

今週の話題：

＜人畜共通感染インフルエンザウイルスの抗原的および遺伝的特性とパンデミックに備えた候補ワクチンウイルスの開発＞

* 2015年2月：

WHOにより調整された代表的な候補インフルエンザワクチンウイルス CVVs の開発は、パンデミックに備える全世界が考慮すべき不可欠な因子である。

人畜共通感染インフルエンザウイルスの同定は継続的に行われており、ウイルスの遺伝的・抗原的な進化も時折見受けられることから、パンデミック対策を目標に CVVs の開発が必要に迫られている。これらのウイルスの遺伝的および抗原的特性や、現在用いられている CVVs との関係性、公衆衛生上考え得る危険性についての変化から、新たな CVVs の選択および開発が必要であることが明らかとなっている。

CVVs の選択・開発は適切なワクチン生産への第一歩であり、大量生産を促すものではない。国内当局は、公衆衛生上の危険性や必要性の評価に基づいて、試験的なロットのワクチン生産や、臨床試験や、さらなるパンデミックに対応する備えのために、ひとつもしくはそれ以上の CVVs の使用を考慮すべきであろう。

この文書は、近年の人畜共通感染インフルエンザウイルスや動物の間で拡散する関連ウイルスの遺伝的・抗原的特性について要約し、CVVs の利用に関する情報を更新したものである。これら CVVs の受け取りを希望する施設は、gisrs-whohq@who.int から WHO に直接コンタクトをとるか、WHO ウェブサイトで公表されたリストに掲載されている施設に連絡をとって頂きたい。

(1) インフルエンザ A (H5)：

2003年に再発生してからというもの、A/goose/Guangdong/1/96 赤血球凝集素 (HA) 系統の高い病原性をもつ鳥インフルエンザ (HPAI) A (H5N1) ウイルスはいくつかの国で地方病となり、野鳥に感染し、家禽とヒトへの散発的な感染を引き起こし続けている。これら A (H5N1) ウイルスは遺伝的・抗原的に多岐に渡っており、多様な CVVs の必要性をもたらしている。ウイルスは近年 N1 遺伝子に代わって N2、N3、N6 もしくは N8 遺伝子を持つウイルスが検出されてきた。この要約では、A/goose/Guangdong/1/96 系統 A (H5) ウイルスの特性やインフルエンザ A (H5) CVVs の現在の開発状況について、新しい報告を提示する。

・ 2014年9月24日から2015年2月23日の間のインフルエンザ A (H5) の動向

A (H5) ウイルスはアフリカ、アジア、ヨーロッパ、中東と北アメリカで、鳥から検出されてきた。A (H5) のヒトへの感染が WHO に報告されたのは、鳥への感染が確認された中国 (3 症例) とエジプト (109 症例) からであった (表 1)。中国でのヒトへの感染の 2 症例は、A (H5N6) ウイルスによるものであった。中国でのヒトへの感染の 1 症例とエジプトでの症例は A (H5N1) ウイルスによるものであった。A (H5) ウイルスはバングラデシュ、ブルガリア、カナダ、中国、エジプト、ドイツ、インド、インドネシア、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ナイジェリア、大韓民国、ロシア連邦、グレートブリテン - 北アイルランド連合王国 (イギリス)、アメリカ合衆国 (USA)、ベトナム、ウエストバンクとガザ地区で鳥の体内で確認された。

表1 国際機関に報告された近年のインフルエンザA (H5) の動向

報告国・地域・領地	宿主/感染源	遺伝学的クレード ^a
バングラデシュ	家禽	2.3.2.1a
ブルガリア	野鳥	2.3.2.1c
カナダ	家禽, 野鳥	2.3.4.4 (H5N1/N2/N8)
中国	家禽/環境 ヒト (3) ^b	2.3.2.1, 2.3.2.1c, 2.3.4.4 (H5N1/N2/N3/N6/N8) 2.3.4.4 (H5N6), 不明 (H5N1)
エジプト	家禽 ヒト (109) ^b	2.2.1 2.2.1
ドイツ	家禽, 野鳥	2.3.4.4 (H5N8)
インド	家禽	2.3.2.1c
インドネシア	家禽	不明
イスラエル	家禽	2.2.1
イタリア	家禽	2.3.4.4 (H5N8)
日本	家禽, 野鳥	2.3.4.4 (H5N8)
オランダ	家禽, 野鳥	2.3.4.4 (H5N8)
ナイジェリア	家禽	2.3.2.1c
大韓民国	家禽, 野鳥	2.3.4.4 (H5N8)
ロシア連邦	野鳥	2.3.4.4 (H5N8)
グレートブリテン・ 北アイルランド連合王国	家禽	2.3.4.4 (H5N8)
アメリカ合衆国	家禽, 野鳥	2.3.4.4 (H5N1/N2/N8)
ベトナム	家禽	2.3.2.1c, 2.3.4.4 (H5N6)
ウエストバンク、ガザ地区	家禽	2.2.1

a 入手可能な塩基配列に基づいている

b 括弧の数は、報告期間内のWHOに報告されたヒトの症例数を示している

・インフルエンザA (H5) ウイルスの抗原的・遺伝的特性

A/goose/Guangdong/1/96 系統 A (H5) ウイルスの赤血球凝集素 (HA) 遺伝子の系統発生学に関連した命名法が、WHO の代表者や国連食糧農業機関 (FAO)、国際獣疫事務局 (OIE) やその他学術機関の協議の結果、定義されている。

2014 年 9 月 24 日から 2015 年 2 月 23 日にかけて流行し分離されたウイルスは、下記のクレードに属することになった。

クレード 2.2.1 ウイルスは、イスラエル、ウエストバンクとガザ地区の家禽類から、エジプトにおいては家禽類とヒトから検出された。ヒトの症例数の急激な増加はエジプトで報告された。A/Egypt/N03072/2010 より開発されたCVVと比較して、近年分離したクレード 2.2.1 ウイルスのHAタンパクは進化を続けており (図 1)、アミノ酸置換の数が増加してきている。いくつかの交差反応性が観察されたが、最近のヒト・ウイルスに対しては、このCVVに対するフェレット抗血清の力値は低下している (表 2)。A/Egypt/N04915/2014-likeウイルスに由来するCVVの開発が提示された。

(図 1) A (H5N1) クレード 2.2.1 赤血球凝集素遺伝子に関する系統発生上の関係性 (WER 参照)

(表 2) インフルエンザA (H5N1) クレード 2.2.1 ウイルス赤血球凝集素抑制反応 (WER 参照)

クレード 2.3.2.1 ウイルスは、中国で環境中のサンプルから検出された。これらのウイルスのHA遺伝子は、以前検出されたウイルスのそれらと類似していた。抗原性データは、まだ入手できない。

クレード 2.3.2.1a ウイルスは、バングラデシュで鳥類から検出された。これらのウイルスのHA遺伝子は以前検出されたウイルスのそれらと類似していた。ウイルスの大多数がCVVの入手が可能であるA/duck/Bangladesh/19097/2013 に対するフェレット抗血清とよく反応した。この抗血清 (以前の報告と一致したパターン) への反応性が低下したウイルスは少なかった。

クレード 2.3.2.1c ウイルスは、ブルガリア、インド、ナイジェリアとベトナムで鳥類から、中国では鳥類および環境中のサンプルから検出された。これらのウイルスのHA遺伝子は、以前検出されたウイル

スのそれらと類似していた。抗原性情報で入手できるものはない。

クレード 2.3.4.4 ウイルスは、カナダ、ドイツ、イタリア、日本、オランダ、大韓民国、ロシア連邦、イギリス、USAとベトナムで鳥類から、中国では鳥類、環境中のサンプルおよび 2 人のヒトから検出された。これらのクレード 2.3.4.4 ウイルスのHA遺伝子の中に、そして、対となるノイラミニダーゼ (NA) のサブタイプにかなりの多様性があった (図 2)。中国で分離したA (H5N6/N8) ウイルス、ベトナムからのA (H5N6) ウイルスとラオス人民民主共和国から分離されたA (H5N6) ウイルスは抗原的に異なっていた。しかしながらCVVが開発中であるA/Sichuan/26221/2014 (H5N6) に類似したウイルスに対するフェレット抗血清はこのグループ (表 3) のほとんどのウイルスに反応した。カナダ、ドイツ、イタリア、日本、オランダ、大韓民国、ロシア連邦、イギリス、USAで分離されたウイルスと中国からのウイルスのいくつかのHA遺伝子塩基配列が収集された。しかしながら、他のウイルス遺伝子の塩基配列でかなりの多様性が見られており、北アメリカへのA (H5N8) ウイルスの導入と新しいA (H5N1) とA (H5N2) ウイルスを生み出している北アメリカの鳥類の系統をその後再分類することで、この多様性が浮き彫りとなった。A/Sichuan/26221/2014-likeウイルスに対する抗血清は、USAで検出されたA (H5N2/N8) ウイルスに対しあまり反応しなかった (表 4)。一方、A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 (H5N8) とA/chicken/Kumamoto/1-7/2014 (H5N8) に対するフェレット抗血清は、A/Sichuan/26221/2014 (H5N6) -likeウイルスにあまり反応しなかった。A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014-likeウイルスに基づいた新しいCVVが提唱されている。

(図 2) A (H5) クレード 2.3.4 赤血球凝集素遺伝子に関する系統発生上の関係性 (WER 参照)

(表 3) インフルエンザ A (H5) クレード 2.3.4.4 ウイルス赤血球凝集素抑制反応 (WER 参照)

(表 4) インフルエンザ A (H5) クレード 2.3.4.4 ウイルス赤血球凝集素抑制反応 (WER 参照)

・インフルエンザ A (H5) 候補ウイルス

入手可能である抗原的、遺伝学および疫学的データに基づいて、A/Egypt/N04915/2014-like (クレード 2.2.1) と A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014-like (クレード 2.3.4.4) CVVが提唱されている。入手可能であるが未だ完成していない A (H5) CVVs を (表 5) に記載している。国内当局は、公衆衛生上の危険性や必要性の評価に基づいて、試験的なロットのワクチン産生や、臨床試験や、さらなるパンデミックに対応する備えのために、ひとつもしくはそれ以上の A (H5) CVVs の使用を考慮すべきであろう。ウイルスは進化を続けるので、新たな A (H5) CVVs が開発されるかもしれない。

(表 5) インフルエンザ A (H5) 候補ワクチンウイルスの開発状況 (WER 参照)

(2) インフルエンザ A (H7N9) :

インフルエンザ A (H7) ウイルスは、軽症のものから重症のものまで多様な疾患を伴って、家禽類の集団で検出されている。鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスのヒトへの感染は 2013 年 3 月 31 日に初めて WHO に報告された。

・2014 年 9 月 24 日から 2015 年 2 月 23 日にわたるインフルエンザ A (H7N9) の動向

この期間、148 例の鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスのヒトへの感染が WHO に報告され、227 名の死亡を含む合計 602 例が確認された。ヒトの症例の全ては中国もしくは中国を訪れた旅行者 (カナダの 2 症例) で検出された。HA と HA 遺伝子塩基配列の増加した異種遺伝子は、ヒト、家禽類および環境サンプルからの近年のウイルスで観察された。赤血球凝集抑制 (HI) 試験を用いて、これらのウイルスの比較を行ったところ、多数のものがいまだ A/Anhui/1/2013-like ウイルスから作られた CVVs と抗原的に類似していた。

・インフルエンザ A (H7N9) 候補ワクチンウイルス

現在の疫学的・ウイルス学的データに基づいて、新型の A (H7N9) CVVs が提唱されている。入手可能である A (H7N9) CVVs は (表 6) に記載している。国内当局は、公衆衛生上の危険性や必要性の評価に基づいて、試験的なロットのワクチン産生や、臨床試験や、さらなるパンデミックに対応する備えのために、ひとつもしくはそれ以上の A (H7N9) CVVs の使用を考慮すべきであろう。ウイルスは進化を続けるので、新たな A (H7N9) CVVs が開発されるかもしれない。

(表 6) インフルエンザ A (H7N9) 候補ワクチンウイルスの開発状況 (WER 参照)

(3) インフルエンザ A (H9N2) :

インフルエンザ A (H9N2) ウイルスは一部のアフリカ、アジア、そして中東の家禽類の集団で風土病として存在する。ウイルスの多くは塩基配列が明らかになり、A/quail/Hong Kong/G1/97 (G1)、A/chicken/Beijing/1/94 (Y280/G9)、もしくはユーラシアグレードに属するものであるとされている。最初にヒトへの感染が確認された 1998 年以来、A (H9N2) ウイルスのヒトやブタからの分離が不定期に報告されてきた。ヒトでの症例の全てにおいて、伴う疾患の症状は軽症で、ヒトからヒトへの感染の様子は確認されていない。

・2014 年 9 月 24 日から 2015 年 2 月 23 日に渡るインフルエンザ A (H9N2) の動向

この期間、A (H9N2) 感染のヒトの 3 症例で、死亡者はなかった。子どもへの感染が 1 症例エジプト

で報告されている。HA 塩基配列と NA 遺伝子で、エジプトの家禽類で蔓延している G1 系統ウイルスに遺伝的に関連した A (H9N2) ウイルス RNA の存在が明らかとなった。調査により、この場合明らかに健康な裏庭家禽との接触の履歴があることが分かった。A (H9N2) のヒトの 2 症例が、中国の四川と広東省で検出された。ウイルスは同じかまたは近隣で同時期に採取した環境中のサンプルから検出された Y280 のようなウイルスと遺伝的に関連があった (図 3)。

A (H9N2) CVVs に対するフェレット抗血清とあまり反応しない環境サンプルから特定されたいくつか最近のウイルスと、中国で蔓延している異種の Y280 同系統のウイルスの間に抗原的異種が存在する。最近開発された CVVs と比較した最近のヒト・ウイルスの更なる抗原的特徴は未確定である。HI 分析で検査したバングラデシュの家禽類で検出された G1-like ウイルスは入手可能な CVVs と抗原的には依然、類似していた。

(図 3) A (H9N2) Y280-like 赤血球凝集素遺伝子に関する系統発生上の関係性 (WER 参照)

・インフルエンザ (H9N2) 候補ワクチンウイルス

現在の抗原的、遺伝的および疫学的データに基づいて、新型の CVVs は提唱されていない。入手可能である A (H9N2) CVVs は (表 7) に記載している。国内当局は、公衆衛生上の危険性や必要性の評価に基づいて、試験的なロットのワクチン産生や、臨床試験や、さらなるパンデミックに対応する備えのために、ひとつもしくはそれ以上の A (H9N2) CVVs の使用を考慮すべきであろう。ウイルスは進化し続けるので、新たな A (H9N2) CVVs が開発されるかもしれない。

(表 7) インフルエンザ A (H9N2) 候補ワクチンウイルスの開発状況 (WER 参照)

(4) インフルエンザ A (H1N1) と A (H1N2) 変異 (v) :

インフルエンザ A (H1N1) と A (H1N2) ウイルスは、世界の多くの地域のブタの集団で蔓延している。地理的位置により、これらのウイルスの遺伝的特徴は異なる。ブタ A (H1) ウイルスのヒトへの感染は、長年報告されてきた。A (H1) 変異ウイルスのヒトへの感染の 3 症例は、スウェーデンと USA で検出された。これらのウイルスは、これらの地方のブタで蔓延しているウイルスと遺伝的に類似している。

・2014 年 9 月 24 日から 2015 年 2 月 23 日までのインフルエンザ A (H1N1) 変異と (H1N2) 変異の動向

A (H1N1) 変異の 1 症例が USA で 2014 年 10 月にインフルエンザのような病気を発症した成人で確認された。患者は、病気発症前にブタと接触したと報告された。A (H1N1) 変異の HA 遺伝子は古典的ブタ A (H1N1) 系統からのものである。そして、それはブタでしばしば検出される。

スウェーデンの A (H1N2) 変異ウイルス感染のヒトの 2 症例はこの期間に報告された (しかしながら感染は 2014 年 4 月に起こったものであった)。ウイルスは、研究期間に、2 人の養豚家に対する鼻綿検査から検出された。2 人の養豚家が働いていた農場のブタから検出されたウイルスと同じウイルスが養豚家から検出された。これらのウイルスの HA 遺伝子は、A (H1N1) pdm09 のそれらと密接な関連があった。

・インフルエンザ A (H1) 変異候補ワクチンウイルス

ウイルスに対する現在の見解と、A (H1N1) pdm09 ウイルスと古典的ブタ A (H1N1) ウイルスの HAs に対するヒトの免疫を考慮すると、これらインフルエンザ A (H1) 変異ウイルスの公衆衛生の影響は低いと予想される。CVVs は現時点では提唱されていない。

(5) インフルエンザ A (H3N2) 変異 :

インフルエンザ A (H3N2) ウイルスは世界のほとんどの地域で、豚の集団内の風土病になっている。地理的位置やこれらのウイルスの遺伝学的・抗原的特性の関係は様々である。ブタ A (H3N2) ウイルスの人への感染はアジアやヨーロッパ、北アメリカで報告されている。

・2014 年 9 月 24 日から 2015 年 2 月 23 日までのインフルエンザ A (H3N2) 変異の動向

この報告期間に、USA にて人における 1 例の A (H3N2) 変異が報告された。標本は 2014 年 10 月 13 日にウィスコンシンで子供から採取され、病気発症前にブタと直接の接触があったことが報告された。ウイルスは最近報告された A (H3N2) 変異とブタ A (H3N2) ウイルスと遺伝的に類似していた。ウイルスは A/Minnesota/11/2010 に由来する A (H3N2) 変異 CVV と遺伝的・抗原的に関連があった。

・インフルエンザ A (H3N2) 変異候補ワクチンウイルス

入手可能である抗原的、遺伝的および疫学的データに基づいて、新型の A (H3N2) 変異 CVVs は提唱されていない。入手可能である A (H3N2) 変異 CVVs は (表 8) に記載している。国内当局は、公衆衛生上の危険性や必要性の評価に基づいて、試験的なロットのワクチン産生や、臨床試験や、さらなるパンデミックに対応する備えのために、ひとつもしくはそれ以上の A (H3N2) 変異 CVVs の使用を考慮すべきであろう。ウイルスは進化し続けるので、新たな A (H3N2) 変異 CVVs が開発されるかもしれない。

(表 8) インフルエンザ A (H3N2) 変異候補ワクチンウイルスの開発状況 (WER 参照)

(三ヶ尻礼子、柱本照、宇佐美眞)