

## 基調講演

### Keynote Speech

日本学士院 会員／北海道大学 特別教授／北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 統括／  
OIE 世界鳥インフルエンザレファレンスラボラトリー長／WHO 指定人獣共通感染症対策研究協力  
センター長・喜田 宏

Hiroshi KIDA, DVM, PhD,

Member of the Japan Academy / Distinguished Professor, Hokkaido University / Head, Research  
Center for Zoonosis Control / Head, OIE World Reference Laboratory for Avian Influenza / Head,  
WHO Collaborating Centre for Zoonoses Control



### 「インフルエンザウイルスの生態：鳥インフルエンザとパンデミックインフルエンザ対策のために」

○喜田宏 北海道大学の喜田でございます。このような  
会議でお話するのは初めてといいますか、デビューだ  
と思います。呼んでいただいてありがとうございます。

きょうお話しするために、張り切ってたくさんスラ  
イドを用意しちゃったんですが、申し上げたいことは2  
点です。【スライド 01】

一つは高病原性鳥インフルエンザウイルスの猖獗  
(しょうけつ)がおさまらないのは何故か、どのようにし  
て鳥インフルエンザをおさめるかという提案です。もう  
一つは、パンデミック、日本では新型インフルエンザと  
いう変な言葉になっていて、新型、新型と大騒ぎしてい  
ます。どのように、パンデミックインフルエンザウイル  
スが出てくるのか、それに対する備えをどうするかとい  
う提案です。抄録にポイントを書きましたので、お気楽に、  
お聴き下さい。睡魔が襲ってきたら、安らかにお休みく  
ださい。なるべく、分かりやすくお話ししたいと考えて  
います。それが果たせますかどうか、よろしく願いま  
す。

言葉の定義から始めたいと思います。鳥インフル  
エンザというのは人の病気じゃありません。今、感染症法  
に鳥インフルエンザという病気が載っていますが、ナン  
センスですね。鳥インフルエンザというのは鳥のイン  
フルエンザだけ、人の病気じゃないんだから人の感染症法  
に入れちゃだめだよって言ったら、国会通っちゃったか  
らしばらく我慢してくれといわれました。高病原性鳥  
インフルエンザウイルスは鶏を斃すウイルスで、人に対  
する病原性が高いわけじゃない。高病原性インフルエン  
ザウイルスというのも間違いです。何に対する病原性か、  
宿主を特定しない病原性はありません。鶏を斃すかど  
うかということで、高病原性鳥インフルエンザウイルス、  
低病原性鳥インフルエンザウイルスと呼んでいるのです。  
【スライド 02】

エンデミックというのは限られた地方の流行です。  
パンデミックというのは、世界流行です。世界に流行が  
広がった時に、これをパンデミックインフルエンザと呼

びます。日本では新型インフルエンザと呼ばれていま  
すが、これは某先生がパンデミックを新型インフルエン  
ザと訳したのが定着してしまったんです。国会もそれ  
で通っちゃったんです。紀元前にヒポクラテスが記載  
している、ずっと大昔からあるインフルエンザに新  
型も旧型もないですよ。新型はおかしいって言っ  
たら、これも国会を通ったから、しばらく待ってほ  
しいということです。

季節性インフルエンザというのは毎年冬にはやる  
軽い風邪で、パンデミックのほうが怖いって言  
われていますが、実は逆です。パンデミックイン  
フルエンザというのは、新しいヘマグルチニン (HA)  
亜型のウイルスが起こす大流行です。人には  
新しい亜型の HA を持つウイルスに対する免疫  
がありません。だから世界中にわっと広が  
っちゃう。だけど、個々の人に対する病原性は  
低いんです。インフルエンザウイルスは毒素  
でないの、毒性っていうのは間違いです。人  
の体でどれだけ激しくふるか、その激しさ  
に対する生体の反応が病気です。だから  
病原性が高いインフルエンザウイルスとい  
うのは、感染した宿主の体でバンバン増殖  
するんです。激しく増殖しないと病気に  
はならないんです。伝播性と病原性は別  
物です。パンデミックインフルエンザ  
ウイルスは世界中に広がる。だけど病原  
性は高くない。おとし、日本で新型  
インフルエンザが出たら 64 万人死ぬ  
ことを閣議で了承したんですよ。とん  
でもないですね。インフルエンザで  
日本人が 64 万人も死ぬなんてあり  
得ません。病原性と伝播性の混同が大  
混乱を招いているのです。

遺伝子の変異と選択についてお話ししてお  
きます。まず、変異について説明しま  
す。インフルエンザウイルスは、RNA  
ウイルスで、遺伝子の読み間違いをし  
たときに修正する機能がない RNA  
ポリメラーゼを自分で持っています。  
だから、ウイルス株と言っても、数  
千から何万个に 1 個は変わり者の  
ウイルスがまじっている。ここに  
いらっしゃる皆さんと私も区別が  
できますね。それは遺伝子が違  
うからです。要するに生物集団は  
そういう多様な個体の集まり  
です。インフルエンザウイルスも  
そうで



す。ウイルスに脳みそも戦略もないんですよ。インフルエンザウイルスは、人間を攻めるためにこの世にいるわけじゃなくて、ただ、自然界に存続してきた、最小の微生物です。動物宿主の細胞で増殖し、子孫が増殖し、選ばれてきたわけです。選ばれるという意味を、タミフル耐性ウイルスを例に説明します。タミフル耐性変異ウイルスが出てきて大変だと言われています。実は、ウイルスが変異を起こしてタミフル耐性ウイルスが新たに出てきたのではなくて、インフルエンザウイルス集団の中の1万個に1個は既にタミフル耐性ウイルスなのです。だからタミフルを与えると、タミフル存在下でも増殖できる変異者が優勢になる、それが耐性ウイルスですね。ノイラミニダーゼ蛋白分子を構成する特定のアミノ酸が1個変わっていたらタミフルに耐性なんです。さあ大変だと言われていますが、実はタミフル耐性ウイルスの出現は大変じゃないんです。臨床では、タミフルが効いていて問題ないという話です。なぜかという、タミフル存在下で選択されたウイルスは、タミフル存在下で増えることができます。が、タミフル呑むのをやめた人では、タミフルという圧力がないので、野生株が優勢になる、すなわち、タミフルに感受性の野生ウイルスに戻ると考えるのが科学的です。さあ大変だ、大変だと騒いでいる人たちがいます。そこで、ノイラミニダーゼ阻害薬を替える。でも、ノイラミニダーゼ阻害薬は今、4つありますが、皆同じアミノ酸が一つだけ替わったウイルスを選ぶような薬です。インフルエンザウイルスのタミフル耐性は、ヘルペスウイルスやHIVの薬剤耐性とは根本的に違うので、気にする必要はありません。

これはジェンナーの絵です。1980年にWHOは天然痘（痘瘡）を根絶したと宣言しました。WHOが中心になって、ジェンナーが発明した立派な生ウイルスワクチンを接種することと、疫学調査をきちんとすることによって、1977年にソマリアの青年が最後の患者で、それ以後発生がなかったため、WHOは、1980年に痘瘡の根絶を達成したと高らかに宣言したのです。こんなに簡単かというと、10年ぐらゐの努力がありましたけれども、有史以来人類が悩まされてきた痘瘡を根絶できたものだから、世界中でウイルス感染症はワクチンでなんとかなるし、細菌感染症は抗生物質でなんとかなるから、感染

症は余り勉強しなくていいよというふうには、感染症の研究や勉強がおろそかになったのです。ところが、その後からエイズが世界中に広がって、さらに次々と新興・再興感染症が出ています。で、新興・再興感染症のほとんどすべては、自然界の野生動物に由来する微生物が原因です。新興・再興感染症の多くが、人獣共通感染症ということです。【スライド 03】

ところで、インフルエンザを根絶することができるでしょうか。インフルエンザは、人獣共通感染症です。痘瘡は人から人にしか感染・伝播しない。それから感染したら必ず症状を出す。だから病気の人がいなきゃウイルスもいなくなったと言えます。インフルエンザはそういうわけにはいかない。地球上からインフルエンザウイルスはなくなりません。ポリオとか麻疹（はしか）は、人から人にしか感染しないし、よい生ウイルスワクチンがあるから何とかなるだろうとWHOは、ポリオと麻疹の根絶計画を発表しましたが、どんどん延期になっています。ましては、インフルエンザを根絶できるなんて考えないほうがいい。インフルエンザは根絶できないことを認めて、できるだけ被害を最小限に食い止めるような対策が必要だということになります。それを私たちは、先回り作戦と呼んでいます。

きょうお話しするのは、さっき申し上げたように、鳥インフルエンザとパンデミックインフルエンザ対策をどうしたらいいかということです。

高病原性鳥インフルエンザウイルスというのは、鶏を100%殺すウイルスです。鶏から鶏に受け継がれる間に鶏の全身でふえるウイルスが選ばれてしまった。高病原性鳥インフルエンザ、昔は家禽ペストと呼ばれた、100%の鶏が死んでしまう非常に重い病気です。これが、世界各地で、発生していました。ただし、さあ大変だと言っている内にいつの間にか消える病気でした。宿主が全部死んだらウイルスも消える運命にあるわけですね。では、なぜこのたびは、H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスが消えないのでしょうか。このたびは、18年間も、H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスが消えることなく、被害を与え続けています。常在化したのは何故なのか、その理由をきょうお話しします。次に、鳥インフルエンザ対策をどうしたらいいか、パンデミックインフルエンザ対策はどうすべきかについてお話しします。【スライド 04】

日本では、2009年のH1N1パンデミックインフルエンザの患者が神戸で最初に出たことになってますが、違います。もっと前にウイルスは日本に入っていました。テレビを見ると、検疫所の人々がN-95というマスクをつけて走っているんですね。あのマスクは穴が非常に小さくて、急に息が吸えない。あれつけて走ったら窒息しちゃいます。だからみんなちょっと外して走ってたんじゃないかと思います。熱を出した人だけ残りなさいって飛行機の中に残して、あとの人は、帰っていいよって、放免しましたね。インフルエンザを含む感染症は症状を

出さない人のほうがはるかに多いわけですから、水際作戦なんて初めからナンセンスですね。発熱外来はどうでしょう。インフルエンザで熱出した人は、ウイルスを排せつします。インフルエンザの患者が発熱外来に行くと、ほかの病気で重症になった人たちに、インフルエンザを感染実験させるようなものです。こんな法律はおかしいと思って、某市の副市長さんと共謀して、発熱外来、やめました。そうしたら1週間たって、「本省から違反だと言われたけれどどうしましょう」って電話です。「そのまま突っ走れ」って言って、突っ走って、仙台方式、あっ言っちゃったな、発熱外来を設けない方式が認められたのです。発熱外来はナンセンスです。

64万人殺しちゃうっていうのもナンセンスですね。64万人死ぬという前提で、新型インフルエンザ等対策特別措置法がことしの4月から施行になっています。この法律は昨年できました。H7N9ウイルスがパンデミックを起こすに違いないから、早い目に前倒して施行しようということでもあります。実はこの、よくできた危機管理法なんですが、これを書いた人が、わからなくなったから教えて欲しいと、北海道に来て、8時間半、私の講義を聞いてくれました。結局、「何だ」とひざを打って、「そんなばかばかしい仕事を私はしたの。大変だ、一大事だ、という前提で危機管理法をつくったのです。こんなことならもう、〇〇先生と××先生の鼻を、先生の手で、ひん曲げてください」と言われました。その方も2年で交代しました。また新しいそういう立場の方にまた8時間半話をしなければいけないかと思うとシンドイです。

インフルエンザワクチンと治療薬に望まれる効能と役割。最初にお話ししました通り、インフルエンザウイルスは、感染してから、普通の人だったら、体の中に1週間しかいません。あときれいに消えちゃう。ヘルペスだとかエイズだとか、慢性感染、あるいは潜伏感染を起こすウイルスじゃありません。急性感染しか起こしません。そして、来年また必ず季節性インフルエンザが流行するんです。根絶不可能です。そうすると、ワクチンや薬に望む、望み方はおのずから決まってきますよね。命は守らなければならない。受験生が試験当日熱を出さなくて済むぐらいの効果はあってほしい。そういうことで進んで行けばいいんです。今の最新の免疫学の知識と技術を活用すれば、ひょっとするとめっちゃくちゃ効くワクチンができるかもしれない。そういう論文が随分と出ています。ユニバーサルワクチン。ユニバーサルワクチンって何だよ、そんなのワクチンじゃありません。ワクチンの基本は特異性といって、免疫の、このウイルスにはこの抗体が効くということが特異性と言います。それが根本原理になっているので、何にでも効くワクチンなんてワクチンじゃないですね。そういうことがオーガナイズされないでいかにも最新科学みたいな論文が次々と出てくるので、物すごく混乱しています。

そういうことを整理してみたいと思います。インフルエンザウイルスはもともとどういう宿主動物が持って

いるんだろう。どうやって地球上に存続してきたんだろう。パンデミックインフルエンザウイルスはどのようにして出てくるんだろう。高病原性鳥インフルエンザウイルスってどうやって出てくるのか。インフルエンザウイルスの変異と遺伝子再集合って何？変異については、お話ししたように、集団の中に既にある、変異ウイルスが選ばれたものを見て変異が起こったと錯覚しているだけです。遺伝子再集合っていうのは、実は新型インフルエンザウイルス、パンデミックウイルスが出現するときのメカニズムと関係がありまして、新しい遺伝子があるまま人々の間で今流行しているようなウイルスに入り込んだ。そういうのをリアソータント、遺伝子再集合ウイルスと言います。実は、インフルエンザウイルスの起源は、自然界でカモが持っている病原性のないウイルスにあります。人のウイルスも、豚のウイルスも、鶏のウイルスも全部遺伝子再集合ウイルスなんです。自然界でカモの間で受け継がれているウイルスでさえも、みんな遺伝子再集合ウイルスです。【スライド04】

インフルエンザウイルスの病原性と伝播性が混同されて困るというお話をしました。鳥インフルエンザ対策、そしてパンデミックインフルエンザに対する備えをどうするか、季節性インフルエンザ対策をほったらかして、新型、新型と騒ぐのは愚かであるということも申し上げたいと思います。

多くの方は御存じだと思います。これはカモから分離されたインフルエンザウイルスです。周りにとげがいっぱいあります。500本から大きさによっては2,000本あります。ヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)です。A型インフルエンザウイルスは、HAとNAの抗原特異性によって、HAは16、NAは9つの亜型に分けられています。したがって、地球上には144通りのHAとNAの組み合わせのウイルスがいることになります。インフルエンザウイルスの特徴として、遺伝子がマイナスストランドの一本鎖のRNAウイルスなんですが、その遺伝子が8つに分かれている。こういうのを分節型遺伝子と言いますが、この8つの遺伝子分節に、それぞれその複製に必要な装置が一式以上備わっています。したがって、細胞に入ると遺伝子はそれぞれ勝手にふるまうわけですね。もしも1つの細胞に2つの異なるインフルエンザAウイルスが感染したと仮定しますと、両方の遺伝子8本ずつが勝手にふるまうと、8本セットで子孫のウイルス粒子に入っていきます。相手構わず8本セットで入っていくと、いろんな遺伝子分節の組み合わせのウイルスができてくることになりますね。これを遺伝子再集合と呼んでいます。遺伝子再集合ウイルスの内の一つがパンデミックウイルスです。よろしいでしょうか。【スライド05】

私たちは、1968年の香港/68というパンデミックウイルスの出現機構を明らかにしました。この図を描くのに20年かかりました。夏の間、シベリアに巣を営んで、秋になると南中国まで飛んできたカモのウイルスがアヒルを介して豚に感染し、豚には当時人の間で流行してい

たアジア風邪のウイルスも同時感染してできた遺伝子再集合ウイルスのうちの一つが香港/68だというものです。PB1 と HA をコードしている遺伝子がカモのウイルス由来で、他6遺伝子がアジア風邪ウイルス由来です。【スライド 07】

どんな動物がインフルエンザウイルスを持っているのかということをお調べすると、いろんな哺乳動物、アザラシや鯨からもインフルエンザ A ウイルスが分離されています。いろんな種の鳥からも分離されます。中でもシベリアから北海道に秋に飛んでくるカモからは全ての既知の亜型のウイルスが分離されました。だからインフルエンザは人獣共通感染症と定義できます。【スライド 08】

インフルエンザウイルスは、呼吸器病を起こすと思いますよね。で、カモの気管とか肺を一生懸命調べても全然ウイルスが見つからないんです。カモでは、インフルエンザウイルスは、おなかでふえる、腸内ウイルスだということがわかりました。これにはたまげてしまいました。論文を書き始めたら、今は親しく交流しているウェブスター博士が、僕が考えたのと同じタイトルで論文を出しちゃったんです。それからウェブスター博士とは親交ができました。カモの結腸では、1 グラムの組織あたり1 千万個のウイルスがふえている。カモの結腸でウイルスがふえていることを蛍光抗体法で確認しました。糞便中にも、1 グラムあたり1 千万個近いウイルスがいることがわかりました。それまでは疫学調査は猟友会の皆さんと一緒に、北海道は 10 月 1 日がカモ猟解禁日なんですね。本州は 11 月 1 日です。9 月 30 日からテントを張って、猟友会の人と一緒にお酒飲んで、朝、日の出とともに解禁です。鉄砲撃ったら私は猟犬の役目をして、カモを取ってきて、これから材料をくださいと言って、もらってはウイルス分離をしていました。うんちにこんなにウイルスがいることが分かったので、疫学調査法をうんち拾いに替えました。世界中のカモのうんちから、ウイルスを集めました。【スライド 09】

これは少し難しいのですが、人の間で受け継がれるウイルスと、カモの間で受け継がれているウイルスは進化に違いがあります。人から分離されるウイルスのヘマグルチニン分子では、こういう箇所をアミノ酸の置換が起こっている。こういう場所をアンティジェニックサイト、抗原部位、と呼んでいまして、そのアンティジェニックサイトの数個のアミノ酸が構成するエピトープ、日本語では抗原決定基と言います、は抗体が結合する部分です。したがって、ここのアミノ酸が換わっちゃうと、抗体は結合できないから、そのようなウイルスは抗体の監視をすり抜けるということで、抗原変異ウイルスが選択されていくわけですね。【スライド 10】

カモのウイルスは、その抗原部位に限らず、一定の頻度で、非常に低い頻度ですけどもアミノ酸置換がアトランダムに起こっているとしか見えない。カモの間では抗体の選択圧力を受けずに、100 年前も 100 年後も H3 ウイルスは H3 ウイルスのまま受け継がれています。で

すから、ウイルスが自発的に変異を起こすんじゃなくて、人々の間で毎年感染が起こるから、流行ウイルスに対する抗体が産生されます。その抗体によって抗原変異ウイルスが選択されると考えればよいのです。カモの中ではウイルスの抗原性も遺伝子も安定です。これは重要なことで、パンデミックが出たときに、その HA 遺伝子は、カモのウイルス由来ですから、カモのウイルスを集めておけばどんなパンデミックウイルスにも対応できるワクチンが用意できるということです。

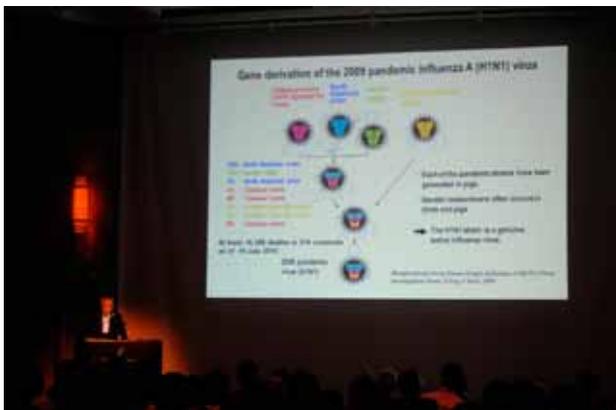
カモは一体ウイルスをどこから運んでくるのかというのが、1970 年代は不明でありました。サー・スチュアート・ハリスというイギリスの高名な先生が、インフルエンザウイルスのふるさとを南中国だという記事を、ランセットという医学雑誌に書きました。それから世界中の人は素直に、インフルエンザウイルスは中国のどこかに存続していて、カモが運んでくるんだってさということになってしまいました。しかし、北海道で仕事をしていると、秋にシベリアから飛んでくるカモからはいろんなウイルスがどんどん分離されるんですが、春先に帰っていくカモからは、全然ウイルスが分離されません。そこで、自然界におけるインフルエンザウイルス供給源は北のほうにあるんじゃないかと考えました。【スライド 11】

1970 年代にウィスコンシン大学とカリフォルニア大学がアラスカに行って、カモからウイルスを分離する作戦で不成功に終わったというのを聞いていました。それでもアラスカとかシベリアに行って仕事したいと思っていました。しかし、会社をやめて大学に来て間もない助教授が、3 カ月もアラスカ探検隊というわけにもいかないよなとも思っていました。が、誰もやらないので、1990 年に文部科学省に相談に行きました。古代のウイルスを発掘して見せると、はったりを利かせてお話ししました。「それはおもしろいですね、ことしから海外学術調査という費目ができたからそれに応募してください。」それで応募して、毎年、文部科学省から研究費をいただきました。それに見合う成果は出てきたつもりです。この写真で私、鋼鉄製の特殊なシャベルを持っています。これは、文部科学省に古代のウイルスを発掘してみせると言ってきたまえ、永久凍土の中にカモのうんちがあったら、それが凍結されているんじゃないか、あわよくば古代のウイルスが発掘できるのではないかと考えたためです。アラスカ大学の永久凍土の専門家に聞くと、「アラスカのこの辺では 1 年に 1 ミリしか永久凍土は積もっていかない」とのことでした。「じゃあ 10 センチ掘ったら 100 年前じゃん」。何千年も前の古代のウイルスがそこにいたらいけるねと思ったんですが、全然獲れませんでした。まだ古代のウイルスを発掘できていません。正直言うと、後ろめたいです。

これはセスナです。セスナでアラスカ中をくまなく探しました。結局、北極圏近くのカモが夏に巣を営んで、ひなを育てる湖にいるカモからはどんどんウイルスが取れる。ほかの×印をつけた場所にいたカモの糞便からは

ほとんどウイルスが分離されませんでした。カモの営巣湖の水からもウイルスが分離されました。カモがバチャバチャしているときは、うんちからにじみ出てきたウイルスが、1ミリリットルあたり何百個という活性ウイルスが湖の水にいる。淡水ですよ。生理食塩水じゃないとウイルスはパンクすると思っていたのですが、全然平気です。カモは8月の中ごろから南方に渡りのために飛んで行きます。9月17日、カモがいなくなってから1カ月以上たっても同じ湖の水からウイルスが分離されたのです。次の日は湖の水が凍ってしまいました。すなわち、凍結保存というのが地球上にウイルスが存続してきたメカニズムであるということがわかりました。【スライド12】【スライド13】

これはシベリアのサハ共和国を流れているレナ川です。海じゃありません。実は、鉄砲を持ってうんち拾いをしました。なぜかと言うと、足跡がいっぱいあって、その足跡は人じゃなくてクマかオオカミですね。命がけのうんち拾いツアーをやりました。うんち拾いによる調査の結果、アラスカにおける調査と同様に、北極圏近くの湖や沼にインフルエンザウイルスが存続していることがわかりました。アラスカとシベリアにおける調査を計10年しました。論文はアラスカとシベリアにおける調査それぞれ1つずつ、たった2つです。こういうぜいたくなことを文部科学省が許してくれたことに感謝しています。【スライド14】



このスライドは、アラスカで分離されたウイルスとシベリアで分離されたウイルスのNP 遺伝子の系統進化解析の結果を示しています。下線を施してあるのがアラスカで分離したウイルスです。ウイルスの遺伝子の塩基配列の違いでこの系統樹をつくると、ユーラシアタイプとアメリカタイプに、きれいに分かります。これはどうしてでしょう。結局、アトランダムなポイントミューテーションの積み重ねが、もう何千年か何万年かわからないけれども続いてきた結果でしょう。カモの気持ちになれば、渡りのために太平洋や大西洋を超えないですよ。陸伝いにしか渡らない。したがって、アラスカ、アメリカ大陸の鳥のウイルスとシベリア、ユーラシア大陸の鳥のウイルスは、遺伝子の塩基配列が随分違っている。だけど抗原性はほとんど変わらないのです。カモは、全て

の亜型のA型インフルエンザウイルスを持っている。ウイルスは大腸でふえて糞便とともに排泄される。急性感染しか起こさないの、ウイルスは、7日間ぐらいしかカモの体内にいません。水鳥ですから、水系糞口感染をします。カモとインフルエンザウイルスは、人類が地球上にあらわれる前から、共生関係を築いて、カモに危害を及ぼさないで存続してきたことがわかります。カモは夏に営巣するシベリア、アラスカの湖の水にウイルスを排泄して、その湖の水は冬の間凍るので、ウイルスは凍結保存される。インフルエンザウイルスの自然界における存続に、凍結が重要な役割を果たしてきたことがわかりました。急性感染しか起こさないウイルスが何故、いつまでもこの世にあるのか不思議だったのですが、凍結保存というメカニズムによることがわかりました。渡り鳥ですから渡りによってウイルスを運ぶ。先ほどお話ししたようにウイルスの抗原性と遺伝子が高度に安定で進化系統にユーラシア型とアメリカ型があるということがわかりました。以上の調査結果から、インフルエンザウイルスの自然宿主はカモであること、カモが南方に運んできたウイルスが鶏や家畜、豚そして人に来ることがわかりました。【スライド15】【スライド16】【スライド17】

過去100年間に出現したパンデミックインフルエンザの歴史を振り返ると、1918年から4回、スペイン/18、アジア/57、香港/68インフルエンザ、それから、メキシコとアメリカ合衆国で見つかった豚のウイルスH1N1 2009 パンデミックインフルエンザです。【スライド18】

一方、高病原性鳥インフルエンザは、世界各地で発生していて、ヨーロッパ、アジア、アメリカなどで、しばしば起こっています。分離されてくるウイルスのHA亜型はH5かH7に限られています。日本でも高病原性鳥インフルエンザは1925年に千葉でH7N7ウイルスによる発生がありました。日本ではH5N1ウイルスの感染が2004年からことし熊本で起こったのをいれると4回ですね。これまでの歴史上で鳥インフルエンザが発生した後に人のインフルエンザの流行があったという記録はありません。H5N1ウイルスは鶏から鶏に受け継がれているうちに何個変異したら、人-人感染を起こすウイルスになって、パンデミックインフルエンザを起こす。それは、秒読み段階と一部の専門家(?)とメディア、行政まで大騒ぎ。十何年も続く秒読み段階なんかありませんよ。で、これをまだ言う専門家がいて、信じ込まされている人たちが気の毒です。

パンデミックインフルエンザウイルス、香港/68のPB1とHAをコードしている遺伝子が、人以外の動物のウイルスから来たみたいだということがわかりまして、それを調べることにしました。実は、1918年に出現したパンデミックインフルエンザの病因は、殺人ウイルスで怖いと言われてますね。今、私たちが感染しているインフルエンザウイルス遺伝子の8本の分節の内4本はスペインウイルス由来なんです。これ、聞いてぞっとし

ますか。しないでいいんです。で、豚のウイルスを調べていたら、1982年に台湾の一見健康な3頭の子豚から分離されたH3N2ウイルスと、1978年に中国南部の農家で飼われていた一見健康な豚から分離されたH3N2ウイルスのレセプター特異性を決定するHA1の226番目と228番目のアミノ酸が細胞の、ウイルスが取りつくところ、レセプターの特異性を決定しています。人のウイルスはロイシン-セリン-セリン、鳥のウイルスはグルタミン-セリン-グリシンです。豚から分離されたウイルスには、そのHAのレセプター結合部位のアミノ酸配列がグルタミン-セリン-グリシンのものとロイシン-セリン-セリンのもの両方がありました。じゃあ豚は両方のレセプターを持っているに違いないと思いますよね。もう一遍復習します。インフルエンザウイルスに対する細胞の表面のレセプターの特異性を決定している部分は糖鎖です。いわゆるシアル酸とガラクトースのつながり方が、 $\alpha$  2,6のものにHAのロイシン-セリン-セリンが結合します。すなわち、人のウイルスは $\alpha$  2,6レセプターを利用します。鳥のウイルスは、そのHAのグルタミン-セリン-グリシンが $\alpha$  2,3レセプターを利用します。で、伊藤壽啓博士が、今鳥取大学の教授です。彼が大学院生のときに、いろんな動物のどの組織にインフルエンザウイルスに対するレセプターがあって、それが $\alpha$  2,3か $\alpha$  2,6かを1度に見分ける方法を編み出すようにと、私が一応先生なので、難しいことを命じました。十数年間かけて、彼は見事な成績を得ました。ここにはカモの結腸と豚の呼吸器上皮の蛍光抗体法による染色像を示しています。 $\alpha$  2,3レセプターを持っていたら緑色に染まる。 $\alpha$  2,6レセプターを持っていたら赤く染まるという方法で調べたら、豚の呼吸器には同じ細胞表面に $\alpha$  2,3レセプターと $\alpha$  2,6レセプター両方があることを見事に証明してくれました。豚の呼吸器上皮細胞には、人と鳥両方のウイルスに対するレセプターがあるから、鳥のウイルスと人のウイルスが同時に感染して、遺伝子再集合ウイルスができて、それがパンデミックウイルスになるということが分かったのです。【スライド19】【スライド20】【スライド21】【スライド22】【スライド23】

ところで、豚にカモのウイルスがどうやって伝播するかは、謎でした。カモは野鳥です。豚は家畜です。一緒にいないのですよ。カモのウイルスを豚にうつす中間宿主動物がいるはずですよ。1970年代、80年代に中国の農家で飼われていたアヒルやガチョウから分離されたウイルスを、香港大学のショートトリッジ博士が持っているということで、香港大学に行き、フリーザーの家捜しをさせてもらって、69株輸入しました。その中に、北海道のカモから分離されたウイルスと、1968年のパンデミックウイルス香港/68と、中国の豚から分離されたウイルスとそっくりのウイルスを見つけました。アヒルやガチョウがカモのウイルスを豚に感染させる中間宿主の役割を果たしたことが分かりました。中国のアヒルとガチョウから分離されたウイルスの分析を、今、長崎大学の安

田二郎教授が学部学生の時にやってもらいました。1968年のパンデミックウイルスA/Hong Kong/68 (H3N2)株のHAとPB1遺伝子が当時の季節性インフルエンザウイルスA/Asia/68 (H2N2)株に導入された経路がカモ-アヒル-豚-人でつながったのです。この絵を完成させるのに20年かかりました。香港/68ウイルスはさっきお話したように、シベリアからカモが中国南部の農家の池に持ち込んだウイルスがそこでアヒルに感染・増殖して池の水を汚染し、豚がその水を飲んで、人からも同時にアジア風邪のウイルスに感染してできた遺伝子再集合ウイルスの中の1つが香港/68だということです。パンデミックウイルスの出現メカニズムの証明は、私達のこの成績しかありません。これを例題あてはめで考えると、アジア/57 (H2N2)ウイルスもスペイン/18 (H1N1)ウイルスも、そして2009年のパンデミック (H1N1)ウイルスも、みんな豚からきた遺伝子再集合ウイルスだと言えます。【スライド24】【スライド24】

じゃあ豚の中で受け継がれると、どうして人に感染するのか。ヘマグルチニンがレセプター特異性を決定しています。パンデミックウイルスはカモのウイルスのヘマグルチニンを持っているわけですね。これでは人に感染できないはずですよ。カモのウイルスを豚で何代継代したら人型のレセプター特異性を獲得するかやってみると、大学院生の七戸新太郎君に命じました。七戸君は、「ええっ、そんな先生言うとおりにいくかな」と、疑問を抱きながら豚の感染実験をしました。「先生大変だ、3代で採れちゃいました。」鳥のウイルスが豚に感染して豚で受け継がれると、人型のレセプター特異性のウイルスが選ばれてくることを見事に証明してくれました。だから、豚はパンデミックインフルエンザウイルスを産生する鍵動物です。【スライド26】【スライド27】【スライド28】

そこで、豚にどんなウイルスが感染するかを調べました。HAの亜型がH13までしか知られていなかったときに、H1からH13全てのHA亜型のウイルス、計64株を300頭の豚に接種する、膨大な感染実験を3年かかりで実施しました。その結果、どのHA亜型の鳥インフルエンザウイルスも豚の呼吸器に感染・増殖することが分かりました。鳥のウイルスの中に、豚で増えないものもありました。豚で増えないウイルスと豚から分離されたウイルスと一緒に豚の鼻にたらしてやってみると、毎朝毎晩、鼻水を調べました。で、分離されたウイルスクローンを調べたところ、豚は、両ウイルスの遺伝子をいろんな組み合わせで持つ遺伝子再集合ウイルスを産生することが明らかになりました。【スライド29】【スライド30】

以上の感染実験で分かったことは、1) 豚はどのHA亜型の鳥インフルエンザウイルスにも呼吸器感染する。2) 豚の呼吸器上皮細胞に鳥のウイルスと哺乳動物、あるいは人のウイルスが同時に感染するといろんな遺伝子分節再集合ウイルスが生ずる。3) 鳥のウイルスが豚に感染を繰り返すと、人型レセプターとの結合特異性を獲得する。4) 新しいHA亜型のパンデミックウイルスとして出現す

る可能性があるインフルエンザAウイルスの候補として、何れのHA 亜型のウイルスも除けない。ということです。したがって、パンデミックインフルエンザウイルスの出現予測に豚インフルエンザの疫学調査が重要だということが分かりました。ただ、日本で豚の疫学調査を一生懸命やっても鳥のインフルエンザがないですからね。意味はありません。中国、ベトナム、インドネシアなど、鳥インフルエンザの常在地でこれをやらなきゃいけないんです。【スライド 31】

鳥インフルエンザの話にうつります。高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染して発病した鶏です。ときかも顔面も紫色ですよ。チアノーゼといいます。血管がダメージを受けて、出血して、目に見えるところは紫色になっちゃうチアノーゼが鳥インフルエンザの一つの主な症状です。自然界のカモから分離されたウイルスを鶏に感染させようと思って、目から入れたり、鼻から入れたり、口から入れたり、おしりから入れても感染しません。ところが、ウズラなどの陸鳥とアヒルなどの水鳥と一緒に飼われているところでウイルスが感染・伝播すると、それがときに鶏に感染することも起こり、その鶏が農場に持ち込まれて鶏から鶏へ少なくとも半年以上受け継がれると、あるとき100%の鶏が死ぬことで気がつく、そういう病気です。で、その陸鳥と水鳥と一緒に飼っているところは、生鳥市場、これ余りきれいなじゃない、おとしベトナムで撮られた写真です。元気そうなアヒルからどんどん高病原性H5N1鳥インフルエンザウイルスが分離されます。さっき申し上げたように、高病原性鳥インフルエンザウイルスというのは、鶏を斃すウイルスであって、アヒルやカモを斃すかどうかは、わかりません。こういうところに鶏と同じキジ科のウズラもいます。【スライド 32】【スライド 33】【スライド 34】

これまでに分離された高病原性鳥インフルエンザウイルスのHAはH5とH7だけです。このH5とH7ウイルスに限って、鶏から鶏に継代されているうちに、一つずつ塩基性のアミノ酸がこの部分に挿入変異を起こします。で、これが2個2個ですね。More than a pair of dibasic amino acid……2個2個の塩基性アミノ酸がペアー以上だから4個以上ですね。この部位が普通はトリプシンで開裂活性化が起こる。HA1とHA2が開裂して、ここがフュージョンペプタイドで、膜融合を起こして感染が成立する。普通のインフルエンザウイルスはみんなそのHAのこの部位に塩基性のアミノ酸がアルギニン1個だけです。アルギニン1個は、トリプシンまたはトリプシン用のたんぱく分解酵素によって開裂活性化が起こるので、その組織向性、呼吸器とか腸管に限られるわけですが、この部位に塩基性アミノ酸が4個以上つなると全身に発現しているたんぱく分解酵素、フェリンやPC6によって、開裂活性化が起きるんです。すなわち全身感染する。鶏集団の中で、全身感染して激しくふるウイルスが選ばれ、優性になっていく。H5とH7ウイルスを鶏に感染・継代していくと、ここに塩基性アミノ酸

が1つつ入って、4つになると血管内皮細胞に感染して全身感染を起こして鶏を斃すようになることが実験で証明されています。【スライド 35】

大学院生の栗林君に病原性の本体ってなんだろう、生体の反応だよねと話をして、難しい実験をしてもらいました。Ty/ItalyとCk/Netherlandは高病原性鳥インフルエンザウイルスで、鶏の静脈に接種すると全部死亡します。これらと低病原性鳥インフルエンザウイルスである、Ck/Ibarakiを鶏の呼吸器に感染させました。そしたらTy/Italyは、4日で全部の鶏を殺しました。Ck/Netherlandは50%しか斃しません。Ty/Italyは、鶏のどの臓器でもばんばんふる。Ck/Netherlandは中くらい、Ck/Ibarakiは呼吸器でちょっとふるだけです。Ty/Italyを接種した鶏では、炎症性サイトカイン、特にIL6の発現が亢進します。Ck/Netherlandを接種した鶏では、大したことがない。そして、Ck/Ibarakiを接種した鶏は何の応答もありません。ウイルスを感染させてから4日後にエバンスブルーを静脈から入れてやる。色素ですよ。そしたらTy/Italyを接種した鶏のみで、各組織が青く染まっていました。要するに毛細血管の損傷が起こって、その結果、血管内血液凝固や出血が起こることが、病理学的に明らかになりました。ウイルスが鶏の全身でふえて、それに対する宿主の生体反応として、サイトカインストームが起こり、血管壁に損傷を及ぼす結果、多臓器不全で死んじゃう。これは、人の重症インフルエンザでも小児のインフルエンザ脳症でも同じです。ですから、生体の反応を適度にやり過ぎせるような薬があれば、インフルエンザに限らず出血熱などに効くということになりますね。【スライド 36】【スライド 37】【スライド 38】【スライド 39】【スライド 40】

今、このH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスが逆コースをたどって野鳥に行っちゃった。野鳥が方々で死んでいるという事実があります。これが心配の種です。2005年から2010年にかけて渡り鳥が中国から北へ、シベリアに戻っていく5月に、インドガンだとかオオハクチョウが大量に死んでいるのです。その診断を頼まれて分離したウイルスは全部、H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスで、中国南部で家禽から分離されたウイルスと同じでした。H5N1ウイルスに感染した水鳥が北に飛んで行って、ウイルスが北の営巣湖沼に持ち込まれたら、そこでほかの野鳥に広がって、秋になるまでそれが野鳥の間で受け継がれたら、秋に高病原性鳥インフルエンザウイルスをカモが持ってくることになりすね。これは今まで起こったことがないことです。【スライド 41】【スライド 42】

H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスが野鳥に逆感染したので、62カ国にこのウイルスは広がってしまいました。家禽の感染が多いところで人への感染も認められています。人への感染は、中国、ベトナム、インドネシア、エジプトがトップ4で全体の86%です。エジプトでは2006年から鳥インフルエンザも人への感染も

大変なことになっています。エジプトは、私と同じ立場で OIE の委員をやっているヨーロッパのある専門家が、エジプトに鳥インフルエンザワクチンを勧めたんですね。そしたら 2006 年から鶏で広がって、鳥インフルエンザの猖獗が治まらなくて、偶発的な人への感染もどんどん起こっています。タイでは 2006 年から家禽から消えました。したがって、人の感染もありません。タクシン元首相が私たちの話を聞き入れて、アングラで打たれていた鳥インフルエンザワクチンを全面禁止にしました。鳥インフルエンザの摘発・淘汰をきちんとしたら、きれいになりました。【スライド 43】【スライド 44】【スライド 45】



OIE オフィシャルとして、OIE 加盟国にアンケート調査をしました。ベトナム、中国、インドネシア、エジプトの 4 カ国の政府から、「はい、私たちは鶏にワクチンを打ってます」と回答を得ました。鳥インフルエンザのワクチンのみならず、ワクチンはもともと感染を防ぐためじゃなくて、重症化だとか死亡だとか発症を抑える免疫を誘導するのが目的です。感染を防ぐ免疫は誘導しません。ワクチンを接種された鶏は、感染しても症状を出さないために、感染源になりますね。OIE は摘発淘汰を鳥インフルエンザ対策として勧めていたんですが、いろんな圧力に負けて、オプションの一つとしてワクチンを使っていいことになってしまいました。この 4 カ国では、OIE が認めているんだからということで、ワクチンを使った。その結果、見えない流行が広がったのです。【スライド 46】

ある国はウイルスとワクチンを同時に輸出しているんです。これでは終わりがありません。私は国際機関を通して、また自身もトレーニングコースを開いたり、各国を訪問して、鳥インフルエンザのコントロールを摘発淘汰できちんとやろうよという提案をしてきました。ようやく、世界の鳥インフルエンザが少し治まってきてホッとしています。ASEAN 加盟各国は 2020 年までに H5N1 ウイルスを、我が国からは一掃しますという約束をそれぞれしてくれました。

2009 年に私の OIE に対するレコメンデーションで、このウイルスが 14 年間も居続けてしまったのは、ワクチンの濫用によるものである。ワクチンがスタンピングアウト、摘発淘汰のかわりに使われている国もいる。摘

発淘汰が、究極の高病原性鳥インフルエンザ対策であること、もし、ワクチンを使用するとしても摘発淘汰に加えて、摘発淘汰のかわりじゃなくって、使うべきであるということは何度も訴えています。今は、大体それが受け入れられる状況になってきています。【スライド 47】

鳥インフルエンザのサーベランス、北から飛んでくる鳥から高病原性鳥インフルエンザウイルスが分離されるか否かを調べてきました。2009 年までに 800 株ほどのウイルスが分離されていますが、高病原性鳥インフルエンザウイルスは分離されなかったのですが、2010 年の 10 月 14 日に、シベリアから元気に飛んできた 2 羽のカモから H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスが分離されたんです。このウイルスは、その前の年の春先にモンゴルで分離されたウイルスと同じ。だから北の営巣湖沼に行ってカモからカモに受け継がれて、それが秋に日本にも持ち込まれたということになります。これは大変だということで、日本中に警戒警報を発しました。【スライド 48】【スライド 49】【スライド 50】

しかしながら、野鳥に受け継がれつつ南下して行って、それから、家禽に侵入して鶏の被害がありました。24 件です。韓国はこの数倍の被害でありました。

日本で被害にあった鶏と死体で見つかった野鳥から分離された合計 86 株のウイルスの遺伝子の塩基配列を系統解析しますと、微妙に違う、A、B と C のグループに分かれました。この年には少なくとも 3 つの異なるルートで日本に高病原性鳥インフルエンザウイルスが入ってきたことがわかります。少なくとも 2 つは、シベリアから日本に入ってきた。後、少なくとも 1 つは、中国、韓国経由で日本入りというルートです。【スライド 51】【スライド 52】

これ以後も警戒を続け、北から飛んでくるカモが高病原性鳥インフルエンザウイルスを持ってこないかということ調べています。2012 年の成績がこれです。これが 2013 年の調査結果です。幸い、秋にシベリアから日本とモンゴルに飛来する水鳥から高病原性鳥インフルエンザウイルスは分離されていません。春に高病原性鳥インフルエンザウイルスを北へ持って行く水鳥の数が少なければ、高病原性鳥インフルエンザウイルスが北方の営巣湖沼に定着することはまずないと考えていいし、これからは多分、摘発淘汰に切りかえていってもらっているので、だんだんよくなっていくと思います。【スライド 53】【スライド 54】

さっきお話したように、人から分離されるウイルスも豚から採られるウイルスも、鶏からさえず採られるウイルスも、みんな遺伝子再集合ウイルスだっけのはおわかりいただけますね。で、これはそういうことを理解していない、遺伝子だけをいじってる研究者が医学雑誌に 2009 年の H1N1 パンデミックインフルエンザウイルスがトリプルリアソータントだ、おもしろいと報告した図を改変したものです。おもしろくも何ともない当たり前でしょうと言いたいのですが。ここで強調したいのは、

2009年のH1N1パンデミックウイルスは、3カ月後には世界中に広がりました。だけど、15カ月後に世界中で亡くなった人は2万人に満たないという事実です。これは季節性インフルエンザの被害の100分の1以下です。だからいかに季節性インフルエンザに気をつけないといけないのか、新型、新型って騒いでいる暇はないだろうと言いたいのです。【スライド 55】

中国で人がH7N9ウイルスに感染した事件もありました。家禽、特に生鳥市場では普段から鳥インフルエンザの調査を励行し、H5またはH7ウイルスが家禽から分離されたときには、それが低病原性鳥インフルエンザウイルスであっても、直ちにOIEに届けて、制圧対策を執ることになっているのです。これをやってなくて、患者が見つかって、どこから来たんだと大騒ぎです。結局、答えは生きた鳥を売っている市場が問題だとわかりました。生鳥市場をきれいにしたからもう消えたよと中国政府は発表しましたが、ことしに入って昨年以上の患者が出ています。ただし、人から人への感染は無いようです。人から人にどんどん広がると、世界流行、パンデミックを起こすかもしれない。これがパンデミックを起こすかどうかはわからないけど、ワクチンは準備したらいいというのが私の意見です。そのワクチンは、この人たちから取れたウイルスでいいわけですよ。それもこのH7N9ウイルスが季節性インフルエンザを起こすまでに用意すればいい。パンデミックの始めのときは、今のうちにかかったほうが得だと考えれば良いのです。これが不謹慎発言だと言われたんですが、その趣旨は、人々にH7HAに対する免疫がないので、伝播性は高いが、個々の人に対する病原性は低いことです。これが人から人に感染を繰り返すうちに、人の体内で増殖力が高いウイルスが優勢になります。人の体内で増殖能が高いウイルスは病原性が高いのです。すなわち、このウイルスが季節性インフルエンザを起こすまでに、ワクチンを用意すれば良いのです。【スライド 56】【スライド 57】

2009年のパンデミックが出て、5月にAERAという雑誌の記者に取材を受けて、「先生、パンデミックウイルスが出て大変ですね」と訊かれたので、いろいろ話をした後に、「今のうちにかかっておいた方が得だよ」と言ったらそのまま載っちゃったんですね。それで、学会の先輩の先生から、不謹慎な発言と言われましたが、「だって本当だもん」が本音です。

熊本でも鳥インフルエンザが発生しました。これは韓国から来たことが明らかでありまして、この系統樹で、これが韓国のウイルス、これが熊本のウイルス、後、中国のウイルス。ウイルスの中国発韓国経由日本入りで、例のルートです。もう鉄道レールが敷かれているように必ず入ってきます。【スライド 58】【スライド 59】【スライド 60】

中国で発生があると、韓国のこの貯水池が、そばに初発の農場があるんですが、これは渡り鳥ですよ。中国から韓国に飛んできて、それが持ってきたウイルスが広

がった。なかなか終わらないから、韓国獣医学会に呼ばれて、SOSだったんですね。アヒルの被害が激しいのです。アヒルって水を使って、鶏よりは開放的に飼いますよね。で、バイオセキュリティーも余りちゃんとしてないために制圧に時間がかかってしまいました。なぜそんなにアヒルが多いのか訊ねたら、アヒルの消費量がこの20年間で10倍になっているんです。日本と違うんですが、アヒルの肉のほうが鶏より健康的なんだそうです。御存じですか。僕もびっくりしました。だから鶏からアヒルに転向する農家が沢山で、アヒルを結構開放的に飼っていて、水を介してどんどん広がっちゃうし、渡り鳥も持ってくるしということでもなかなか大変だったようです。摘発・淘汰策が功を奏して感染が減っています。4月、5月に単発例がありましたが、もうきれいになったと思います。日本と同じように移動制限と消毒を徹底することで、ワクチンは使わないできれいにしています。【スライド 61】【スライド 62】【スライド 63】

きょうお話ししたことのおさらいをします。全てのインフルエンザウイルス、人のウイルスも豚のウイルスも鶏のウイルスも、そのウイルス遺伝子の起源は自然界で循環しているカモのウイルスにあるということ、おわかりいただけだと思います。【スライド 64】

カモのうちに宝が潜むというのを、2009年3月5日、朝日新聞の夕刊に、人脈記の第1回に載せてくれました。地球上に存続しているインフルエンザウイルスの全てのHAとNA亜型の組み合わせ144通りのウイルス2,000株から成るインフルエンザウイルスライブラリーを用意しました。この中から選んだウイルス株でワクチンをつくって、マウスと鶏と猿で実験をして、いい成績を得ています。これはすぐにワクチン株になるんです。おととい感染研でこのライブラリーの有用性についてお話しをしてきました。【スライド 65】【スライド 66】【スライド 67】

インフルエンザウイルスの生態について、凍結保存というのは自然界における存続に重要だということ、パンデミックウイルスはどうして出てくるかということもおわかりいただけだと思います。高病原性鳥インフルエンザウイルスは、鶏に感染を繰り返して選択される。インフルエンザウイルスの変異と遺伝子再集合は意味が全く異なります。インフルエンザウイルスの病原性は宿主体内におけるウイルス増殖の程度によって決まる。パンデミックと季節性インフルエンザ。歴史と事実を見ていくと、「さあ大変だ。鳥インフルエンザが人インフルエンザになるのは秒読み段階だ」というのは、間違いです。有史以来そんなこと起こったことがないのです。かつて、10年前には、私がそういうことを言って変わり者の研究者がいるって紹介されたりして、100対1でしたね。今、反省したのかどうかわかりませんが、H5N1ウイルスはそのままでは来ない。だけど豚を介して来る可能性があるので、警戒は緩めてはいけないと思います。ただ、鶏を殺すから人も殺すとか、64万人死ぬというのは滑稽で

すらある大間違いです。【スライド 68】【スライド 69】

で、答え。鳥インフルエンザ、パンデミックと季節性インフルエンザ対策をどうするかということはもうおわかりいただけたと思います。鳥インフルエンザウイルスの常在化はワクチン濫用の結果です。H5N1 ウイルスが鶏に感染を繰り返すうちに変異をしてヒトーヒト感染秒読み段階。ナンセンスですよ、これは。ネイチャーなんかにこういう論文が載るんですよ。鶏、マウス、フェレットみんな人ではない。mice are mice、ferrets are ferrets、human beings are human beings で、フェレットからフェレットに感染するウイルスはバイオテロに使われるかも、デュアルユース。もうナンセンスの限りを尽くしております、もう少し落ちつけと言いたい。【スライド 70】

家禽から野鳥に逆伝播したウイルスは自然界にも存続しないで済みそうだなということをお話ししました。鳥インフルエンザを家禽だけにとどめることが、鳥インフルエンザ対策の基本です。野鳥にいっちゃったら大変です。迅速診断、摘発淘汰。アジアから一掃ということ唱えて、各国に行って協力を求めています。家禽のワクチンと人のワクチンの利害得失というのはお分かりですね。水際作戦も発熱外来もナンセンス。季節性インフルエンザが最も怖いから季節性インフルエンザワクチンをどうするかということこそが鍵です。

そろそろ時間なので、これ最後にしますが、パンデミック対策の基本は、季節性インフルエンザ対策、特にもっと効くワクチンを造らないといけません。すべてのワクチンメーカー、大学、厚生労働省、感染研とオールジャパンでもっと効く季節性インフルエンザワクチンをつくって、それを国際共同研究で世界基準のワクチンにするというプロジェクトを始めようとしているところです。産学官連携で、世界基準の季節性インフルエンザワクチンをつくって貢献したいと思っています。【スライド 71】【スライド 72】

長いこと我慢して聞いていただいて、ありがとうございました。居眠りしている人がいないので私は感動しました。ありがとうございました。

○富永佳与子 喜田先生、ありがとうございました。もう一度大きな拍手をお願いします。先生、ありがとうございました。

これからも最後に、本当にまたすごい御研究の発表がありまして、もう先生にインフルエンザについては皆さん全てを託して安心して暮らしていきたいと思っています。

楽しいお時間を過ごしてきましたが、もう一方、私、大事な方を紹介しなければなりません。公益社団法人和歌山県獣医師会会長の玉井公宏先生、いらっしゃいますか。玉井先生。私が本会議の事務局を務めております、公益社団法人 Knots 理事長の富永でございます。

主催者2人が一応アドバイザーと事務局ということで、最後の御紹介とさせていただきます。皆様、こういったメンバーで、この会議、これから2日間運営してまい

りますので、どうぞ楽しいお時間を過ごしていただきたいと思えます。

それでは1時半から、またシンポジウムが始まります。皆さん、たくさんお勉強をして、たくさん賢くなって帰っていただきたいと思えます。

本日は開会式、基調講演、ありがとうございました。

第3回 神戸アニマルケア国際会議 基調講演  
2014年 7月19日、神戸ポートピアホテル

# インフルエザンウイルスの生態 ～鳥インフルエンザとパンデミック インフルエンザ対策のために～

喜田 宏

北海道大学 特別教授

人獣共通感染症リサーチセンター 統括

Head, OIE World Reference Laboratory for Avian Influenza

Head, WHO Collaborating Centre for Zoonoses Control

【スライド 01】

## 用語の定義

**鳥インフルエンザ**: 家禽のインフルエンザウイルス感染症(ヒトではない)。

**高病原性鳥インフルエンザウイルス**: ニワトリを斃すウイルス。

**低病原性鳥インフルエンザウイルス**: ニワトリを斃さないウイルス。

**パンデミックインフルエンザ**: 世界流行、「新型」インフルエンザは間違い。

**季節性インフルエンザ**: パンデミック第二波以後。第一波より怖い。

**感染症**: 微生物の感染に対する宿主の反応、病気。

**毒性**: インフルエンザウイルスは毒素ではない。病原性とすべき。

**病原性**: ウイルス感染に対する生体応答の激しさ。宿主動物によって異なる。

**伝播性**: 感染の広がり易さ。パンデミックウイルスは伝播性は高いが、病原性は低い。病原性との混同が混乱を招いている。

**遺伝子の変異と選択**: ニワトリに感染を繰り返すと、ヒトに感染するウイルスが選択されるか？ 臨床でタミフル耐性ウイルスは問題か？

【スライド 02】



エドワード・ジェンナー(英1749～1823)

牛痘に感染した乳絞りサラの膿をジェームズ少年に接種。  
少年は天然痘患者の膿を接種しても感染しなかった。

痘瘡を根絶できたのは

- ・ ワクチン(種痘)
- ・ ヒトだけに感染
- ・ 感染すると必ず発症

ポリオ、麻疹

インフルエンザを根絶できる？

- ・ 自然界にウイルスが存続
- ・ 新型ウイルスが出現
- ・ 高病原性鳥インフルエンザ
- ・ 人獣共通感染症

根絶は無理 → 先回りの対策

【スライド 03】

鳥インフルエンザ, パンデミックインフルエンザ, そしてワクチン

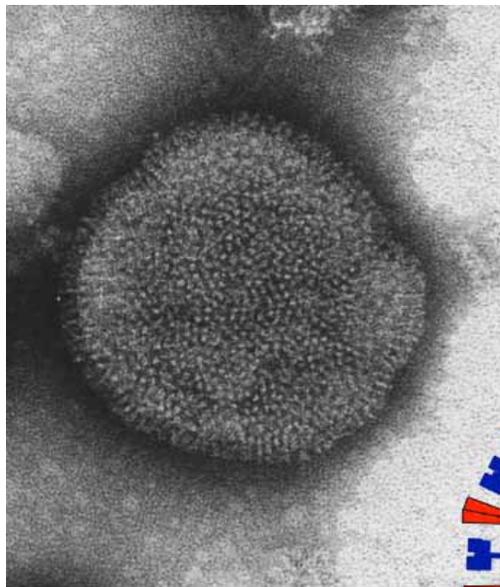
1. 高病原性H5N1 鳥インフルエンザウイルスの常在化はなぜ起こった？
2. 鳥インフルエンザ対策をどうする？
3. パンデミックインフルエンザ対策をどうする？
4. 水際作戦でパンデミックウイルスの侵入を防止できる？ 発熱外来の意義は？
5. 毎冬の季節性インフルエンザ対策(特にワクチン、抗原変異予測)は万全か？
6. 「“新型”インフルエンザ等対策特別措置法」について
7. インフルエンザワクチンと治療薬に望まれる効能と役割は？

【スライド 04】

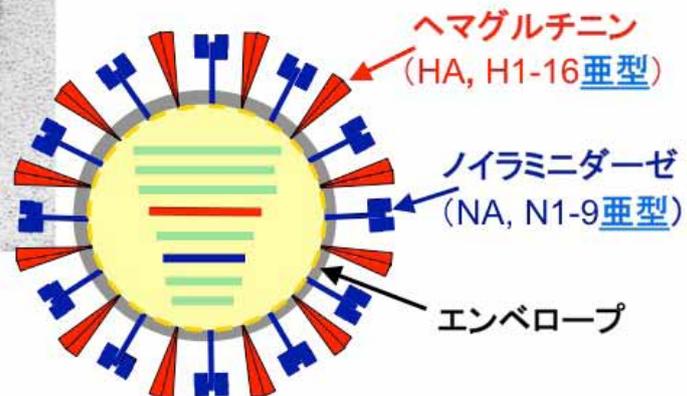
## インフルエンザウイルスの生態

1. インフルエンザAウイルスの自然宿主、宿主域と存続メカニズム
2. パンデミックインフルエンザウイルスの出現機構
3. 高病原性鳥インフルエンザウイルスの出現機構
4. インフルエンザウイルスの変異と遺伝子再集合
5. インフルエンザウイルスの病原性と伝播性
6. 鳥、ブタ、パンデミックと季節性インフルエンザ

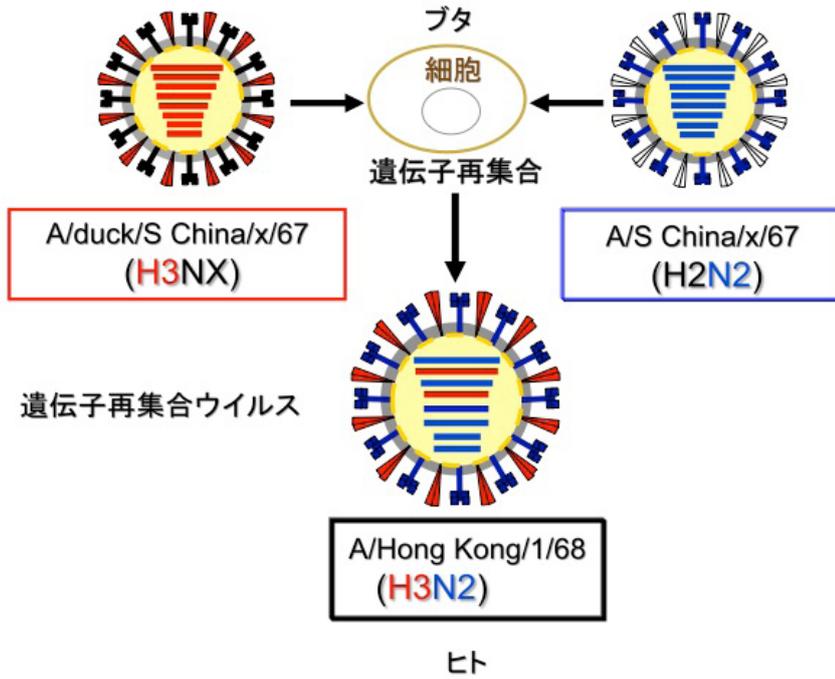
【スライド 05】



A型インフルエンザウイルス粒子

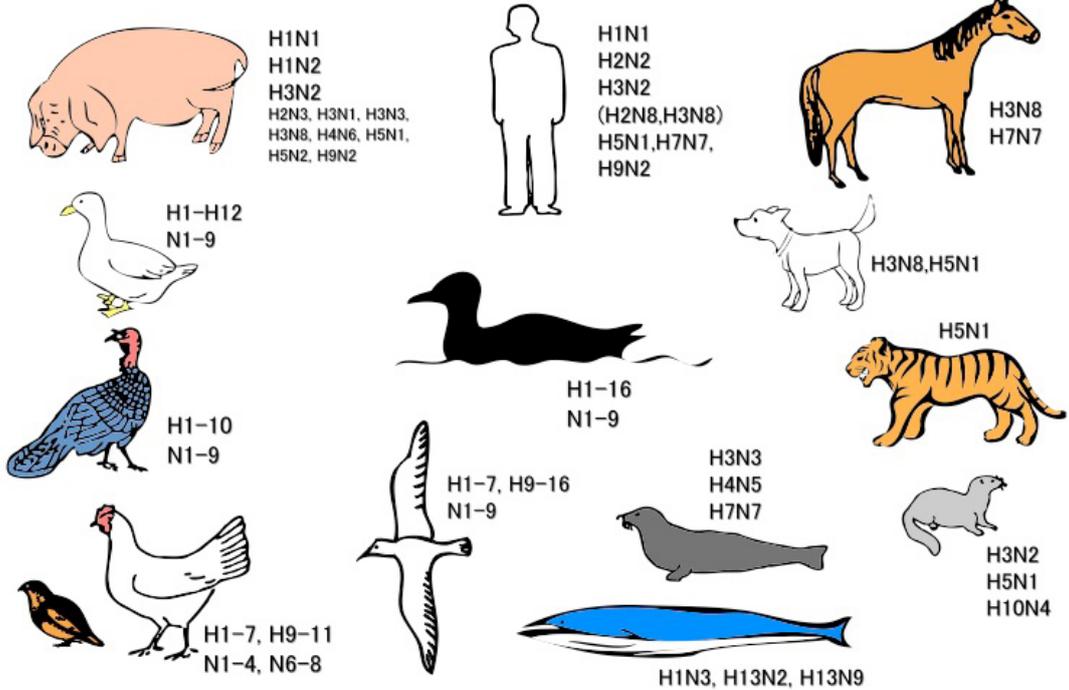


【スライド 06】



【スライド 07】

### インフルエンザは人獣共通感染症



【スライド 08】

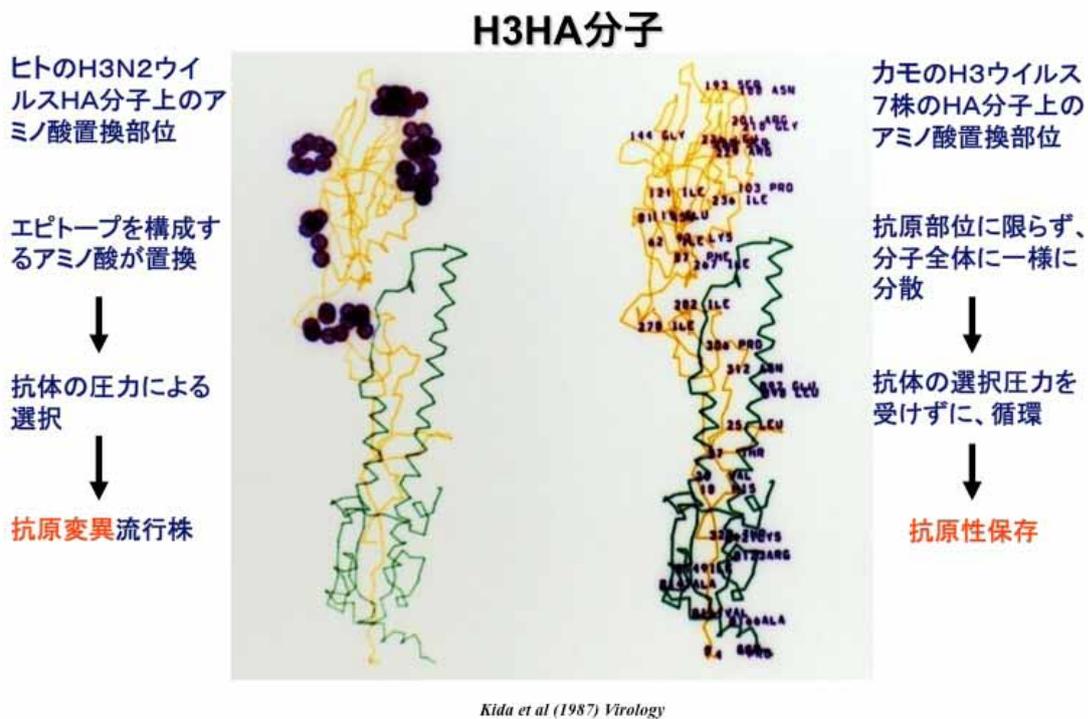
## インフルエンザウイルスはカモの大腸で増殖する

A/duck/Hokkaido/5/77 (H3N2) 実験感染アヒルからのウイルス分離と蛍光抗体法による抗原検出

臓器	ウイルス価 (log/g)	蛍光抗体法
脳	—	—
咽頭	2.8	—
喉頭	1.8	—
気管・肺	—	—
食道・そ嚢	—	—
十二指腸・空腸	—	—
回腸	3.5	—
盲腸	5.0	—
結腸	8.0	+++
直腸	7.5	+
ファブリキウス嚢	6.0	—
膵臓・肝臓・腎臓	—	—
生殖腺・心臓・胸腺	—	—
脾臓・血液	—	—
糞便	7.7	—

Kida et al (1980) Infect Immun

【スライド 09】



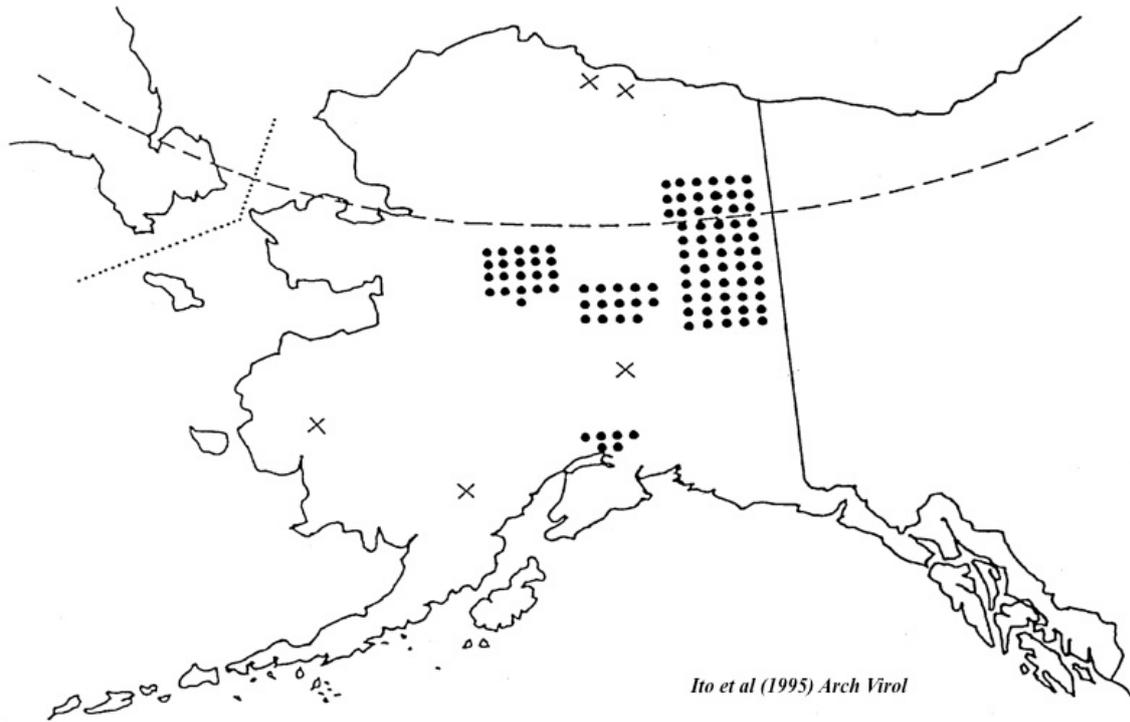
【スライド 10】



【スライド 11】



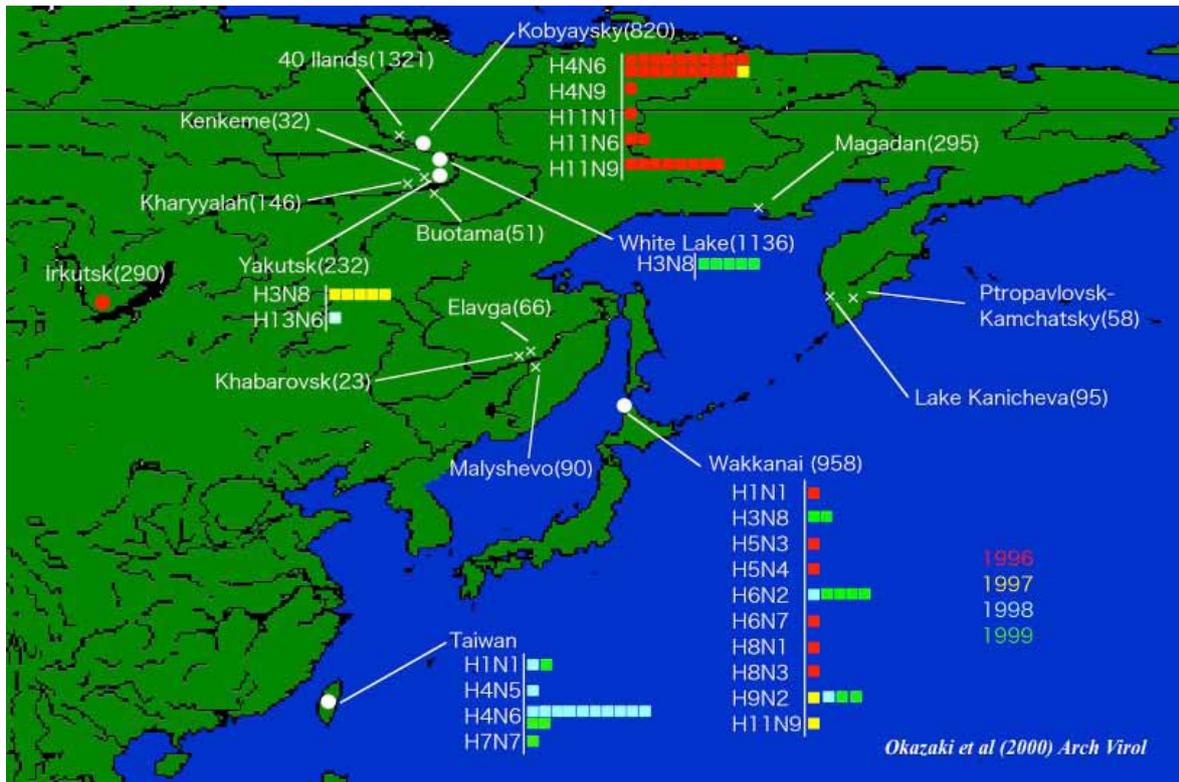
【スライド 12】



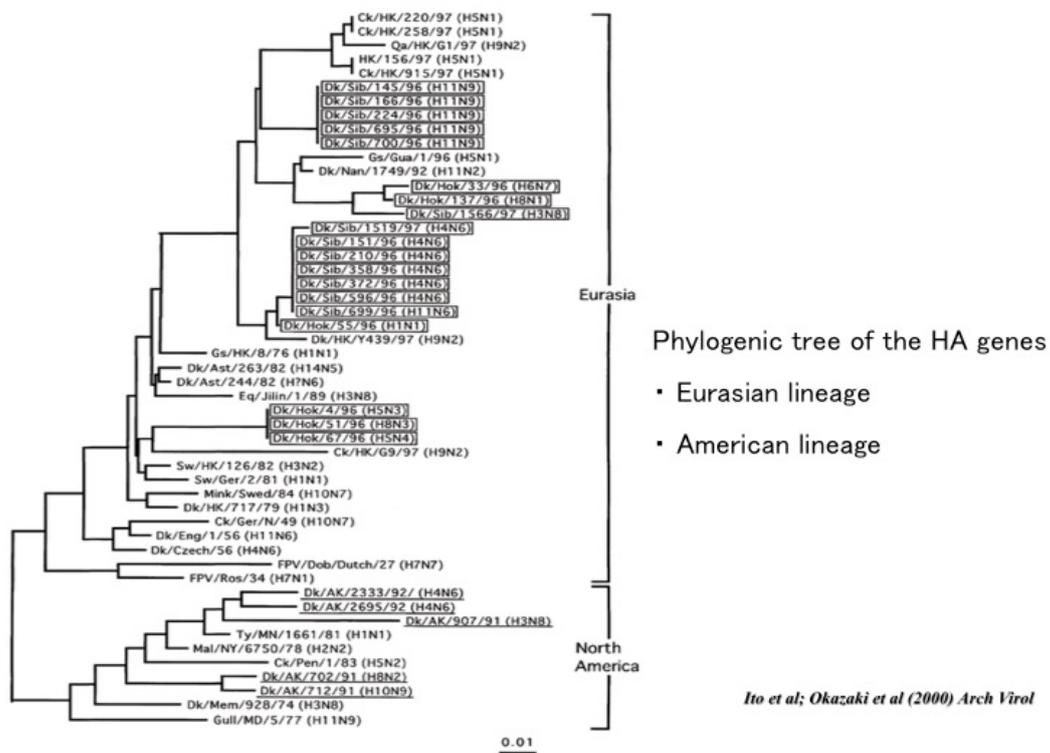
【スライド 13】



【スライド 14】



【スライド 15】



【スライド 16】

## カモのインフルエンザ

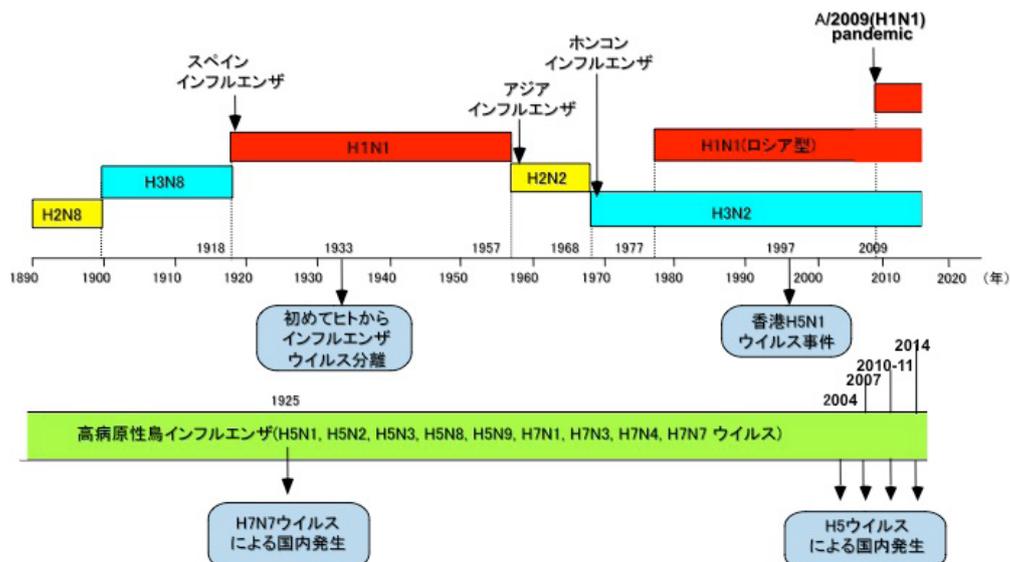
- ・ すべての亜型 (H1-16, N1-9) のA型インフルエンザウイルス
- ・ ウイルスは腸管で増殖、糞便と共に排泄、概ね7日間以内水系糞口感染、非病原性
- ・ カモが夏期に営巣するシベリア、アラスカの湖沼水にウイルス湖沼水中のウイルスは冬期に凍結保存、存続
- ・ 渡りによってウイルスを運ぶ
- ・ ウイルスの抗原性・遺伝子が高度に安定、進化系統にユーラシア型とアメリカ型

インフルエンザウイルスの自然宿主はカモ → 家禽、家畜 → ヒト

*Kida et al (1980) Infect Immun; (1987) Virology; Ito et al (1995) Arch Virol; Okazaki et al (2000) Arch Virol*

【スライド 17】

## パンデミックインフルエンザウイルスと高病原性鳥インフルエンザウイルス出現と流行の歴史



【スライド 18】

## パンデミックインフルエンザウイルス遺伝子の由来

亜型 (分離年)	遺伝子分節番号							
	1	2	3	4	5	6	7	8
H1N1 (1947)	↓				↓		↓	↓
H2N2 (1957)		*	*	*		*		
H3N2 (1968)	↓	*	↓	*	↓	↓	↓	↓
	PB2	PB1	PA	HA	NP	NA	M	NS
	発 現 蛋 白							

\* ヒト以外の動物インフルエンザウイルスから導入されたと考えられる遺伝子分節

【スライド 19】



【スライド 20】

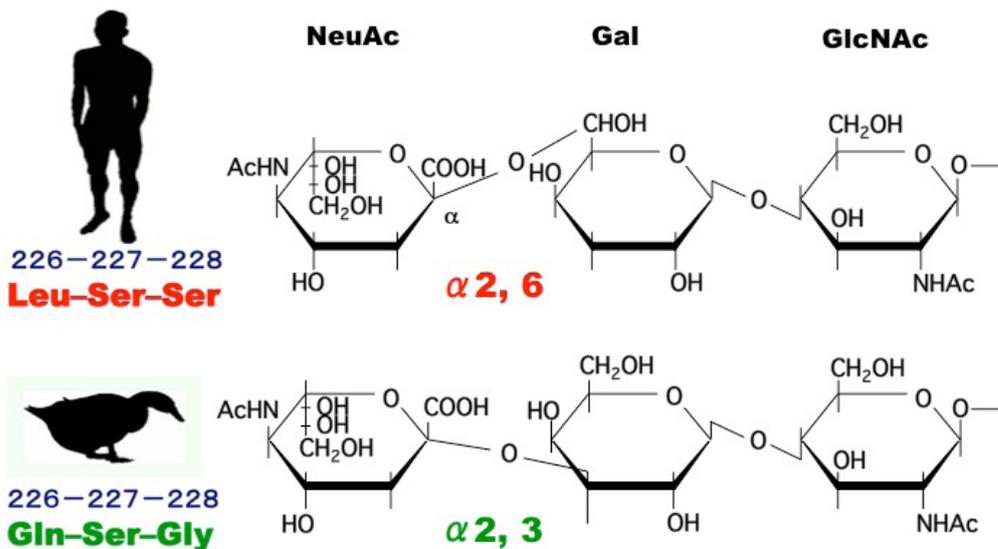
# ヒト、カモおよびブタ由来H3ウイルスHAの レセプター結合部位のアミノ酸配列

## HA1 アミノ酸配列

ウイルス	226	227	228
Aichi/2/68 and Human Viruses		Leu	Ser - Ser
Avian Viruses		Gln	Ser - Gly
Sw/Taiwan/82		Gln	Ser - Gly
Sw/China/78		Leu	Ser - Ser

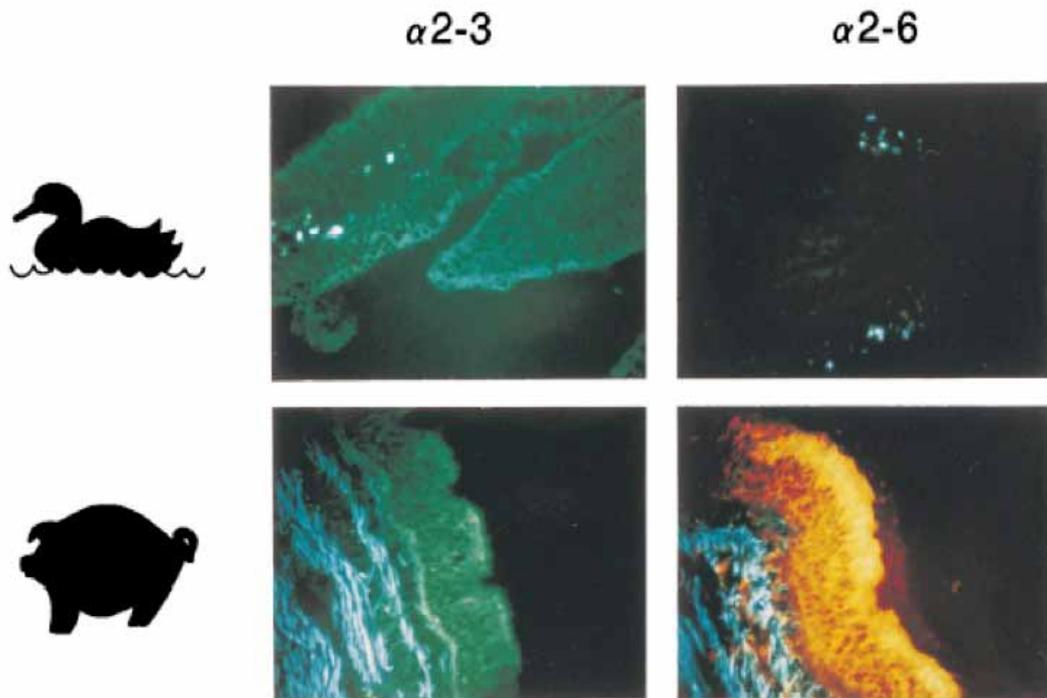
Kida et al (1988) Virology

【スライド 21】



ヒトのウイルスと鳥のウイルスのレセプター特異性は、HAの  
HA1サブユニットの226と228番のアミノ酸によって決まる。

【スライド 22】



*Ito et al (1998) J Virol*

【スライド 23】

## 中国のブタ由来H3N2ウイルスのHA

- ◆ A/Hong Kong/68 (H3N2) の HA に 近縁で、カモのウイルスと酷似するものがある。
- ◆ レセプター特異性を決定するアミノ酸配列にヒトのウイルス型と鳥のウイルス型がある。
- ◆ ブタの呼吸器上皮細胞には、ヒトと鳥両型のウイルスに対するセプターがある。

*Kida et al (1988) Virology; Ito et al (1998) J Virol*

【スライド 24】

## 中国のアヒルとガチョウのインフルエンザウイルス

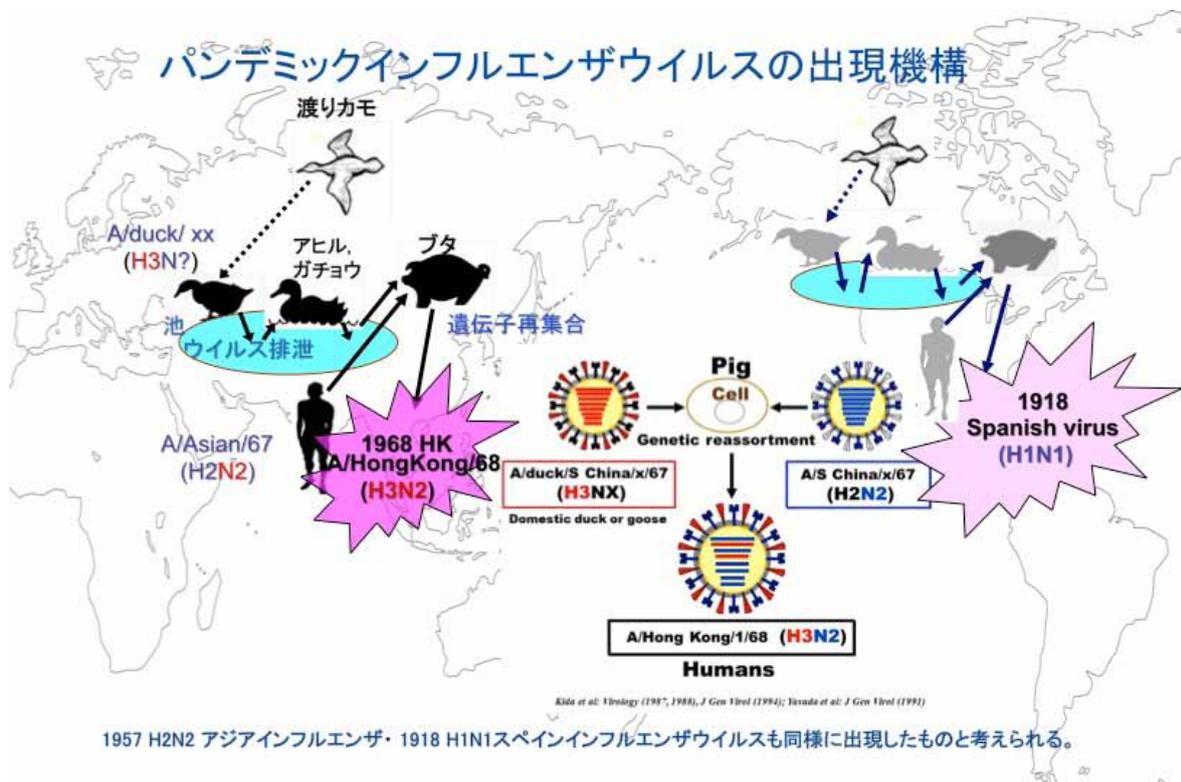
- ◆ HAがA/Hong Kong/68 およびカモのウイルスと近縁で、ブタのウイルスに酷似するものがある。
- ◆ いずれもカモの太平洋飛翔路下で分離されたウイルス。

カモ → アヒル → ブタ → ヒト

Gen Virol

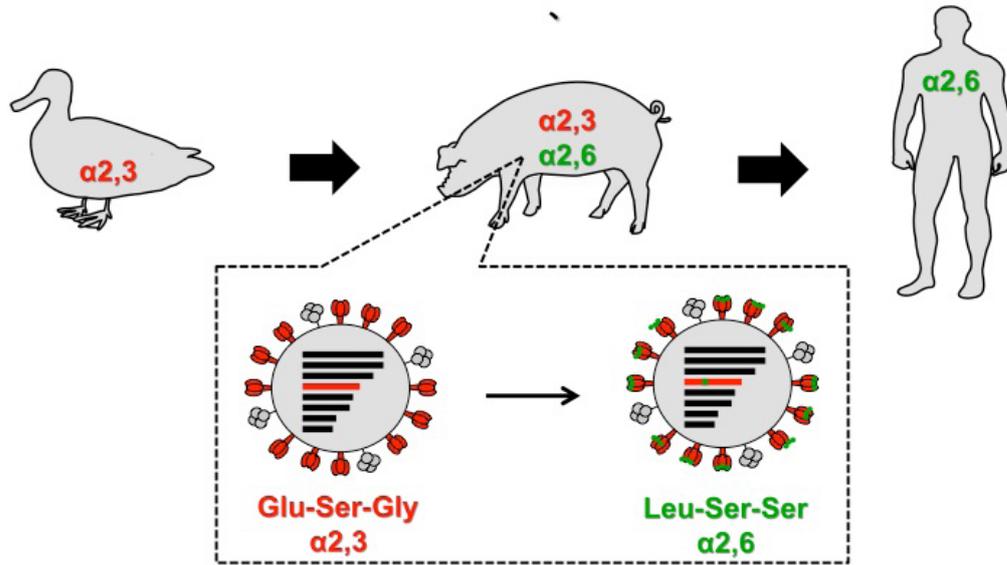
Yasuda et al (1992) J

【スライド 25】



【スライド 26】

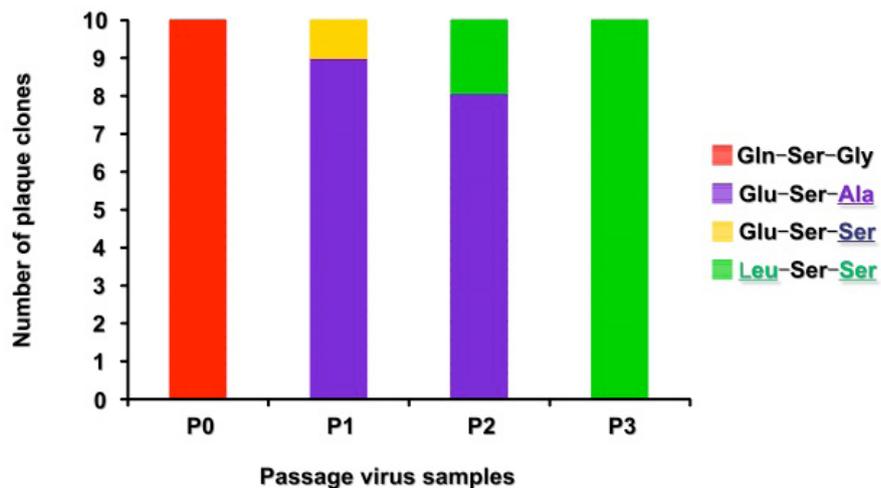
H3 鳥インフルエンザウイルスがブタに感染を繰り返すと、ヒトのレセプターを認識するウイルスが選択される



*Shichinohe et al., Virology, 2013*

【スライド 27】

The proportion of plaque clones whose different sequences at positions 226, 227, and 228 on the HA of the passaged viruses



*Shichinohe et al., Virology, 2013*

【スライド 28】

Table 1. Susceptibility of pigs to the H1 to H13 influenza viruses

Virus strain	Virus titre p.i. per ml nasal swab*		Duration of virus shedding (days)	Antibody titre in serum†			Virus strain	Virus titre p.i. per ml nasal swab*		Duration of virus shedding (days)	Antibody titre in serum†		
	Day 3	Day 4		ELISA	NT	HI		Day 3	Day 4		ELISA	NT	HI
Sw/Hok/2/81 (H1N1)	3-0	3-5	7	40960	384	128	Dk/HK/342/78 (H5N2)	-	-	0	-	-	-
	4-0	3-0	6	20480	128	128							
Aichi/2/68 (H3N2)	4-0	5-0	6	10240	384	256	Dk/HK/820/80 (H5N3)	3-0	4-0	5	5120	32	-
	2-0	3-3	6	20480	64	128		5-5	4-0	4	5120	32	-
Dk/HK/273/78 (H2N2)	-	-	0	-	-	-	Dk/HK/825/80 (H5N3)	-	-	0	-	-	-
	-	-	0	-	-	-		-	-	0	-	-	-
Dk/HK/278/78 (H2N9)	3-0	2-0	4	2560	16	-	Dk/HK/716/79 (H6N1)	-	-	0	-	-	-
	3-3	2-1	5	5120	32	-		-	-	0	-	-	-
Dk/TW/1010/86 (H2N8)	2-3	2-5	5	2560	24	-	Dk/HK/960/80 (H6N2)	2-0	5-3	5	10240	16	-
	2-8	2-0	4	2560	24	-		2-0	3-5	4	20480	48	-
VIR/Aichi/2/68 (H3N2)	2-0	3-3	6	40960	64	320	Dk/HK/959/80 (H6N2)	2-0	2-3	4	10240	32	-
	2-0	2-0	6	10240	32	160	Dk/HK/301/78 (H7N1)	2-3	2-0	4	20480	64	-
Sw/Hok/10/85 (H3N2)	3-0	5-0	6	12800	512	640	Dk/HK/293/78 (H7N2)	2-0	2-0	4	10240	64	-
	2-3	4-0	7	40960	32	-		2-0	2-0	6	5120	16	-
Dk/HK/7/75 (H3N2)	3-0	4-3	7	20480	32	-	Dk/TN/1/76 (H7N3)	5-5	4-0	5	40960	48	-
	2-0	2-3	7	20480	24	-		2-0	2-5	4	10240	16	-
Gs/HK/10/76 (H3N2)	2-0	2-0	4	20480	32	-	Ty/TX/1/79 (H7N3)	2-0	2-5	4	10240	96	-
	-	-	0	-	-	-		5-5	3-5	5	40960	64	-
Dk/HK/24/76 (H3N2)	-	-	0	-	-	-	Ty/OT/6118/68 (H8N4)	4-5	5-5	7	40960	64	-
	-	-	0	-	-	-		2-0	2-5	6	81920	128	-
Dk/HK/64/76 (H3N2)	2-0	2-0	4	10240	24	-		3-3	2-0	5	40960	96	-
	2-0	2-0	4	20480	24	-	Dk/HK/448/78 (H9N2)	3-0	4-0	5	10240	16	-
Dk/HK/231/77 (H3N2)	2-3	3-0	7	40960	64	-		2-0	3-5	4	10240	32	-
	2-0	2-0	5	20480	32	-	Dk/HK/702/79 (H9N5)	3-0	4-0	7	20480	24	-
Dk/HK/526/79 (H3N6)	-	-	0	-	-	-		2-0	4-0	6	10240	16	-
	-	-	0	-	-	-	Dk/HK/938/80 (H10N1)	5-0	2-0	4	20480	32	-
Dk/Hok/8/80 (H3N8)	-	-	0	-	-	-		2-0	3-0	5	10240	32	-
	-	-	0	-	-	-	Dk/HK/873/80 (H10N3)	4-0	3-0	4	10240	96	-
Dk/Hok/7/82 (H3N8)	-	-	0	-	-	-		4-0	5-0	6	20480	128	-
	-	-	0	-	-	-	Dk/HK/560/79 (H10N8)	2-0	2-0	4	10240	64	-
Dk/HK/668/79 (H4N5)	3-3	5-0	5	2560	32	-		2-0	2-0	4	5120	16	-
	2-5	4-3	5	2560	32	-	Dk/HK/562/79 (H10N9)	5-0	4-3	5	10240	64	-
Dk/HK/365/78 (H4N6)	3-8	4-0	4	2560	512	-		6-0	4-8	5	10240	96	-
	2-7	3-5	5	2560	96	-	Dk/HK/272/78 (H11N9)	2-0	2-3	4	10240	16	-
Dk/HK/980/81 (H4N6)	-	-	0	-	-	-		2-0	3-3	5	20480	32	-
	-	-	0	-	-	-	Dk/HK/563/79 (H11N9)	2-0	3-3	4	40960	64	-
Dk/HK/438/78 (H4N8)	2-4	2-3	4	1280	16	-		2-0	2-3	4	51200	32	-
	3-3	4-0	7	1280	32	-	Dk/HK/838/80 (H12N5)	2-3	2-0	5	51200	32	-
Dk/HK/835/80 (H4N9)	2-6	3-3	6	1280	16	-		3-3	2-0	4	10240	32	-
	3-3	4-0	7	1280	32	-	Gull/MD/704/77 (H13N6)	3-3	2-0	4	10240	32	-
Dk/PN/10128/83 (H5N2)	4-3	3-3	5	10240	32	-		2-0	3-5	5	10240	32	-
	5-5	3-0	5	10240	32	-							

Kida et al (1994) J Gen Virol

【スライド 29】

混合感染したブタが産生したウイルスクローンの遺伝子分節の由来とブタにおける増殖

ウイルスクローン	(亜型)	遺伝子分節の由来								ブタにおける増殖能
		PB2	PB1	PA	HA	NP	NA	M	NS	
3	(H3N8)	D	D	D	D	D	D	D	D	-
4	(H3N8)	D	D	D	D	D	D	D	D	-
10	(H3N8)	D	D	D	D	D	D	D	D	-
17	(H3N8)	D	D	D	D	D	D	D	D	-
6	(H3N1)	D	D	D	D	S	S	S	D	+
7	(H3N1)	D	D	D	D	S	S	D	S	+
Dk/8/80	(H3N8)	D	D	D	D	D	D	D	D	-
Sw/2/81	(H1N1)	S	S	S	S	S	S	S	S	+

D: A/duck/Hokkaido/8/80 (H3N8) 遺伝子

S: A/swine/Hokkaido/2/81 (H1N1) 遺伝子

Kida et al (1994) J Gen Virol

【スライド 30】

## パンデミック(新亜型)ウイルスの出現に果すブタの役割

- ・ ブタは何れのHA亜型の鳥インフルエンザウイルスにも呼吸器感染する。
- ・ ブタの呼吸器上皮細胞に鳥のウイルスと哺乳動物のウイルスが同時感染すると、遺伝子分節再集合ウイルスが生ずる。
- ・ 鳥のウイルスがブタに感染を繰り返すと、ヒト型レセプターとの結合特異性を獲得する。
- ・ 新亜型ウイルスとして出現する可能性があるインフルエンザAウイルスの候補として、H1 - H16 HAと N1 - N9 NA ウイルスのいずれも除けない。
- ・ パンデミックインフルエンザウイルスの出現予測にブタインフルエンザの疫学調査が重要。

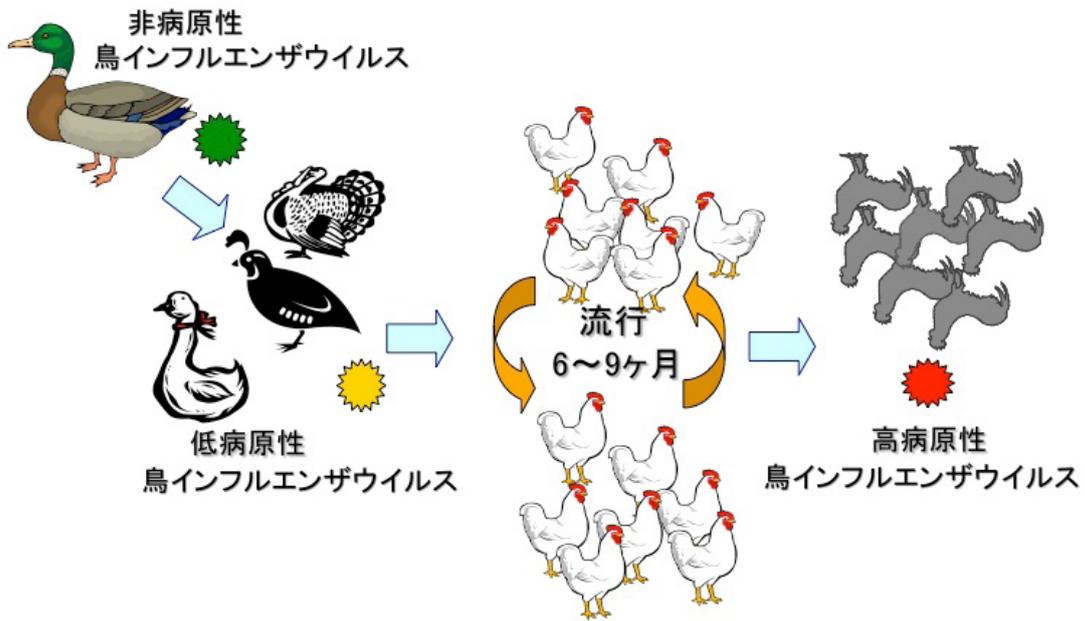
*Kida et al (1994) J Gen Virol*

【スライド 31】



【スライド 32】

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



【スライド 33】



【スライド 34】

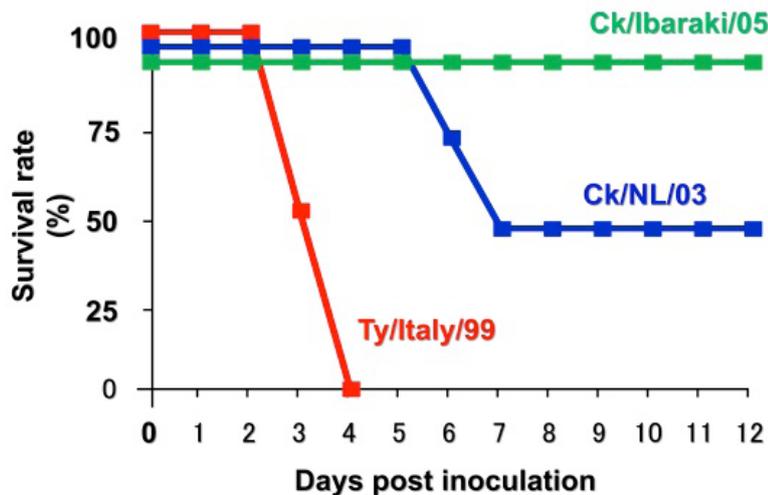
## Amino acid sequences at the cleavage site of influenza A virus HAs

Subtype	Strains	A A sequences
H1	Dk/Alberta/35/76(H1N1) <sup>b</sup>	<b>I</b> QSR GLF
H2	Mal/MT/Y61(H2N2) <sup>b</sup>	IESR GLF
H3	Dk/Menphis/928/74(H3N8) <sup>b</sup>	KQTR GLF
H4	Dk/Czechoslovakia/56(H4N6) <sup>b</sup>	KASR GLF
H5	<b>Ck/Scotland/59(H5N1)<sup>b</sup></b>	<b>R</b> KKR GLF
H5	Ty/MN/3/92(H5N2) <sup>a</sup>	RETR GLF
H6	Shw/Australia/1/72(H6N5) <sup>b</sup>	IETR GLF
H7	<b>FPV/Rostock/34(H7N1)<sup>b</sup></b>	<b>K</b> KRKR GLF
H7	Mal/Alberta/195/89(H7N3) <sup>a</sup>	KKTR GLF
H8	Ty/Ontario/6118/68(H8N4) <sup>b</sup>	VEPR GLF
H9	Ty/Wisconsin/66(H9N2) <sup>b</sup>	RSSR GLF
H10	Ck/Germany/N/49(H10N7) <sup>b</sup>	VQGR GLF
H11	Dk/England/56(H11N6) <sup>b</sup>	IASR GLF
H12	Dk/Alberta/60/76(H12N5) <sup>b</sup>	VQDR GLF
H13	GI/Maryland/704/77(H13N6) <sup>b</sup>	ISNR GLF
H14	Mal/Gurjev/263/82(H14N5) <sup>b</sup>	KQAK GLF
H15	Shw/Australia/2576/79(H15N9) <sup>b</sup>	IRTR GLF

<sup>a</sup> Senne et al (1996), <sup>b</sup> Kovacova et al (2002)

【スライド 35】

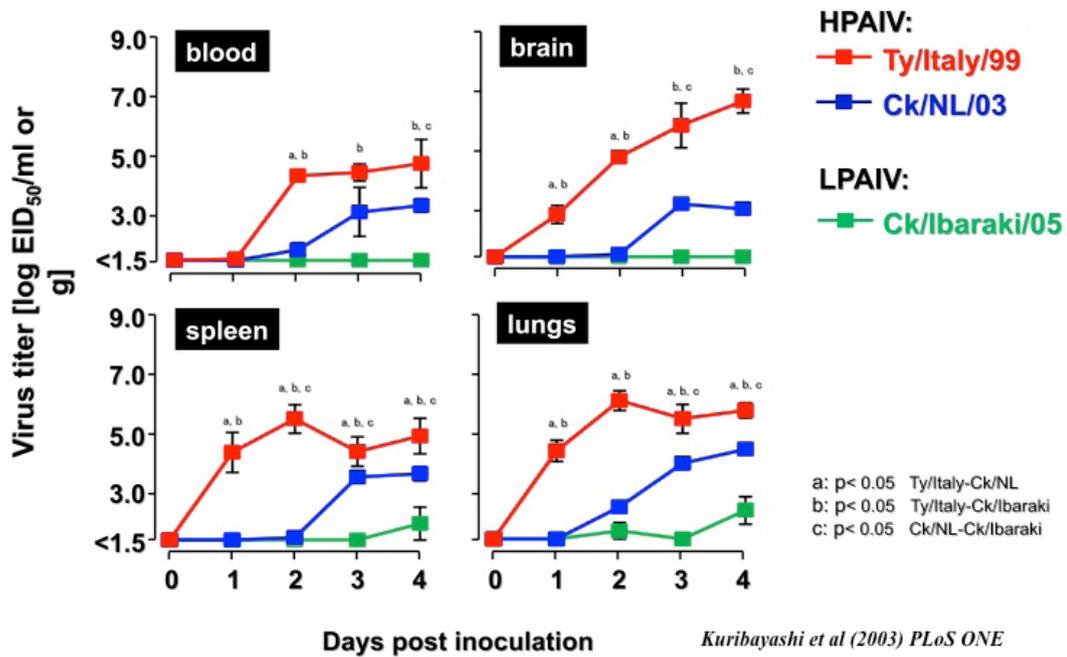
高病原性鳥インフルエンザウイルスと低病原性鳥インフルエンザウイルス  
10<sup>6.0</sup>EID<sub>50</sub>を鼻腔内に接種したニワトリの生残率



Kuribayashi et al (2003) PLoS ONE

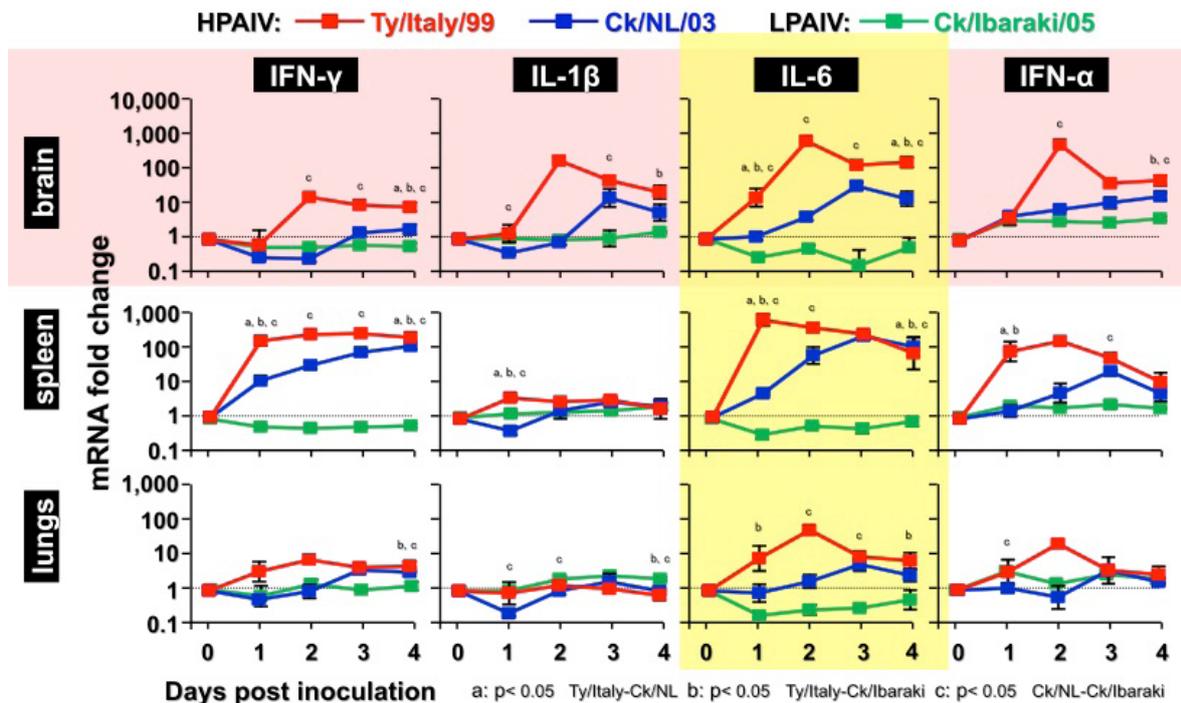
【スライド 36】

## ニワトリ組織における鳥インフルエンザウイルスの増殖



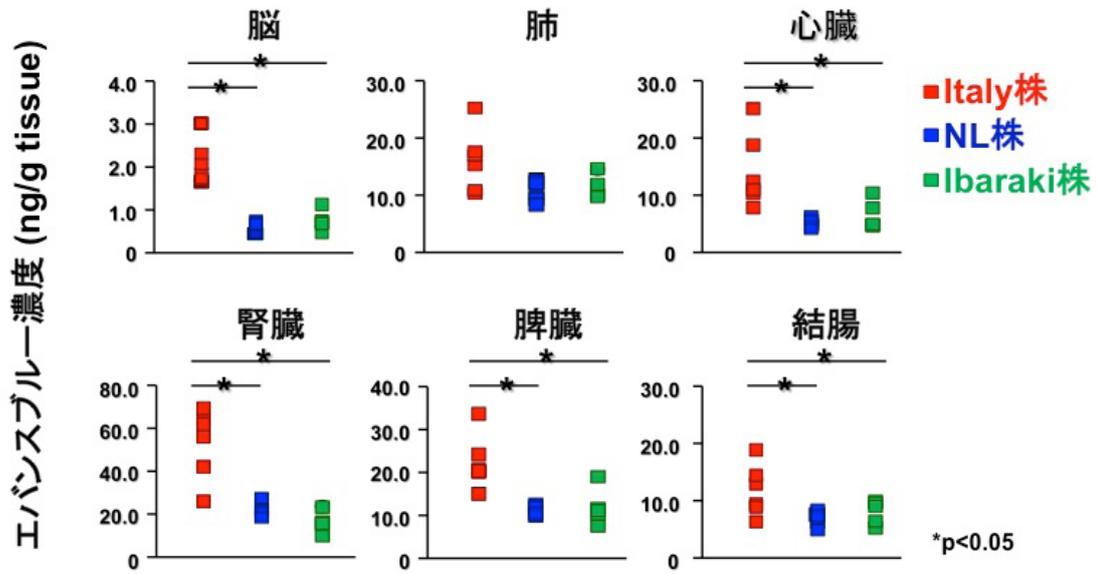
【スライド 37】

## ウイルス感染ニワトリの組織におけるサイトカイン mRNA の発現



【スライド 38】

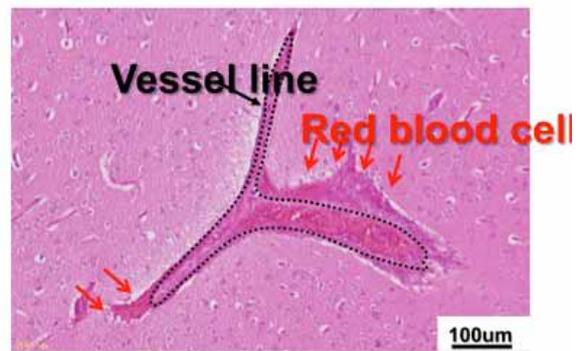
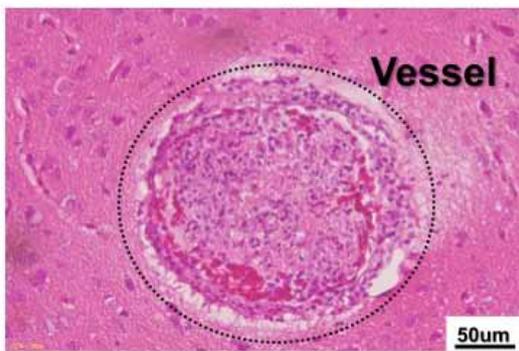
エバンブルー色素投与による感染後4日目の組織血管壁透過性の評価



Kuribayashi et al (2013) PLoS ONE

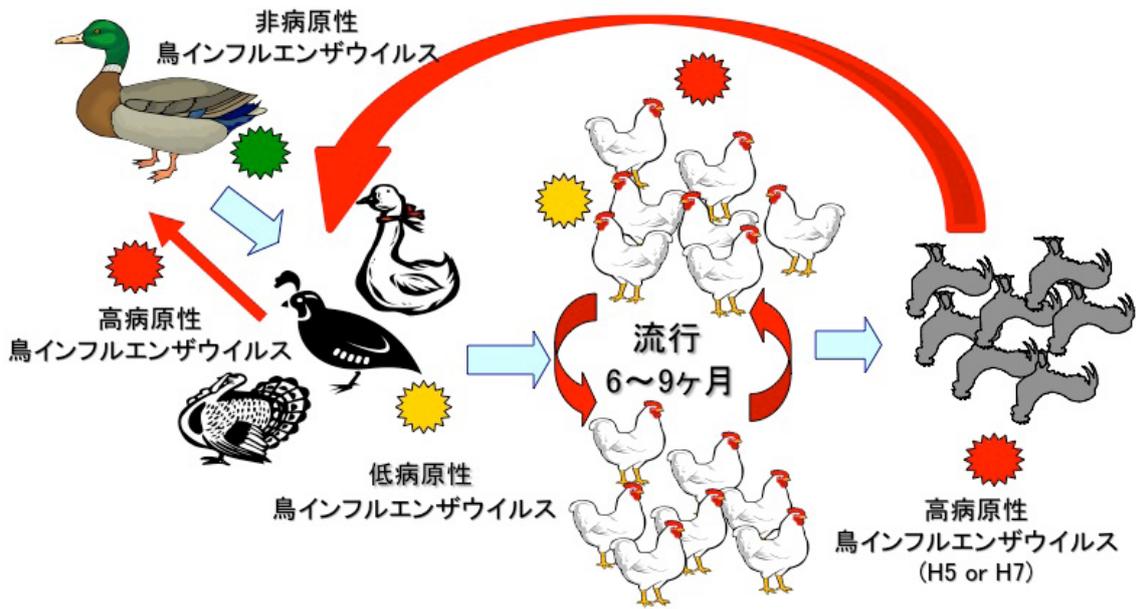
【スライド 39】

Findings of abnormal coagulation in the brain of the chickens inoculated with Ty/Italy/99



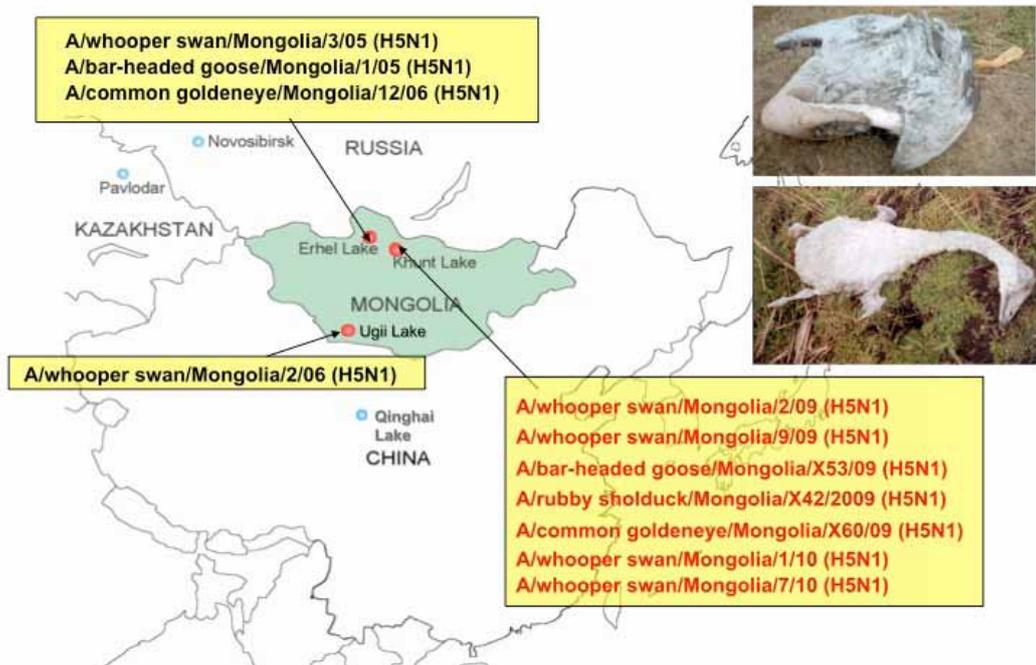
【スライド 40】

高病原性鳥インフルエンザウイルスの家禽から渡り鳥への逆伝播

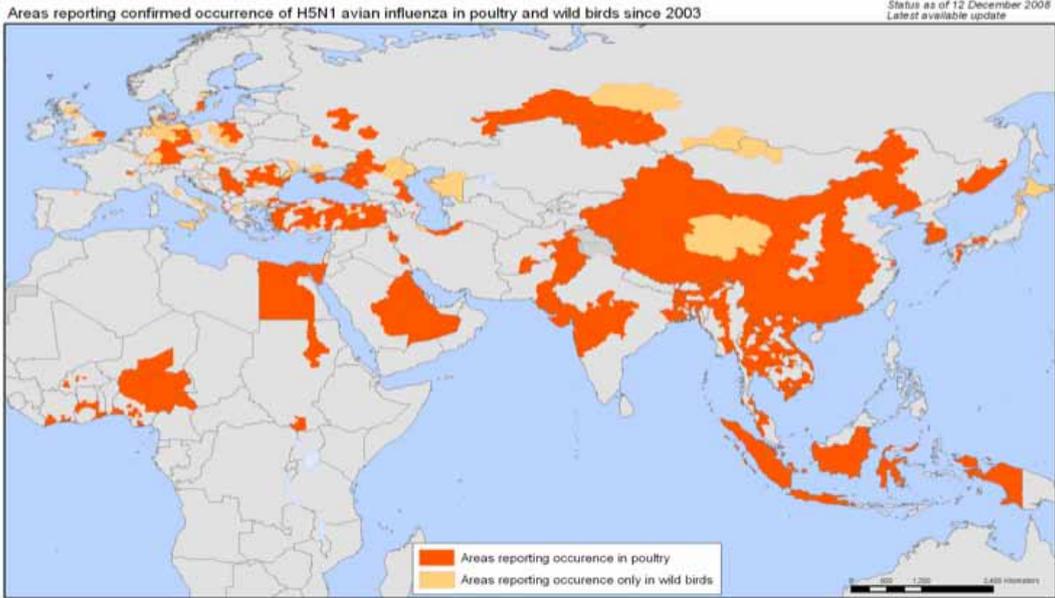


【スライド 41】

5月に北帰行途上にモンゴルで斃死した野鳥から分離されたインフルエンザウイルス



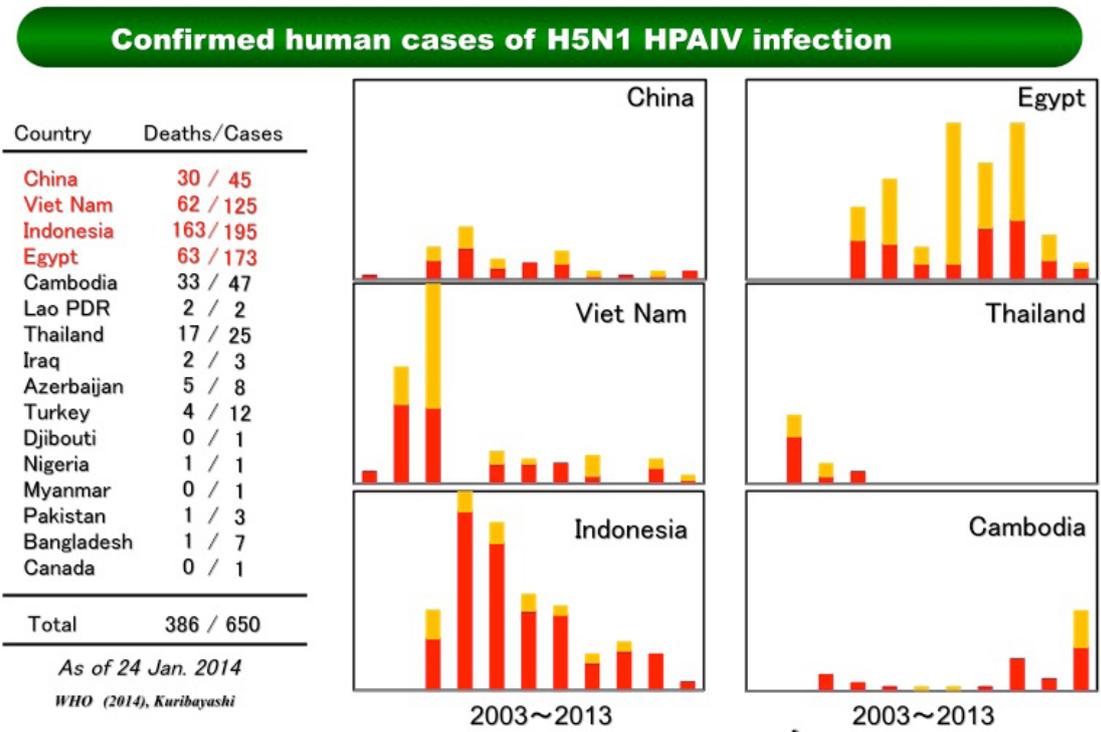
【スライド 42】



**62 Countries where H5N1 HPAIV infections were reported in wild birds, poultry, and both**

Japan, Republic of Korea, China, Mongolia, Myanmar, Lao PDR, Thailand, Cambodia, Viet Nam, Malaysia, Indonesia, Bangladesh, India, Pakistan; Afghanistan, Iran, Azerbaijan, Georgia, Iraq, Kuwait, Saudi Arabia, Turkey, Israel; Russian Federation, Kazakhstan, Ukraine, Romania, Bulgaria, Albania, Serbia, Hungary, Slovakia, Czech Republic, Croatia, Poland, Slovenia, Bosnia & Herzegovina; Greece, Switzerland, Austria, France, Italy, Germany, Netherlands, Denmark, Sweden, Spain, England, Ireland; Djibouti, Gaza Strip, Egypt, Sudan, Nigeria, Niger, Cameroon, Burkina Faso, Cote d'Ivoire

【スライド 43】



【スライド 44】

## Avian influenza vaccines

### **Vietnam:**

H5N2 and H5N1  
(Adjuvant inactivated vaccines)

### **China:**

H5N1 and recombinant NDV  
(Reverse genetics inactivated vaccines)

### **Indonesia:**

H5N1, H5N2, H5N9 and recombinant  
H5N1  
(inactivated vaccines)

**Egypt:** since 2006

### **Thailand:**

Officially prohibited vaccination in 2006

As a stockpile;

### **Singapore:**

H5N2  
(Inactivated, adjuvanted vaccine)

### **Japan:**

H5N1 and H7N7  
(Oil-adjuvanted inactivated  
vaccines)

### **Pakistan:**

H5N1, H5N2, H5N9, and H5N3  
(Water based with alum hydroxide  
and oil based with mineral oil)

【スライド 45】

### 鳥インフルエンザワクチン

- ・ 重症化または発症を抑制する免疫を誘導するが、感染を防ぐ免疫は誘導しない。
- ・ OIEは、摘発・淘汰を鳥インフルエンザコントロールの基本とし、ワクチンの使用を認めていなかったが、摘発・淘汰による制圧が困難な時に、オプションの1つとして認めた。
- ・ ワクチンを使用する国は、高病原性鳥インフルエンザ清浄国として認めない。

→ ワクチンの濫用は見えないウイルスの拡散を導く。

【スライド 46】

26TH CONFERENCE OF THE OIE REGIONAL COMMISSION FOR ASIA, THE FAR EAST AND OCEANIA  
Shanghai, People's Republic of China, 16-20 November 2009

RECOMMENDATION FOR THE CONTROL OF AVIAN INFLUENZA

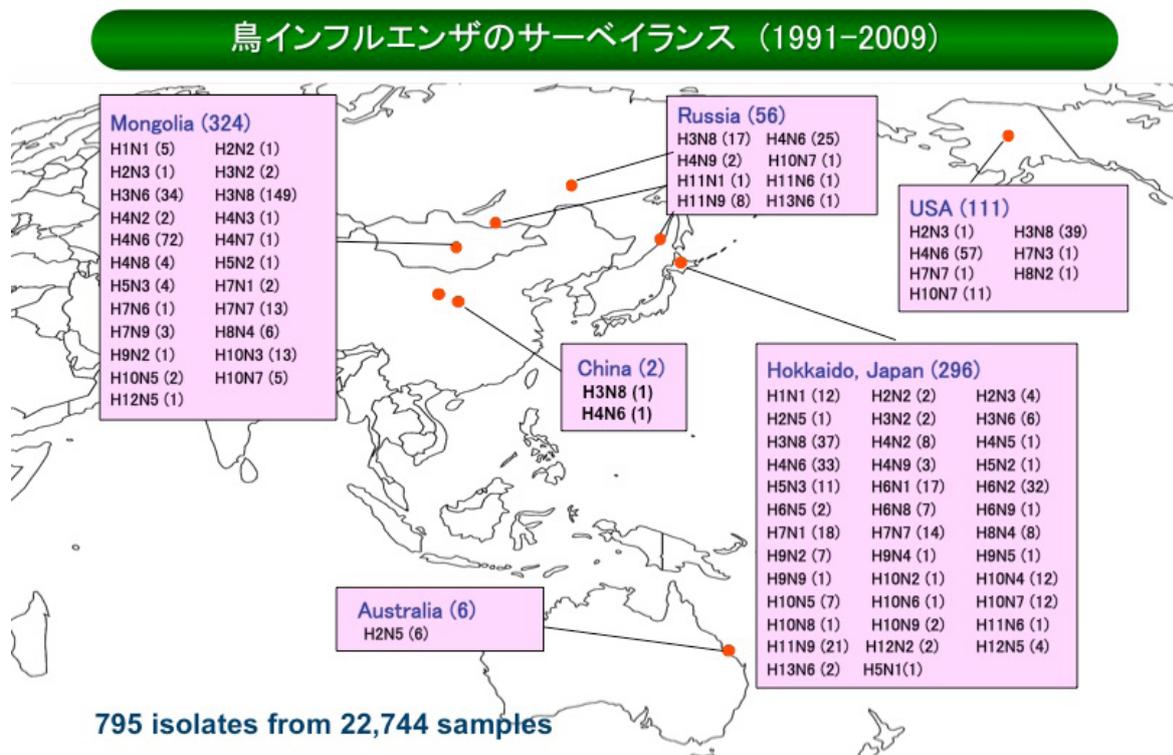
It is considered that;

- Highly pathogenic avian influenza H5N1 virus strains have persisted in domestic poultry for 14 years and antigenic variants have been selected mainly due to the misuse of vaccine.
- HPAI has been put under control in several countries.
- Stamping out policy has been the most effective measures for the control HPAI.
- Vaccine is used in 4 countries where HPAI has not been controlled.
- Vaccine is used instead of stamping out in 2 countries and in the other 2 countries, basically in addition to stamping out.
- Sentinel birds are put in the vaccinated poultry population in Viet Nam and not in the other 3 countries where vaccine is used.
- Compensation for livestock owners is done in most countries in case of stamping out.

It is recommended that;

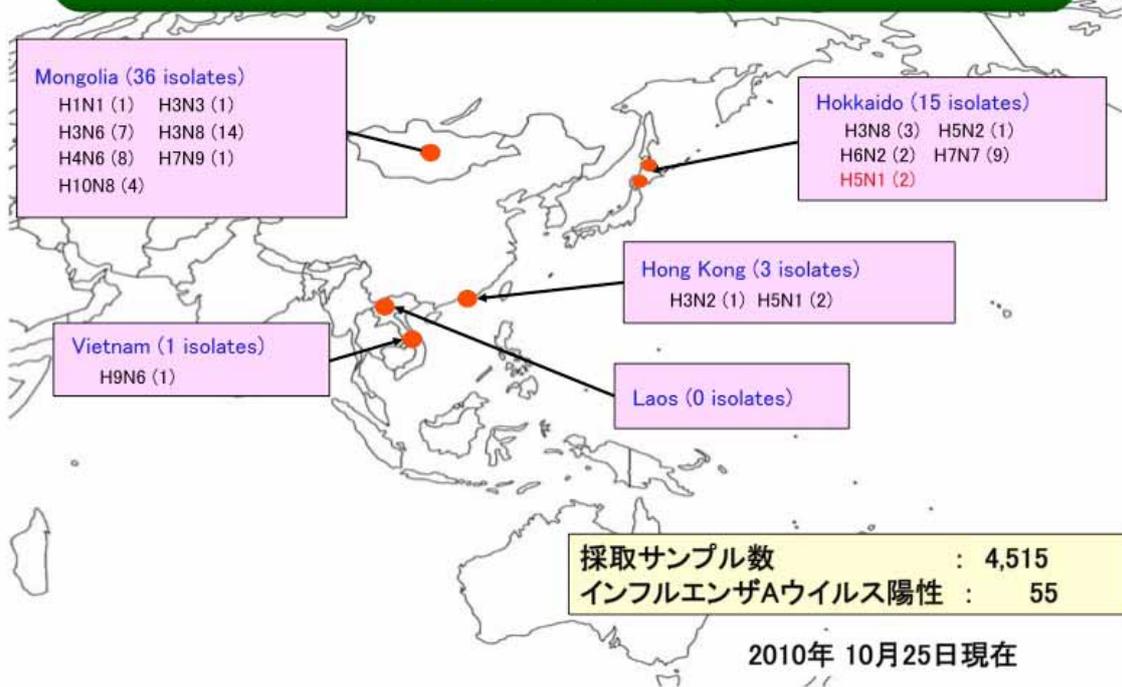
1. Since stamping out is the best and ultimate measure for the control of HPAI, vaccine should be used **in addition to, not instead of stamping out.**
2. The OIE should continue and develop standards on animal influenza surveillance, prevention and control.
3. Surveillance of swine flu is crucial in the countries where avian flu has not been controlled for the preparedness for pandemic influenza.

【スライド 47】



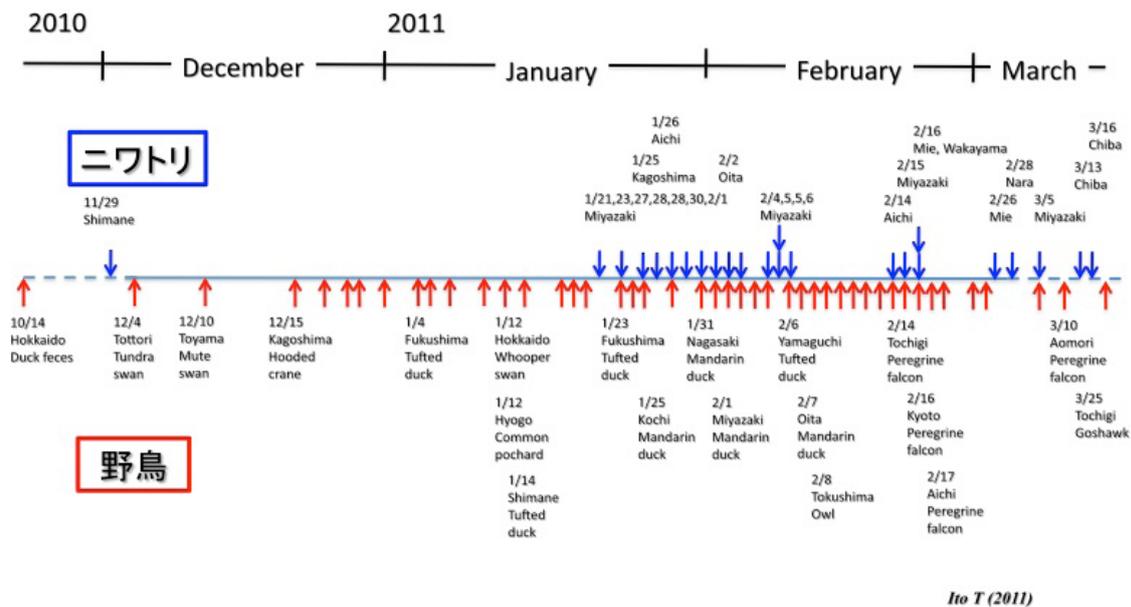
【スライド 48】

## 鳥インフルエンザのサーベイランス (2010)



【スライド 49】

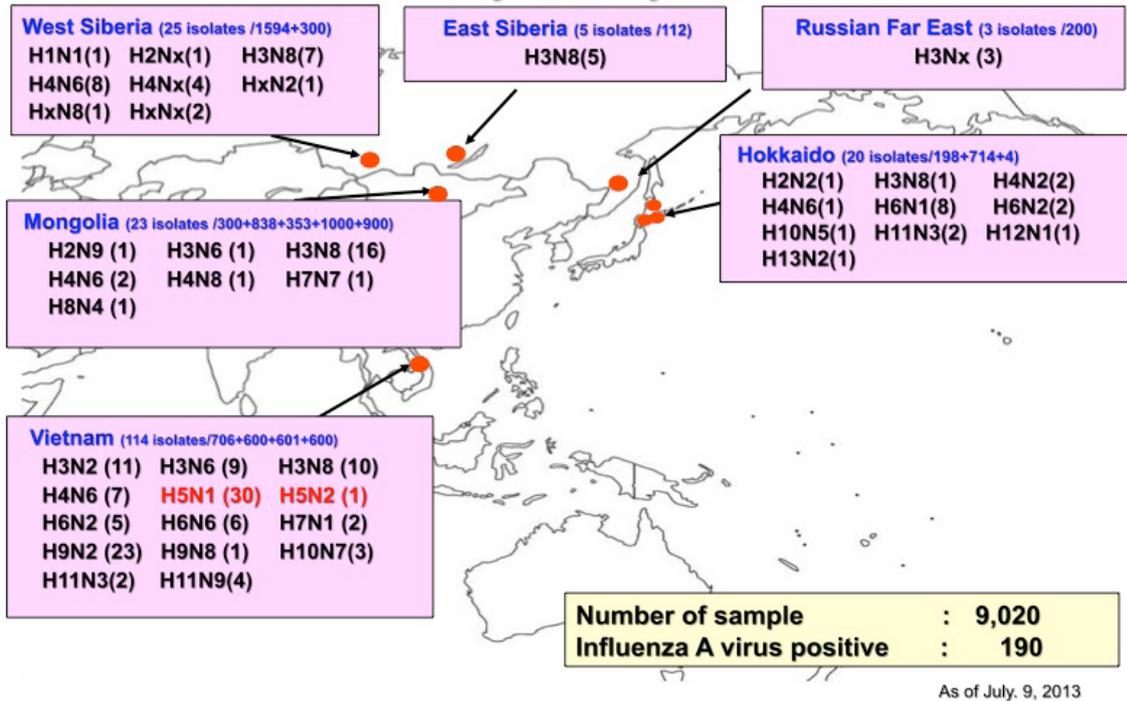
## H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの日本への侵入と伝播 2010 - 2011



【スライド 50】

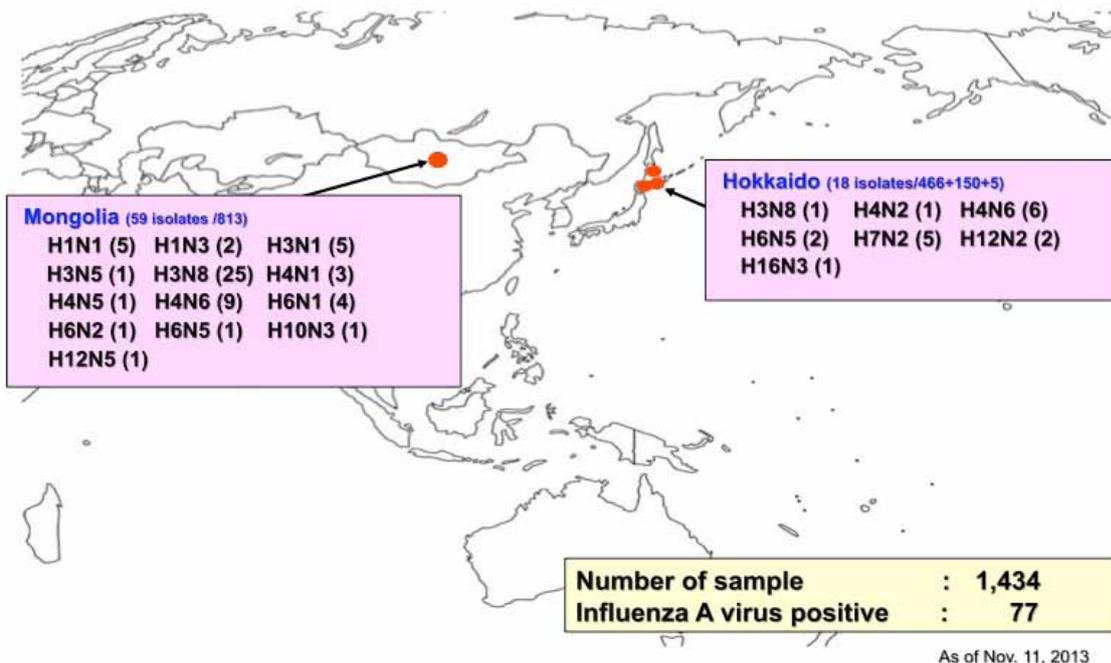


## Global surveillance of avian influenza in 2012



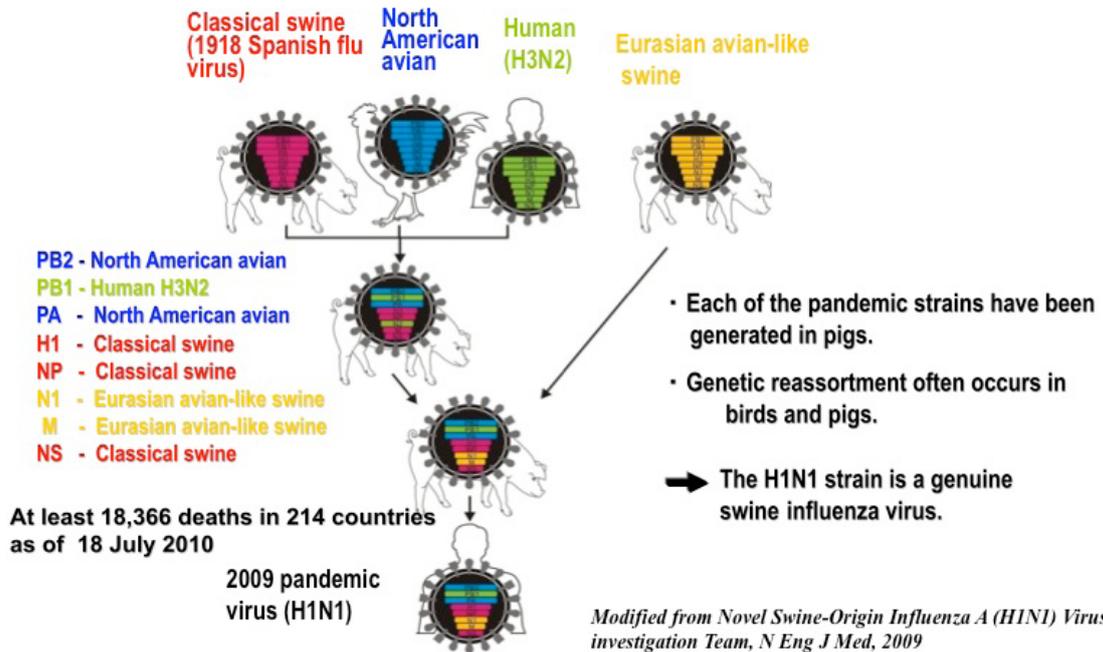
【スライド 53】

## Global surveillance of avian influenza in 2013



【スライド 54】

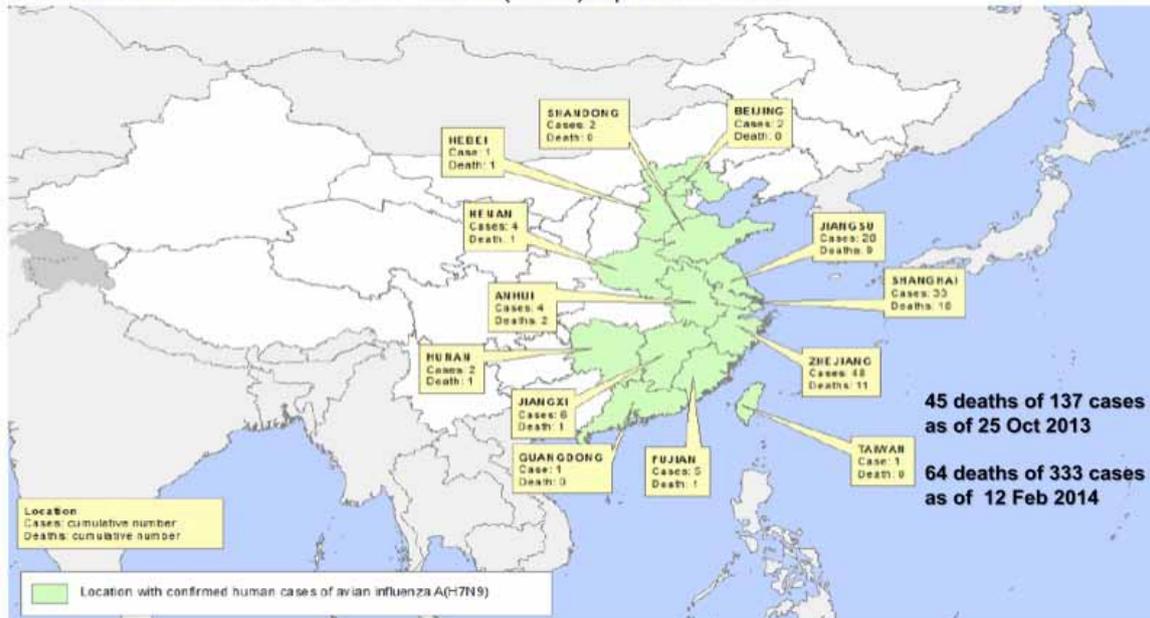
## Gene derivation of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus



【スライド 55】

## Geographical location

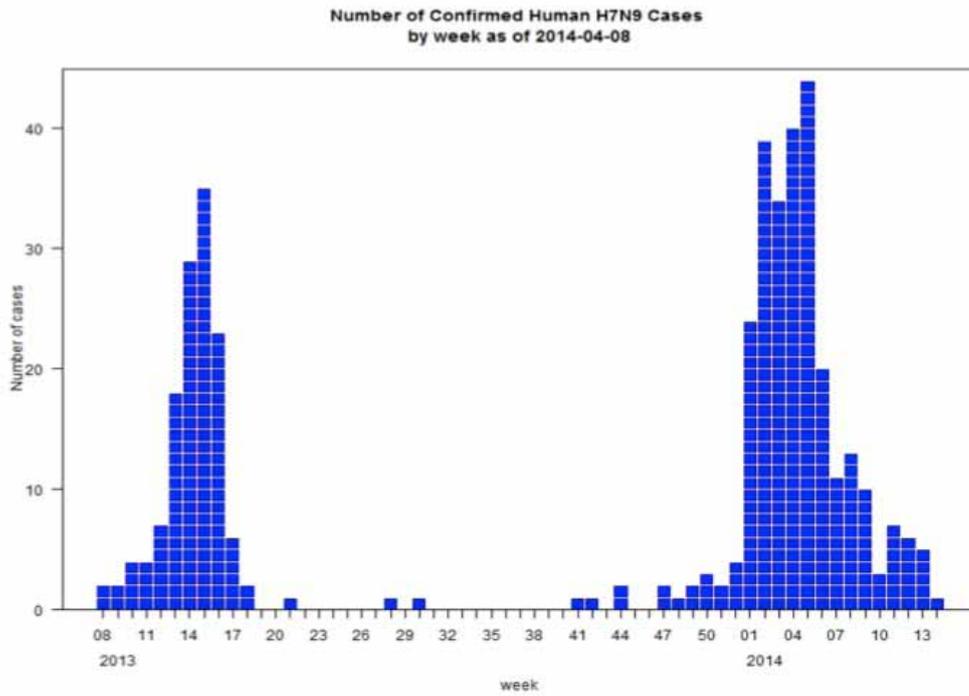
Confirmed human cases of avian influenza A(H7N9) reported to WHO



Data as of 25 October 2013, 8:00 GMT+1  
Source: WHO/GIP

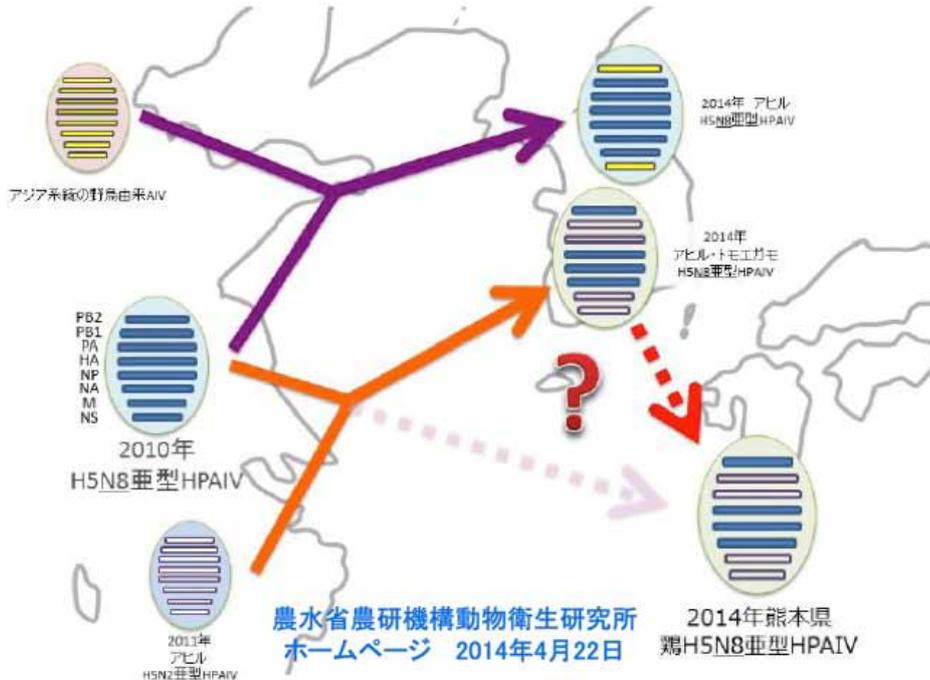
The information reported about the prevalence of the novel influenza A(H7N9) virus is preliminary and subject to change. The information is for informational purposes only and should not be used for clinical decision-making. For more information, please visit the WHO website at <http://www.who.int/mediacentre/news/avian-flu>.

【スライド 56】



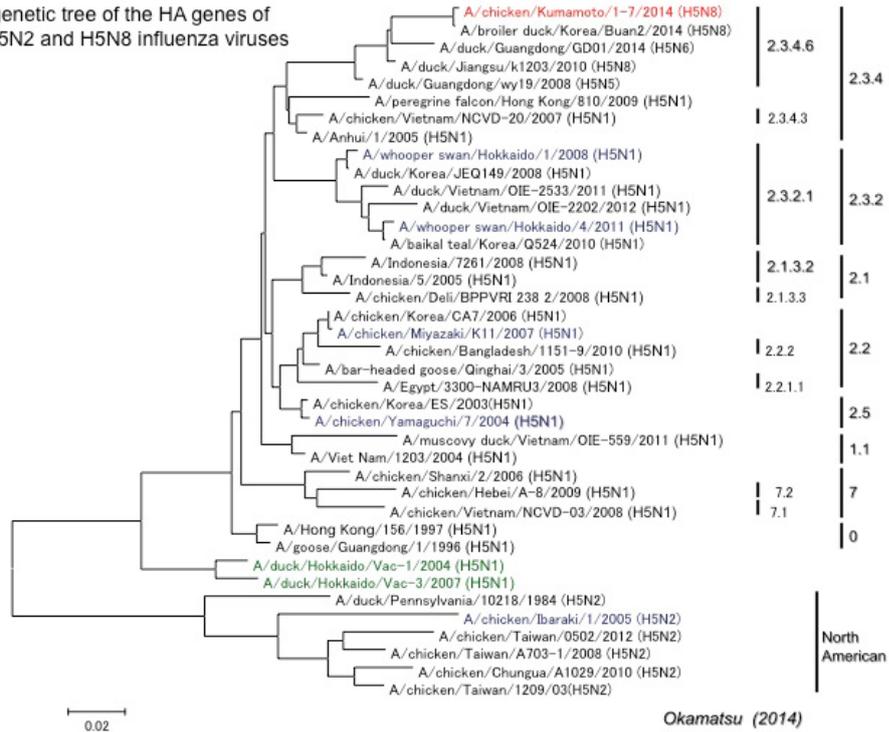
【スライド 57】

熊本で分離されたH5N8亜型HPAIVの遺伝的由来



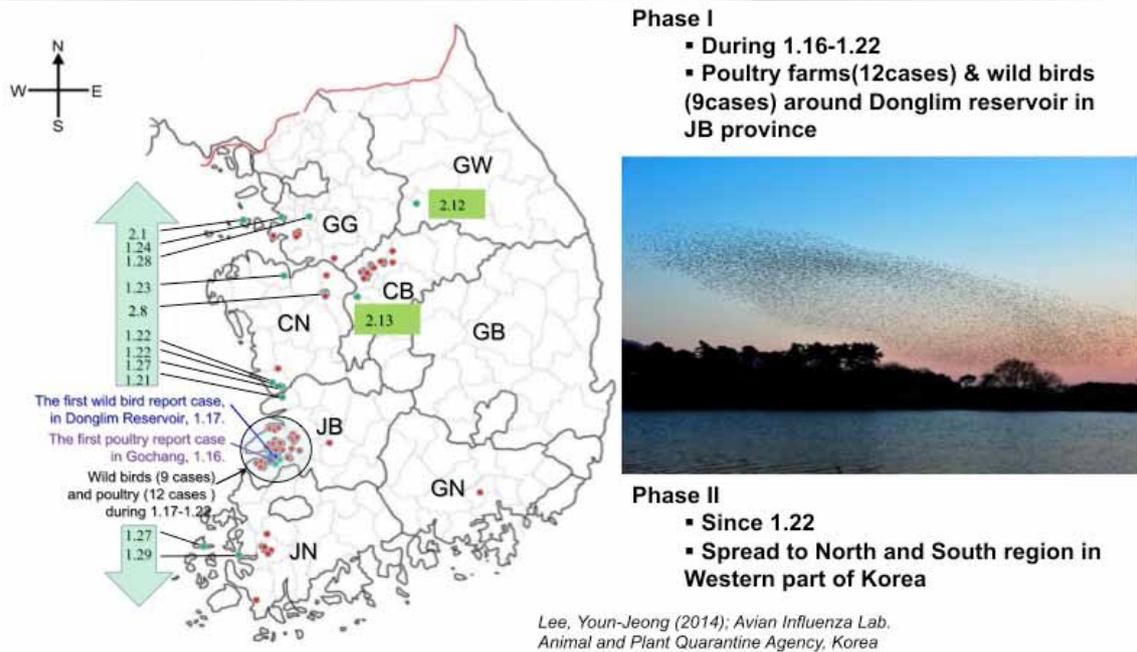
【スライド 58】

Phylogenetic tree of the HA genes of H5N1, H5N2 and H5N8 influenza viruses



【スライド 59】

## H5N8 HPAI outbreaks

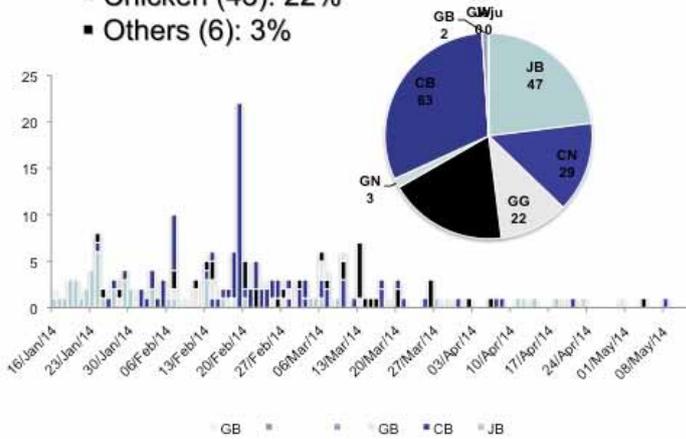


【スライド 60】

# H5N8 Virus Isolation in poultry

## H5N8 viruses from poultry (200 cases)

- Duck (151): 76%
- Chicken (43): 22%
- Others (6): 3%

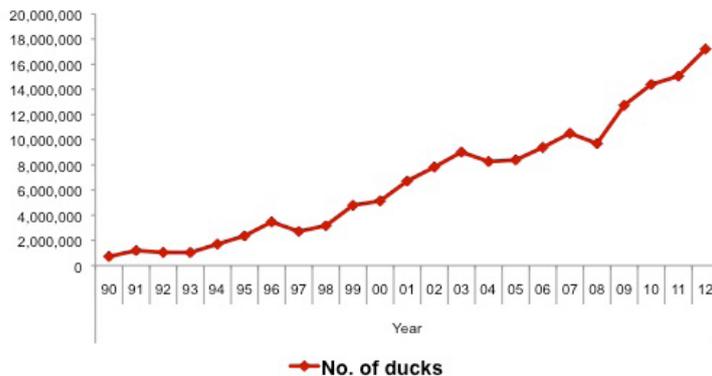


Lee, Youn-Jeong (2014); Avian Influenza Lab. Animal and Plant Quarantine Agency, Korea

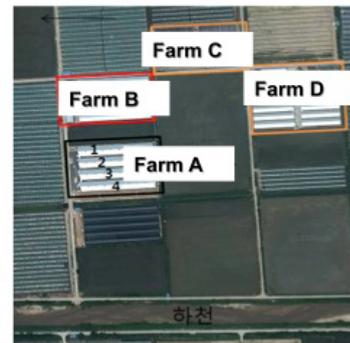
【スライド 61】

# Domestic Duck Industry in Korea

- Duck industry have been sharply increased
- Biosecurity level is low
- Farms closely located with each other in the plain region
- High risk of transmission of virus: from wild birds to farm & farm to farm



Data: Korea Duck Association, 2014



Data: Epidemiological Division of QIA, 2014

Lee, Youn-Jeong (2014); Avian Influenza Lab. Animal and Plant Quarantine Agency, Korea

【スライド 62】

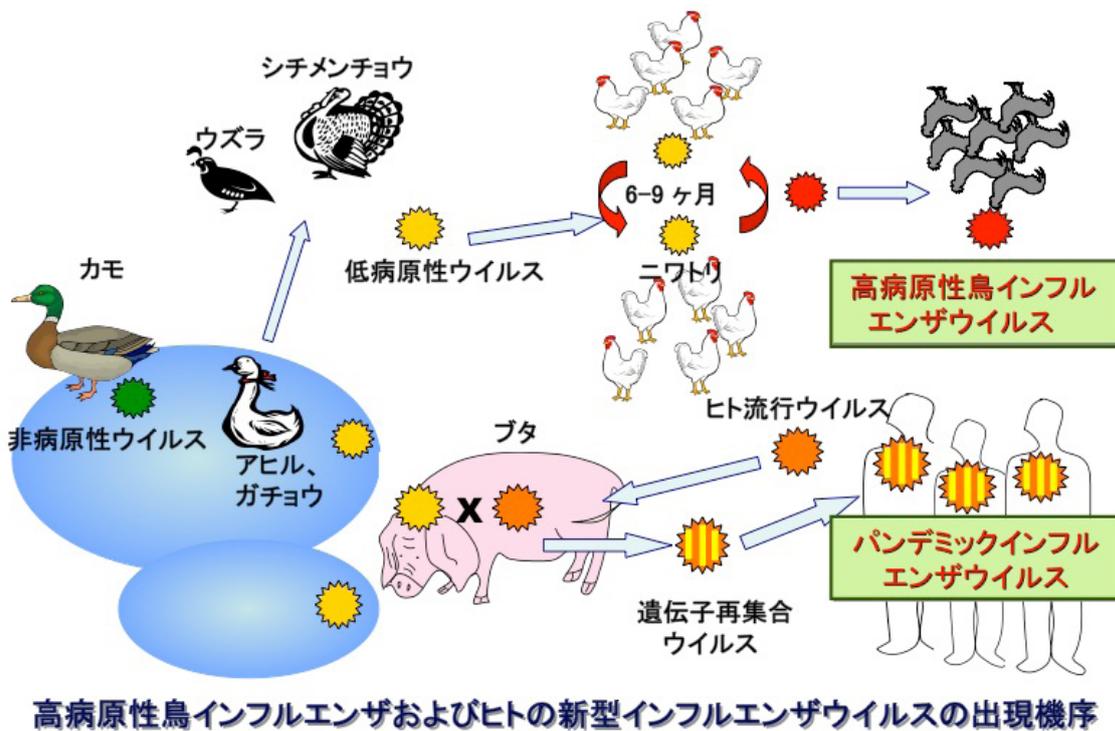
# Control Measures

- **Stamping-out policy (culling)**
  - Prompt depopulation : infected farm, farms within 500m radius
  - Pre-emptive culling : within 3 km radius, dangerous contact
- **Zoning and movement restriction**
  - 500 m radius : contaminated zone
  - 500m – 3 km : protection zone
  - 3 km – 10km : surveillance zone
- **Vaccination was prohibited**
- **Movement restriction was lifted 30 days after the last culling**



Lee, Youn-Jeong (2014); Avian Influenza Lab. Animal and Plant Quarantine Agency, Korea

【スライド 63】



【スライド 64】

- ★ すべてのパンデミックインフルエンザウイルスおよび高病原性鳥インフルエンザウイルス遺伝子の起源は自然界のカモに受け継がれているウイルスにある。
- ★ 自然界のカモに受け継がれているウイルスの抗原性と遺伝子は安定。
- ★ パンデミックインフルエンザウイルスの出現にはブタが介在する。

→ カモのうんちに宝が潜む

【スライド 65】

朝日新聞夕刊(2009年3月5日)

ニッポン人・脈・記  
jimmyaku@asahi.com

感染症ウオース①

## カモのうんちに宝が潜む

今年のインフルエンザも、よやく峠を過ぎた。毎年、日本人の10人に1人がかかり、死ぬ人もまれではない。もうすぐ冬、と世界中が警戒する新型インフルエンザとなる、被害は計り知れない。

その襲来に備え、30年も前から北大獣医学部教授の喜田宏(86)は、カモのうんちを集めて



喜田宏さん(左)と迫田義博さん

77年、香港で鳥インフルエンザが突然猛威を振るい、人にも感染して6人が死にいた。H5N1という組み合わせだった。世界保健機関は新型インフルエンザの発生を疑い、担当者が喜田に電話してきた。「H5N1の保存ウイルスを分けてください」。この組み合わせを、喜田はまだ手に入れていなかった。「半端な感染では、役に立たない」。14種すべてを全手に入れるため、フンの採取先をアラカヤシベリアなどカモが夏を過ごす海外にも広げた。どうしても見つからない種は、すでに入手している種を掛け合わせて自ら作ることにした。

喜田は研究室に表を張った。横16列縦9列、計144のマス目がある。新たな種を入手するたび、丸印を押し込んだ。08年11月、6年生の棟原明大(26)が、喜田の研究室に飛び込んできた。「先生、出来ました」。最後まで空欄になっていたH16N1が、実験室の隅の隅に増えていた。2人は手をとり

喜田は78年、A型インフルエンザウイルスが、カモの腸内に潜むことを発見した。ウイルスがいても、カモは病気になることはない。南北へ渡りながら、各地にウイルス入りのフンをばらまき、増え続けたのだ。

新型インフルエンザウイルスは、多種多様なA型ウイルスのどれかが少し姿を変えて誕生する。前もって多様なウイルスを集めておけば、新型が湧いてきてもすぐにワクチンが作れる。フンを集めれば、ウイルスも集まる。そう喜田は考えた。

秋には親戚宅に同じくカモ狩りなため「フン狩り」をした。冬にはカモが集まる大学の池のほとりランを捜した。フンからたびたび出てくる種類もあれは、めったにないものもある。おまけを求めて鳥を買って帰る子のように抱いた。

新型を再びA型インフルエンザは、二つのたんぱく質「H」と「N」の組み合わせで、産卵のようにをがけ、Hは16通



山西弘一さん

り、Nは9通り、16×9、計144の組み合わせがある。

77年、香港で鳥インフルエンザが突然猛威を振るい、人にも感染して6人が死にいた。H5N1という組み合わせだった。世界保健機関は新型インフルエンザの発生を疑い、担当者が喜田に電話してきた。「H5N1の保存ウイルスを分けてください」。この組み合わせを、喜田はまだ手に入れていなかった。「半端な感染では、役に立たない」。14種すべてを全手に入れるため、フンの採取先をアラカヤシベリアなどカモが夏を過ごす海外にも広げた。どうしても見つからない種は、すでに入手している種を掛け合わせて自ら作ることにした。

喜田は研究室に表を張った。横16列縦9列、計144のマス目がある。新たな種を入手するたび、丸印を押し込んだ。08年11月、6年生の棟原明大(26)が、喜田の研究室に飛び込んできた。「先生、出来ました」。最後まで空欄になっていたH16N1が、実験室の隅の隅に増えていた。2人は手をとり

喜田のコレクションの完成を心待ちにしていた一人が山西弘一(87)だ。大阪府茨木市にある独立行政法人医薬品総合研究所の理事長として、新型インフルエンザ用ワクチン開発の研究責任者を務める。「これで全方位の対策が取れる」。

いま政府は新型登場に備え、H5N1のワクチンを準備している。アジアで鳥から人への感染が頻発し、これが新型に変異するのでは、と警戒するからだ。だが、この型になるとは限らない。つい先週、慶応大でH7N6に感染したウズラが見つかった。山西は「二つの型に決めてつけて備えるのは危うい」と、強く思う。

山西らの研究は国の重要研究に選ばれた。今年から全く新しいワクチン開発を始める。その一つが、国立感染症研究所室長の長谷川秀樹(41)が手がける「鳥ワクチン」だ。薬液を鼻の穴に一吹きし、侵入しようとするウイルスを撃退する。注射より簡単に使えて、効果は高い。喜田のコレクションがあれば、どんな型が襲来しても、迎撃撃つ態勢を整えられる。

人類が克服できるかと思えた感染症は、いま、新たな脅威に変わっている。うんちを集めただけではない。感染症ウオースという新たな形で知能と力を注ぐ人々を訪ねる。このシリーズは文芸編集委員・中村道子氏が担当します。文中敬称略。



長谷川秀樹さん

【スライド 66】

## インフルエンザワクチン候補ウイルス株ライブラリー



144通りのHAとNA亜型の組み合わせのウイルスをワクチンおよび診断抗原製造用株として 系統保存した。300余株の病原性、抗原性、遺伝子情報と発育卵における増殖能を解析、データベース化し、ウェブサイトに公開した。(http://virusdb.czc.hokudai.ac.jp/vdbportal/view/index.jsp)

【スライド 67】

## インフルエンザウイルスの生態

1. 自然界におけるインフルエンザAウイルスの存続と宿主域：  
水鳥、湖沼に凍結保存。
2. パンデミックインフルエンザウイルスの出現：カモ、アヒル、ブタが介在。
3. 高病原性鳥インフルエンザウイルス：ニワトリに感染を繰り返し、選択。
4. インフルエンザウイルスの変異と遺伝子再集合：異なる。
5. インフルエンザウイルスの病原性：宿主体内における増殖。
6. ブタ、パンデミックと季節性インフルエンザ：歴史と事実を考証。

【スライド 68】

## 鳥インフルエンザ, パンデミックと季節性インフルエンザ対策

1. H5N1高病原性鳥フルウイルスの常在化と抗原変異はワクチン濫用の結果
2. H5N1ウイルスが鶏に感染を繰り返すうちに変異してヒト・ヒト感染秒読み? NS
3. 家禽から野鳥に逆伝播した高病原性鳥ウイルスは自然界に存続? 継続警戒
4. 鳥インフルエンザを家禽だけに止める? 迅速診断、摘発淘汰、アジアから一掃
5. 家禽のワクチンとヒトのワクチンの利害得失は? 個体の発症予防、非感染防御
6. 水際作戦でパンデミックインフルエンザウイルスの侵入防止は可能か? NS  
また、発熱外来の意義は? NS
7. パンデミック対策の基本はなにか? 季節性インフルエンザが最も怖い
8. 季節性インフルエンザ対策(ワクチン、抗原変異予測、治療)は万全か? No  
季節性インフルエンザワクチンをどうする?

【スライド 69】

## 季節性インフルエンザ対策の改善がパンデミック対策の基本

→ 季節性インフルエンザワクチンと生物学的製剤基準の抜本改善

短期目標:

1. 力価の向上; 純度100%の全粒子ワクチンの臨床評価
2. 予測による先回り対策、後追いワクチンさようなら;  
グローバルサーベイランスとITによる抗原変異予測
3. 有効かつ安全な粘膜ワクチンの開発
4. 生物製剤基準の抜本改正

中・長期目標:

1. 粘膜ワクチンの実用化
2. 細胞性免疫誘導型ワクチンの開発と実用化
3. 安全なアジュバントの開発・実用化
4. インフルエンザの特徴 急性感染、根絶不可能 を考慮

【スライド 70】

産・学・官連携による国家プロジェクト  
「世界基準の季節性インフルエンザウイルス全粒子ワクチンの開発と実用化研究」の提案  
北海道大学 喜田 宏

季節性インフルエンザウイルス全粒子ワクチンの開発と実用化研究ならびに前臨床および臨床試験の実施計画

- 1) 日本ワクチン産業協会に本共同研究プロジェクトに参画することを決定願う。
- 2) 季節性全粒子ワクチンとスプリット(HA)ワクチンの有効性と安全性の比較検討。  
各ワクチン製造所・社に細胞または発育鶏卵培養ウイルス不活化全粒子ワクチン、スプリット ワクチンを調製願う。  
調製したワクチンの動物(マウス、フェレットおよびサル)と、ヒトに対する有効性と安全性を検討する。  
担当: 各製造所・社、北海道大学、新日本科学(株)(フェレット)、滋賀医科大学(サル) ほかが前臨床試験。  
国立病院機構、国公立大学病院、医師会、小児科医会、内科医会ほかが臨床試験。
- 3) 成績を集計し、全粒子ワクチンの有効性と安全性を評価する。  
担当: 大学、学会、日本ワクチン産業協会、感染研ほか。
- 4) 生物製剤基準の抜本的改正。  
担当: 感染研、日本ワクチン産業協会、ワクチン学会、臨床ウイルス学会、インフルエンザ研究者交流の会ほか。
- 5) ワクチンの形状と接種経路ならびにアジュバントの開発については、各製造所・社、北海道大学およびメルボルン大学ほか  
がそれぞれ独自に進め、グローバルスタンダードの季節性インフルエンザワクチンの実用化を図る。
- 6) 参画機関:  
産: 製造所・社; 北里第一三共、武田薬品、阪大徹研会、化血研、デンカ生研  
学: 北海道大学、メルボルン大学、ワクチン学会、ウイルス学会、臨床ウイルス学会、医師会ほか  
官: 感染研、厚生労働省、内閣府、文部科学省ほか。
- 7) 研究開発経費: 厚生労働科学研究費補助金、文部科学省・学術振興会科学研究費、JST、日本版 NIH(?)ほか。

【スライド 71】

1. “新型”インフルエンザ?  
インフルエンザの世界流行をパンデミックインフルエンザと呼ぶ。日本では「“新型”インフルエンザ」と誤訳され、定着。  
“新型”インフルエンザは間違いの元。 スペインインフルエンザは4,000 万人を死亡させたと言われる。 実は、その死因は細菌の同時または2次感染による肺炎。 1957年のH2N2 アジアインフルエンザウイルスは200 万人を、1968年の香港インフルエンザウイルスは100 万人を死亡させた。 2009 年に メキシコ と米国で発生した H1N1 パンデミック ウイルス感染による死亡は、世界で 2 万人に満たなかった。 いずれもブタから感染。
2. インフルエンザウイルスの病原性と伝播性の混同  
パンデミックインフルエンザウイルスは、伝播性は高いが、ヒトに対する病原性は季節性ウイルスより低い。 インフルエンザ はウイルス感染に対する宿主の反応。 ウイルスの 病原性 は感染宿主における増殖の激しさにより決まる。
3. H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルス  
感染・発病したヒトから分離されたウイルスはすべて鳥インフルエンザウイルスのまま。 家族内感染あるが、夫婦間の伝播はない。 感染者の3 割は鳥と接触していない。「H5N1ウイルスがニワトリに感染を繰り返す間にヒト-ヒト感染を起こすウイルスに変異して、新型インフルエンザを起こすのは秒読み段階」? 歴史と事実を考証すれば、まず起こらないであろう。 ブタに伝播すれば、ヒトに感染する可能性はある。 ただし、ヒトに対する病原性は高くはないであろう。
4. H7N9 低病原性鳥インフルエンザウイルス  
継続警戒。 ワクチンは、季節性インフルエンザを起こすまでに用意。
5. 発熱外来、水際作戦、検疫  
発熱するのはインフルエンザだけか? 感染症、特にインフルエンザでは、ウイルスに感染 しても 症状を示さない人のほうがはるかに多い。
6. 新型インフルエンザ等対策特別措置法を適用する事態  
生じないと考えられるが、非常事態宣言の誤発に伴って本法が適用され、社会混乱を招くことがないよう、関係者は大局の見識を積んでおかねばならない。 専門家、学識経験者も責任を自覚しなければならない。 危機管理法。
7. 季節性インフルエンザ対策を正しく執れば、パンデミックインフルエンザは怖くない。

【スライド 72】