

世界的大流行を起す新型インフルエンザは出現するか

(川崎医科大学における取り組みについて)

大内 正信

世界的大流行 (パンデミック) を引き起こす新型インフルエンザが間もなく人間界に出現するのではないと言われて始めて数年経ったが幸いに未だ出現していない。現在、世界中の多くの施設で新型ウイルス出現に備え様々な取り組みがなされている。この稿では先ず、現在までに分かっている新型インフルエンザウイルス出現の仕組みについて概説し、その後、川崎医科大学における取り組みと微生物学教室において進行中の新型ウイルス出現機構に関連した基礎研究を紹介したい。

1. インフルエンザウイルスの構造と感染の仕組みについて

新型インフルエンザ出現の仕組みを語るためにはどうしても最初にウイルスの基本的性状の解説をせざるを得ない。インフルエンザウイルスを輪切りにした模式図を **Figure 1** に示す。

インフルエンザウイルスは脂質二重層からなるエンベロープに覆われている。エンベロープは感染細胞からウイルスが出芽する時に、細胞の膜を借用してきたものである。エンベロープ

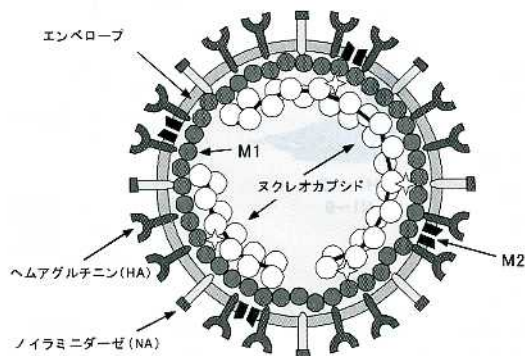


Fig. 1. A型インフルエンザウイルスの断面模式図

には二種類のスパイク、ヘムアグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) が突き刺さっている。内部にはウイルスのゲノム RNA が核タンパク (NP) と 3 種の RNA ポリメラーゼ (PA, PB1, PB2) に取り巻かれてヌクレオカプシドを形成し、M1 (membrane 1) タンパクによってエンベロープに結び付けられている。エンベロープには M2 タンパクも存在し、これは水素イオンの通過できるチャンネルである。(B 型インフルエンザウイルスでは M2 の代わりに別のイオンチャンネルがある)

インフルエンザウイルスに DNA は存在しない。遺伝情報は RNA に書き込まれている。特筆すべきはゲノム RNA が 8 つの分節に分かれていることである。細菌のゲノムは一つながりであり、ほとんどのウイルスも一つながりになったゲノムを持っている。分節化したゲノムの存在は高等生物における性の存在を連想させる。

インフルエンザウイルスはどのようにして細胞に感染するのであろうか? まずヘムアグルチニン (HA) で細胞のレセプター (シアル酸を含んだ糖鎖: シアロ糖鎖) に吸着する、かたわらノイラミニダーゼ (NA) でシアル酸を切断してレセプターを壊す。則ちインフルエンザウイルスはレセプターに結合する活性とレセプターを壊す活性を同時に発現していることになる。レセプターに吸着したウイルスが細胞に飲込まれれば、感染が進行するが、飲込まれない場合にはノイラミニダーゼが働き続けてレセプターが次々と壊され、ウイルスはそこを離れる。つまり飲込まれそうもない場合にはさっさと見切りをつけてよそへ移動すると思われる。細胞

による飲込み（エンドサイトーシス）はどこでも起きるわけではなく、限られた場所で起こると考えられている。インフルエンザウイルスはエンドサイトーシスに不適な場所に吸着した場合でも、ノイラミニダーゼがあれば、そこから離れて、飲込まれるまで何度でも吸着のやり直しができると考えられる。当教室の大内らはノイラミニダーゼの働きを阻害するとウイルスの感染効率が低下することを見出している。ウイルスはエンドサイトーシスに適した場所を、細胞に着いたり離れたりしながら見つけるのか、それとも細胞表面を水平移動しながら見つけるのかは不明であるが、当教室の堺らは、シアロ糖鎖をコートしたガラス平面上をインフルエンザウイルスは2次元運動できること、ノイラミニダーゼを阻害するとその動きは止まることを見出し、ウイルスが細胞表面を2次元運動しながらエンドサイトーシスを起す場所を見つける可能性を追求している。

インフルエンザに罹患してHAに対する抗体が作られれば、同じ抗原性をもったウイルスには二度と感染しないことが容易に推察できる。抗体がHAに結合すればウイルスは細胞に吸着できないので感染することができない。にもかかわらず一生の間に何度もインフルエンザに罹患するのはHAの抗原性が変化しやすく、以前にできた抗体がもはやHAに結合できなくなるためである。HA遺伝子の小刻みな変異によってHAの抗原性が変化することをantigen drift（あるいは連続抗原変異）と呼ぶ。それに対して、全く抗原性の異なるHAを持ったウイルスが突然出現し（antigen shiftあるいは不連続抗原変異と呼ぶ）、世界的な大流行を起こすことがある。それについて次に説明したい。

2. 世界的大流行を引き起こす新型ウイルス出現の仕組み

20世紀には1918年のスペインかぜ（患者総数6億、死者2300万人以上）、1957年のアジア風邪、1968年の香港風邪など新型ウイルスの出現に伴って世界的な大流行が起こっているが、これらはすべてA型のインフルエンザウイルスによるものである。A型ウイルスはヒト以外にもさまざまな動物を宿主として自然界に広く分布している（Fig. 2参照。B、C型ウイルスの宿主は一部の例外を除いてヒトのみ）。また、A型のHAはその抗原性の違いによってH1からH16までの亜型に分類され、ノイラミニダーゼも同様にN1からN9までの亜型に分類されている。カモやカモメのような野生の水鳥の間ではすべての亜型のウイルスが行き交っている。ちなみにA型インフルエンザウイルスの命名法は、例えばA/chick/Hong Kong/25/97（H3N2）のように、型/分離動物（ヒトの場合は省略）/分離地/その年の分離番号/分離年（HAの亜型、NAの亜型）の順に記載することになっている。

ヒトのA型インフルエンザ流行の変遷を見ると1918～1956年H1N1、1957～1967年H2N2、1968年～H3N2、1977年～H1N1再登場という

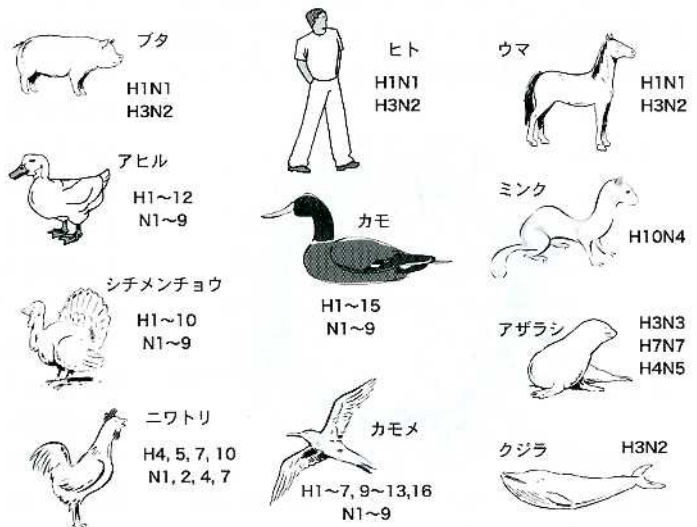


Fig. 2. A型インフルエンザウイルスの宿主動物とHAおよびNA亜型の分布

具合に新しいHA 亜型を持つウイルスが出現したときに世界的大流行が起こっている。このような新型ウイルスは遺伝子交雑によって出現し、antigen shiftと呼ばれる。（ただし1977年のH1N1の再登場は、遺伝子交雑で出現したのではなく、おそらくシベリアの永久凍土に眠っていたウイルスかあるいは某研究所のフリーザーに保存されていたウイルスが何らかの理由で地上に出現して拡がったものと考えられている）

Antigen shiftの仕組みは次の2本の柱で成立っている。

- I. インフルエンザウイルスのゲノムは8本の分節に分かれている。
- II. A型ウイルスは動物界に広く存在し、特に鳥類の間ではあらゆる亜型のウイルスが感染を繰り返している。

異なった遺伝子を持つA型インフルエンザウイルスが同一細胞に感染した場合、親ウイルスの遺伝子が交じりあって新型の子孫ウイルスが誕生する（Fig. 3参照）。これは「男と女が結婚して、両親のどちらとも異なる新しい子が誕生する」と同じ仕組みである。つまり、ヒトのゲノムは分節化されており、異なった遺伝子を持つさまざまなヒトが地上に住んでいるた

め、遺伝子交雑によって新しい人が生まれる。これを性と呼ぶならば、A型インフルエンザウイルスにも性があると言える。

則ちヒトのA型ウイルスと他の動物（例えばトリ）のA型ウイルスが会って、どちらの親ウイルスとも異なる子ウイルスが誕生するわけである。

インフルエンザウイルスのゲノムは8本の遺伝子分節に分かれているため、遺伝子交雑によって生まれる子ウイルスの遺伝子構成には2の8乗のバリエーションが考えられるが、3例のみをFigure 3の下段に示した。中央に示したウイルスのHA遺伝子はトリウイルス由来であるため、このウイルスに対する中和抗体を持っている人はほとんどいない、そして他の遺伝子はすべてヒトウイルス由来であるため、ヒトで増殖できる可能性が高い、したがってこのウイルスはヒトの間で大流行を起すおそれがある。一方、両端のウイルスの遺伝子構成は親とは異なる新型ではあるが、外見は従来のヒトウイルスと同じで、多くの人々が抗体を持っているため新しい流行は起せない。このように、子ウイルスは己の生存繁栄に必要な8本の遺伝子を取り揃えて感染宿主細胞から飛び出すわけであるが、どのようにして必要にして十分な8種の遺伝子を選別しているのかは謎である。当教室の藤井らはその謎を解明すべく現在、精力的にウイルスRNAの構造解析を進めている。

しかし、このようにして出来た新しい顔を持つウイルスも当初からヒトでよく殖えるとは限らない。ヒトでの感染を何度か繰り返すうちに感染・増殖の効率が上がり、やがて世界的な大流行を起すウイルスになると考えられている。このような言わば助走期間の間に、一刻も早く新型ウイルス出現を検知するためにウイルスサーベイランスの世界的なネットワー

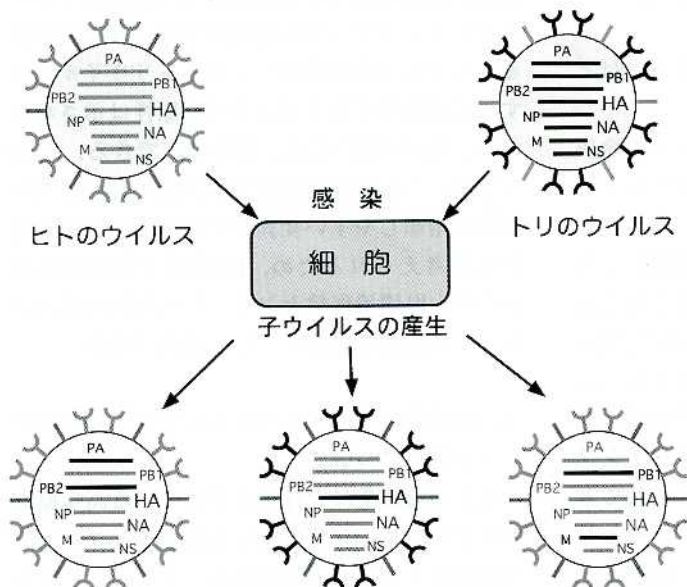


Fig. 3. 遺伝子交雑による新型インフルエンザウイルスの誕生

クが作られている。B、C型インフルエンザウイルスではA型に見られるような遺伝子交雑による新型ウイルスの出現は起きない(B、C型ウイルスの宿主はヒトのみなので異なったHA重型のウイルスを持つ動物が存在しないため。つまり結婚相手がいないのである)。

現在、最も恐れられているのは高病原性トリH5インフルエンザのHAを持ったウイルスが人間界で流行することである。東南アジア、カスピ海沿岸など(ひょっとしたら日本国内にも)においてH5型トリインフルエンザがおそらく野生の鳥類の間に根付いてしまった様相がうかがわれるので、その危険性は決して低くはない。海外旅行でそのようなウイルスに感染した人が川崎医科大学附属病院の外来を訪れる可能性も考えなければならない時代となってきた。そのような状況に対応するため、当教室の浅岡らは今まで知られているH5ウイルスをRT-PCRで容易に検出できる条件を既に確立している。このシステムは国立感染症研が中心になって開発中のシステムに較べると、同定までに若干時間がかかる欠点があるが、PCRブロックさえあればどの研究室でもできること、ウイルス遺伝子の塩基配列変異にも手軽に対応可能なことなどの利点もあり当面の有用性は高い。

3. 新型ウイルス出現のための遺伝子交雑はどこで起こるか?

ウイルスは自己増殖するためのタンパク合成機構もエネルギー代謝系も持ち合わせていないので、増殖するには生きた細胞に己のゲノムを渡して、それに基づいてウイルスを複製してもらう必要がある。従って、遺伝子交雑が起こる機会は、同一細胞に異なるウイルスが同時期に感染した場合に限る。どこでそのようなことが起こり得るのであろうか? 今までヒトのインフルエンザウイルスはヒトにのみ、トリのインフルエンザはトリにのみ感染すると考えられてきた。それは、ヒトのウイルスはレセプターとして $\alpha 2,6$ 型シアロ糖鎖を認識し、トリのウイルスは $\alpha 2,3$ 型を認識し、そしてヒト気道上皮細胞

のシアロ糖鎖は $\alpha 2,6$ 型で、トリの場合は $\alpha 2,3$ 型であるためと言われてきた。従って遺伝子交雑が起こるとすれば両ウイルスが共に感染できる、 $\alpha 2,3$ と $\alpha 2,6$ 型のシアロ糖鎖を共に持つ細胞たとえばブタ気道上皮細胞などに限られると考えられてきた。しかしわれわれはこの考え方に疑問を抱いている。当教室の栗原らは、トリのインフルエンザウイルスもそのまま(ヒト細胞へのadaptation操作なしで)ヒトの細胞に高率に感染できること、そしてHA遺伝子はヒト細胞中でも機能してHAタンパクが合成されることを見出している。現在、感染した細胞から子ウイルスがどれくらい産生されるかを解析中である。おそらくトリのインフルエンザウイルスはヒト細胞に吸着、侵入、感染できても子ウイルスの産生効率が非常に悪く、ヒト細胞では感染増殖を繰り返せないのではないかと予想している。いずれにせよ、トリウイルスもヒト細胞に感染でき、そのHA遺伝子はそこで機能することから、遺伝子交雑がヒト細胞内で起こりその結果、トリウイルスのHAを持つヒトのインフルエンザウイルスが出現する可能性が充分に高いことが明らかになった。今後、藤井らはトリのウイルスがなぜヒト細胞に感染可能でもヒトに病気を起こさないのかその分子メカニズムを明らかにする予定である。ここで実験に使用しているトリウイルスはすべて弱毒型でヒトには全く病原性は示さないため、P2の実験施設で充分対応できる。しかし今後、ヒト細胞で感染実験を繰り返せばヒト細胞で増殖しやすい変異ウイルスが出現する可能性も考えられるため、P3施設が整備されている岡山県環境保健センターとの協同研究により、この課題を解明して行く計画である。

4. 高病原性トリインフルエンザウイルスのヒトへの感染について

近年養鶏産業に大打撃を与えている高病原性トリインフルエンザの流行と新型インフルエンザの出現とは別の事象である。また、トリインフルエンザウイルス=高病原性ではない。ほと

んどのトリインフルエンザウイルスは弱毒型でトリに感染しても目立った症状を示さない。トリウイルスのHA 遺伝子が人間界のウイルスに持ち込まれることが恐れられているのは、病原性が強いからではなく、ヒトウイルスのHA と抗原性が異なるからである。抗原性が異なるため今までの抗体が役に立たず、感染を防げないため大流行が起こることが恐れられているのである。それでは、遺伝子交雑で出現した新型ウイルスのHA 遺伝子がたまたま高病原性ウイルス由来であったらどうなるか？この場合は、大流行と言う点では通常のHA と同じであるが、それプラス重篤化という性質が加わりより一層深刻になる。インフルエンザウイルスが感染性を発揮するためにはHA が特殊なプロテアーゼによって解裂される必要がある。通常のインフルエンザウイルスのHA は気道に分泌される特殊なプロテアーゼによってのみ解裂を受ける。ヒトのインフルエンザが呼吸器感染症であるのはそのためである。一方、高病原性トリウイルスのHA はどの細胞も持っているありふれたプロテアーゼによって解裂されるため、全身どこでも増殖可能である。つまり、高病原性トリウイルス由来のHA を持つ新型ウイルスとはだれにでも感染（HA に対する抗体を持っていない）して全身どこでも殖える（どこでもHA が解裂を受ける）という二重の恐ろしさを持ったものである。

最後に、現在世界各地（主に東南アジア）で散発的に起こっている高病原性トリインフルエンザウイルスによるヒトの死亡事件についてわれわれの考え方を述べたい。弱毒型トリインフルエンザウイルスを用いたわれわれの研究によって、トリウイルスも容易にヒト細胞に感染しうることが明らかとなった。おそらく高病原性トリインフルエンザも容易にヒトに感染すると推測される。しかしヒトでは、感染した細胞から子ウイルスがほとんど産生されないため体内で感染が拡がることなく、まったく症状を現さないままに感染は終焉すると考えられる。ところが、極めて稀に、トリインフルエンザウイ

ルスが増殖できる（子ウイルスをたくさん産生する）細胞を遺伝的に持つヒトがいるとすれば、弱毒型トリウイルス感染なら通常の感冒で済むところを、高病原性ウイルスの場合はウイルス感染が広範囲に（全身に）拡がり死に至ると考えられる。このヒトの中で増殖したのはあくまでトリウイルスなので、その増殖を助ける遺伝的素因のない他人にとっては感染しても無害であるが、同じ遺伝的背景を持つ肉親には感染・発症死の恐れがあることになる。この仮説によれば、一人の発症者の周りに多数の無症候感染者がいることになるが、その検証は今後の課題である。

高病原性トリインフルエンザの流行が一刻も早く終焉することを願いつつこの稿を終りにしたい。