

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性及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＞

* 2016年9月：

WHOにより調整されているインフルエンザワクチンウイルス候補（CVVs）の開発は、パンデミックに備えたグローバル戦略の必須要素である。

CVVsの選択と開発はタイムリーなワクチン製造への第一歩であるが、いかなる製造開始も推奨しているわけではない。

国内当局は公衆衛生上の危険性及び必要性の評価に基づいて、試験的なロットのワクチン製造や臨床試験、その他のパンデミックに備えるために、1つもしくはそれ以上のCVVsの使用を考慮するかもしれない。

人畜共通感染インフルエンザウイルスは同定され、かつ遺伝的・抗原的に進化し続けているため、パンデミックに備えるためには新しいCVVsの開発が必要である。既存のCVVsに関連するこれらのウイルスの遺伝的および抗原的特性の変化と、公衆衛生への潜在的なリスクから、新しいCVVsの選択と開発が必要となっている。

本稿はCVVの更新のため、近年の人畜共通インフルエンザウイルスと動物間を循環する関連ウイルスの遺伝的及び抗原的特徴について要約したものである。これらCVVsの入手に関心がある機関はWHOか、WHOのウェブサイトに掲載されている機関に連絡をとること。

* (1) インフルエンザ A (H5)

1997年の発生から、A/ガチョウ/広東/1/96の赤血球凝集素（HA）系統の高病原性鳥インフルエンザ A (H5) ウイルスは、いくつかの国では風土病となり、野鳥に感染して家禽における流行そして散発的な人への感染を引き起こし続けている。これらのウイルスは遺伝的及び抗原的に多様化しており、N1 遺伝子に代わって N2、N3、N5、N6、N8 または N9 遺伝子をもったウイルスの出現によって、複数の CVVs が必要となっている。この要約は A/ガチョウ/広東/1/96-血統 A (H5) ウイルスの特性とインフルエンザ A (H5) CVVs の現在の開発状況について新しい報告を提供する。

・ 2016年2月23日から2016年9月26日までのインフルエンザ A (H5) の動向

A (H5) のヒト感染は、鳥への感染が発見された中国（4 症例）とエジプト（10 症例；この内 2 症例は報告期間外に発症）から WHO へ報告された。エジプトでのヒト感染は、A (H5N1) ウイルスによって引き起こされた一方で、中国でのヒト感染は A (H5N6) ウイルスによって引き起こされた。A/ガチョウ/広東/1/96 系統の A (H5) ウイルスは、バングラデシュ、カンボジア、カメルーン、中国、コートジボワール、エジプト、ガーナ、インド、インドネシア、イラク、レバノン、ミャンマー、ナイジェリア、韓国、ロシア連邦、トーゴ、アメリカ合衆国（USA）、ベトナムの鳥から検出された（表 1）。

表 1：国際機関に報告された最近のインフルエンザ A (H5) の動向

報告国、地域、領地	宿主	遺伝学的クレード
バングラデシュ	家禽	2.3.2.1a
カンボジア	家禽	2.3.2.1c
カメルーン	家禽	2.3.2.1c
中国	家禽/環境 ヒト (4) a	2.3.2.1c, 2.3.4.4 (H5N2/N3/N6/N8/N9) 2.3.4.4 (H5N6)
コートジボワール	家禽	2.3.2.1c
エジプト	家禽、ヒト (8) a	2.2.1.2, 2.2.1.2
ガーナ	家禽	2.3.2.1c
インド	家禽	2.3.2.1a
インドネシア	家禽	不明
イラク	家禽	2.3.2.1c
レバノン	家禽	2.3.2.1c
ミャンマー	家禽	不明
ナイジェリア	家禽	2.3.2.1c
韓国	家禽	2.3.4.4 (H5N8)

ロシア連邦	野鳥	2. 3. 4. 4 (H5N8)
トーゴ	家禽	2. 3. 2. 1c
アメリカ合衆国	野鳥	2. 3. 4. 4 (H5N2)
ベトナム	家禽	2. 3. 2. 1c, 2. 3. 4. 4 (H5N6)

a 括弧内の数は、報告期間内に 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/ガチョウ/広東/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。

2016 年 2 月 23 日から 2016 年 9 月 26 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. 3. 2. 1c ウイルスは、エジプトで家禽及びヒト 8 人から検出された。2016 年の HA ウイルスは、CVV が開発された A/エジプト/N04915/2014 と比較して多数のアミノ酸置換が蓄積しているが、抗原的にはまだ CVV と類似している。

クレード 2. 3. 2. 1a ウイルスは、バングラデシュとインドの鳥から検出された。これらのウイルスの HA 遺伝子は、以前の報告期間内にその地域で検出されたウイルスと同様だった。バングラデシュでウズラから分離した最近のウイルスは、抗原的に多様化してきたが、2016 年のクレード 2. 3. 2. 1a ウイルスは、A/カモ/バングラデシュ/19097/2013 CVV に対するフェレット感染抗血清と概してよく反応した。

クレード 2. 3. 2. 1c ウイルスは、カンボジア、カメルーン、中国、コートジボワール、ガーナ、イラク、レバノン、ナイジェリア、トーゴ、ベトナムにおいて鳥から検出された。このクレードのウイルスは、重大な遺伝的及び抗原性の多様性につながる進化を続けてきた。中国の家禽や環境から検出されたウイルスは、CVV が開発された A/カモ/ベトナム/NCVD-1584/2012 とは遺伝的および抗原的に異なっており (図 1 及び表 2)、A/鶏/貴陽/1153/2016 に類似のウイルスに由来する新しい CVV の開発が提案されている。東南アジア、中東および西アフリカから検出されたクレード 2. 3. 2. 1c ウイルスは、A/カモ/ベトナム/NCVD-1584/2012 と比較して、多くのアミノ酸置換が蓄積していた。いくつかの西アフリカ諸国から検出されたウイルスは、利用可能な CVV に対するフェレット感染抗血清に反応が特に悪く (表 3)、A/鶏/ガーナ/20/2015 に類似のウイルスに由来する新しい CVV の開発が提案されている。

図 1 : A (H5) クレード 2. 3. 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. 3. 2. 1c ウイルスの赤血球凝集素抑制反応 (WER 参照)

表 3 : インフルエンザ A (H5N1) クレード 2. 3. 2. 1c ウイルスの赤血球凝集素抑制反応 (WER 参照)

クレード 2. 3. 4. 4 ウイルスは、韓国、ロシア連邦、アメリカ合衆国、ベトナムで鳥類から、中国では鳥類、環境試料、ヒトから検出された。韓国、ロシア連邦、アメリカ合衆国、ベトナム、中国から検出されたウイルスの HA 遺伝子に関する系統発生解析は、過去の期間に特徴付けられたウイルスと非常に類似していることを示した (図 2)。相応して、これらのウイルスは、CVV を利用可能にするためのフェレット感染抗血清に反応した。ヒトの症例を含む中国から検出された最近のウイルスの増加は、CVV が提案されている A/鶏/ベトナム/NCVD-15A59/2015 に対して、密集した A 遺伝子配列が最大 13 個蓄積されていた。これらのウイルスはまた、A/広東/99710/2014 及び A/鶏/深圳/433/2013 を含む A/鶏/ベトナム/NCVD-15A59/2015 に類似のウイルスに対して、フェレット感染抗血清とほとんど反応しなかったため (表 4、5)、A/湖北/29578/2016 に類似の A 型 (H5N6) ウイルスに基づく新しい CVV が提案されている。

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 4 : インフルエンザ A (H5N1) クレード 2. 3. 4. 4 ウイルスの赤血球凝集素抑制反応 (WER 参照)

表 5 : インフルエンザ A (H5) クレード 2. 3. 4. 4 ウイルスの赤血球凝集素抑制反応 (WER 参照)

・インフルエンザ A (H5) 候補ワクチンウイルス

利用可能な抗原的、遺伝的及び疫学的データに基づいて、新しい A/湖北/29578/2016 類似 (2. 3. 4. 4)、A/鶏/貴陽/1153/2016 類似 (2. 3. 2. 1c)、A/鶏/ガーナ/20/2015 類似 (2. 3. 2. 1c) の CVVs が提案されている。利用可能または保留中の A (H5) CVVs を表 6 に示す。ウイルスが進化し続ければ、新しい A (H5) CVVs が開発されるかもしれない。

表 6 : 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、軽症から重症まで多様な疾患を呈し、世界中の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。A (H7N9) ウイルスは中国の家禽類の風土病であり、A (H9N2) ウイルスとの遺伝子の再集合が複数の遺伝子型を生成している。

・2016年2月23日から2016年9月26日におけるインフルエンザA (H7N9) の動向

この期間中、中国本土と香港特別行政区の77例の鳥インフルエンザA (H7N9) ウイルス感染者がWHO に報告され、2013年までの症例数は798人に達し、320人が死亡した。家禽市場の閉鎖を含む管理措置が実施されたことから、ヒトの症例と家禽におけるウイルスの検出は、以前の流行と比較して、この4回目の流行においては低かった。最近のA (H7N9) ウイルスは、以前に検出されたものと遺伝的に類似していた。赤血球凝集抑制試験を用いて、ヒトとトリのウイルスの比較を行ったところ、多数はCVVが開発されたA/安徽/1/2013やA/上海/2/2013と抗原的にまだ類似していた。

・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た新しいA (H7N9) CVVs は提案されていない。利用可能なA (H7N9) CVVs を表7に示す。ウイルスが進化し続ければ新しいA (H7N9) CVVs が開発されるかもしれない。

表7：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) :

A型インフルエンザ(H9N2)ウイルスはアフリカ、アジアと中東地域に見られる家禽集団の風土病である。ウイルスの多くはA/ウズラ/香港/G1/97(G1)、A/鶏/北京/1/94(Y280/G9)系統に属している。1998年以来、ヒトと豚からのA型(H9N2)ウイルスの検出は稀にしか報告されていない。ほとんどのヒトの症例では、インフルエンザ様症状は軽度であり、ヒト同士の感染は確認されていない。

・2016年2月23日から2016年9月26日におけるインフルエンザA (H9N2) の動向

この期間に、中国から5人、エジプトから1人の6人のヒト症例でA (H9) 感染が確認された。さらに3症例、内1人の死亡例が中国で確認されたが、この報告期間よりも発症した日が前であった。中国から検出されたA (H9N2) ウイルスは、鳥類中で循環することが知られているY280系統のA (H9N2) ウイルスと遺伝的及び抗原的に類似しており、利用可能なCVVに対するフェレット感染抗血清によく反応した。エジプトで検出されたA (H9) ウイルスには、遺伝的または抗原的データがないが、エジプトの家禽から分離されたA (H9N2) ウイルスは、CVVが開発されたA/バングラデシュ/0994/2011に対するフェレット感染抗血清とよく反応する。他の多くの国で鳥類から検出されたA (H9N2) ウイルスのほとんどは過去の期間に検出されたものと類似していた。

・インフルエンザA (H9N2) 候補ワクチンウイルス

現在の抗原的、遺伝的及び疫学的データに基づいた新しいCVVs は提案されていない。入手可能なA (H9N2) CVVs を表8に示す。ウイルスが進化し続けるにつれ、新しいA (H9N2) CVVs が開発されるかもしれない。

表8：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 (H1N2) 変異 (v) :

インフルエンザA (H1N2) ウイルスは、世界中の多くの地域のブタ集団の中で循環している。地理的な位置によって、これらのウイルスの遺伝的な特徴は異なっている。ブタからヒトへのA (H1) ウイルスによる感染は、長年にわたって報告されている。

・2016年2月23日から2016年9月26日におけるインフルエンザA (H1N2) 変異の動向

3月から6月にかけて、アメリカ合衆国でブタへの暴露のある3人の非致死性なA (H1N2) 変異の症例が発見された。1つのウイルスの赤血球凝集素は、古典的なブタインフルエンザウイルスの「アルファ」系統に属していた。他の2つのウイルスは、2000年代初期の季節性A (H1N1) ヒトウイルスに起源をもつブタインフルエンザウイルスの「デルタ1」系統に属する赤血球凝集素遺伝子を有していた。

3つ全てのA (H1N2) 変異ウイルスは、A/カリフォルニア/7/2009 [A (H1N1) pdm09]と、A/オハイオ/09/2015 [A (H1N1)]由来を含む利用可能なCVVに対するフェレット感染抗血清及び、A/ブリスベン/59/2007 [A (H1N1)]に対して作成されたフェレット感染抗血清由来に対して、ほとんど反応しなかった。北半球における2015-2016年の季節性ワクチンによるワクチン接種後に集められたヒト血清への反応性は、3つすべてのウイルスについて減少しており、個々の血清サンプルのさらなる評価が、これらのウイルスに対する集団免疫のレベルと、追加のCVVsの必要性をより確定するために行われている。

ブラジルで2015年11月発症した1例の非致死性A (H1N2) 変異のヒト感染の症例が遡及的に検出され、ブタへの暴露は不明であった。このウイルスの赤血球凝集素およびNA遺伝子は、近年ブラジルでブタから分離したウイルスのものと類似していた。残りの遺伝子は全てA (H1N1) pdm09起源であった。このゲノム構成要素を有するウイルスは、ブラジルのブタにおいて検出されている。ウイルスは臨床検体から回収されなかった。

・インフルエンザA (H1) 変異候補ワクチンウイルス

抗原的、遺伝的及び疫学的データに基づいた新しい CVVs は提案されていない。利用可能な A (H1) 変異 CVV を表 9 に示す。

表 9：インフルエンザ A (H1N1) 変異候補ワクチンウイルスの開発状況 (WER 参照)

* (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、世界中の多くの地域のブタ集団の風土病である。地理的な位置によって、ウイルスの遺伝的及び抗原的特徴は異なる。ブタ A (H3N2) ウイルスのヒト感染は、アジア、ヨーロッパ、北米で記録されている。

・2016年2月23日から2016年9月26日におけるインフルエンザ A (H3N2) 変異の動向

計 18 例の A (H3N2) 変異ウイルスのヒト感染が、7 月と 8 月にアメリカ合衆国で認められた。すべての症例は農産物品評会に参加している間、ブタへの暴露があったことが報告された。ヒトからヒトへの感染は確認されなかった。これらの人々のうち、16 人は 18 歳未満であり、7 人は 5 歳未満であった。基礎疾患をもつ 1 人が 2 日間入院したが、最終的にすべての症例が回復した。すべての A (H3N2) 変異ウイルスは、現在アメリカ合衆国のブタの集団で循環している A (H3N2) ウイルスと密接に関連していた。残りの 2 つの A (H3N2) 変異ウイルスは、ブタインフルエンザウイルスの IV-A 系統に属する赤血球凝集素遺伝子を有していた (図 3)。

図 3：A (H3) 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)

季節性のヒト様 A (H3N2) 変異ウイルスは、初期の IV-A 系統ウイルス及び利用可能な CVVs に対する感染抗血清によってはほとんど抑制されなかった。以前の季節性のヒト A (H3N2) ウイルスに対して作製されたフェレット感染抗血清もまた、これらのウイルスをほとんど抑制しなかった。しかしながら、このウイルスは、2015～2016 年の北半球の季節性ワクチンで予防接種を受けた人から集められた成人のヒト血清で良く反応し、小児のヒト血清ではより少ない程度で反応した。2 つの IV-A 系統の A (H3N2) 変異ウイルスは、利用可能な CVV に対するフェレット感染抗血清でよく抑制された (表 10)。

表 10：A (H3N2) 変異ウイルスの赤血球凝集素抑制反応 (WER 参照)

ベトナムで、A (H3N2) 変異ウイルス感染の 1 人の非致死性症例が遡及的に発見された。この症例は、暴露歴が不明で、2015 年 6 月に発病した。このウイルスは、2003～2004 年にヒトの間で循環していた季節性ヒト A (H3N2) ウイルスに由来する赤血球凝集素遺伝子をもつベトナムのブタの間で循環しているウイルスと遺伝的に関連していた。

・インフルエンザ A (H3N2) 変異候補ワクチンウイルス

入手可能な抗原的、遺伝的および疫学的データに基づいて、新しい A/オハイオ/28/2016 に類似の A (H3N2) 変異 CVV が提案されている。利用可能な A (H3N2) 変異 CVV を表 11 に示す。ウイルスが進化し続け、新しいデータが生じているので、新しい A (H3N2) v CVV が開発されるかもしれない。

表 11：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)

<メジナ虫症の症例についての月間報告、2016 年1-8月>

メジナ虫症の根絶のための進歩の達成を監視するため、地区ごとの詳しい調査指標、症例の系列表や症例の見られた村での系列表が、国際メジナ虫症根絶計画から WHO に送られた。以下の情報はこれらの報告からまとめられた。

表：世界で報告されたメジナ虫症の症例数、2011-2016 (WER 参照)

(央戸聖弥、和泉比佐子、三浦靖史)