

新型インフルエンザ

高病原性鳥インフルエンザの発生とヒトへの感染



大槻 公一 おおつき こういち

京都産業大学鳥インフルエンザ研究センター長(客員教授)/
鳥取大学 名誉教授/鳥取大学特任教授

1966年 北海道大学獣医学部 卒業
1971年 鳥取大学農学部獣医学科家畜微生物学教室 講師
1991年 鳥取大学農学部獣医学科獣医公衆衛生学教室 教授
1992年 鳥取大学農学部附属家畜病院長
2005年 鳥取大学農学部鳥由来人獣共通感染症疫学研究センター長
2006年より現職

鳥インフルエンザウイルスの構造

獣医学の立場から鳥インフルエンザウイルスの病原性、感染性、ヒトとの関連性についてお話しいたします。

図1にコハクチョウから分離されたH7N7亜型鳥インフルエンザウイルスの電子顕微鏡写真を示します。

鳥インフルエンザウイルスの構造は、中央に遺伝子RNAがあり、RNAを取り巻く蛋白の抗原性の違いによりA型、B型、C型と血清型は分かれます。ウイルス粒子表面は糖蛋白が取り囲んでいます。ウイルス粒子の外側にHA、NAの2種類のスパイクがあり(図2)、A型インフルエンザウイルスのHAは1～16までの16種類が知られています。HAはウイルスの病原性、

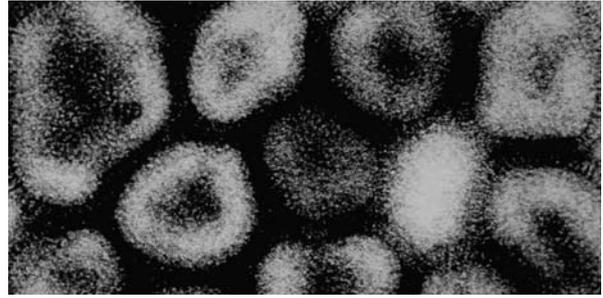


図1 コハクチョウから分離されたH7N7亜型鳥インフルエンザウイルスの電子顕微鏡写真

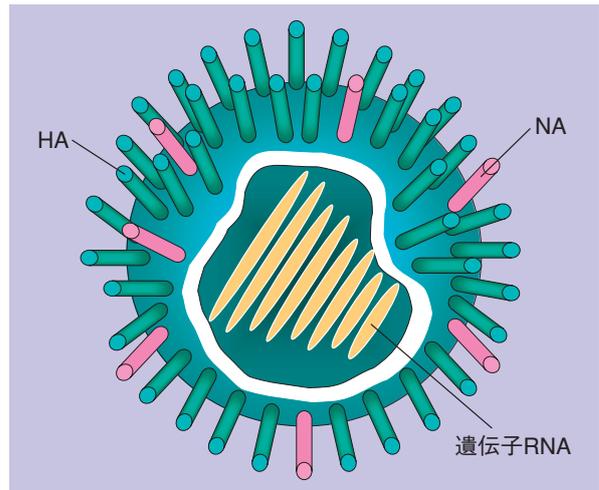


図2 鳥インフルエンザウイルスの構造

感染性に重要な役割を担っています。

現在、世界的に流行しているウイルスはH5ですが、感染した場合、ニワトリをほぼ100%死亡させる強毒性の高病原性鳥インフルエンザウイルスとしてはH5とH7が知られています。

新型インフルエンザの流行

20世紀に入ってから新型インフルエンザの流行を調べてみますと、最初は1918年にスペイン風邪を起こしたインフルエンザがあります。その由来は明確ではありませんが、アメリカにいたH1N1型鳥インフルエンザウイルスが変容を起こし、ヒトに大流行を起こしたと考えられます。また、別の説として、トリ→ブタ→ヒトという経路で感染したとも考えられています。その後、1957年にアジア風邪型、1968年に香港風邪型という形で新型インフルエンザの流行が起きていますが、新型インフルエンザの発生は、それ以前に世界的に流行していたヒトインフルエンザウイルスと鳥インフルエンザウイルスが、おそらくブタの体内で新しい従来になかった遺伝子再集合体を構成し、そのウイル

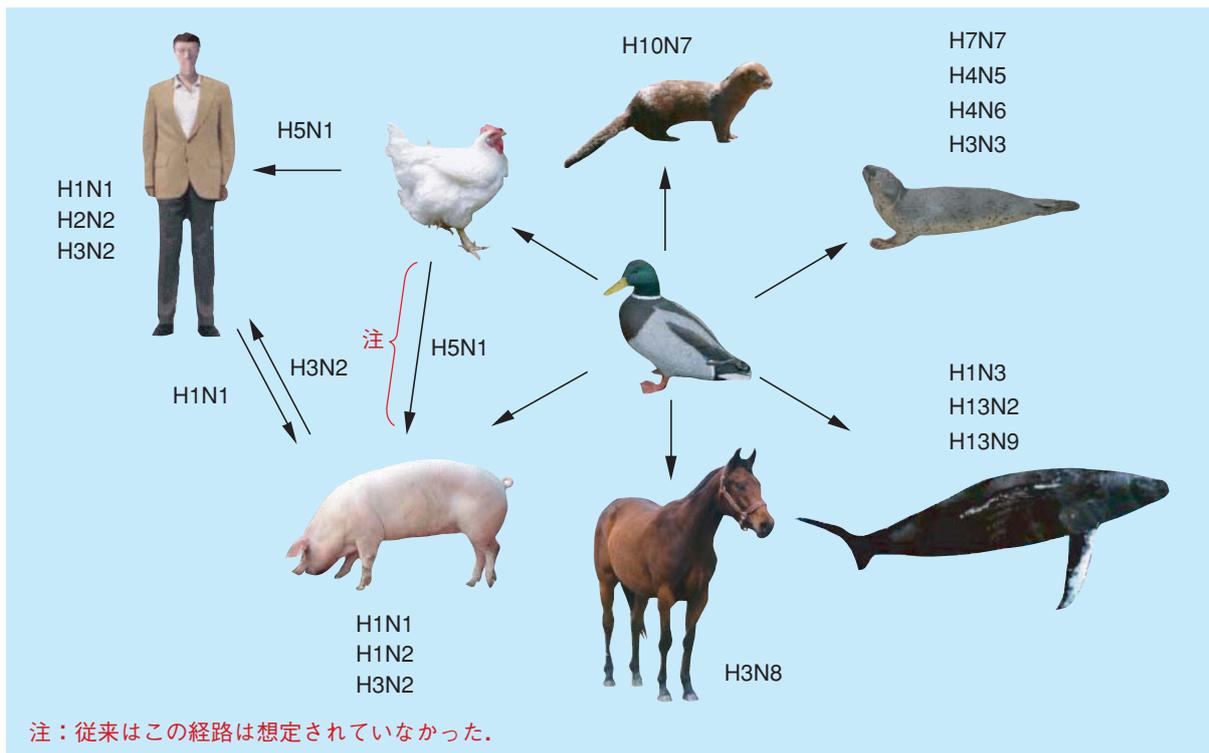


図3 インフルエンザウイルスの宿主と血清型

スがヒトに対する強い病原性と感染性を獲得した結果であろうと考えられています。このように、アジアで発生した最新の新型インフルエンザの出現から40年を経っていますが、現在では単にアジアにとどまらず、ヨーロッパでもH5N1型鳥インフルエンザウイルスが蔓延しているため、それをベースにしたヒト新型インフルエンザの出現が危惧されています。

インフルエンザウイルスの宿主と感染経路

本来、インフルエンザウイルスはヒトやウマなどの限られた哺乳類にのみ感染するウイルスと考えられていましたが、1955年に当時家禽ペストと呼ばれていた病気の病原ウイルスが現在の強毒性高病原性鳥インフルエンザウイルスであることが判明し、インフルエンザは人獣共通感染症との認識が高まりました。そこで、現在はインフルエンザウイルス分離株の命名は血清型(A, B, C), 宿主名(ヒトの場合は無記入), 分離地(国, 州, 県), 分離番号, 分離年(西暦, 下2桁), 血清型で示されています。例えば, A/duck/Tottori/5/77(H3N8)なら, 血清型はA, 宿主はアヒルまたはカモ, 1977年に鳥取県で5番目に分離されたことを示します。

インフルエンザウイルスの感染経路ですが、例えばバクテリアは原則的には適度な温度と湿度、栄養素があれば、土壌や水中、動物やヒトの体内など、どこでも増殖できます。ところが、ウイルスは生きた細胞の中でしか増殖できません。それゆえ、宿主が限定されます。原則的には哺乳類に感染するウイルスは哺乳類だけ、鳥類に感染するウイルスは鳥類にのみ感染して病気を起こします。ただし、インフルエンザウイルスは例外といえます。インフルエンザウイルスは本来ヒトが宿主のウイルスではなく、水禽類(カモなど)が宿主であったと考えられます。図3にマガモ(雄)を中心とした感染経路を示します。これは従来考えられていた感染サイクルで、ヒトへの感染に関しては後ほど説明します。

鳥インフルエンザウイルスと感染レセプター

現在、鳥インフルエンザウイルスは世界中に蔓延していますが、最新の統計では鳥インフルエンザ感染者数は2百数十名以上、死亡者数は百数十名以上、死亡率は約50%にのぼっています。1997年には香港でH5N1型の鳥インフルエンザの発生がありましたが、そのウイルスの由来は、前年に中国南部に出現したH5N1高病

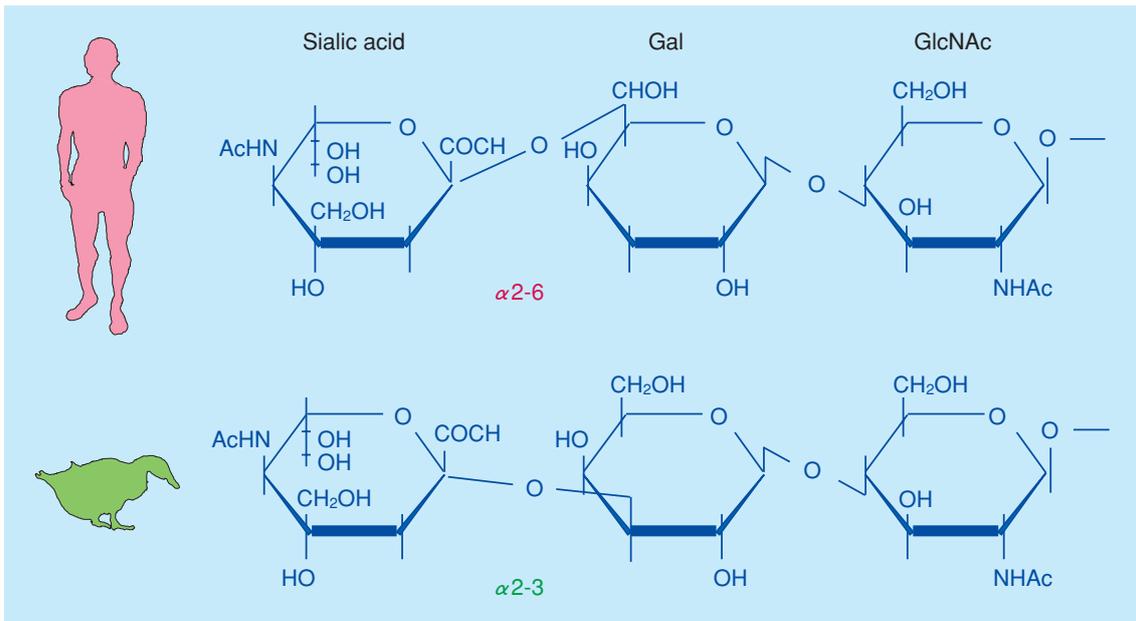


図4 トリとヒトのレセプターの化学構造

原性鳥インフルエンザウイルスに感染した家禽類(ニワトリ, アヒルなど)が香港の市場に大量に運び込まれ, そこから大量発生に至ったものと考えられています。そのウイルスは現在世界中で問題になっているウイルスの祖先とみられています。それが現在, 世界中に広まっているにもかかわらず, ヒトへの被害は比較的少ないといえます。その理由として, 1つは感染する側の細胞レセプターの化学構造の違い, すなわちヒトとトリのHA蛋白のレセプターにはシアル酸とガラクトースの架橋構造に若干の違いがあり(図4), 鳥インフルエンザウイルスはヒトのレセプターをまだ認識していないと思われ, それがヒトでの大流行を妨げる防壁となっています。しかしながら, 最近の研究ではヒトの肺深部にはトリと同じレセプターが多いことがわかってきました。このため, 鳥インフルエンザウイルスに濃厚感染した際にはヒトへの発病も認められ, 死亡率も高くなるといわれています。もう1つは, 鳥インフルエンザウイルスそのものが現段階ではヒト→ヒト感染するような形態を獲得していないということです。この2点がヒトでの大流行をみていない理由です。

鳥インフルエンザウイルスの伝播

諸外国における近年の鳥インフルエンザの流行に関しては, 表1にみられるように, 香港では1997年の発生以来, 香港政庁はウイルスの

表1 諸外国での最近の高病原性鳥インフルエンザの発生

年月	発生地域	亜型
2001年 5月	香港・マカオ	H5N1
2002年 1月	香港	H5N1
2002年12月	香港	H5N1
2003年 2月	香港・マカオ	H5N1
2003年 3月	オランダ	H7N7
2003年 4月	ベルギー	H7N7
2003年 5月	ドイツ	H?N?
2003年 9月	デンマーク	H5

撲滅を目標に120~150万羽もの家禽類を殺処分してウイルスの撲滅を図りましたが, 2003年まで毎年鳥インフルエンザが発生したために, 2003年にはインフルエンザワクチンの接種を行いました。なお, 原則的には先進国では鳥類にワクチン接種は行いません。また, その後ヨーロッパ各地でも多くの鳥インフルエンザの発生をみています。特にオランダでは3,500万羽もの家禽類が死亡もしくは殺処分されました。さらに鳥インフルエンザが発生した養鶏場で働いていた約300名以上の方々に結膜炎が起こり, そこから多くのH7N7型の鳥インフルエンザウイルスが分離されたため, ヒトでの新型インフルエンザの発生が懸念されましたが, そのような事態には陥らずに終息しています。また, 2004年には日本でも1月に山口県, 2月に大分県, 引き続き京都府で病原性鳥インフルエンザの大量発生がありました。日本での発生ウ

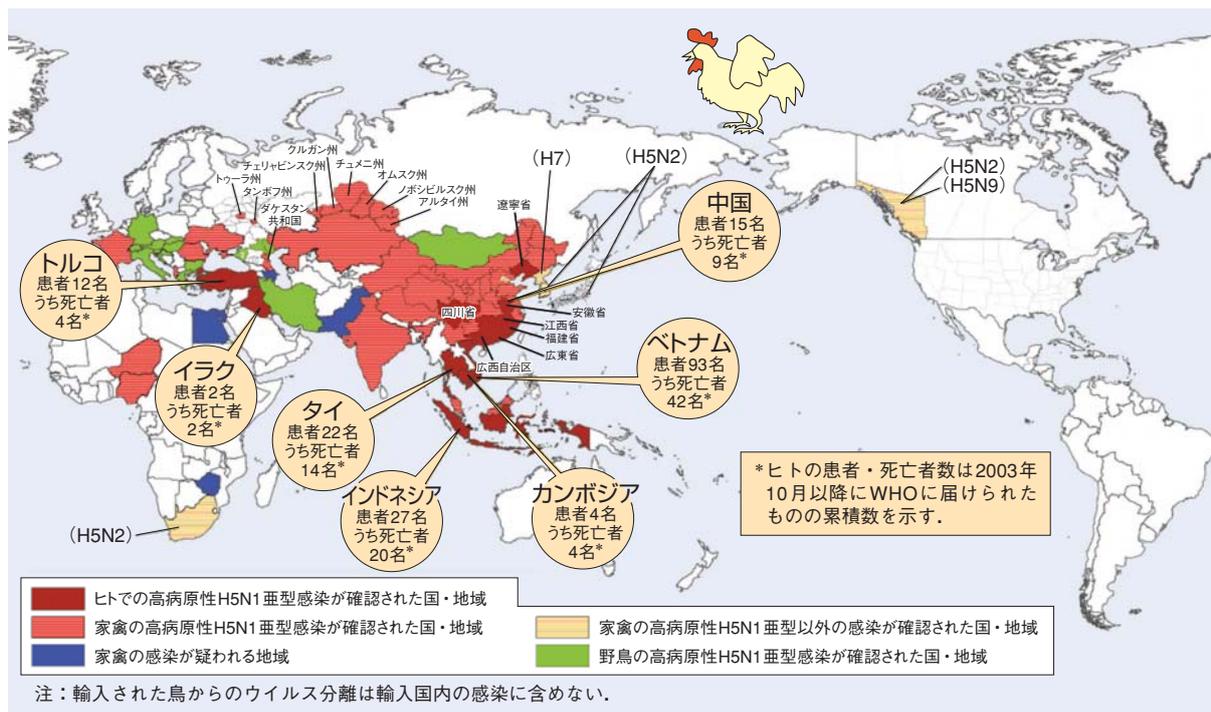


図5 鳥インフルエンザの世界分布図
(WHOとOIFの情報をもとに感染症情報センターが作成。更新日2006年3月9日)

ウイルスはそのタイプから明らかに韓国からきたものと考えられます。現に日本で発生する直前に韓国南部で大量発生がありました。この伝播経路ですが、詳細は不明ですが野鳥が仲介役を担った可能性はあります。そこで、前任地の鳥取大学と韓国の研究機関で学术交流協定を結び、日本での発生以前に韓国での発生がみられる可能性が高いから、いち早く韓国から情報を入手して対策を練り、また韓国で発生した場合には日本から学術研究支援体制を提供することにしました。先ほどの香港での発生は、その後華南およびインドシナ半島を越えてインドネシアに及び、東では韓国、日本にまで、南ではベトナムに拡大し、特にベトナムではヒトへの感染により40名以上が死亡しています。幸いなことに韓国、日本ではヒトでの発病事例は認められませんでした。

新型鳥インフルエンザウイルスの性状

図5に鳥インフルエンザの世界分布図を示します。本年2月に第2回日中鳥インフルエンザ・シンポジウムが開催されました。そこで中国から2つの興味深い話題が提供されました。1つは中国の青海湖(チンハイ湖)で昨年5月に

これまで知られていた強毒型鳥インフルエンザウイルス以上に病原性の強いH5N1型鳥インフルエンザウイルスが出現し、数千羽以上の渡り鳥(カモメ、ガンなど)が死亡したという事例が起きました。これらの渡り鳥は9月以降に再び世界各地に飛来していくため、ウイルスの拡散が危惧されましたが、懸念どおりに9月にはトルコ、ギリシャ、そして今年の1月には北は北欧、南はアフリカまで拡散しました。トルコでは4名、エジプトでも死亡者がいます。この青海湖に発生した鳥インフルエンザウイルスは従来のウイルスに比べて哺乳類にもより高い病原性を持ち、マウスの感染実験でもことごとく死に至らせました。

日本では1925年(大正14年)に千葉県で高病原性鳥インフルエンザが発生して以来、2004年まで鳥インフルエンザの発生はなく、関心はまったく持たれていませんでしたが、表2に示すように、世界各地で鳥インフルエンザは発生し続けていました。私どもは1979年から現在まで渡り鳥の調査を行っています。鳥取県および島根県において定点を定め、コハクチョウ、各種カモ類などが飛来する晩秋から北帰行する早春まで、ウイルス分離のための採材を行っています。表3にはウイルス分離を始めた初期に

表2 これまで発生した主な高病原性鳥インフルエンザ

発生年	国名	ウイルス名
1902年	イタリア	A/chicken/Brescia/02 (H7N1)
1922年	インドネシア	A/FPV/Dutch/22 (H7N7)
1925年	日本	A/chicken/Japan/25 (H7N7)
1934年	ドイツ	A/FPV/Rostock/34 (H7N1)
1959年	イギリス	A/chicken/Scotland/59 (H5N1)
1962年	南アフリカ	A/tern/South Africa/61 (H5N3)
1963年	イギリス	A/turkey/England/63 (H7N3)
1966年	カナダ	A/turkey/Ontario/7732/66 (H5N9)
1975年	オーストラリア	A/chicken/Australia/75 (H7N7)
1983年	アメリカ	A/chicken/Pennsylvania/83 (H5N2)
1983年	アイルランド	A/turkey/Ireland/83 (H5N8)
1991年	イギリス	A/turkey/England/91 (H5N1)
1995年	メキシコ	A/chicken/Queretaro/95 (H5N2)
1997年	香港	A/chicken/Hong Kong/220/97 (H5N1)
1999年	イタリア	A/chicken/Italy/99 (H7N1)

表3 山陰地方の渡り鳥から分離された鳥インフルエンザウイルス

月	渡り鳥の種類	1979~1980	1980~1981	1981~1982	1982~1983	1983~1984	1984~1985	1985~1986
11	コハクチョウ オナガガモ ウミネコ		H11N6 (1)	H7N3 (1)		H5N3 (6) H10N4 (4) H4N6 (18) H13N6 (2)	H13N6 (2)	H4N6 (1)
12	コハクチョウ オナガガモ ウミネコ		H13N1 (1)	H3N8 (1) H7N3 (10) H10N6 (2)	H2N2 (2) H4N6 (1) H7N7 (1)		H3N6 (1) H9N2 (1)	H1N1 (1) H4N6 (3)
1	コハクチョウ オナガガモ ウミネコ	H7N71 (1) H6N3 (16) H6N3 (1) H7N7 (11)			H7N7 (1)	H11N3 (1) H2N2 (2)	H11N3 (1)	
2	コハクチョウ オナガガモ ウミネコ	H7N7 (2)		H3N8 (1) H13N6 (1)		H10N4 (6) H13N6 (2)		H1N? (1)

分離されたウイルスを示します。青はヒトの香港型のH3と極めて類似し、赤のH7と緑色のH5はニワトリを死亡させる強毒型のHの亜型を持ったウイルスです。ただ、当時はニワトリに対する病原性はあまり知られておらず、私どもはSPF(specific pathogen free；病原体フリー)のヒナに摂取してその病原性を調べましたが、ことごとく弱毒型で、H5、H7であっても弱毒型でした。これらのウイルスは日本と地球の裏側の地域でも認められており、渡り鳥によって伝播されたものと思われます。渡り鳥はかつて、あるいは今日でもヒトにインフルエンザを引き起こすウイルスの祖先を保有しているものと思われます。現在でもいろいろなタイプのウイルスが分離され、2002年にはH5というウイルスが分離されていますが、ただ2004年に山口県

で発生した鳥インフルエンザウイルスとは遺伝子が異なっていました。

鳥インフルエンザウイルスの病原性と感染性

鳥インフルエンザウイルスの病原性、感染性が哺乳類あるいはヒトに対する病原性あるいは感染性と直結するかどうかという点に関しては、現在のところ不明です。ニワトリを死亡させる強毒のウイルスでも、その祖先はニワトリを死滅させない弱毒のウイルスであり、少なくとも養鶏場などで野鳥と接触さえしなければ、ウイルスは強毒に変異することはなく、鳥インフルエンザの発生は避けられると思います。私どもは1983年に鳥根県でハクチョウの糞からH5N3という弱毒のウイルスを分離しました。

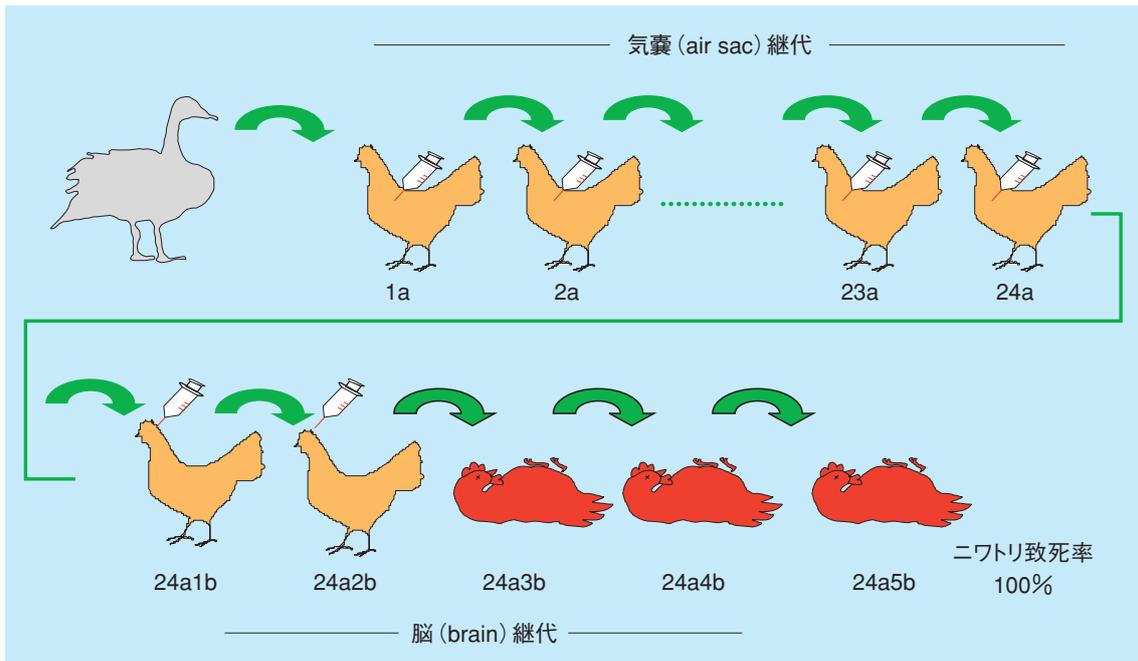


図6 水禽由来H5N3鳥インフルエンザウイルスのニワトリ継代による病原性の獲得

このウイルスの病原性獲得実験を行いました。同じ頃、アメリカのペンシルバニア州でもH5N2型ウイルスによる鳥インフルエンザの発生がありました。養鶏場でニワトリ間の感染による継代が繰り返された結果、強毒性が獲得されるとの説が提唱されました。そこで、私どもはそれを実験室内で調べました。その結果、図6に示すように、弱毒ウイルスからニワトリを100%死に至らしめる強毒の高病原性ウイルスに変えることに成功しました。すなわち、渡り鳥によって日本にもたらされる鳥インフルエンザウイルスは、弱毒型であるため無視しても良いとは必ずしもいいきれないことが実験により証明されました。

表4には図6に示したH5N3鳥インフルエンザウイルスのニワトリに対する病原性獲得実験

におけるウイルスの感染を行ったニワトリの組織病変を示します。私どもはニワトリに対する病原性は獲得できましたが、哺乳類に対する病原性にも変化を生じた可能性に興味を持ち、マウスへの接種実験を試みました。4e株はニワトリに対してほとんど病原性を持たない元のウイルスで、そのウイルスを点鼻して感染させたところ、3～7日でほとんどの臓器で感染が成立し、一部は肺炎を起こしていました。一方、24a5b株はニワトリに対して病原性を獲得したウイルスですが、同じくマウスに感染させたところ、ウイルスはマウスの脳と肺のみで増殖しました(表5)。つまり、病原性の強くなったウイルスは点鼻接種によりまず肺に入り、そこからおそらく神経を伝わって、脊髄を通過して脳に達したものと考えられます。ここから推測され

表4 強毒型鳥インフルエンザウイルスによるニワトリの組織変化

所見	接種群			
	4e株 (n=12)	18a株 (n=12)	24a株 (n=12)	24a5b株 (n=38)
脳水腫・壊死	—	—	±	++
全身血管内皮腫大	±	±	+	+
心筋壊死	—	—	±	NE
肺うっ血水腫	±	+	++	+++
肺炎・気嚢炎	±	++	++	++
肝臓壊死・出血	—	++	++	+
壊死性腎炎	±	+	+	±
壊死性膵炎	±	++	++	++
リンパ装置の壊死	—	±	+	+++

—：病変認めず，±：ごく一部，+：軽度，++：中等度，+++：高度，NE：検索せず，n：例数

表5 感染マウス各臓器からの鳥インフルエンザウイルスの回収

【4eウイルス】								
臓器/日	1	3	7	10	14			
脳	—	0.5*	—	—	—			
肺	—	5.5	4.5	—	—			
肝	—	1.2	0.5	—	—			
膵	—	1.2	—	—	—			
腎	—	1.8	0.5	—	—			
大腸	—	—	0.5	—	—			
【24a5bウイルス】								
臓器/日	1	2	3	4	5	7	10	14
脳	—	—	—	1.5	0.5	2.2	—	—
肺	—	—	2.5	1.8	1.5	1.2	—	—
肝	—	—	—	—	—	—	—	—
膵	—	—	—	—	—	0.5	—	—
腎	—	—	—	—	—	0.8	—	—
大腸	—	—	—	—	—	—	—	—

*logEID₅₀/0.02g, —: 検出されず.

表6 8,860羽のニワトリ血清からの鳥インフルエンザウイルス抗体の検出

地域	検体数	陽性検体数
北海道	134	0
東北	576	0
関東	886	0
北陸	476	1
中部	1,625	3
近畿	769	0
中国	2,030	2
四国	697	0
九州	1,657	0

るのは、ヒトに感染した場合、インフルエンザワクチンを接種して血中抗体が上昇しても、このウイルスの場合、効果が期待できないということです。すなわち、ワクチンは血清中にできた抗体で抗ウイルス効果を示しますが、この病原性を獲得した鳥インフルエンザウイルスは血液中には入らず、肺→脊髄→脳という神経を経由する経路をとるため、肺炎、脳・脊髄炎、脳症を引き起こすということです。ただ、病原性を獲得したウイルスの体内での増殖性は、ウイルスの株によって異なることがわかっています。

古いデータですが、表6は全国から8,860羽のニワトリの血清を集め、鳥インフルエンザウイルス抗体を調べたものです。その結果、わずか6例に陽性が認められました。この6例中にはヒトのソ連型インフルエンザウイルスに対する抗体を保有する例が多くみられました。

新型インフルエンザウイルスの発生予測

新型インフルエンザウイルスの発生は、ニワ

トリなど鳥類が保有している鳥インフルエンザウイルスが種々の動物を経由して、最終的にヒトに感染する間に少しずつ変異を得て、ヒト→ヒト間で大流行を起こすようなウイルスに変容した結果起こると推測されます。さらに考えなくてはならないことは、中国では飼育されているブタの20～30%がH5N1型ウイルスに感染していると考えられており、そのウイルスに感染したブタは死亡しないものの、ニワトリに接種した場合、ニワトリは100%死亡するということが一部の中国の研究者により報告されています。

先に鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染経路を図3に示しましたが、問題は、H5N1型ウイルスに感染しているブタがヒトのインフルエンザと同時感染を起こした場合、ブタは鳥インフルエンザウイルスとヒトインフルエンザウイルスの両者のレセプターを持っているため、遺伝子再集合体ができる可能性があることです。現在、ニワトリからブタに感染するルート(図3)が新型インフルエンザの出現につながることを考えておかなければなりません。

近い将来、新型インフルエンザウイルスが出現する可能性は極めて高いといえますが、どのような亜型を持つかは、新型インフルエンザウイルスが出現するまで予測が付きません。その意味で、現段階から世界的規模での綿密なサーベイランスを行い、新型インフルエンザが発生した際の対策を構築しておく必要があると思います。