

1. 高病原性鳥インフルエンザと野鳥の関わり

伊藤 壽啓

鳥取大学農学部附属鳥由来人獣共通感染症疫学研究センター

H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスが世界規模の大流行を引き起こし、今尚、各国の養鶏産業界に甚大な被害を与え続けている。またインフルエンザウイルスは鳥類に由来する最も重要な人獣共感染症の病原体の一つであり、本ウイルスの人への直接感染事例もまた増え続けている。本ウイルスは鶏やアヒルなどの家禽以外にも多くの鳥類が感受性を有することから、とくに野生鳥類が本ウイルスの伝播、流行拡大に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。しかしながら、自然界における本ウイルスのレゼルボアとしての野鳥の役割は未だ完全には理解されていない。そこで高病原性鳥インフルエンザウイルスの生態に果たす野鳥の役割を明らかにする目的で、渡り鳥を含む国内野鳥を対象としたウイルス保有状況調査が環境省、山階鳥類研究所および鳥取大学で実施された。これまで3株のH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスが分離されている。その一つは2007年1月に熊本県相良村において衰弱して発見されたクマタカから分離された。他の2株は2008年4月と5月に青森県十和田湖において斃死したオオハクチョウから分離された。

渡り鳥は季節性に地球規模で移動することから、同様の問題は他の国々においても常に起こり得る。野鳥を対象とした広範囲な共同疫学調査が高病原性鳥インフルエンザの国際防疫に重要であると考えられている。

はじめに

2003年以降、H5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスが東南アジアを中心として大規模な流行を引き起こし、一部の国々では現在も終息が望めない状況のまま常在化の様相を呈している。さらに2005年頃から本病はヨーロッパやアフリカへと拡大伝播し、今や50カ国を超える世界規模の流行となっている。このウイルスは家禽への感染のみならず、各国で人への直接伝播も報告され¹⁾、現在までに感染者数は合計429名、うち死亡者数は262名を数えているが(2009年5月22日現在)、一方では哺乳動物²⁾あ

るいは野鳥³⁾にも感染し、とくに数年前から世界各地で死亡野鳥からのウイルス検出例が数多く報告されている。

そこで本稿ではこのH5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスと野鳥との関わりについて、国内発生感染経路推定との関連も含めて解説する。

1. インフルエンザウイルスの起源

インフルエンザウイルスの自然宿主の中で、カモ等の野生水禽類は自然界に存在するすべての亜型のウイルスを保有している[図1]。一方、その他の人や哺乳動物には限られた一部の血清亜型のウイルスが感染するに過ぎない。さらにインフルエンザウイルスに関するこれまでの生態調査と系統進化解析によって、人や動物のインフルエンザAウイルスの遺伝子はすべて野生水禽のウイルスに由来することが明らかとなった。すなわち、すべてのインフルエンザAウイルスの起源はカモなどの野生水禽のウイルスにある。

カモは、夏季に北方圏の湖沼で営巣し、雛を育てる。アラスカおよびシベリアにおける調査の結果、カモはその営巣地でインフルエンザAウイルスを高率に保有しており、ウイルスが糞便中に排泄されることから、その湖沼水には

連絡先

〒680-8553 鳥取市湖山町南4丁目101番地
鳥取大学
農学部附属鳥由来人獣共通感染症疫学研究センター/
獣医公衆衛生学研究室教授
TEL/FAX: 0857-31-5437
E-mail: toshiito@muses.tottori-u.ac.jp



図1 インフルエンザウイルスの自然宿主（カモ等の野生水禽類）

多量のウイルスが含まれていることが明らかとなっている。さらに秋にカモが渡りのために南方へ飛び去った後も湖沼水からウイルスが分離された⁴⁾。この事実、ウイルスが冬の間、湖沼水中に凍結保存されることを示唆している。そして翌年春に、帰巢するカモは融解した湖沼水中のウイルスに経口感染してこれを増幅する。それを毎年、繰り返すことによってインフルエンザAウイルスは自然界に存続し続けて来たと考えられる。インフルエンザAウイルスと水鳥の関係はかなり安定していてウイルスは水鳥の腸管上皮細胞で増殖するが、宿主である水鳥は全く症状を示さず、まさに共生関係（この場合は片利共生）が成立していると考えられている。

アラスカでカモから分離したウイルス遺伝子を系統解析した結果、北米大陸で分離されるウイルスのグループに属することが判明した。一方、シベリアに営巣するカモのインフルエンザウイルスは、中国で家禽から分離されたウイルスの系統に属することが明らかとなった⁵⁾。1997年に香港で鶏や人から分離されたH5N1インフルエンザウイルスもまた、シベリアの野生水禽由来ウイルスと同じ系統であった。すなわち、これらのウイルスの起源はシベリアの湖沼で脈々と受け継がれ、中国南部まで運ばれてくる野生水禽由来のウイルスにあると考えられる。

2. 高病原性鳥インフルエンザウイルスの出現機序

では鶏を100%殺してしまうような高病原性ウイルスは一体どこでどのようにして生まれてくるのか？我々の研究室では、20年以上前から山陰地方に飛来する渡り鳥からのウイルス分離調査を継続して実施してきており、様々な亜型のインフルエンザウイルスを分離してきた。その過程で、時折血清亜型H5のウイルスが分離されることがある。これらのウイルスは鶏に対しては全く病原性を示さない低病原性ウイルスであるが、これを鶏に実験的に感染させて、鶏の体内で継代すると次第に鶏でよく増殖するウイルスに変化し、最終的に鶏を100%殺す高病原性ウイルスとなる

ことが明らかとなった⁶⁾。この成績は野生水禽が保有している低病原性のウイルスが、鶏に伝播し、鶏で受け継がれる間に鶏の体内で適応変異が起こり、その結果、高病原性ウイルスが出現することを実験的に証明したものである。すなわち低病原性のウイルスであっても（H5とH7亜型のみ）、一旦、鶏群に伝播した場合には、いずれ高病原性ウイルスに変化する可能性があることを示している。

3. 高病原性鳥インフルエンザウイルスの野鳥への致死感染

H5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスがアジアからヨーロッパ、アフリカへと世界規模で広がった主な伝播経路は人為的な家禽や物の移動すなわち人の貿易活動（密輸等の違法行為を含む）であると考えられている。一方、2005年5月に渡り鳥の世界的繁殖地である中国の青海湖においてH5N1亜型の高病原性ウイルスによる野鳥の大量死（インドガン、オオズグロカモメ、チャガシラカモメ、カワウなど6000羽以上）が報告された⁷⁾。それまで野鳥とくに水鳥は鶏の高病原性鳥インフルエンザウイルスには抵抗性があると考えられていたが、この報告によって本ウイルスが野鳥に対してこれまでのウイルスとは異なった病原性を有していることが明らかとなった。

さらに8月にはモンゴル北部のエルヘル湖やノボシビルスク、チェリヤピンスクのシベリアを中心としたロシアにおいても同じ高病原性鳥インフルエンザウイルスによる渡り鳥の大量死が報告された。以降、ガンやハクチョウなどの野鳥の感染例がアジア・ヨーロッパ各地で数多く報告され、ウイルスの運搬経路として野鳥の関与も少なからず懸念されるようになった。

4. 2004年の高病原性鳥インフルエンザの国内発生と野鳥の調査

日本に生息する野鳥は500種以上といわれているが、その多くは渡り鳥である。渡り鳥は大きく分けて夏鳥、旅鳥、

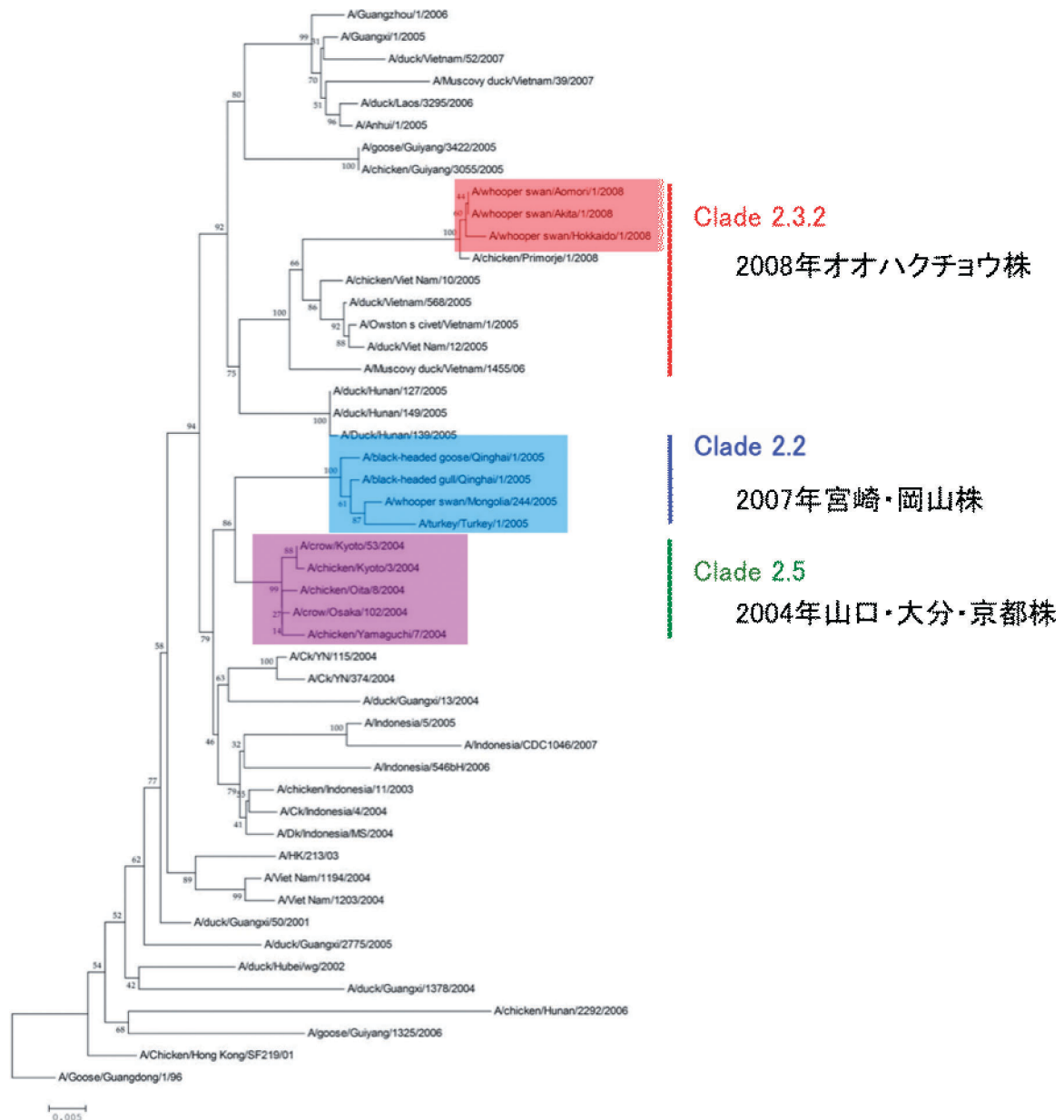


図2 H5HA 遺伝子の進化系統樹

冬鳥に分類されるが、夏鳥は中国南部から東南アジア地域で越冬し、春に日本に繁殖のためにわたってくるもので、アジサシ類や森林性、草原性の小鳥などが含まれる。旅鳥は春と秋の渡りのときに日本を中継地とする鳥のことでシギ、チドリ類が有名である。そして冬鳥はシベリアで繁殖し、越冬のために日本に飛来する鳥でガン、カモ、ハクチョウなどが有名であるが、森林草原性の小鳥も多く含まれる。一方、日本に1年中生息する留鳥、例えばスズメ、ドバト、ハシブトガラスなど人家周辺に生息するものも多く含まれる。

2004年および2007年に我が国で発生した高病原性鳥イン

フルエンザはいずれも発生の時期が冬であったことから、ウイルスの国内侵入に、もし渡り鳥が関与したとすればそれは当然ながら冬鳥ということになる。しかもいずれの場合も韓国において流行が先行しており、ウイルス遺伝子の比較解析の結果からも先に韓国で分離されたウイルスと我が国のウイルスがきわめて近縁であったことが明らかとなっている〔図2〕。大陸から西日本への冬鳥の渡りのルートは中国東北部から朝鮮半島を経由して日本に飛来するルート、あるいはロシア極東を経由して日本海を直接越えてくるルートが考えられている。

2004年に我が国において79年ぶりに高病原性鳥インフ



図3 高病原性鳥インフルエンザウイルス
感染による鶏の死亡例（京都府提供）

ルエンザが発生した際に〔図3〕、環境省はインフルエンザウイルスの国内侵入経路究明に資すること、並びに希少種を含む国内野鳥の保護を目的として、発生3地域（山口県阿東町、大分県九重町、京都府丹波町）周辺の野鳥のウイルス保有状況調査を実施した⁵⁾。陸生野鳥の捕獲あるいは水禽類およびカラスの糞便の採取等が行われ、ウイルス分離検査が実施されたが、この時採取された約900検体から目的のウイルスは分離されなかった。その後全国の自治体の協力で4,000検体以上の野生鳥類の死体が調べられたが、これらもすべて陰性であった。唯一、京都と大阪で発見されたハシブトガラスの死体9例からH5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザが分離された。しかし、ハシブトガラスは留鳥であり、しかも養鶏場で大発生があった後の検出であることから、これらは鶏からカラスへの二次感染であったと推察されている。

5. 2007年の高病原性鳥インフルエンザの 国内発生と野鳥の調査

山口、大分、京都の発生からおおよそ3年後の2006年11月、再びH5N1亜型のウイルスによる高病原性鳥インフルエンザが再び韓国の養鶏場で発生した。合計7箇所の採卵養鶏場、アヒル農場、ウズラ農場等で発生が報告され、これらの発生を受けて我が国でも西日本を中心とした野鳥のサーベイランスの強化が行われた。すなわち西日本の主要な水鳥生息地合計22府県57市町村でカモ類の糞便約6,000検体が採取されたが、いずれからもH5N1亜型のウイルスは分離されなかった。

ところが翌2007年1月、宮崎県および岡山県の養鶏場において再びH5N1亜型のウイルスによる高病原性鳥インフルエンザが発生した。環境省は直ちに発生農場周辺において野鳥へのウイルスの蔓延状況を把握するために現地調査を実施したが、このとき採取された野鳥の材料約900検体からも、H5N1ウイルスは検出されていない。

一方、韓国においても我が国と同様に発生農場周辺の野鳥とくにカモ類を対象とした野鳥のサーベイランスが実施され、2006年12月第4、第5発生農場近くの河川に飛来していたカモの糞便2検体からH5N1亜型の高病原性鳥イ

ンフルエンザウイルスが分離されている。これは韓国において渡り鳥から高病原性鳥インフルエンザウイルスが分離された初めての報告であり、我が国にとっても野生水禽類によるウイルスの長距離伝播の可能性を示唆する重要な報告となった。

6. 2007年クマタカからのウイルス検出

2007年1月4日、熊本県球磨郡相良村内の林道で衰弱した野生のクマタカ（メス成鳥）1個体が保護され、直後に死亡した。この検体について鳥取大学でウイルス分離検査を実施したところ、気管及びクロアカからH5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスが分離された。相良村はその後養鶏場で高病原性鳥インフルエンザが発生した宮崎県清武町、日向市、新富町とは70km程離れた地域に位置する。クマタカは大型の猛禽類で、北海道から九州までの山地の森林に分布する留鳥であり、森林に生息する様々な中小哺乳類や鳥類、ヘビ類などを採餌する。行動範囲は5-20km程度であることから、宮崎県内3養鶏場の発生とは関連がなく、おそらく生息域内のウイルスを保有した食物（野鳥）を採食して感染した可能性が考えられた。

分離されたウイルスのHA遺伝子について他のH5N1ウイルスとの近縁関係を系統樹解析した結果、2006年にモンゴルで野鳥から分離されたウイルスと最も近縁であり、2005年以降広範囲に広がっている青海湖タイプのウイルスであることが判明した〔図2〕。また、宮崎県および岡山県で分離された株あるいは韓国で分離された株ともその遺伝子が互いに99%以上の相同率で極めて近縁であることが明らかとなっている。

大陸にしか存在しなかった青海湖タイプの高病原性H5N1ウイルスが一体何によって日本国内に運搬され、留鳥であるクマタカが感染したのかは結局特定できていないが、この事実はその後の宮崎や岡山の養鶏場における発生より以前に、我が国の自然環境中に、すでにその高病原性ウイルスが存在していたことを示唆している。

7. 野鳥から鶏へのウイルス伝播について

韓国から日本にわたってくる鳥のうち、ガンカモ類など

の水鳥は鶏舎内には侵入しない。また森林性あるいは草原性の鳥類も警戒心が強いこと、鶏の餌である穀物を餌としないことから鶏舎内に立ち入る可能性は低いと考えられている。したがって渡り鳥が直接鶏舎にウイルスを持ち込んだ可能性は低い。逆に、鶏舎内に侵入する可能性があるのはスズメ、ハシブトカラス、ドバト、キジバトなど限られた陸生の留鳥である。発生が冬期間であるためこれらの留鳥が餌を求めて鶏舎内に侵入してくる可能性は高い。ただし、留鳥が大陸から長距離間ウイルスを運ぶことは考えにくく、例えば渡り鳥が国内に持ち込んだウイルスを留鳥が受け取り、そこで一旦増幅されて鶏舎内に持ち込まれた可能性が想定される。いずれにしても我々が考えているよりも多くのウイルスが国内に侵入しており、その中で鶏舎内まで到達できた数少ない事例が発生につながった可能性が考えられている。無論、鶏舎への橋渡し役は留鳥に限らず、ネズミ等の小型哺乳動物などの可能性も否定されていない。最近報告された国内のアライグマからの H5N1 抗体の検出事例はこの可能性を支持している。

8. 2008 年オオハクチョウからのウイルス検出

2008 年の 4 月中旬から 5 月上旬にかけて、秋田、青森両県にまたがる十和田湖畔さらに北海道の野付半島及びサロマ湖畔において、斃死又は衰弱したオオハクチョウから H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスが検出された。

オオハクチョウはシベリアやオホーツク海沿岸で繁殖して、日本には越冬のため渡来する。今回の発生がこれまでの国内発生時期（いずれも 1 月に初発例確認）とは異なり、渡り鳥が北へ帰る春の季節であったこと、過去 2 回の国内発生同様、やはり韓国での発生が先行していることなどが特徴として挙げられた。

また、十和田湖、野付半島及びサロマ湖のオオハクチョウからそれぞれ分離された 5 株のウイルスは、全て非常に近縁な H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスであり、同時期に韓国及びロシアで分離されたウイルスとも非常に近縁であった。また、当該ウイルスは、これまで国内で分離されたウイルスのいずれとも異なり、系統樹解析から中国南部で流行していたウイルスの系統に由来すると考えられた [図 2]。

発生地が観光地であるため、海外との人的交流や物流ルートによるウイルス侵入の可能性も完全に否定はできないが、これとオオハクチョウを繋ぐ具体的な伝播経路を想定することはできなかった。一方、3 月から 4 月にかけて、ガンカモ類は大陸内で南から北への移動のみが知られているものの、感染したガンカモ類が朝鮮半島から直接日本に飛来する能力はあるため、伝播の可能性も否定できないと考えられた。当該ウイルスは国外から持ち込まれたものであることは確実であり、今回の野生鳥類における集団発生は

人や物を介しての持ち込みよりも、やはりガンカモ類等の渡り鳥による運搬伝播の可能性が最も有力視されている。

9. おわりに

前回の国内発生では野鳥であるオオハクチョウの感染事例のみに留まり、幸い養鶏場へのウイルス伝播は確認されなかった。しかし、これまでの国内発生とは異なる春の時期に、しかもこれまでとは異なる北日本において、はじめて高病原性ウイルスの国内侵入が確認された。環境省はこれらのことを踏まえて野鳥のサーベイランス体制をさらに強化し、今年度から死亡野鳥を対象とした全国的なサーベイランスの実施を決定した。我が国の鳥インフルエンザ対策としては、養鶏場における衛生管理体制の強化のみならず、国と地方自治体及び関係機関が連携して、当該ウイルスの感染を早期に発見し、拡散防止に努めること、さらには鳥インフルエンザを自国のみの問題としてとらえるのではなく、近隣諸国との情報を共有して、また渡り鳥の飛翔ルート解明や国際共同疫学調査など協力体制で対処していくことが重要と考えられている。

文 献

- 1) Subbarao K, Klimov A, Katz J, et al: Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 279: 393-396, 1998
- 2) Amonsin A *et al*: Genetic characterization of H5N1 influenza A viruses isolated from zoo tigers in Thailand. *Virology* 344: 480-491, 2006
- 3) Hualan C *et al*: Properties and Dissemination of H5N1 Viruses Isolated during an Influenza Outbreak in Migratory Waterfowl in Western China. *J Virol* 80: 5976-5983, 2006
- 4) Ito, T., Okazaki, K., Kawaoka, Y., Takada, A., Webster, R. G. and Kida, H. (1995): Perpetuation of influenza A viruses in Alaskan waterfowl reservoirs. *Arch. Virol.*, 140, 1163-1172.
- 5) Okazaki, K., Takada, A., Ito, T., Imai, M., Takakuwa, H., Hatta, M., Ozaki, H., Tanizaki, T., Nagano, T., Ninomiya, A., Demenev, V. A., Tyaptirganov, M. M., Yamnikova, S. S., Lvov, D. K., and Kida, H. (2000): Precursor genes of pandemic influenza viruses are perpetuated in ducks nesting in Siberia. *Arch. Virol.*, 145(2), 885-893.
- 6) Ito, T., Goto, H., Yamamoto, E., Tanaka, H., Takeuchi, M., Kuwayama, M., Kawaoka, Y., and Otsuki, K. (2001): Generation of a highly pathogenic avian influenza A virus from an avirulent field isolate by passaging in chickens. *J. Virol.*, 75(9), 4439-4443.
- 7) Liu J, Xiao H, Lei F, et al: Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus Infection in Migratory Birds. *Science* 309: 1206, 2005

Highly pathogenic avian influenza and wild birds

Toshihiro ITO

Laboratory of Veterinary Public Health,
Avian Zoonosis Research Center, Faculty of Agriculture,
Tottori University, Tottori 680-8553, Japan

Highly pathogenic avian influenza virus (HPAIV) subtype H5N1 prevails worldwide and causes serious problems in poultry industry. The virus is also known as one of the most important zoonotic agents derived from avian species. Because many bird species other than poultry such as chicken and duck are susceptible for HPAIV infection, wild birds are thought to play an important role in distribution and transmission of the virus. However, the ecological role of wild birds as a reservoir of HPAIV in nature has not been completely understood. To define the ecological role of wild birds in distribution of HPAIV, extensive surveillance in wild birds including migratory and resident birds in Japan was conducted. Until now, 3 strains of H5N1 subtype have been isolated. One was isolated from mountain hawk-eagle (*Spizaetus nipalensis*) which was found sick at Sagara village, Kumamoto prefecture, Japan on January 2007 and ultimately died after a short while. The other two strains were isolated from whooper swans (*Cygnus cygnus*) which were found at Lake Towada in Aomori prefecture in April and May 2008, respectively. Because the wild birds migrate on a global scale, similar problems could be always happened in any other countries. Consequently, comprehensive surveillance in wild birds with international cooperation is required for efficient global control of HPAI.