思います。そのうちの致死率ですけれども、香港の場合は33%、今回のベトナム、タイでは70%~80%くらいとなっていますが、実際にはそれよりももっと分母が大きくなるから、致死率はもう少し減るだろう。大体発症した人のうちの2%~5%くらいが死亡するんじゃないかというふうに、様々な計算をしている人は発表しています。これらについては、強毒性を保持した新型インフルエンザの可能性を無視した非常に甘い算定であるとの批判もあります。アメリカのCDCが出している数字は、低く見積もりすぎていると言われていたのですが、世界の8%を占める先進国だけを対象とした数字ですけれども、パンデミック2年間の間に65万~80数万の人が死ぬだろうと、それを世界中の人口に換算すると、その大体12, 13倍になるわけですが、実際には途上国の方が更に健康被害は大きく出るだろうということで、その50倍くらいは起こるんじゃないかと推定されます。そうすると、地

球全体で数千万人レベルの死亡ということになります。スペイン風邪のときには4,000万~5,000万くらいだと言われてはいますけれども、大体同じくらいの数が出るんじゃないか。それは過去のパンデミックウイルスや現在の通常のインフルエンザと同じく、弱毒型の鳥インフルエンザ由来の新型ウイルスによるパンデミックの場合の算定です。人類は、未だかつて、H5のように強毒型の鳥ウイルスに由来する新型インフルエンザの経験はありませんが、もしも、致死率が高い強毒型の新型インフルエンザによるパンデミックが起こった場合には、もっとその数字は高くなることは間違いありません。高病原性の鳥ウイルスがヒトに適應する際に、HAの開裂部位の構造が、アルギニン1つだけを残して弱毒型に変化する可能性は非常に低いと思います。スペイン風邪のときには、世界の人口は20億人だったのですけれども、死亡者は4,000万だとして、世界人口の2%が2年間の間に死んでいるわけです。しかも、スペインかぜのウイルスは、鳥の弱毒型ウイルスに由来するものでした。現在は、そのときの人口の3倍以上に増えているので、人口密度の増加と交通の飛躍的な発達を考えると、短期間に集中した更に大きな流行が起こり、大量の人が感染を受けて、健康被害はもっと大きくなるんじゃないだろうかということが懸念されている。

喜田 最悪のシナリオとしては想定することもできますけれども、これが一人歩きすると、世の中を混乱させます。スペインインフルエンザの時と今ではいろんな意味で社会状況が違いますね。何もなかったときに、ものすごく強毒なウイルスが流行したときにはこうだったと、それを新型インフルエンザが出現したらこうなりますとして良いのでしょうか。

田代 この算定は、新型インフルエンザ対策が予め確立されておらず、ワクチンも抗ウイルス剤も利用出来ない場合の数字です。だけれども、現在、技術的には十分にワクチンの緊急開発は可能ですが、製造設備の限界や安全性の検証が必要ですから、ワクチンはまずはじめの半年は一般には供給されません。それから、抗ウイルス剤も世界人口の数%分しか備蓄がないわけです。新型インフルエンザへの準備と対策が来ている国は、未だ何処もありません。だから、実際には、地球全体で見ると、85年前とはほとんどこの状況は変わっていない、むしろ生活環境はより厳しい状況ではないかと思えます。危機管理対策の準備には、まず最悪のシナリオを検討することが原則ではないでしょうか。

河岡 さらに、スペイン風邪が流行した時とは異なり、飛行機などの交通機関が発達しているので、流行があつという間に広がるのが予想されるため、対応に要する時間がないという意味でもかなり危険です。

岡部 ただ、高病原性であるということですからけれども、香港の話はそのまま持って来られないと思うんです。先ほ

ど申し上げましたように香港で起きた事例で我々が見ているのは、あくまで鳥インフルエンザウイルスのヒトへの直接侵襲であった。それがヒト型に変化した場合に、どのくらいのヒトにとっての重症度があるか。これはまだ不明な部分と言わざるを得ない。全くそのままいけば最悪のシナリオだろうと思うんですが、新型インフルエンザの致死率33%という設定をするのも、現段階では問題があると思います。通常教科書的にはインフルエンザの致死率は0.1%くらいと言われますが、ワクチンが接種されていない高齢者の施設内で流行したりすると、30~40%くらいにはすぐに上がってしまうので、その状況によって随分異なります。現在のH5の致死率をそのまま新型インフルエンザ致死率とはしないほうがよいと思います。おそらくはもっと低くなると思っています。感染症情報センターで数理モデルを担当している者が計算したのでは、アジアかぜの流行が1957年から58年に日本で見られたときの感染効率（R0（アールゼロ）：Reproduction rate, 感染の「再生産数」：一人の患者から何人の患者に感染をするかを意味する）が大体1.16~1.19くらい、香港風邪出現の68年、69年のときが1.18くらいです。最近の2002年から2003年の感染効率は1.71くらいに高くなっています。これは人の移動の増加の影響などもあるのかもしれませんが。大体今の状況を考えて、1.7くらいの感染効率、と仮定すると何もなかった場合には、8,000万人くらいの患者が発生し、死亡率が1%と仮定すると、80万人、としています。これは余り最悪ではないけれども、あり得る数字と考えております。

永井 この座談会の趣旨としては、インフルエンザ一般論はひとまずおいて、高病原性トリインフルエンザに焦点を絞って、香港や今のベトナムで見られているような非常に高い致死率を保ったままヒト型化すること、そのリアリティーは大いに議論があるところとは思いますが、これまでのインフルエンザウイルス学、RNAゲノム一般の柔軟性から、全然あり得ない話ではないので、一応は、リスクはありのままに算定しておきたいと思いますが。

岡部 喜田先生おっしゃるように、あまり最悪のストーリーをどんと前に出したときの、この場合のディスカッションだけではなくて、社会的な影響というのがかなり強いので、あまりそこだけを全面に出すのではなくて、ある幅を持たせないといけないと思うんです。

永井 わかりました。専門家の間で、最悪のシナリオから比較的穏やかなものまで、見方はいろいろということになります。ただ、自分の“NDVパラダイム”が鳥インフルエンザウイルスに適用された79年以来、鳥ウイルスと人ウイルスとの遺伝子再集合で新顔が発生する場合、低病原性鳥ウイルスを起源とする場合でも被害は深刻ですが、高病原性のH5やH7を起源とする場合は一層深刻ではないかと、個人的には、大声は発しませんでしたが大変気にしてきました。香港やベトナムでの劇症例が一層不安を助長

します。しかし、岡部先生や喜田先生がおっしゃるように、それを機械的に当てはめるというのも問題があると思います。冷静に推移を見つつ、どんなシナリオになるにせよ、万全の準備が必要です。ワクチンの開発について、技術的な見通し、科学的な見通しなどいかがでしょうか。

ヒトワクチン開発の現状と展望

田代 技術的には河岡先生によってリバーシジェネティクスが確立されていますから、ウイルスさえ手に入れば1週間くらいで弱毒化した高増殖性のワクチン製造株の候補はつくれます。

永井 抗体価は上がりますか。

田代 1997年のときの香港のH5N1ウイルスについては、我々も金沢大学の榎並さんが開発したリバーシジェネティクスの最初の方法で弱毒化ウイルスをつくり、試験ワクチンも製造しました。しかし、ヒトで臨床第一相試験をやったときには、血清抗体がほとんど誘導されなかった。外国でも同じ結果が出てます。その後同様のワクチンにアジュバントを加えた製剤を用いて、欧米のワクチンメーカーがヒトに接種した成績がありますけれども、それだとかかなり効率よく抗体が上がってくる。勿論ヒトでチャレンジはしていませんから、きくかどうかはわかりませんが、中和抗体も上がってくる。その場合に、ワクチンに使う抗原量を通常の8分の1まで減らすことができるということです。単純に考えると、緊急時に、それだけ大勢の人にワクチンを供給できる可能性がある。現在その臨床試験を実施する計画を進めています。

永井 ワクチン生産のための発育鶏卵が不足するのはとの話も耳にしますが。

喜田 新型ウイルスが出たときに、特に細胞でというわけにもいかないでしょうから、発育卵で増殖が10倍はよく、従来のワクチン株より10倍はよくなる技術が今ありますから、多分、リバーシジェネティクスを使ってもいいでしょうし、私たちはクラシックな非常に増殖がよくなるようなリアソータントが得られています。だから、卵は10分の1でいい。そうすると、卵で培養してワクチンをつくれるだろうということです。

永井 卵不足になるという人は結構いて、たとえば、オーストリアのバクスターという会社は、Vero cell fermentorなるものが絶対必要だということを言っています。

田代 このVero細胞は、インフルエンザウイルスが効率よく増えるというので、彼らが特許を取っているのですけれども、これを用いた組織培養増殖不活化ワクチンはヨーロッパでは製造承認が得られています。もう一つオランダの会社が、MDCK細胞という細胞で同じようなことをやっています。さらに、現在別のメーカーが、ヒトの細胞で、同様のワクチン製造を検討しています。日本でも国内のメーカー3社が共同して、この開発を進めています。

永井 結構この辺は大事なだね。

田代 今年1月の大分のトリインフルエンザ事件の際には、半径50キロ以内の卵の移動禁止措置が執られて、ワクチン製造用の卵が供給できなくなるという事態が生じたんですね。

永井 抗ウイルス剤オセルタミビアの備蓄も必要ですが、とりわけ発展途上国にとって、コストの問題は深刻。それにパンデミック時には供給が追いつかないでしょう。すでにウイルスはアマンタジン耐性、オセルタミビア耐性出現も時間の問題だとすれば、新薬の開発も急がれます。現在のようなパンデミック前、パンデミックの始まりと拡がりの時期などを想定して、我が国の準備状況はどうか、監視体制はどうかなどもある。これらはまた時を改めてということにしたいと思います。

おわりに—日本の研究体制は？

永井 3月31日の読売新聞の“ウイルス所有権”という評論記事では、他国のサンプルをもらって日本のものと遺伝子の比較をすることは容易ならざることだとあります(写真)。また、先程ご紹介したNew Engl J Medのベトナムの10症例の論文には、オックスフォード大学、パスツール研究所、香港政府の研究所の人々が著者として名前を連ねております。日本は、海外拠点などが少ないせいでしょうか、インパクトのある国際共同研究まで絡んでいくことはなかなか難しい。そこで、この座談会の最後に、第一線でご活躍の皆さんが現場で、肌でお感じになったことなど何でも結構です、お聞かせいただきたいと思います。まず、山口先生、物すごく苦勞されているんじゃないですか。

山口 すごく言うほどでもないんですが、韓国株については、行政側の方からも非常に強い要望があって入手したわけです。最初は、国立感染症研究所に材料が入るということで、その遺伝子解析情報を得ることについては余り制約がないだろうと考えていたこともあって、私たちのところでは入手手続きをせず、このような記事になってしまった訳です。病原体の分与については、研究者レベルではある程度合意ができたとしても、今、流行している状況では、行政的な制約もあり、実際非常に難しい現状にあることは事実だと思います。

倉田 今のウイルスの分与制限というのは2つあって、1つは、そもそもHIVのときに戻りますが、NCIの先生が、それによって特許をとって、ほかの人の仕事をしにくくしたということです。SARSの場合、そういう重要なものについては、政府が出ていって集めたものは一応政府の管轄下に置き特許もCDCが出すと。その理由は、こちらに寄越すときもそうでしたが、いろいろ条件が付けられています。

きちっとした役に立つことをやっていることに関してだめだという制限を付けることではないということが1つ。

もう一つは、テロの問題も絡んでいます。どこでどういう仕事をやっているかを把握しておく。これは発表されたジャーナルの方を全部トレースしています。ATCCから株を購入した、あるいはCDCから株を分与された後どのように使ったかをサーベイしています。実際に始めたのは98年からですが、2000年辺りから拡大し、そういうチームをつくって、すべての病原体を使っている研究所、あるいはそういう病原体自体がどう使われているかというのは論文の上で全部トレースし、誰が、どういうことを何の目的でやっているかということ調べ上げているわけです。テロが起こったときに、その病原体がどこから出てきたかと。遺伝子解析も含めて非常に短時間にやり誰が使用したかがわかるという発想ですね。

これは炭疽のときの例もあります。そんなことがあって、2つの目的でやっているというふうにCDCの人たちを含めて担当者はそう言っています。ですから、囲い込んだという意識は、周りからはそう思われるけれども、役に立つことをやっていることに関して止めることはしない。科学的なことに関してという方針のようです。ただ、テロ対策上、だれが何をしているかは把握しておきたいということのようです。

岡部 全く一般論で言えば、例えば何か対策上あるいは研究、調査上欲しいウイルス株があるからといって、下さいと言ってすぐにももらえるものではない。日常から、共同調査とか、共同研究とかを行い、協力・信頼関係を築き上げておく必要があります。またあるところには拠点などのようなものを設置し、常時協力体制を敷く、そういうことを我が国はもうやっても良いのではないかと思います。またこの間、倉田先生もおいでになるところで、WHOの人たちと話したのですが、日本もこのごろ調査協力、あるいはアウトブレイクがあったときに、現地派遣と言うことに手は挙がるようになりました。しかし挙がるんだけれども、そこからの出動が全く遅い。あちこちでプロセス上どうしようか、どうしようかとやっているうちに、某国は既にチームをセットアップしてさっさと出かけている、という状況です。ですから今更我々が出かけても何にもできないことになるので、日常から是非とも早く出動できる仕組み作りをやっておかないといけないと思います。

倉田 岡部さんが今言われたことは、もっと何とかならぬですかねと言われていますが、アメリカの例を出したら申し訳ないですが、政府が派遣すると決めたら4時間後に全部出て行ける体制が常時そろっている。日本もそこまでやるかどうか、せめて1日後には出ていけるような仕組みができればいいですね。その場合、問題になるのは、旅費がないとか、研究費で行けとか、佐多さんたちがウガンダに行ったのも、1年くらいしてからお金が振り込まれてくるとか、こういうのはやはり対応としては非常にまずいですね。速やかにやる体制というのはあった方がいい。

吉倉 今の件で、日本の中での協力が必ずしもよくないと思うんです。農林水産省関係の方、それから厚生労働省、文科省、現場ではお互いに協力しようという話なんだが、いざ、物をもらう段になると役所をクリアしないとイケないとか、そういうことで、日本の中での現場での協力を可能にするという仕組みが、省庁間で調整は取ったというものの、実際は取れていないと思うんです。私はそう思います。

河岡 まさしくそうです。ウイルス株をもらうのにも、時間がかかります。例えば今ベトナムからウイルスを輸入するための許可を取るのに何週間もかかっています。

吉倉 今のことを総合科学技術会議への報告のときにちょっと申し上げたんですが、役所は役所ですが、それでクリアランスでやっていたんでは、もう間に合わないんです。そこら辺のところを可能になるようにあらかじめ省庁間で、物事が起こってからではなくて、あらかじめそういう仕組みをつくってもらうようお願いしたらどうかと思います。

永井 それが省庁間で横並びがありますね。そこをだれが東ねてくれるんですか。

吉倉 それがまさに問題でして、そのときはちょうど永井先生の研究班があるから、そういうところでやったらどうだろうと言ったんですけれども、これは今の永井先生の話が出たのは、言い方は悪いけれども、いかに研究者が自発性というか、自分たちの間でのオーガナイゼーションができないという昔のあれを引きずっている状況だと思うんです。要するに、そういう不便なことを我々は忍んできたわけです。じっと我慢して何とかやってきたけれども、これではやっていけないという、それを言うべきじゃないかと思うんです。

田代 今回のH5についても、農林水産省と関連する動物衛生研究所と我々の間では、現場では毎日のように電話とメールのやりとりをして、全部データをシェアしていました。だけれども、上の方にいくと、お互いに知らぬふりをしているのか、本当に知らないのか。それから韓国の例だけではありませんが、産業動物といった経済問題が絡むと、情報の流出を非常に警戒する傾向があります。ここに国際的な問題がいろいろ絡んできて、データをどこからもらったんだということになると、今度は情報を提供した方が責任を問われるということで、口が裂けても公表は出来ないという状況があちこちで生じました。それには恐らくさっき倉田先生が言われた事情が裏にあったのだと思うけれども、私らとしても、非常に歯がゆい思いをしています。それから、毎年インフルエンザについても、河岡先生のところからいつも株を分与してほしいとのリクエストが来るのだけれども、それについても、現在の国のサーベイランス事業で集めているウイルスを、研究用に無制限に提供出来ないと言う事情があります。国の予算を使ってやって

いて、地方衛生研究所からウイルスを供給してもらっているわけですから、それを第三者に分与するときには、地衛研の許可とか同意がないと動けないということがあります。私らは今のところ、そういうリクエストがあるときには、直接地衛研を紹介するから、そこ交渉してくださいと言うしかないのです。そういう壁を取り払えば非常に効率よく研究が進むと思いますが、そのためには、病原体の所有権と分与に関するルールづくりが必要です。この点を是非検討していただきたい。

永井 さっきの東ねる人はだれかという話、私の研究班に振られたけれど、そうではなくて、私が聞きたいのは、日本の仕組みの中では総合科学技術会議とかがそれを東ねる役目を持っているんじゃないか。各省庁横並びの上に立つのが総合科学技術会議じゃないか。

河岡 提言するのはどこですか。

永井 提言するのは当事者が総合科学技術会議へ提言していくということでしょうか。今のような状態をいろいろ分析して、たとえば、日本の感染症研究10か年計画的なものを総合科学技術会議に出すとかしないといけないんじゃないですか。

喜田 総合科学技術会議に話を持っていくと、総合科学技術会議から既存の各省庁に下ろすことになります。新たな考え方で、新たな組織を提案しなければならないと思います。東ねるとおっしゃいましたが、ズーノーシス、あるいはエマージング・インフェクションに責任を持つ体制をつくらないと、それをコンダクトする組織がないと、研究費もばらまきになるおそれは否めないと思います。

河岡 研究者の意見を吸い上げて、それを政府レベルで何かを動かすのは学士院じゃないですか？

永井 学術会議なのは。

吉倉 それで黒川さんが電話をくれたんです。提言というよりは、そういう議論があったということで、学術会議に今日の議論も含めて送ればいいと思っています。

田代 ウイルス学会として送ることはできないのですか、永井先生が理事長として。

吉倉 先生方御存じのように、学術会議には、ウイルス学会からとして出すのは難しいですね。そういう弊害というか、黒川さんもそれなりに気がついていて、それくらいだったら会長から直接頼もうというような話です。黒川さんがどういう具合にあそこを動かすか知らないけれども、いい方向に動きつつはあるんじゃないでしょうか。

田代 提言というか、私も以前大学にいて同じ状況だったので、おねがいなのですが、今回の事態や、前回のSARSのときに、WHOなどから、途上国での検査体制の立ち上げや運営などで、ウイルス検査のエキスパートを派遣してくれという要請がたくさん来ました。感染研から出す場合には、さきほどの話のように、お金の問題とか手続き問題とか面倒くさいことがあってすぐには動けなかった状況も

ありました。そこで、幾つかの大学の知っている人に声をかけてみたのですが、若い研究者がほとんどそういうトレーニングを受けていないんです。インフルエンザについて見れば、ウイルス分離や同定といった、地方衛生研究所では日常行われているウイルス学としては基本的なことが、ほとんど大学ではトレーニングされておらず、若い人はほとんど知らない。そういうことが日本における将来のウイルス学にとって、非常に大きな問題だと私は感じています。

河岡 私に責任があるのですが、リバーズエンティックスでウイルスを作ることは出来るけれども、ウイルス分離をして、サブタイプを同定することができない人が出てきています。

田代 それはウイルス学会としてある程度考えなくちゃいけないんじゃないかと思うんです。そういう人材養成するという。冗談みたいですが、ある大学のドクターコースの学生の最終審査に呼ばれた時のことですが、インフルエンザの自然宿主は何だと私が質問したのです。喜田先生のような答えを期待していたら、大腸菌ですと言うのです。最初は冗談だと思ってにこにこしていたんだけど

も、最後には、どうも本当にそう思っているんじゃないかと思えてきた。

永井 痛烈な落ちがついたところで、ほかに特にないようでしたら、このへんで終わりにしたいと思います。本日は大変にお忙しいところいろいろありがとうございました。



座談会のまとめ

2003年末から日本を含め東南アジアに猛威を振るった高病原性鳥インフルエンザを前にし、事実に基づくリスクの評価をし、今後の対策に資することは科学者の責任である事を認識し、ウイルス学会雑誌「ウイルス」編集委員会及び文部科学省特定領域研究「感染と宿主応答」総括班の責任において意見交換の場を持ち見解をまとめた。

1. 高病原性鳥インフルエンザウイルスとは

- 高病原性鳥インフルエンザウイルスは「ニワトリに致死率の高い感染を起すインフルエンザウイルス」と考えるのが適切である。則ち、高病原性は、ニワトリについてであって、ニワトリ以外の鳥類、ヒト、その他の哺乳類への感染性と病原性については、ケースにより異なり得る。
- 鳥類にはH1からH15までの15種類の亜型の存在が知られているが、高病原性（強毒）ウイルスはH5とH7のみである。
- 低病原性（弱毒）のH5またはH7ウイルスは野生のカモなどに保持されていて、それらがニワトリ体内で増殖中に高病原性ウイルスへと変異する。
- この強毒化変異はウイルス表面蛋白であるHA（赤血球凝集素）の宿主プロテアーゼによる切断活性化部位にペプチドが挿入され、一定の点変異をへて、塩基性アミノ酸に富む配列が形成されることである。この変異によ

り、HAがニワトリの全臓器で活性化されるようになり、ウイルスは全臓器で活発に増殖し、致死性感染を起こすようになる。ちなみに、当初の弱毒ウイルスは切断部位に一個の塩基性アミノ酸（アルギニン）のみが存在するために、HAは気道や腸管のみで切断活性化され、ウイルス増殖はこれらの臓器に限局し、無症候または軽微な感染に終わる。

- カモの様に病気にならず、集団としてウイルスを維持し続けるケースも想定されるが、今までのところその直接の証拠はない。
- 個体間感染は動物同士の直接接触のみならず、感染動物の排泄物に汚染した水を摂取することにもよる。
- 人インフルエンザの流行は冬期であるが、高病原性鳥インフルエンザは高温多湿の気象条件でも、つまり夏季でも、流行しうる。

2. ヒトでの病原性、増殖性、伝播性

- ニワトリで伝播している高病原性ウイルスのヒトへの直接感染のリスクについては、次のように考える。高病原性は上記のHA蛋白切断部位変異でほぼ決まること、インフルエンザの宿主域には可成り適応性があり、一旦感染すれば宿主に余り影響されずに増殖し病気を起し得ること、が専門家の共通した認識である。したがって、ニワトリに高病原性のものが、ヒトにも、低病原性のもの

のに比べ重症の感染症を起す可能性が高い。実際、本年、ベトナム等で重症感染者から回収された鳥インフルエンザウイルスとニワトリから分離された高病原性ウイルスとの間には基本的な遺伝的差異は検出されていない。ヒトからヒトへの伝播が少なかったのは、本ウイルスが未だ鳥型に止まっており、ヒトに対する高い伝播能を獲得していなかったことが一因と考えられる。その背景として、鳥とヒトの間でのレセプター特異性やウイルス遺伝子の転写・複製に関与する宿主因子の違いなどが存在すると推定されるが、これらは「全か無か」といった絶対的なものでは必ずしもないと思われる。さらに、本ウイルスが下部気道ないし肺で増殖し上部気道での増殖が少なかったために、感染者が次の感染源になり難かったという状況も考えられる。

- 高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染性と病原性にはHAの易切断性は最も重要な因子であるが、NP、PB2の他M1、M2、PA等の内部蛋白も重要な貢献をしている。複数の遺伝子が宿主域と病原性を決めていていると考えられる。高病原性と一括される鳥ウイルス株間にヒトへの感染性と病原性に関して異なることもありうることは考慮に入れる必要がある。また、効率的ヒト-ヒト感染は未だみられず、発症者の数も少ないことから、高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する感受性に関し、ヒトの個体差がありうることも考慮すべき点のひとつである。しかし、宿主域は必ずしも厳密ではないことは上に述べた通りである。
- 高病原性鳥インフルエンザウイルスヒト感染症は、97年の香港、03-04年のベトナムやタイでは、33-75%という高い致死率、急性呼吸窮迫症候群、ときに多臓器不全を伴う急性重症肺炎として認知された。かつ、罹患者は健康な若年者を含む。一方、従来型のインフルエンザではこのような高い致死率はみられず、重症肺炎も、高齢、基礎疾患などの危険因子をもつ人や細菌の2次感染の併発によっておこるのが大部分であるとされる。したがって、疾患としては新しい、極めて重症なものであるとの認識が必要である。(臨床的には見かけ上SARSに近く、かつ潜伏期も進行もそれより急速である。)しかし、それを裏付ける病理組織学的知見に乏しいのが現状である。

3. 高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒト集団でのパンデミックの可能性は?

- 過去の高病原性鳥インフルエンザウイルスは系統解析上相互に独立している事から、自然界では高病原性株が維持される事はない。恐らく、低病原性の鳥インフルエンザウイルスが流行の底流にあり、主に、HA遺伝子への挿入と点変異により高病原性株が出現し短期的な流行を起す。このようにして出現した高病原性鳥インフルエン

ザウイルスは、ヒトに重篤な感染を起すケースがあるが、必ずしもヒトでの大流行には至っていない。それはニワトリの対策の段階でヒトへの流行が抑えられていることが一因かもしれないが、ウイルス自体が効率的なヒト-ヒト感染能を獲得してはいないことにもよろう。

- もし、現在のような極めて高いヒトへの毒性を保持したまま効率的なヒト-ヒト感染能を獲得した場合は、未曾有の健康被害をもたらす世界的パンデミックに至る可能性もある。それによる社会機能の混乱と破綻は想像を絶するものとなろう。上述のように、高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染能と病原性は多遺伝子支配のもとにあるので、現在流行しているヒトインフルエンザウイルスとの遺伝子再集合によるヒト細胞内でのウイルス増殖能の亢進、点変異によるHAのヒト型レセプターへの親和性の強化などが起これば、パンデミックを起し得るウイルスとなる。ヒトと動物のインフルエンザウイルス遺伝子の再集合の場としては、もっぱら、ブタが考えられてきたが、高病原性鳥ウイルスが、少数といえどもヒトに感染し、かつ、H3N2ウイルスなどがヒト集団に保持されている現状では、ヒトも遺伝子再集合の場となりうる。以上は、あくまで、最悪のシナリオであり、どの程度のリアリティーがあるかは、専門家のあいだでもコンセンサスはない。しかし、最悪のシナリオをも念頭においた準備、対策の研究が求められる。
- 低病原性鳥インフルエンザウイルスと現行のヒトインフルエンザウイルスとの遺伝子再集合でも、抗原的にヒトにとって新顔であれば、パンデミックはおこる。これまでのH1(スペインかぜ)、H2(アジアかぜ)、H3(香港かぜ)はこの類のものであった。その被害は甚大であったが、予想される高病原性の場合に比べれば小さいと考えられる。

4. 2004年の高病原性鳥インフルエンザウイルスの伝播に関する推測

- 2004年、山口、大分、京都、の養鶏場で分離された株及び2003年12月に韓国で分離された株は互いに近縁であった。則ち、起原を同じくするウイルスがこれらの地域にある養鶏場に拡がったと考えられる。しかし、その伝播経路については、必ずしも明確でない。野鳥の排泄物のような自然条件とウイルス付着物の運搬のような人為的条件が重なり大きな被害になったと推定している。恐らく、野鳥も関与したと考える一つの理由は、京都府の事例において、感染が最初に見つかった鶏舎では、鶏舎中央の天井にある空気口の下にいた個体から感染が始まったのに対し、その他の鶏舎では感染が入り口に近い個体から始まっていたからである。換気口には小型の野鳥が通れる程度の金網が付いており、野鳥が金網に止まりここからウイルスを含む糞を下に落としたことは十分推測

出来る。これに対し、他の鶏舎では感染が入り口近辺から始まっている事は人を介した感染を疑わせる。一群のカラスがこの鶏舎の周りに棲息し、カラスがトリから感染する条件は十分にあった。野鳥が鶏舎を利用し生息する状況は各地で見られるので、注意が必要である。

5. 鳥対策：ワクチンの適否等

- ニワトリへの対策については、次のように考える。まず、ニワトリへのワクチン接種についてであるが、接種によりニワトリの糞便中のウイルス量は大幅に下がるが、完全にウイルス増殖が抑えられる訳ではない。10³程度のウイルスは排出されると見られる。したがって、症状の出ない感染個体が出現（サイレントエピデミック）し、流行の到来を見のがす可能性がある。またワクチン接種動物の中で、ワクチンに誘導された抗体による変異ウイルスの選択が起こり、変異ウイルスの出現を助ける可能性がある。これらのことからニワトリへのワクチン接種はすべきでない。
- WHOが鳥へのワクチン接種の条件として急速な大規模流行を条件に入れているが、これは、日本中のニワトリが脅かされるとか、経済的に非常に貴重なニワトリの系統、ニワトリ以外の希少種の絶滅が考えられる様な事態を考えているとすべきである。用いるワクチンはワクチン接種動物と自然感染動物を明確に区別できるように設計されていなければならない。したがって、ニワトリの一定範囲の移動制限、殺処分、感染ルートの解明、新規感染の予防と監視などが対策の基本となる。
- 感染ニワトリからの受精卵への感染は既に証明されており、感染を疑われる鶏舎からの卵の出荷停止は適切な処置であったと判断する。
- 農水省は、鶏舎でのニワトリの斃死が異常に増加した場合には報告を義務付け調査を可能にしているが、家畜保健衛生所や地方衛生研究所、厚労省関係機関との関係を密にし、国としての緊急対策を可能にする事が必要である。同時に、流行発生源となり得る地域との感染情報の

共有を計り、適切であると考えられる場合には、可能な限り、直接あるいは研究協力を通じた鳥類等の調査を考慮すべきである。

6. 今後への問題提起

- 4月14日現在、2004年の今回の鳥インフルエンザ流行は一段落したと考えている。今後の問題として、次の点が挙げられた。
- 国際的な協力要請が打診された場合、手続き的問題で、対応のタイミングを逃す場面があった。予算や人員の確保を含め対処法を考える必要がある。事後対応ではなく事前対応の体制が必要であらう。
- ウイルス或いは感染材料の利用について、各省庁で要求される手続きが緊急の対応を阻害している。現場の研究者間では試料の共有などの合意があっても、所属省庁の承認に一週間位は費やされる。この問題は、問題が起ってから手続きをするのではなく平時に関係省庁が現場での協力につき合意を予めして置く事で解決されるのではないと思われる。病原体が勝手にばらまかれるのは大きな問題なので、緊急事態に備え、予め、各省庁の検査機関の一部（農水省の動物衛生研究所、厚生労働省の感染症研究所、文部科学省管轄の特定大学など）を指定するなど考えてはどうか。
- 我が国では、現場対応の出来る研究者人口が少なくなりつつある。これは遺伝子をDNAにして大腸菌に入れれば解析出来るが、生きた細菌、ウイルス等をどう取り扱って良いか分からない研究者が多くなった為である。生きた生物を扱う研究の重要性が研究評価の場で余り認識されて居ない事にあるかもしれない。科学研究費の採択にも責任がある事であり、今後、科学研究の在り方を考える上での一つの問題である。

（この「座談会のまとめ」は出席者一同の名前で日本学術会議黒川 清会長に提出した文書をもとに編集した。）