

流行ニュース：

< エボラ出血熱、コンゴ共和国 >

コンゴ共和国保健省は、Cuvette Quest 地域の Mobomo 地区で 2003 年 11 月 17 日現在、11 例のエボラ出血熱の死亡例（1 例は確定診断、他の 10 例は疫学的所見による診断）を報告した。又、コンゴ共和国は公式にエボラ出血熱の流行を宣言した。

政府は今回の流行制圧に対して WHO の支援を要請している。WHO アフリカ地区事務局は、Cuvette Quest 地域に到着している西アフリカ対策チームを派遣した。

今週の話題：

< 世界的流行の脅威に対処する不活化インフルエンザワクチンの試験的製品の生産；暫定的な生物学的研究におけるリスク評価 >

* 導入：

1997 年と 2003 年の香港でのヒト H5N1 感染の症例と 2003 年のオランダでのヒト H7N7 感染の症例は、高い病原性を示す鳥類インフルエンザウイルスによるものであった。野生と家畜の鳥類の間を循環しているインフルエンザウイルスに持続的に接することが、大流行の脅威になると一般的に認められており、現在世界中が、インフルエンザ大流行の緊急予防策を創り出そうと努力している。大流行の兆しがとらえられ次第、卵や哺乳動物の細胞内で育つことができ、しかも安全なワクチン株を開発して疫学的な需要に従ってワクチンを生産することが必要であろう。

インフルエンザウイルスのゲノムは、8 つのセグメントから成る。急成長する遺伝子組換えは、おそらく大流行に対するワクチン開発の基礎となるであろう。その遺伝子交雑ウイルスは、おそらく新種の鳥類あるいはヒトウイルス由来の赤血球凝集素（HA）とノイラニミダーゼ（NA）タンパク質、A/PR/8/34(H1N1)のようなヒトインフルエンザウイルスからの残りの 6 つのタンパク質を含んでいる。新種の鳥類ウイルスが高い病原性を示す場合、最初に HA タンパク質の多塩基アミノ酸を取り除くように修正されるだろう。この修正によって、高い病原性を決定することがいられている要因が除去されるはずである。

遺伝子交雑ウイルスは、8 あるいは 12 プラスミド法を用いて逆遺伝学によりつくられる。高い病原性の鳥類インフルエンザウイルスから得られる遺伝子交雑ウイルスは、バイオセーフティーレベル（BSL）3+ あるいは 4 の条件下で生産される。病原性がないことが示されると、遺伝子交雑ウイルスは実験的使用と臨床研究用の不活化ワクチンの試験的製品を作るためにワクチン製造者が利用出来る。WHO は、ワクチン製造者に対しての指導ができるように H5N1 ワクチン生産用の暫定的な生物学的研究におけるリスク評価を用意している。その主な特徴を以下に要約する。

* ウイルスの回収：

ウイルスは、ヒトのワクチン生産に承認されているプラスミドをトランスフェクションしたベロ細胞から回収される。遺伝子交雑ウイルスは、PR8 ウイルスの 6 つの蛋白遺伝子セグメントの他に NA と修飾された鳥ウイルスの HA セグメントを持っているはずである。その後、卵あるいは哺乳動物の細胞中で育てられる。

* 病原性の試験：

H5N1 × PR8 遺伝子交雑ウイルスはニワトリ、マウス、フェレットに対する毒性をもつのに必要だと考えられている遺伝子構造を含んでいない。H5N1 遺伝子交雑ウイルスは、定められた法律で定められた鳥静脈注射病原性（IVP）試験（IVP インデックス 1.2 以下）やフェレット（ウイルスの増殖と臨床的な兆候が、弱毒化した元のウイルス（e.g. RP8）によってもたらされる状態と一致し、H5N1 鳥類ウイルス感染と区別できる）において病原性がないことが確認され、評価されるであろう。マウスでの安全性の試験も行われるかもしれない。その後、その遺伝子交雑ウイルスは、ワクチン製造者に供給することができる。

* ワクチンウイルス遺伝子交雑株に関連した危険の同定：

・ A/PR/8/34 ウイルスの遺伝子交雑：

ヒトインフルエンザウイルス A/PR/8/34 が、遺伝子交雑ウイルスをつくるために使用される。このウイルスは哺乳動物の細胞と発育鶏卵の両方で高い成長能力を持つ。そして、マウス、フェレット、鶏卵胚と広い範囲で継代培養されてきた。その結果、ヒトにおいては増殖が全くできなくなっており完全に無毒である。PR8 ウイルスのヒトの健康に対するリスクは全く知られていない。

発表された情報では、6：2 遺伝子型を持った遺伝子交雑ウイルス（PR8 から 6 セグメント、野生型のヒトインフルエンザウイルスから HA と NA）は、ヒトには無毒であるようだ。PR8 ウイルスの 6 つの内部（核）蛋白質遺伝子、NA と H5N1 ウイルスの修飾された HA を生じる新しい株もヒトに対して無毒と考えられている。

* 赤血球凝集素タンパク質の特性：

インフルエンザ HA スパイクタンパクは、細胞表面分子のシアル酸レセプターに対する特異性を持っている。ヒトインフルエンザ A 型ウイルスの HA は、シアル酸塩基が 2, 6 を含む細胞レセプターに優先的に結合する。その一方で鳥類インフルエンザウイルスは、シアル酸の 2, 3 に優先的に結合する。鳥類ウイルスの 2, 3 レセプターに対する特異性は、ヒト気道上皮細胞において結合効率を低下させると予想される。

HA タンパク質が、効率よく感染するためには、宿主の細胞プロテアーゼによって HA1 と HA2 に解裂されなければならない。家畜に対する H5 と H7 インフルエンザ A 型ウイルスの病原性は、HA タンパクの多塩基アミノ酸の存在によって多くは決定される。現在得られる証拠はヒトに対する 1997 年の H5N1 ウイルスの毒性は、多塩基アミノ酸が存在していたことに関係があると示唆している。従って 2003 年の H5N1 ウイルスの HA から多塩基アミノ酸を取り除くことが、ヒトと環境に有害となる可能性を低下させると考えられている。

H5N1 × PR8 遺伝子交雑ウイルスは、2, 3 塩基に特異性を示す鳥類の H5HA を含んでいる。そのため、H5N1 遺伝子組み替え株は、ヒトの細胞に結合し増幅する能力がない。

* 他のインフルエンザウイルスに移りゆく遺伝子の危険：

インフルエンザウイルスは、遺伝子交雑により遺伝子を容易に組みかえる。それゆえ、理論的には、新しく作り出された H5N1 × PR8 遺伝子交雑ウイルスと本来のヒトあるいは動物のインフルエンザウイルスの間で二次的な遺伝子交雑が生じる可能性がある。H5N1 × PR8 遺伝子交雑ウイルスはヒトに対して感染性はなく無毒化されていると考えられているが、ヒトインフルエンザウイルスとの二次的な遺伝子交雑ウイルスは感染性を有し、大流行の脅威となるかもしれない。しかしながら、そのようなことが生じる可能性は低い。

* 環境的危険：

宿主の制限がウイルスのサブタイプを限定しているが、インフルエンザウイルスは、本来様々な動物種（鳥、豚、馬、ヒト、水生動物、フェレット）に感染する能力がある。PR8 内部遺伝子を持っているため、鳥でのウイルスの増幅と毒性を妨げるという証拠がある。鳥類レセプター特性を持つウイルスは、豚で増幅することが知られているので、豚は H5N1 遺伝子交雑ウイルスに感染しやすいと考えられる。マウスでは、実験的に数種のインフルエンザウイルスに感染させることができることも知られている。PR8 株は、マウスに致命的であることが知られており、H5N1 × PR8 遺伝子交雑ウイルスは、マウスで増殖することができる。それゆえ、感染しやすい種に対する暴露を防ぐ手段がとられるべきである。

* 封じこめレベルの評価：

元来の PR8 ウイルスは、ハザードグループ 2 の生物学的病原体である。回収されたウイルスの病原性がなくなるように、H5N1 ウイルスの HA は設計されるであろう。人間の健康に対する害が小さいと仮定すれば、BSL2 + が臨時的封じこめレベルとなるだろう。

* 人間の健康を守るための仕事の本質とコントロール手段の概説：

特別な大量生産環境という点で考えれば、研究施設の手段を用いた封じこめレベルを達成することはできないかもしれない。そのために、下記の別の手段が必要とされる。

- ・他の適当なバリアーシステムを使う。
- ・オープンベンチでのウイルスの取り扱いが避けられないため、スタッフは高性能の微粒子エアフィルターがついた強化されたフルフェイスのマスクによって保護されなければならない。
- ・製造しているエリアのスタッフと近隣エリアの人々のためのウイルスに対する予防。
- ・以下の手順を含む仕事のための実行規約：正常なヒトと動物のインフルエンザウイルスに対する H5N1 遺伝子交雑ウイルスが触れることを防ぐ、エアロゾルの発生を最小限に抑える、老廃物と設備の安全な汚染除去、緊急時、スタッフトレーニング。

流行ニュースの続報：＜インフルエンザ＞

カナダ（11 月 15 日）¹ 第 45 週目、の集団発生が、Alberta と Ontario で報告された。広範囲な流行が Saskatchewan 州で報告された。局所的には、Alberta、British Columbia、Northwest Territories、Ontario で報告された。インフルエンザ様疾患（ILI）の診断率は、1000 診断中 36 例であり、第 45 週目に国のベースラインを下回った。国立微生物研究所により同定された 43 株のウイルスのうち 1 株が A/New Caledonia/20/99 様、18 株が A/Pnana/2007/99 様、そして 24 株が A/Fujian/411/2002 様であった。

ポルトガル（11 月 8 日）² 第 45 週目に局所的な集団発生が報告され、28 株の A(H3N2)型が検出された。3 株が抗原的に同定され、すべて A/Fujian/411/2002 様であった。参照 ¹No. 46, 2003, p. 404、²No. 43, 2003, p. 380（荒川歩、村田美紀、高田哲）