

ハイライト

トリインフルエンザ現状要録 (Fact Sheet)
トリインフルエンザウイルスのレセプター特異性

トリインフルエンザ現状要録

経過の概要

高病原性H5N1トリインフルエンザに対する関心は世界中で非常に高く、我が国でも各種のマスメディアに度々登場している。WHOならびにOIEも当然非常に強い関心を持ち、その情報を逐次公開して注意を喚起している。H5N1の問題はトリにおける惨状もさることながら、H1N1 (1918) pandemicに次ぐH5N1 (20xx) 世界大流行への移行の可能性があるからである。そのためWHOはH5N1トリインフルエンザに関するGuidelineおよびFact Sheetを数回提示し、対応準備を促している。Fact Sheetも最近では今年2月に、そして再び4月に提示されたので今回この4月版を話題として取り上げた。両版の内容は経時的な記述を除くと殆ど同一である。このFact Sheet現状要録はH5N1株を主体としたトリインフルエンザに関する詳細な情報、さらに渡り野鳥の重要な関与も加えられ、この疾患を語る上での格好な参考資料と考えられる。

H5N1トリインフルエンザが今後如何に推移するかは、上記のように世界中が監視中である。トリへの拡散もさること乍ら、ヒト型への変異も大いに気になる。本要覧では4月までのヒト感染は発生国9、症例数200足らずとあるが、5月の時点では、月初めに発生 Djibouti (症例1、死亡0) を加えると、発生国10、症例数218、死亡123となっている。H5N1は既に中東を経てヨーロッパの大部分の国々のトリ社会を席卷しアフリカに侵入してしまった。ヨーロッパでは幸いにヒト症例の報告がないがエジプトでは4月に犠牲者を出している。

このトリおよびヒトにおける拡散状況を示す図を、WHOの資料から転載する。さらにヒト症例数・死亡数の2004年始めからの推移を、同じくWHO資料を使って編集委で作図したものを参考として掲示する。

トリインフルエンザ現状要録 (2006年4月、WHO)

Avian Influenza Fact Sheet (April 2006)

[Weekly Epidemiological Record No.14 ,Vol. 81, 7 April 2006]

トリにおける病型

トリインフルエンザはインフルエンザウイルスのA型株に起因するトリの感染症である。これは今世界規模で発生している。全ての鳥はトリインフルエンザウイルスの感染に感受性ありと考えられるが、野鳥の中には病徴の発現なしにこれらのウイルスを保有している種が多い。

家鶏を含め他の鳥類は、トリインフルエンザウイルスに感染すると発症する。ウイルスは家鶏に2つの明らかに異なった疾患をおこす；その1は広く起こすが軽い、その2は稀に起こすが重症。軽症型では羽の逆立ち、産卵の低下、呼吸器の軽い症状で示される位。流行は軽く起こり、常時ウイルス検査を行っていないところでは見逃す程度である。

これに比べ第2の、稀に発生するが高病原性の型は見逃すことはない。1878年イタリアで初めて確認されて以来、高病原性鳥インフルエンザが示す特徴は、突然発生する重症疾患、急速な伝搬性、48時間以内に100%に達する死亡率、である。この病型では、ウイルスは呼吸気道を冒すのみでなく、多くの臓器や組織で増殖する。結果として生じる多量の内出血から、“鳥エボラ”なる俗称を持っている。

16のHA (haemagglutinin血球凝集素)と9のNA

(neuraminidaseニューラミン酸分解酵素)の組み合わせで出来るインフルエンザウイルスの亜型は全て、野生水鳥に感染することが判っていて、これが鳥類の間で永続的にウイルスを循環させる補給元となっている。野鳥における常時検査はしばしば何らかのインフルエンザウイルスを見付けるが、これらのウイルスの大多数は無害である。

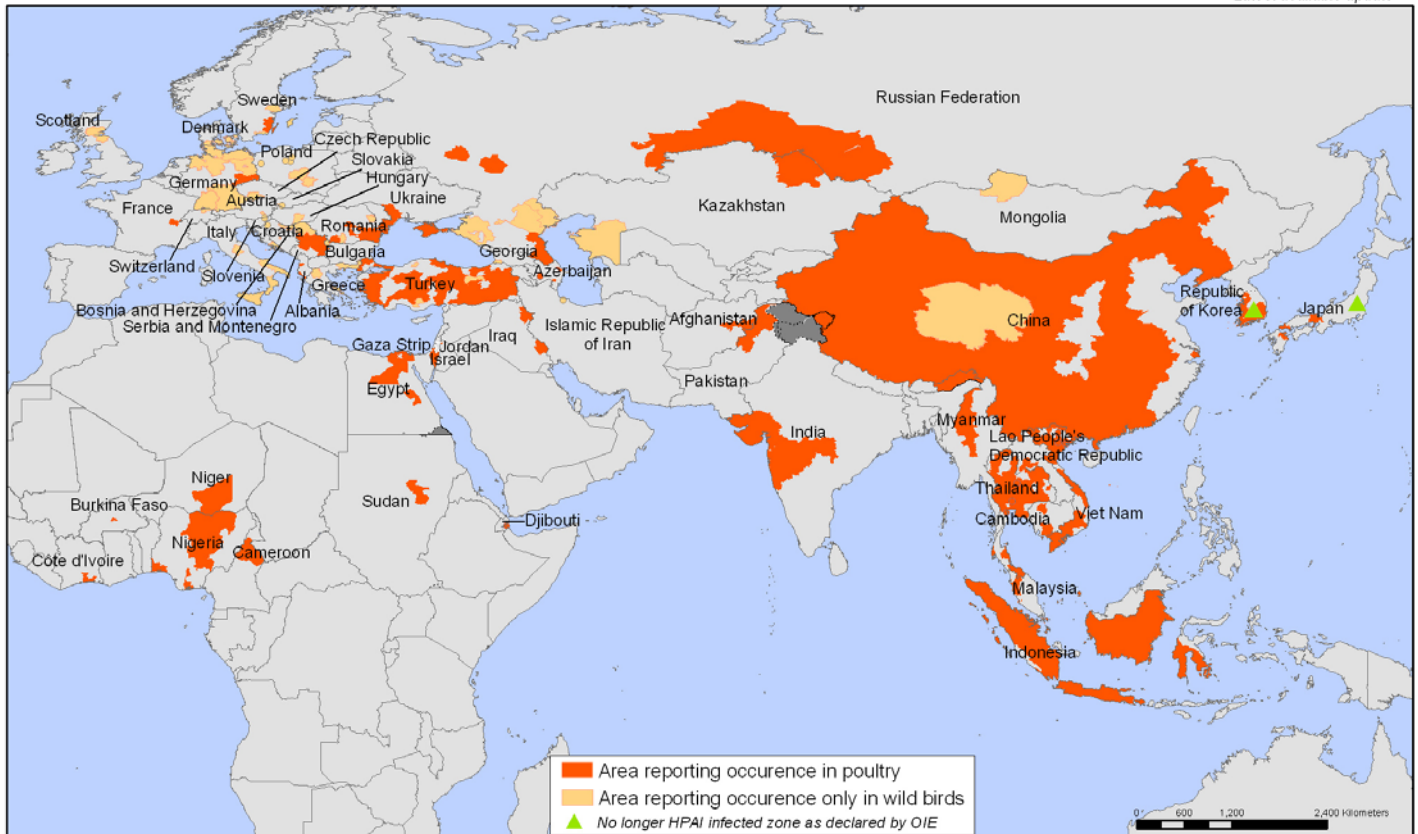
今日迄、高病原性トリインフルエンザの流行は、H5とH7亜型ウイルスで起こされている。高病原性ウイルスは遺伝子配列上に証拠となる“トレードマーク”または“署名”を持っている。すなわち、HAの断裂位置に塩基性アミノ酸の特異な配列を持つのであって、これで他のトリインフルエンザウイルスと判別され、しかもこのウイルスの例外的な病原性に関連するものである。

H5とH7亜型ウイルスの全てが高病原性であるとは限らないが、多くの株はその潜在力を持っている。最近の研究の示すところでは、低病原性のH5とH7亜型ウイルスでも鳥の間を巡っている短期間内に、高病原性ウイルスに変異し得るのである。数々の状況証拠が長い間示唆した点は；野生の水鳥は低

(3 ページに続く)

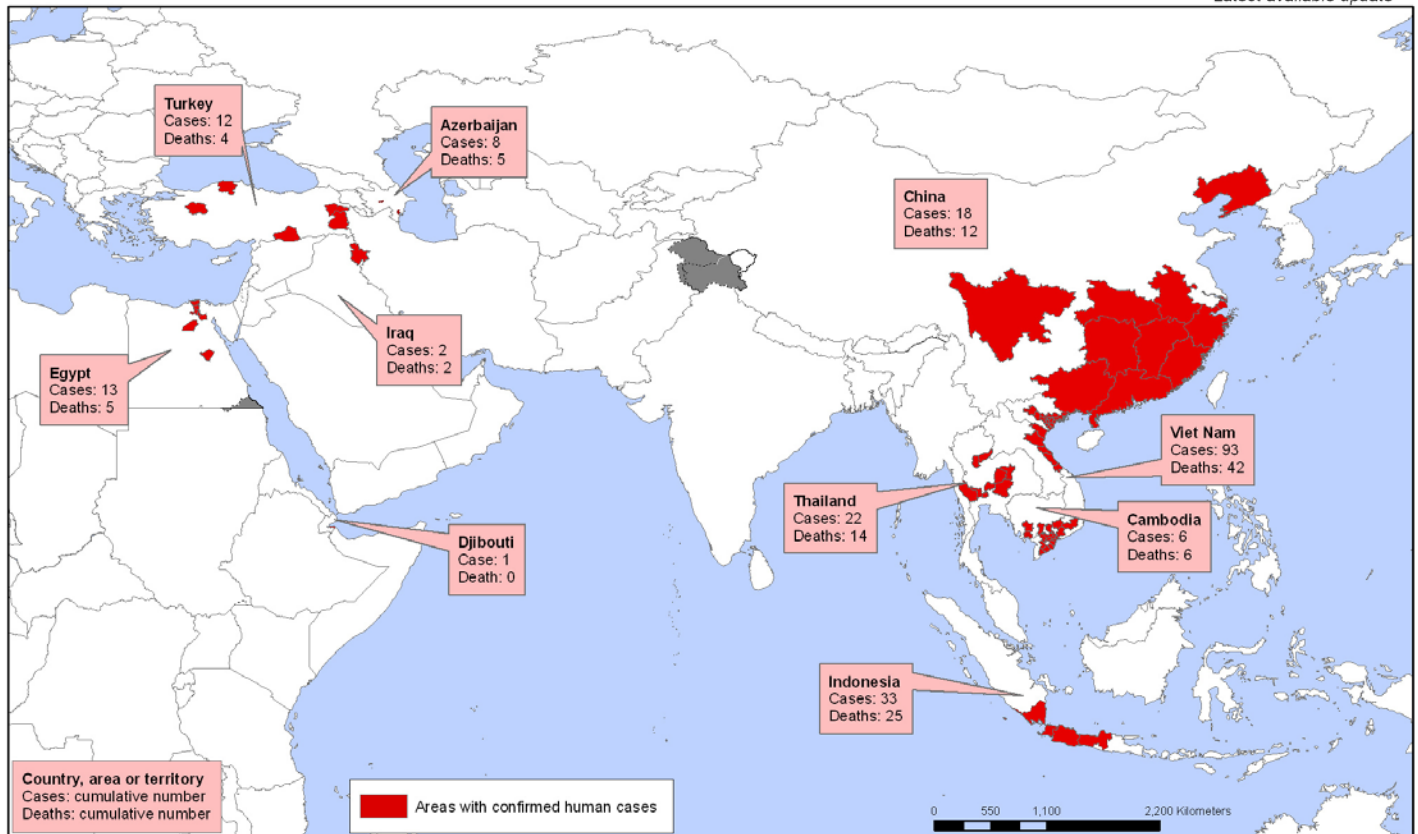
Areas reporting confirmed occurrence of H5N1 avian influenza in poultry and wild birds since 2003

Status as of 17 May 2006
Latest available update



Affected areas with confirmed human cases of H5N1 avian influenza since 2003

Status as of 16 May 2006
Latest available update



(1 ページから続く)

病原性のトリインフルエンザウイルスを養鶏群に感染させるが、高病原性ウイルスを保持したり直接散布したりはしない。この役目はしかし、極く最近変わったようである：少なくとも数種の渡り水鳥は高病原性のH5N1ウイルスを保持し、彼等の飛行ルートに沿った新しい場所に運ぶ、と考えられるようになった。

家鶏にとって強感染性であることは別にしても、トリインフルエンザウイルスは養鶏場から養鶏場へと、動く物に伴って確実に伝搬している。すなわち、生きた鶏、人間（特に靴や衣類が汚染されているとき）、汚染した車両、器具、食材やケージ、の移動など。高病原性ウイルスは環境中で、特に低温で、長期間生き永らえる。例えば鶏糞中の高病原性H5N1ウイルスは、4℃の低温で少なくとも35日間生存する。更に高い温度（37℃）でも、H5N1ウイルスは鶏糞中で6日間の生存が認められている。

高病原性の感染症において最も重要な管理対策は、感染、または感染源に曝露したトリ全ての緊急屠殺、屍体の適切な廃棄、養鶏場の検疫と十分な消毒、厳重な衛生管理の導入、すなわち“生物安全法”である。生きた家鶏の国内および国際間移動の制限は、もう1つの重要管理対策である。推薦される管理対策の実際業務は、多数の鶏を常時厳重な衛生状態にある屋内で飼育する、大商業養鶏場なら最も妥当に適用される。この管理法も、田舎または街の周辺に散らばっていて、鶏の殆どを裏庭で少数群れ飼いをしている鶏生産農家にとっての対応は、ぐっと困難になる。

屠殺-流行封じ込めの第1防衛線-が失敗したり、または実際的でないと判った場合、緊急補完対策として、危険度の高い地域の鶏に対するワクチン接種が採用出来る。ただし品質保証のワクチンが使用され、国際獣疫事務局（World Organisation for Animal Health, OIE）の提言に従った場合である。低品質ワクチンまたは流行ウイルス株に弱適合ワクチンの使用は、ウイルスの変異を助長し兼ねない。低品質動物ワクチンはまた、感染トリが無病のように見える間にウイルス排出を許すことで、人間の健康に危険を与え兼ねない。

管理に困難があることは別にしても、裏庭の養鶏群における流行はヒトへの曝露と感染の危険性を高める。これらの鳥は自由に歩き回り餌をついばみ、野鳥と交わりまた水飲みを共有したりする。これらの状況はヒトにウイルスへの曝露機会を無数に与える。鶏が家の中に入ったり、悪天候で鶏を家の中にいれたり、また子供達の遊び場や昼寝の場所を共用したり、は尚更である。貧困は状況を悪化させる；普段の食料や収入に不足が生じると、家では飼育鶏群の中に見付かった、病気や死んだ鶏を食べることが多い。屠殺、羽むしり、鶏肉料理作りの解体処理や取り揃えなど、これらの行為はウイルス曝露の高い危険性を伴うが、しかしこれらの変更は難しい。さらに、裏庭の鶏群での死亡が、特に悪天候の際には頻繁であっても、所有者は鶏群の死亡や病徴を、官庁に届ける理由になっているトリインフルエンザの現れであるとは考え及ばない。この傾向が、田舎の地方で流行が何ヶ月も認識されずにくすぶっていたことのよい説明になる。農家へのトリ処理に対する代償をしばしば欠かしたことが、流行の即時

報告を妨げるように働き、また屠殺処理中のトリを隠すよう所有者に仕向けるようである。

渡り鳥の役割

2005年において、トリの間でのウイルスの国際的な広がり原因に、追加として重要な理由の存在が初めて判ったが、しかし理解度は乏しいままである。科学者達は次の点の確信を強めている；少なくともある種の渡り水鳥はH5N1ウイルスを強病原性の状態で運んでいるし、時には遠距離の彼方、彼等の飛行ルートに沿った地方の鳥の群れにウイルスを運んでいる。渡り鳥の新しい役割が科学的に確認されると、H5N1ウイルスと自然界の鳥による保有という、長期間考えられていた安定関係に変化が生じるであろう。

この変化した役割を支持する事実が、2005年の半ばに出始め以後増加している。高病原性H5N1ウイルスに感染した6000羽を超す渡り鳥の大量死が、中国中部の自然湖Qinghai Lake（青海湖）で2005年4月末に始まったが、これは異常であり恐らく前例が無いであろう。この事件の前では、高病原性トリインフルエンザウイルスによる野鳥の死亡は稀であり、起こったのは通常、飼鳥間の流行中にそれらの飛行距離内で見付けられた個々の死亡例であった。別々のトリ流行におけるウイルスを比較する科学調査の結果、最近感染した国々で検出したウイルスは全て渡りのルートに沿っていて、Qinghai Lakeにおける死亡渡り鳥からの検出ウイルスと殆ど同一であった。トルコにおける最初のヒト2死亡症例からのウイルスは、同様にQinghai Lakeウイルスと同一であった。

トリ流行が発生した国々

2003年半ばに東南アジアで発生した、高病原性H5N1トリインフルエンザ流行は記録上最大規模で最悪であった。最初、アジアの次の9カ国で流行報告があった。報告順で：韓国、ベトナム、日本、タイ、カンボジア、ラオス、インドネシア、中国およびマレーシア。この内日本と韓国では流行が制御され感染無しとされている。アジアの他の国では、初め流行した国の幾つかでウイルスは土着してしまった。

2005年7月から同年12月までに、ウイルスはトリの間で、アジアにおける最初の拠点から地図上に存在範囲を広めた。野鳥および飼育鳥の両方で流行の初発を報じた国は：ロシア、カザフスタン、トルコ、ルーマニアおよびウクライナ。モンゴルとクロアチアでは野鳥のみにウイルス検出。2006年2月初め、トリにおけるウイルスの地理的分布は再び、今度は劇的に広がった。2006年4月初め迄に、アフリカ、アジア、ヨーロッパおよび中東の32カ国が、野鳥か飼育鳥または両方での初感染を報じた。この展開は、高病原性トリインフルエンザウイルスが1978年最初に記載されて以来の、最も早い速度で最も広い地理範囲という記録となった。ウイルスは今や、世界中で最も人口密で貧困、保健環境や疾患調査が劣っている地域でトリを冒しつつある。この状況では、ヒト症例は早期はおろか全く認定され無くなりそうであり、引いては大流行に対する対策の強化、あるいは大流行ウイルスの封じ込め作業の着手、な

(4 ページに続く)

(3 ページから続く)

どの必要を告げる早期警戒体系を弱めることになる。

渡り鳥の別の役割として考えられるのは、最近の新開地におけるウイルスの劇的な展開への、部分的関与である。野生水鳥の飛行経路沿いには今後もウイルス拡大が予想される。更に、鳥の移動は繰り返し毎年のことである。渡りの飛行経路に沿った国々は、飼育鳥群へのウイルスの感染・再感染の危険性に常に直面している。

2006年の初期における飼育鳥や野鳥への感染に伴って、数カ国で少数乍ら死んだ家ネコからH5N1の感染が検出された。さらに野鳥を捕食する2種の哺乳類、テンおよび野生ミンク、が追加されている。現在これらの哺乳動物における感染は、疾患の疫学上重要な役割を演じるとか、またヒトへの感染の危険性増加をもたらすとは考えられない。しかし家ネコと人々との親密さから、ネコが更に多く感染するような状態に際しては警戒が必須である。

ヒトにおける疾患

歴史と疫学 インフルエンザウイルスは通常厳格に種特異的である。すなわちウイルスはそれぞれの種に感染し（ヒト、ある種のトリ、ブタ、ウマ、アシカ）、その種内に“正確に”留まり、たまたま稀にこぼれて他の種に感染をおこす。1959年以来トリインフルエンザウイルスによるヒト感染事例の記載は只の10例である。トリインフルエンザAウイルスには100株以上があるが、4株のみがヒト感染症を起したとされている：H5N1、H7N3、H7N7、H9N2。一般的にこれらのウイルスによるヒト感染は、結果として軽い症状で重症例は極めて稀であるが、唯一の重大な例外が高病原性H5N1ウイルスである。

トリの間に出廻っている全てのインフルエンザウイルスの中で、現在ヒト健康上H5N1ウイルスに重大な関心を持つには2つの理由がある。第1は、H5N1ウイルスは、非常な劇症を伴うヒト症例を最大数惹起し、死亡例も最大数である。それは近年少なくとも3回、種の壁を超えてヒト感染を起こしている：1997年香港で（18症例6死亡）、2003年香港で（2症例1死亡）、そして2003年12月に始まり（実際は2004年1月に確認）現在続いている大流行で。

ヒト健康上に於ける第2の問題は更に深刻であって、H5N1ウイルスは「若し十分な機会が与えられれば」次のインフルエンザ世界大流行開始の必要要件を整える、という危険性である。ウイルスは大流行を開始するのに、1つを除く他は前提要件を満たしている：その1つとはヒトの間で効率よく広がり滞留し得る能力である。H5N1は現在最も厳戒すべきウイルスであるが、ヒトに感染可能とされる他のトリインフルエンザウイルス株による大流行惹起も除外出来ない。

ウイルスはヒトにおける伝搬力を2つの主な方法で高めることが出来る。まずは“再配列”現象で、ヒトとトリの両ウイルスがヒトやブタに同時感染している間に、遺伝子分節を交換することである。再配列の結果、完全伝搬性の流行ウイルスの誕生にでもなれば、爆発的速度による症例大洪水という報道になり兼ねない。

次の機序は、やや緩やかな過程をもつ“適応変異”であって、ヒトへの感染の繰り返し中にウイル

スのヒト細胞への結合能力が高まることである。適応変異は、最初はヒト-ヒト感染を思わせるヒト症例の小集団で表現されるが、これは充分早期に検出されれば、世界中に防御活動を取る時間を与えるであろう。

1997年香港で発生した記述上最初のH5N1によるヒトの感染流行の間、18人のヒトが高病原性トリインフルエンザ流行に巻き込まれたが、それは、養鶏場や鳥市場におけると全く同一のウイルスであった。ヒト症例での広い検討により、感染源は病鶏との直接接触と決定された。患者の家族および外部接触、さらに患者の看護に当たった医療従事者や鳥屠殺処理人についての検討で、ウイルスのヒト-ヒト伝搬は有ったとしても極めて限定的であったことが判った。香港内の全ての鶏の迅速な廃棄、概算百五十万羽と云われる数を「3日以内」、の後ヒト感染は終止した。ある専門家はこのような劇的な対処が大流行を防ぎ得た、と信じている。

今日迄の全ての証左が示しているように、死鶏または病鶏との密接接触がH5N1ウイルスによるヒト感染の主要因である。特に危険な行為と決められるのは、感染鶏を食用とする際の；と殺、羽むしり、解体処理と料理作り。少数例であるが子供達が遊ぶ際の鶏糞との接触、そんな場所はまた野外鳥がしばしば来ていて感染源になっていると考えられる。水たまりでの水泳も、そこには感染死鳥の屍体が捨てられていたり、感染アヒルその他の鳥の糞による汚染可能性もあり、別の曝露源となり得る。ある場合には少数の症例の発生があっても、検査で該当する曝露源が決められず、ウイルス汚染と結びつく何らかの未だ不明の環境因子も示唆されている。ありそうな理由として説明されたものには、ハトなどの家に近い鳥の役目や、肥料に使用される未処理の鳥糞などがある。

現在、H5N1トリインフルエンザは主に鳥の疾患として位置している。種の壁は厳然として高く、ウイルスも容易く通過してトリからヒトへ感染することはない。2003年半ば以来、広範囲の地理地域における数千万羽の鳥感染発生にも拘らず、ヒト症例は200未満が検査確認されたに過ぎない。理由はよく判らないが、その症例の多くは田舎や都会周辺の、少数の鶏を飼育している家で発生している。同様に不明な理由で、問題とされる高度危険グループからは少数例が出ているだけである；例えば鳥関係商業労務者、生鳥市場の従業員、屠殺者、獣医師や防護不十分な患者看護人。直前迄健康であった子供や若者に、不思議な程多数の症例が集まるのも説明出来ない。曝露の際の環境や行動、さらにヒト感染を助長しそうな遺伝または免疫の可能性、など更なる説明のための検討が急ぎ必要である。

疑似症例の査定 中国、インドネシア、トルコで最近確認された全ヒト症例についての検討によって、最も可能性の高い曝露は感染トリへの直接接触であることが確認された。疑似症例の査定の場合、次のような例には臨床的疑いを強く持つべきである；すなわち、インフルエンザ様症状を示す人々であって、特に高熱と下部気道症状を呈し、しかも高病原性H5N1トリインフルエンザ流行が確かに発生している地方で、鳥との近密接触の既往を持つ人々で

(5 ページに続く)

(4 ページから続く)

ある。感染トリの糞に汚染した環境への曝露は、少ないとはいえ第2のヒト感染源である。今日迄、全てのヒト症例が死亡ないし明らかに病気の養鶏への曝露によるとは限らない。2005年発表の研究は、飼育アヒルは病徴を示すことなく、高病原性ウイルスを大量排泄することを示している。流行を起こした国での食鳥の経緯も、食品が充分加熱されていたか、また食材調理に係わっていなければ危険因子にはならない。どのような場所とて、ウイルスの効率よいヒト-ヒト伝搬は生じていないので、養鶏に流行があったり、また散発ヒト症例が出ている国であっても、その場所は旅行者に感染危険性が、と単純に決め付けない。但し生鳥や“ぬれた”鳥市場や、養鶏場またその他病鳥との接触が起こりそうな場所を訪れない限りである。

臨床像 多くの患者に於いて、H5N1ウイルス疾患は異常に激しい臨床経過をとり、急速な重症化と高死亡率を伴う。多くの新興疾患と同様に、ヒトでのH5N1インフルエンザに対する理解度は低い。1997年の症例や現在の流行における臨床成績は、疾患の臨床経過の様相を提供し始めたが、学ぶべき多くが残されたままである。更に、このウイルスが予測し得ないように急速に変異することでもあれば、現在の臨床像は変わるであろう。

H5N1トリインフルエンザの潜伏期は、通常の季節インフルエンザの約2-3日よりやや長いようである。現在のH5N1感染での成績が示すところでは、潜伏期間は2から8日で、長いときは17日にもなり得る。しかしウイルスに対する複数回の曝露があり得るので、潜伏期間の正確な設定は困難である。WHOは最近、潜伏期間7日、の使用を野外検査や患者の接触調査用に薦めている。

初期症状は、38℃を越す高熱を伴い、通常インフルエンザ様症状である。下痢、嘔吐、腹痛、胸痛、鼻腔や歯齦からの出血なども、患者での早期症状として報告されている。血液を含まない水様下痢は、正常の季節インフルエンザよりH5N1トリインフルエンザで頻繁に発現する。しかし臨床症状は多彩であって、確診された患者全てが呼吸器症状を呈するとは限らない。南ベトナムからの2人の患者は臨床診断は急性脳炎であったが、両者とも呼吸器症状は示していなかった。タイの他の症例では、患者は高熱、下痢を呈していたが、呼吸器症状はなかった。これら3患者とも少し前に病鶏と直接接触歴を持っていた。

1つの共通所見が多くの患者でみられた。それは病日早期の下部気道における症状発現である。多くの患者は最初の治療を受けた時、下部気道の症状を持っていた。現今の観察では、呼吸困難は最初の病徴発現後5日あたりで現れている。呼吸障害、しゃがれ声、吸気時の破裂音が一般的にみられる。痰の出方はまちまちであるが、時に血性。極く最近トルコでは血色の気道粘液が観察されている。殆ど全ての患者は肺炎を発症した。香港流行の際の重症患者は全て初発ウイルス肺炎で抗生物質に応答しなかった。限定データであるが現流行の患者が示すところは；H5N1では初発ウイルス肺炎が起こり、通常微生物検査で細菌による重感染はみられていない。

トルコの臨床医も同様に、重症では肺炎が必発であり、他所と同様にこれらの患者は抗生物質の治療に応答しなかった、と報じた。

H5N1ウイルス感染患者は、臨床重症化が急速である。タイでは発症から急性呼吸逼迫症発現までおよそ6日であった(幅4-13日)。トルコの重症例において医師達は、発症後3-5日で呼吸不全を観察している。その他の共通像は多臓器失調である。共通して検査上の異常値として現れたのは；白血球減少(主にリンパ球減少)、中程度血小板減少、アミノ転移酵素増加、時にDIC播種性血管内凝固。

限定された成績から云えることは、ある抗ウイルス剤、著名なoseltamivir(商品名Tamifluで知られる)などは、発症後48時間内に投与されれば、ウイルス増殖期間を縮め救命期待率を上昇させる。しかしトルコでの流行以前の時期に見付かった患者は、殆ど既に発症後であったため、病歴の中では遅れて治療された。そのため、oseltamivir効果の臨床成績は限られたものであった。さらに、oseltamivirにせよ他の抗ウイルス剤の開発目的は、疾患としてはやや穏やかでウイルス複製も短期間である季節インフルエンザの治療予防用である。子供用も含めた、H5N1トリインフルエンザの治療における投与量や期間についての指針は、緊急査定を受ける必要があるが、WHOによる実施が予定されている。

Oseltamivirは治療効果を高めるため、診断が推定段階であっても患者には出来るだけ早く処方すべきである(理想では、発症48時間以内)。然し乍ら現状におけるH5N1感染に伴う、際立った高死亡率およびこの疾患での長期のウイルス増殖を考えると、長引いた病日にある患者にも投薬を考慮すべきである。

インフルエンザ治療用としてのoseltamivirの現行推薦投薬量は、製造社のweb site上の製品説明に示されている。成人および13才以上の小児では、75mgずつ1日2回、1日当たり150mgの5日間、である。1才未満の幼児にはoseltamivirは処方出来ない。

H5N1感染症例においてはウイルス複製期間が長引くので、医師は臨床効果を示さない患者でも7-10日まで治療期間の延長を考慮すべきである。H5N1ウイルスによる重症症例では、医師は規定一日量の増加か投与期間の延長を考慮する必要がある(1日量300mgを超える場合の副作用の増加を念頭に置いて)。すべての治療患者に於いて一連の臨床試料の採取を考慮すべきであるが、それはウイルスによる負荷の変化や、薬剤感受性および薬剤濃度などを後で調べるためである。これらの試料採取は適正な感染防止処置の基で為されるべきである。

重篤な状態のH5N1患者または重症の胃腸障害を伴うH5N1患者では、薬剤の吸収が損なわれる。これらの患者の治療においてはこの可能性を考慮すべきである。

現流行でヒト症例を持つ国々

今日迄に、9カ国から200例に近い検査確認ヒト症例が報告されている：アゼルバイジャン、カンボジア、中国、エジプト、インドネシア、イラク、タイ、トルコ、ベトナム。全てのヒト症例は家鶏また

(7 ページに続く)

図1. H5N1 トリインフルエンザ 感染ヒト症例数 (累積)

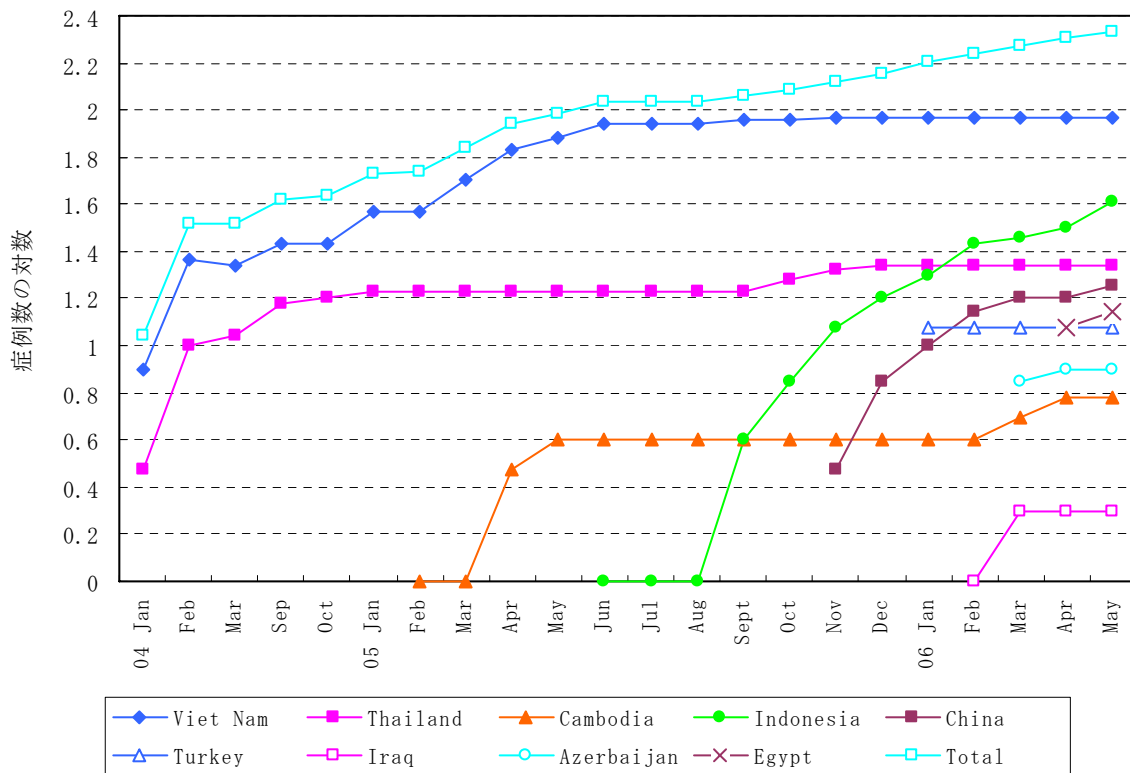


図2. H5N1 トリインフルエンザ感染 ヒト死亡数 (累積)

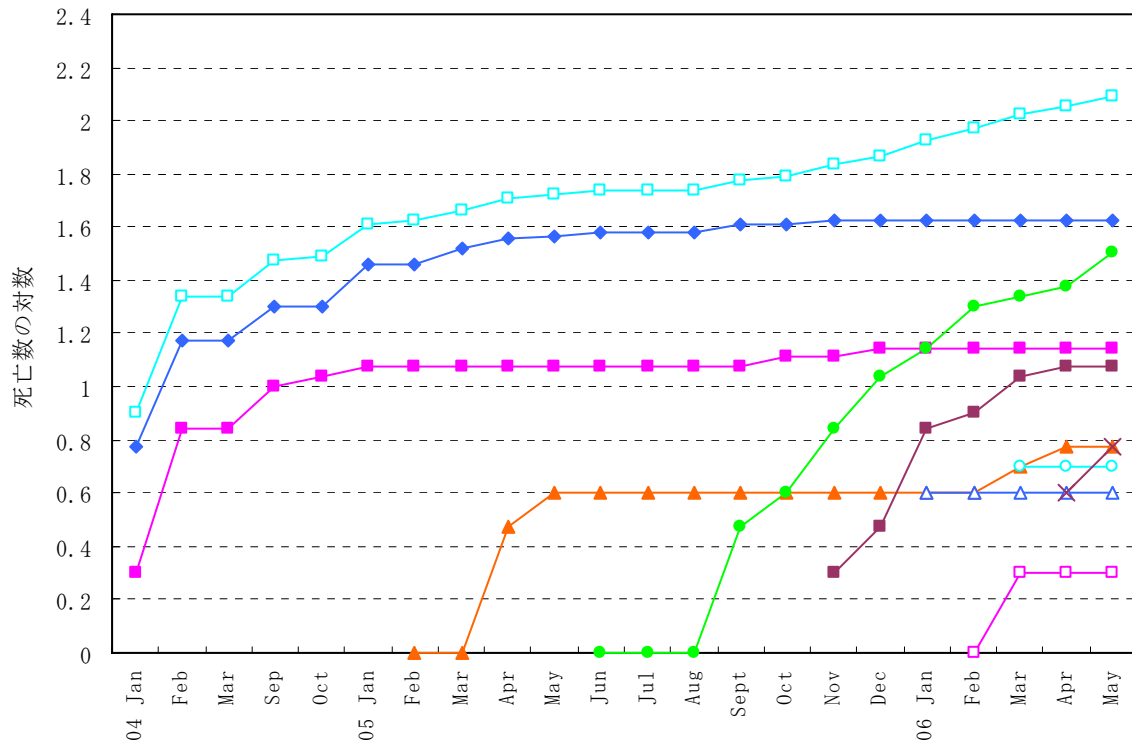


図1および図2 はWHOの資料にもとづく編集委作製の、累積症例数、同死亡数の経時推移図である。04年中間期のデータは得られていない。06年5月は19日時点。図1、2で共通の凡例の国名は、発生時期の順に並べた。データの数字幅が大きいため対数目盛りを使っている。本図が示すものは、発生国数9、症例総数217、死亡総数123であって、06年5月中旬 Djiboutiから報告された症例1死亡0のデータはこの図に含まれていない。

(5 ページから続く)

は野鳥における高病原性H5N1トリインフルエンザの流行に一致している。数例ではしかし、鳥の疾患の公式報告に先立ってヒト症例が発見されている。

概括すると、検査確認症例の半数以上は死亡し

ている。H5N1トリインフルエンザは、ヒトに於いては依然稀な疾患である。しかしこのウイルスが持つ、世界大流行を惹き起こすように変化する潜在力を考慮すると、この疾患は特に注意して監視し研究すべき重病である。

インフルエンザウイルスのレセプター特異性

経過の概要

トリインフルエンザに関連してその感染機序の研究の1つを話題としたい。

複数のインフルエンザウイルスのレセプター特異性に関する J. Stevens らの J. Mol. Biol. 上の論文が ProMED によって紹介された。昨年から本格的になった Influenza virus 株間の遺伝子比較解析研究が、さらに各方面に展開していて、その一方向を示す研究である。ウイルス各株の血球凝集素 HA の必要部分を組み替え法で作製、レセプターの末端糖鎖を合成チップとし、両者の結合度合いを蛍光抗体を介在させて輝度で測定、判定する方法を採用した研究である。“レセプター特異性”という言葉で概念的に表現していた現象が、凸と凹両結合面の化学構造の如何で明解に説明出来るようになった。

感染もまず結合から始まる。感染における易感受性と難・非感受性との違いを、今までは“種の壁”という文学的表現で糊塗していたのは過去のこととなりつつある。間違いなくインフルエンザウイルスの事例から他のウイルスに広がるであろう。

組織化学による協力も現れている。トリウイルスと結合する α 2-3 連結シアル多糖鎖はヒトの上気道粘膜にはないが（ヒトは α 2-6 連結型）、しかしヒト肺の深部肺胞には分布している、という報告である。このことが、トリに激烈な感染をおこすウイルスもヒトへの感染は稀である（感染トリと直接の接触を余儀なくされているヒト達にも極く稀）という理由、しかし乍ら一端感染成立の際は重症肺炎が必発（60%にもなる高い死亡率）、という現象を説明しようとしている。（ProMED v2006 #157, 3/23）。レセプター特異性に由来する具体例であろう。

一方東南アジアで発生した多くの症例の中に、「家族内集団発生、Familiar Cluster」が可成り多数見られている。そこには“母とその娘達”または“父とその子供達”の cluster が（約25例）見られているのに、“夫と妻”の cluster は皆無に近い（0~3例）。ここには血のつながり一遺伝形質が窺われるのである。（ProMED v2006 #088, 2/16）。このような報告に接すると“レセプター特異性”の研究のさらなる展開を求めたくなる。HA の本態に関連するであろうが、ここに登場した（SA α 2-3Gal）、（SA α 2-6Gal）、GalNac、Fucose などの糖鎖は、ヒトの血液型物質の末端糖鎖と同類である。この考察は組織適合抗原にも延長しそうである。トリウイルスのヒト感染機序には不説明部分がまだある。さきの“種の壁”を通り越した研究の次の展開方向に“個の壁”があって欲しいものである。

インフルエンザウイルスのレセプター特異性

Influenza Virus Receptor Specificities

[ProMED Digest, December 22 2005, v2005, n573]

Source: J. Mol. Biol. (2006) 355, 1143-1155

以下は Journal of Molecular Biology、2005 年 12 月 On Line 版上の論文 “Glycan Microarray Analysis of the Hemagglutinins from Modern and Pandemic Influenza Viruses Reveals Different Receptor Specificities” の抄録である。この論文は、多糖体の微細配位体を用いる新しい実験法に関する論述であるが、その目的は、トリおよびヒトインフルエンザウイルス各株の、レセプター結合特異性の違いを明確にすることであり、それによるとさらに、インフルエンザウイルスの宿主範囲や病原性の潜在力の予測に用い得るものである。

（編集集註：著者：J. Stevens, O. Blix, L. Glaser, J. K. Taubenberger, P. Palese,

J. C. Paulson & I. A. Wilson. 著者夫々の所属の紹介があるが省略する。本誌 v6n4 に登場した J. K. Taubenberger 以外は全て Scripps Research Institute 関連の研究陣）

要 約

A 型インフルエンザウイルスの宿主特異性は、ウイルスの表在糖蛋白である血球凝集素（HA）に担われていて、その HA は、シアル酸を末端に持つ多糖鎖を含む宿主レセプターに結合する。トリウイルスは選択的に腸管上皮細胞にあるレセプターの α 2-3 連結のシアル酸に結合するが、ヒトウイルスは肺・上気道の上皮細胞にある α 2-6 連結のシアル酸に特異

(8 ページに続く)

(7 ページから続く)

的である。複数のヒトとトリのH1およびH3亜型ウイルス、さらに世界大流行株1918H1N1ウイルスのレセプター選択性を精査するため、それらの血球凝集素HAを最近報告の多糖鎖配位体を使って解析した。その配位体は200の炭水化物と糖蛋白質を含むが、これの使用は、 α 2-3ないし α 2-6連結シアル酸レセプター選択性の明瞭な違いを示したのみでなく、HAの細かい特異性の違いをも検知出来た。例えば末端に位置する3単糖の2の位の(Gal)および3の位の(GlcNAc, GalNAc)におけるフコース化、硫化、シアル化の違いをもHAは選択することである。1918年由来の2変異株のHAをみると、South Carolina (SC)株のHA(アミノ酸190がAsp、225がAsp)は α 2-6レセプターにのみ結合、片やNew York (NY)変異株は1アミノ酸が違っただけ(225がGly)であるが α 2-3/ α 2-6両方に対応、特にその硫化糖鎖に結合する。そのNY変異株においても、HA内の唯一個のアミノ酸の変換(190のAsp→Glu)が、古典型トリ株のHAレセプター選択性に変えるのに充分であった。このように、レセプター特異性・選択性ということで定義したところの、1918ヒトウイルスと先祖型トリウイルス間の“種の壁”は、HAのレセプター結合部における唯2ヶ所の相違で説明出来る。多糖鎖配位体はこのようにインフルエンザレセプター特異性について高度に詳細な情報を与え、これはトリインフルエンザH5N1のような新しいヒト病原株の進化の図示に使い得る。

以下は本論文考察からの抜粋であるが結論を演繹する内容である。

考 察

HAとレセプター結合に関する研究は既に幾つか報告されているが、そこでは数種のインフルエンザウイルス株におけるシアル酸特異性の検討に、一貫して細胞単位の解析法が使用されている。その検査では、始め赤血球から既存のシアル酸をシアリダーゼで酵素的に除き、次いで連結位置特異性を持ったシアル転移酵素によって再シアル化する。これによる検査は、宿主細胞レセプターに対するウイルスの自

然状態での結合性を概括するものであるが、調整された細胞の質、酵素処理における度合いの差、によって試験結果は左右され、しかも両者とも制御困難である。全ウイルス体の使用はまた、ウイルス固有ニューミダーゼによる不明確な影響を結合試験に持ち込んでしまう。他の研究で、合成アナログによるウイルス結合への競合試験が検討されているが、ここでも全ウイルス体が使用されていた。これらの諸問題を回避する手段として、われわれは組換え体のHA蛋白を使っている。

配位体実験法、および必要な多糖鎖を希望通りに配列させた自家製チップの使用、で得られる簡便さによって、ウイルス特異性と多糖鎖との相互関係の検索能が向上した。この応用で、配位体はHA特異性における細かな相違を検出し得て、レセプター特異性を左右する残基についての系統的な検索を可能とした。配位体研究の成果は種々の面からみて驚くべきものであった。各個のHAに関して夫々固有の結合形式が観察され、これらは通常血球吸収法や血球凝集法などの検索では到底得られないものであった。

この有力な多糖鎖微配位体実験法によって、今や新興インフルエンザウイルスの特異性の詳細を図示し得るに止まらず、さらに過去のヒト、ブタ、トリウイルス分離株を再び取り上げ、それらの分析を完成させることが可能となった。レセプター特異性における変化は今では素早く監視出来るので、ウイルスレセプター結合部位に関する変異に関連させて、新しい世界大流行や地域流行の予測の助けとなる。細胞組織の微細構造の研究も、肺上皮組織やヒト気道における各種炭水化物の、範囲、濃度、分布の確認に必要である。特にシアル化糖に対するHAの特異性検査には、ただ α 2-3や α 2-6連結物に対してだけの検定でなく、次の種々の残基、すなわちシアル化糖の3位におけるGalNAc対GlcNAcの選択、さらにその他の置換基、例えば硫化、フコースやその他シアル酸分子部分などに対する選択検定が含まれているので、組織化学の知見も必要である。

編 集 後 記

昨年末からインド洋の西南に点在するReunionなどの島国で、デングに似たChikungunya virusの大流行が発生、今年になってインド南部にも波及しました。感染例数は数万〜数十万という膨大さですが、幸い死亡率は極めて低いようです。ヨーロッパの数カ国への移入もおこっています。

これと別に、今年2月頃から中〜南アフリカのAngolaなどの諸国でコレラが大流行。数万の感染例が出ていますが、こちらは4%台の高い死亡率です。コレラは現在では死なずに済む感染症です。憂慮すべき国状が土台なのでしょう。本号は紙面の都合でトリフルーの問題だけに絞ったため、これらの感染症は次の機会に譲ります。

編集委員 万年和明、三舟求真、大友信也

本誌のバックナンバーは下記のホームページで読むことができます。
<http://www.med.oita-u.ac.jp/infectnet/world.html>