

はじめに

日本小児科学会では、2013年3月以降の中国における鳥インフルエンザ A(H7N9)以下 A(H7N9)、のヒトへの感染例の発生を受け、予防接種・感染症対策委員会にインフルエンザ対策ワーキンググループ(WG)を設置し、本感染症の新しい情報や日本に侵入した際の予防・診断・治療・診療体制などについて小児科学会ホームページ上でお知らせしていくことになりました。5月以降、中国における新たなヒト感染例の報告はなく、中国政府も感染の鎮静化を宣言しています。しかし、今秋以降再び流行が起きることを懸念する専門家も多数存在します。A(H1N1)pdm09においても、9月以降に全国的に大きな流行が見られました。4年前は先生方のご尽力により小児の重症化を最小限に食い止めることができましたが、今回の A(H7N9)ウイルスは、ウイルス学的にも特徴があり、また重篤な肺炎が全ての年齢層で発症しており（現在まで小児の発症数は少ない）、免疫を持たないことから一旦わが国に侵入するとパンデミックに繋がる可能性が高いと思われます。

こうした状況に鑑み、インフルエンザ対策 WG ではまず、1. A(H7N9)のウイルス学的特徴、2. 小児における重症インフルエンザ肺炎に対する治療戦略、についてまとめました。次回は A(H7N9)感染症の臨床像について概要を述べたいと思います。今後、状況の変化に迅速に対応していきたいと考えています。

会員の皆様の幅広いご意見をいただければ幸いです。

インフルエンザ対策ワーキンググループ

森島 恒雄

細矢 光亮

岡部 信彦

庵原 俊昭

植田 育也

岡田 賢司

多屋 馨子

森岡 一朗

宮入 烈

担当理事

野々山恵章

有賀 正

森 雅亮

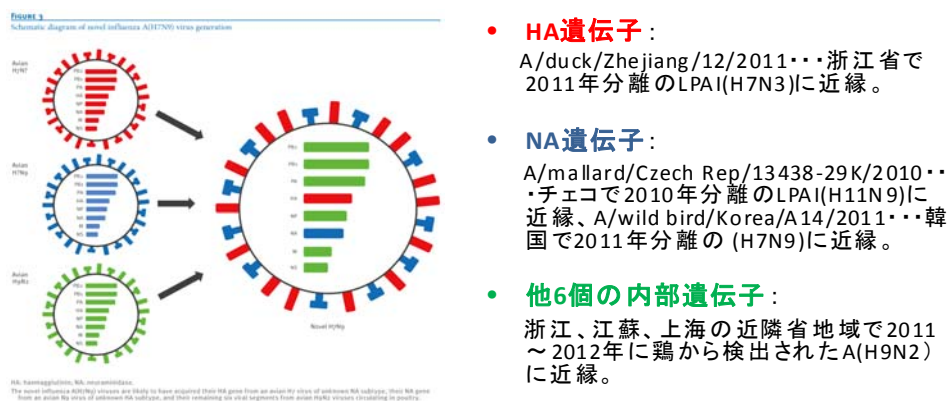
1. A(H7N9)のウイルス学的特徴

まず A(H7N9)のウイルス学的特徴について簡単に説明します。今回の H7N9 の動向を考える時、この特徴を理解することが重要と思われます。

① 図 1 に国立感染症研究所小田切らが実施した A(H7N9)の分子系統樹解析の結果を示します。HA 遺伝子、NA 遺伝子、その他の 6 個の内部遺伝子がそれぞれ異なる 3 種類の鳥インフルエンザウイルスからなる遺伝子交雑体(リアソータント)を形成しています。すなわち今回の A(H7N9) は 3 種類の鳥インフルエンザウイルスのハイブリッドです(最近、4 種の鳥ウイルス由来との報告もあります)。

図 1. 分子系統樹解析による近縁ウイルスの同定

Kageyama et al. Eurosurveillance, 18(15), 11 April 2013 国立感染症研 小田切原類



3種類の鳥インフルエンザウイルスの遺伝子交雑体(リアソータント)

この A(H7N9)に対して、ヒトは免疫を持っておらず、大流行が起きた時、年齢を問わず感染すると考えられます。

② 次にインフルエンザウイルスの増殖について簡単に説明します。

(1) インフルエンザウイルスの吸着

体内に侵入したウイルスは、まず標的になる宿主細胞の表面に吸着します。この過程において重要な役割をするのがヘマグルチニン (HA) およびノイラミニダーゼ (NA) と呼ばれる表面タンパク質です。HA と NA はウイルスのエンベロープ上でスパイクのような形をしています。この HA は宿主の細胞表面のシアル酸に吸着する性質を持っています。細胞の表面には糖タンパク質があり、この分子の末端にあるシアル酸がウイルスに対応するレセプターの役割を果たしています。シアル酸にはガラクトースが繋がり、その結合パターンは α 2,6 結合と α 2,3 結合の 2 種類があります。ヒトの気道上皮細胞では α 2,6 結合、鳥の腸管上皮細胞では α 2,3 型になっています。

このように、鳥とヒトとでは細胞表面のシアル酸の構造が異なるため、鳥インフルエンザが直接ヒトの細胞に吸着する可能性は通常は低いですが、養鶏場などで濃厚なウイルスとの接触機会がある時、一度感染すればその人の体内で増殖することも可能です。

最近、ヒトの下気道は $\alpha 2,3$ 型レセプターを持つことも報告されています。H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスは $\alpha 2,3$ 型結合を示します。

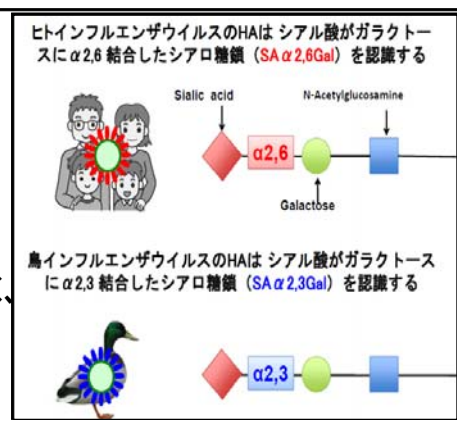
一方、今回の A(H7N9)はすでに図2のようにヒト型レセプター ($\alpha 2, 6$) を認識する能力を持っています。

図2. 鳥インフルエンザA (H7N9) ウイルスのHA遺伝子変異

HA遺伝子

•A (H7N9) ウイルスはヒト型レセプター ($\alpha 2-6$)を認識

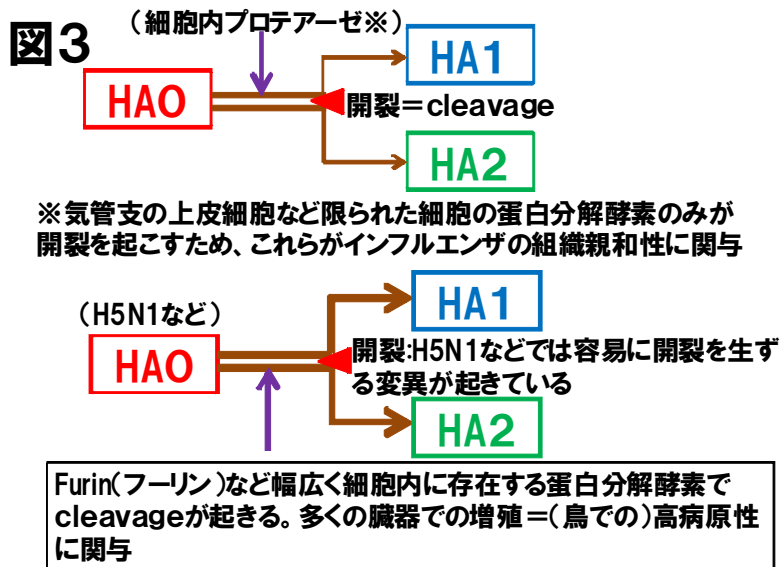
•ただし、開裂活性化部位については、H5N1に見られる塩基性アミノ酸の連続配列(鳥の多臓器での増殖と関連)は無く、鳥における低病原性の原因と考えられる。しかし、これは必ずしもヒトでの病原性が低いことを意味しない。



国立感染症研 小田切原図

(2) ウイルスの侵入と脱殻

HA によって細胞表面に吸着したウイルスは細胞内に侵入し、ウイルスの形を自ら一旦壊す「脱殻」というステップが必要です。この時重要なのは、HA0 と呼ばれる蛋白が、ヒトの気道や消化管の細胞が分泌するプロテアーゼの働きによって切断され、HA1 と HA2 の 2 つの蛋白になることです。この現象を「HA の開裂」と呼びます (図 3)。HA が開裂するとその立体構造が崩れ、脱殻が進行します。インフルエンザウイルスが、ヒトでは呼吸器に、鳥では消化管に感染する理由は、前述のレセプターの発現に加えて、これらの臓器に存在する特殊なプロテアーゼの存在も重要で、組織 (臓器) 親和性を決定しています。しかし H5N1 などの「高病原性インフルエンザ」では、これらの特殊な蛋白分解酵素に頼らずとも、Furin (フーリン) のような普遍的に細胞内に存在する蛋白分解酵素によって容易に HA の開裂を起こす性質に変化しており、これが多臓器 (組織) での感染する能力につながり、高病原性を示します。A(H7N9)は HA の開裂については H5N1 のような特徴を持たないため、鳥での病原性は低く、多くは無症状でウイルスを排泄します。ただし、この特徴がヒトでの A(H7N9)の病原性の低さを意味するものではありません。



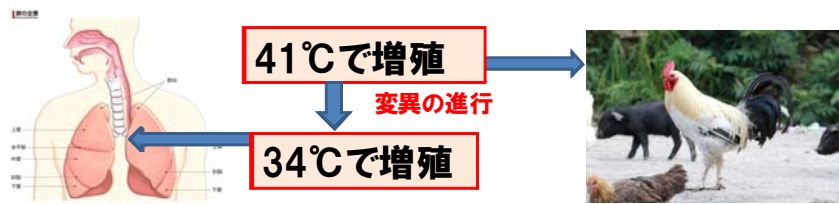
(3) ウイルス遺伝子の複製と蛋白合成

細胞質に放出されたウイルス遺伝子は、NP・PA・PB1・PB2 が結合してリボ核タンパク質(RNP)を形成します。次に RNP は核内に移行しウイルス蛋白とウイルス遺伝子の合成を開始します。この過程で PB2 (ポリメラーゼ) 遺伝子はウイルスの複製に大きな役割を果たしますが、環境の温度によりその機能は影響を受けます。通常ヒト型インフルエンザでは 34℃、鳥型インフルエンザでは 41℃が PB2 の至適温度といわれます(図4)。A(H7N9)ヒト感染例において、分離されるウイルスは 34℃で増殖する変異が認められています。

図4. 鳥インフルエンザA (H7N9) ウイルスのPB2遺伝子変異

PB2遺伝子

ヒト分離株全てにおいて、ポリメラーゼPB2遺伝子のE627K置換によりRNAポリメラーゼの至適温度を、鳥の体温(41℃)から哺乳類の気道温度(34℃)に低下させる変異が生じており、A(H7N9)ウイルスがヒトの上気道で感染しやすく、また増殖しやすいように変化していた。



(4) ウイルス粒子の再構成と粒子の放出その他

ウイルスの増殖の以降の過程の中で、ノイラミニダーゼ阻害薬の耐性化や免疫原性の低下（他のH7ウイルスではワクチンによる抗体産生の低下などが指摘されています）。また、一部でタミフル耐性ウイルスの出現の報告が散見されます。この分野については最近多くの知見が集まりつつあり、今後の動向については改めてご紹介いたします。

表1に鳥インフルエンザA(H7N9)のウイルス学的特徴をまとめました。

表1. 鳥インフルエンザA(H7N9)のウイルス学的特徴のまとめ

-
1. このウイルスは3種類の異なる鳥インフルエンザウイルスの遺伝子交雑体である。
 2. α 2,6を認識するなどHA遺伝子の変異により、ヒト型受容体への結合能を獲得している。
 3. ヒトの気道温度(34℃)で増殖できるようにPB2 RNAポリメラーゼサブユニットにおけるアミノ酸変化(特にE627K)が起きている。
 4. HAの開裂活性化部位は、高病原性鳥インフルエンザH5N1などにみられる全身の組織(臓器)への感染拡大の特徴は持たない。
 5. 確定的ではないが、本ウイルスのHA蛋白は免疫原性が弱く、ワクチンによる抗体産生が起きにくい可能性がある。
-

以上から鳥インフルエンザA(H7N9)はウイルス学的には、ヒトへの感染性・増殖能を有しており、パンデミックを起こすポテンシャルを持っていると考えられる。

表2にその他、実験動物に対する感染力、病原性など本ウイルスに関する新しい情報を示しました。ここで述べたA(H7N9)のウイルス学的特徴は、一旦感染が拡大するとパンデミックになりうることを示しています。

今回は、A(H7N9)ウイルス感染症の病像をまとめていく予定です。

表2. A(H7N9)のその他の特徴

(1)世界中の研究者が現在動物の感染モデルを用いてA(H7N9)の病原性などについて検討しています。

その概略は:

- ①病原性はA(H1N1) pdm09ウイルスに比べて高く、H5N1高病原性鳥インフルエンザに比べて低い。
 - ②伝播力はA(H1N1) pdm09ウイルスに比べて低く、一方H5N1高病原性鳥インフルエンザよりも高い。
 - ③タミフル耐性が今後進む可能性がある。
-