

今週の話題：

<人畜共通感染インフルエンザウイルス：抗原的および遺伝子的な特徴と、パンデミックに対する対策のための候補ワクチンウイルスの開発>

* 2017年3月：

WHOの調整による候補インフルエンザウイルスに対するワクチン(CVVs)の開発は、インフルエンザのパンデミックに備えて全世界が考慮すべき必須要件である。

CVVsの選択と開発は時期の即応したワクチン生産のための第一歩であり、大量生産の勧告を示しているわけではない。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CVVsの使用を考慮すべきであろう。

人畜共通感染インフルエンザウイルスは今尚新たに発見され続けており、遺伝子的にも免疫原性も進化しているため、パンデミック対策目的としてさらなるCVVsの開発が必要となる。既存のCVVsが対応したウイルスの遺伝子あるいは免疫原性の変化、これらウイルスの持つ公衆衛生上の潜在的リスクは、新たなCVVsの選択や開発を必要とする。

この報告は、CVVのアップデートの為に、近年の人畜共通感染インフルエンザウイルスや、動物間で拡散する同系のウイルスの遺伝的あるいは免疫原性の特徴を要約するものである。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)：

1997年に初めて発生してから、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 (H5) ウイルスは、いくつかの国で風土病となり、野鳥に感染し、家禽とヒトへの大流行を引き起こし続けている。N1 遺伝子断片が N2, N3, N5, N6, N8 もしくは N9 遺伝子断片に置換されたウイルスの出現を含め、これらのウイルスは遺伝的・抗原的に多様化しており、多数の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。

・ 2016年9月27日から2017年2月27日の間のインフルエンザ A (H5) の動向

A (H5) の人間への感染が、鳥への感染も検出されている中国(2件)とエジプト(2件)でWHOに報告された。エジプトでの人への感染は、命に関わるものだったが、それは A (H5N1) ウイルスが原因だった。一方で、中国での感染は A (H5N6) ウイルスが原因であった。A/goose/Guangdong/1/96 系統 A (H5) ウイルスは、多くの国で、家禽と野鳥からそれぞれ 1072 件と 644 件検出され、国際獣疫事務局(OIE)と国内当局に報告された(表1)。

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 (WER 参照)

・ インフルエンザ A (H5) ウイルスの抗原的・遺伝子的特性

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。

2016年9月27日から2017年2月27日の間に流行し分離されたウイルスは、下記のクレードに属する。

Clade 2.2.1.2 ウイルスはエジプトの家禽から検出された。鳥の2016年のウイルスのHAは、CVVが開発されたときのA/Egypt/N04915/2014に関連した多くのアミノ酸置換が累積していたが、それらのウイルスはCVVと抗原性が類似していた。エジプトの人に対するウイルスの抗原性・遺伝子データは存在しない。

Clade 2.3.2.1a ウイルスは、バングラデシュ、ブータン、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、以前にその地域で検出されたウイルスと類似していた。バングラデシュのウイルスは、抗原性試験に利用でき、A/duck/Bangladesh/19097/2013 CVV 感染後のフェレットの抗血清によく反応した。

Clade 2.3.2.1c ウイルスは、中国、コートジボワール、ガーナ、ラオス人民民主共和国、ニジェール、ナイジェリア、トーゴ、ベトナムの鳥から検出された。アフリカのウイルスは遺伝子的・抗原的にアジアのウイルスとは異なっていた。アフリカのウイルスは遺伝子的・抗原的にかつて検出されたウイルスと類似しており、A/chicken/Ghana/20/2015 を含む既知のウイルスに対してはCVVが開発中である。アジアのウイルスはかつて検出されたウイルスやCVVsと類似していた。

Clade 2.3.4.4 ウイルスはアフリカ、アジア、ヨーロッパ、アメリカの多くの国と、中国の2人の人間から検出された(表1)。アフリカ、ヨーロッパの*Clade 2.3.4.4* ウイルスは、主に A (H5N8) サブタイプであった。アジアのウイルスは主に A (H5N6) で、アメリカのウイルスは A (H5N2) であった。中

国の人のウイルスの HA 遺伝子は、CVV が開発されたとき、系統発生的に A/Hubei/29578/2016 と同じ群とされたが、抗原性の情報はまだ利用できない。アフリカとヨーロッパの *Clade 2.3.4.4* ウイルスがかつて検出されたウイルスと遺伝子的に類似していた (図 1)。ヨーロッパのウイルスは A/chicken/Viet Nam/NCVD-15A59/2015 CVV 感染後のフェレットの抗血清によく反応した (表 2)。日本と大韓民国から検出された A (H5N6) ウイルスは遺伝子的に類似しており、利用可能な CVV 感染後のフェレットの抗血清と上手く反応しなかった (表 2)。新たな A/duck/Hyogo/1/2016-様 CVV が提案されている。

図 1: A (H5) *clade 2.3.4.4* 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 2: インフルエンザ A (H5) *clade 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) 候補ワクチンウイルス

利用可能で未決の A (H5) CVVs を表 3 に記載した。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 3: インフルエンザ A (H5) 候補ワクチンウイルス開発の状況 (WER 参照)

* (2) インフルエンザ A (H7):

・インフルエンザ A (H7N9)

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の風土病で、A (H7N9) ウイルスの再仕分けは多数の遺伝子多型を生み出し続けている。

・2016 年 9 月 27 日から 2017 年 2 月 27 日の間のインフルエンザ A (H7N9) の動向

この期間、A (H7N9) ウイルスによる 78 件の死亡症例を含む 460 件の感染症例が、中国、香港、マカオで報告され、2013 年からの総数 1258 件のうち死亡症例は 328 件に達した。封じ込め措置を実行したのにも関わらず、人への感染は感染第 5 波が最も高いものとなった。最近の A (H7N9) ウイルスは Yangtze River Delta (YRD) か Pearl River Delta (PRD) HA 系統に属する (図 2)。YRD 系統の最近のウイルスは、利用可能な A/Anhui/1/2013 と A/Shanghai/2/2013-由来 CVVs 感染後のフェレットの抗血清に反応しなかった (表 4)。新たな A/Hunan/2650/2016-様 CVV が提案され (A/Hong Kong/125/2017 は A/Hunan/2650/2016-様 ウイルスだ)、さらに多数の基本的なアミノ酸の切断部位を持つ YRD 系統の A (H7N9) ウイルスが、人、家禽、家禽市場の環境から検出された。これらのウイルスは HPAI ウイルスとして分類可能である。病原性の高い鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスは、A/Hunan/2650/2016 と最新の CVVs を含む他の A (H7N9) ウイルスとは、遺伝子的・抗原的に異なっている (図 2, 表 4, 5)。ゆえに、A/Guangdong/17SF003/2016-様ウイルス (HPAI) から新たな CVV が提案されている。

図 2: A (H7N9) の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 (H7N9) ウイルス赤血球凝集素抑制反応 (WER 参照)

表 5: インフルエンザ A (H7N9) ウイルス赤血球凝集素抑制反応 (WER 参照)

表 6: インフルエンザ A (H7N9) 候補ワクチンウイルス開発の状況 (WER 参照)

・インフルエンザ A (H7N9) 候補ワクチンウイルス

利用可能で未決の A (H7N9) CVVs を表 6 に記載した。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。

・インフルエンザ A (H7N2)

インフルエンザ A (H7N2) ウイルスは世界中の家禽から検出され、人には滅多に感染しない。

・2016 年 9 月 27 日から 2017 年 2 月 27 日の間のインフルエンザ A (H7N2) の動向

A (H7N2) ウイルスは、アメリカニューヨークの動物保護施設の猫から検出された。長期間感染した猫に触れた獣医は、猫に感染していたウイルスととてもよく似たウイルスに感染していることが確認された。その感染後の症状は重篤ではなく、オセルタミビル治療により回復した。そのウイルスは、2013 年のアメリカの商業用の羊と人の間で発生した感染と、かつて生きた家禽市場で同定された A (H7N2) ウイルスと遺伝的に類似していた。そして A/turkey/Virginia/4529/2002 CVV 感染後のフェレットの抗血清とよく反応した。

・インフルエンザ A (H7) 候補ワクチンウイルス

現在の抗原性、遺伝子、そして疫学のデータに基づいた新しい CVVs は提案されていない。上に記載した A (H7N9) CVVs を除いた、利用可能な A (H7) の CVVs を表 7 に記載した。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 7: インフルエンザ A (H7) 候補ワクチンウイルスの状況 (A (H7N9) を除く) (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、アフリカ、アジア、中東の家禽の風土病である。塩基配列を調べたウイルスのほとんどは A/quail/Hong Kong/G1/97 (G1) と A/chicken/Beijing/1/94 (Y280/G9) 系統に属する。初めて人への感染が見つかった 1998 年以降、人と豚からの A (H9N2) の発見はほとんど報告されなかった。ほとんどの人のケースでは、感染によるインフルエンザ様症状は軽症で、人から人

への伝染は発生していない。

・2016年9月27日から2017年2月27日の間のインフルエンザ A (H9N2) の動向

A (H9N2) の人への感染症例 3 例は、この期間に中国で同定された。遺伝子解析情報は、このうち 1 例からのみ報告された。このウイルスの HA 遺伝子は、中国の鳥の間で循環感染している Y280 系統 A (H9N2) ウイルスと類似していた。このウイルスの抗原性の情報は分かっていない。鳥の A (H9N2) ウイルスは幾つかの数少ない他国の情報によって特徴を把握され、そのほとんどは、かつて同定されたウイルスに類似していた。

・インフルエンザ A (H9N2) の候補ワクチンウイルス

現在、抗原性、遺伝子、そして疫学の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 (H9N2) の CVVs を表 8 に記載した。ウイルスは進化を続けるので、新たな 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開発の状況 (WER 参照)

* (4) インフルエンザ A (H1) ウイルスバリエーション (v) :

インフルエンザ A (H1) ウイルスは、世界の様々な地域の豚の間で循環感染している。地理的環境によって、このウイルスの遺伝子的な特徴は異なる。豚の A (H1) ウイルスの人への感染は、長年に渡って確認されている。

・2016年9月27日から2017年2月27日の間のインフルエンザ A (H1) v の動向

致命的でない A (H1) v のヒトへの感染 4 症例が、この報告期間に確認された。A (H1N2) v 感染の 1 例は、2016 年 11 月にアメリカで豚と接したと報告された人から同定された。このウイルス、A/Iowa/32/2016 の HA は、豚インフルエンザのデルタ 1 系統に属する (図 3)。オランダでは 2016 年 10 月にインフルエンザ A (H1N1) v の症例が見つかった。その患者は感染した豚と接することで重篤な感染に発展したが、回復した。インフルエンザ A (H1) v ウイルスのもうひとつのケースは、2016 年 10 月にイタリアで見つかった。その患者は豚と接することで急性呼吸窮迫症候群を発症し、肺炎で入院したが、オセルタミビル治療によって回復した。2016 年 12 月には、スイスで豚との接触による A (H1N1) v のケースが見つかった。ヨーロッパで発見されたその 3 A (H1N1) v ウイルスは、豚の間で循環感染すると知られているウイルスに関連した、ユーラシアの鳥 A (H1N1) v インフルエンザウイルスに似たものだった (図 3)。現在の CVVs に対するフェレット抗血清を用いた免疫原性試験に対して、A (H1) v ウイルスは上手く反応しなかった (表 9)。A/Iowa/32/2016 と A/Netherlands/3315/2016 様ウイルスから作られる新たな CVVs が必要である。

図 3：A (H1) の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 9：インフルエンザ A (H1) バリエーションウイルス赤血球凝集素抑制反応 (WER 参照)

表 10：インフルエンザ A (H1) 候補ワクチンウイルス開発の状況 (WER 参照)

・インフルエンザ A (H1) v 候補ワクチンウイルス

利用可能な A (H1) v CVVs を表 10 に記載した。ウイルスは進化を続けるので、新たな A (H1) v CVVs が開発されるかもしれない。

* (5) インフルエンザ A (H3N2) v :

・2016年9月27日から2017年2月27日の間のインフルエンザ A (H3N2) v の動向

A (H3N2) v 感染の 1 症例が、カナダで見つかった。2016 年 10 月に呼吸器感染症を発症したその患者は肺炎で入院したが、回復した。その患者が病気の豚と接触したことを確認した。その症例から分離したウイルスの HA 遺伝子は、A/Ontario/RV3236/2016 で、それはアメリカやカナダで豚の間で現在循環感染している IV-B A (H3N2) ウイルス分類に類似していた。A/Ontario/RV3236/2016 の抗原性試験の結果、既存の IV-A 野生型ウイルスと CVVs (A/Minnesota/11/2010 と A/Indiana/10/2011) 感染後のフェレットの抗血清とよく反応した。

・インフルエンザ A (H3N2) v の候補ワクチンウイルス

現在の抗原性、遺伝子、そして疫学のデータに基づいて、新しい A (H3N2) v の CVVs は提案されていない。利用可能な A (H3N2) v の CVVs を表 11 に記載した。ウイルスは進化を続けるので、新たな A (H3N2) v の CVVs が開発されるかもしれない。

表 11：インフルエンザ A (H3N2) v 候補ワクチンウイルス開発の状況 (WER 参照)

* 謝辞 :

私たちは、新型人畜共通インフルエンザウイルスの検出およびモニタリングのためのメカニズムを提供する WHO Global Influenza Surveillance および Response System (GISRS) に感謝を表します。GISRS の国立インフルエンザセンター (NICs) が情報、臨床標本およびウイルス、および関連するデータを提供してくれたことに感謝を表します。GISRS の WHO 共同研究センターは、ウイルスの詳細な解析と包括的な分析を行っており、そして WHO H5 Reference Laboratories は相補的な分析を担当されています。私たちは、OIE / FAO の動物インフルエンザ (OFFLU) 研究所およびその他の国立情報機関からの情報提

供とウイルス対策への貢献を感謝します。私たちはまた、EpiFlu データベース作成に対する貢献に対して、Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) および遺伝子配列と関連情報を共有するために使用されたその他の配列データベースに感謝を表します。

(鈴木行人、柱本照、橋本健志)