

# わが国で発生した 高病原性鳥インフルエンザ

感染症研究部 病原ウイルス研究室

真瀬 昌司

MASE, Masaji

2004年1月、山口県の採卵養鶏場にて高病原性鳥インフルエンザ(H5N1亜型)が発生した。わが国における本病の発生は79年ぶりであった。隣国の韓国では、わが国における発生の約1ヶ月前に高病原性鳥インフルエンザが確認され、警戒を強めていた矢先の出来事であった。その1ヶ月後、大分県でペットとして飼われていたチャボでも発生がみられた。さらに京都府における大型採卵養鶏場にも発生し、その通報が遅れたため2次感染と思われる事例も確認された。また近郊のカラスからH5N1亜型ウイルスが分離されるに至り、野鳥類への拡がりも懸念された。この頃、鳥インフルエンザというキーワードを聞いたことがない、という人はいないのではないかと思えるほど連日マスコミで報道されていたと記憶している。特に大分県の2例目ではペットとして飼われていた鶏での発生であったため、幼稚園や小学校で飼育している鳥類の世話なども先生がやるようになったと聞いて、どこまでこの影響が拡がるのか、不安に感じていた。幸いなことにわが国では関係者の優れた防疫措置により、高病原性鳥インフルエンザは撲滅できたようである。一方、ベトナムやタイ、インドネシアなどの東南アジア諸国でもすでに2003年から、高病原性鳥インフルエンザが幅広く流行していたことが明らかとなり、さらに中国やラオス、カンボジア等でも発生が確認されていた。特にベトナムやタイではヒトへの感染・死亡例が確認されるに至り、養鶏産業のみならず公衆衛生学的にも大きな社会問題となった。今年もベトナムやカンボジアでは死亡例が確認されている。

著者が所属する研究室では口蹄疫プロジェクト研究や人獣プロジェクト研究の中で、H9N2亜型やH5N1亜型鳥インフルエンザウイルスを研究課題として既に取り上げていたが、高病原性鳥インフル

エンザの発生以降科学技術振興調整費による緊急研究が開始されるなど、この疾病に研究が集中するようになった。H5N1亜型ウイルスについては人獣プロジェクト研究の中で、2003年5月動物検疫所で分離された株の性状解析を実施していた。このウイルス株の鶏への経鼻からの自然感染経路による病原性試験は、諸処の事情により2003年の12月下旬から開始せざるを得なかったことから、2004年元旦にも、観察及び同居感染で死亡した鶏の採材をするため出勤していた。2004年は鳥インフルエンザで始終した年であった、と実感している。

2004年のわが国の3県(山口、大分、京都)下における発生例から分離されたウイルス株は、いずれも接種した鶏を全て1日以内に致死せしめる高病原性であることが、鶏静脈内接種試験で確認された。また経鼻からの自然感染経路による病原性試験でも、接種した鶏はすべて3日以内に死亡した。また、H5N1亜型ウイルス株はヒトに感染して致死性を示しうる可能性があることから、ほ乳類感染モデルとしてマウスを用いて山口県分離株を代表株として感染実験を行い、ほ乳類に対する病原性を評価した。その結果、1997年に最初に香港でヒトから分離されたH5N1亜型ウイルス株よりは、マウス病原性は低いと考えられた。また最近のアジアで分離されているH5N1亜型ウイルス株の中では中程度であることもわかった。

アジア各国でH5N1亜型ウイルスが猛威を振るっていた最中に、わが国でも発生が認められたことから、感染ルートの解明に注目が集まった。通常の病性鑑定ではすべてのウイルスについて詳細な遺伝子解析を実施しているわけではないが、2004年の3県(山口、大分、京都)下における鶏の発生例から分離されたH5N1亜型ウイルス株については、直ちに全



塩基配列の解読が実施された。山口県での発生時には1月12日にH5亜型ウイルスと同定されたのち、ウイルスゲノムの塩基配列決定作業を開始し、1月19日に全塩基配列を解読し終え遺伝学的解析ならびに分子疫学的解析結果を報告した。その時点では、残念なことにベトナムやタイ、韓国の分離株の遺伝子情報が得られていなかったため、すでに遺伝子情報が明らかになっている1997年や2003年の香港でヒトから分離されたH5N1亜型ウイルス株等と比較せざるをえなかった。その結果、山口県分離株はこれらの遺伝子型とは異なるものと考えられた。その後発生した大分県や京都府における例から分離したウイルス株も山口県分離株と遺伝学的に極めて近縁な株であることがわかった。その後、ベトナムやタイの分離株の遺伝子情報も得られ再度解析したところ、やはりわが国の株とは異なる遺伝子型であることがわかった。しかし、最も関心を集めていた韓国の分離株の遺伝子情報が得られていなかった。そこで韓国の研究者から情報交換の形で直接遺伝子情報を入手し、わが国の分離株と比較した。その結果、韓国の鶏発生例から分離されたウイルスと全分節で99%以上の相同性を示したことから、韓国と日本の流行は類似したウイルス株の流行に起因したと考えられた。またこれらは中国広東省で2003年分離された遺伝子型（genotype V）に分類されたウイルス株（A/chicken/Shantou/4231/2003）に近縁であった。一方、タイやベトナムで流行したウイルスはgenotype Zに属するもので、日本や韓国で流行したウイルス株の遺伝子型とは異なっていた。この遺伝子型の違いがヒトへの感染・致死性に関係していたのか否かは不明だが、2003～2004年のアジアにおけるH5N1の流行は複数の遺伝子型に起因していたことが明らかとなった。

高病原性鳥インフルエンザウイルスでは、そのHA蛋白の開裂部位というところに塩基性アミノ酸の連続したペアが存在するという特徴が知られている。わが国で分離されたウイルス株はいずれもHA蛋白の開裂部位に塩基性アミノ酸（リジン、アルギニン）の連続したペアが認められる典型的な高病原性ウイルスのものであり、近年アジアで流行しているH5遺伝子の系統に属していた。この結果は前述の鶏病原性試験の結果に一致する。またヒトの抗インフルエンザ治療薬として使用されているアマンタジンやオセルタミビルに対する感受性関連のアミノ酸を調べたところ、耐性を示すようなアミノ酸変異はわが国の分離株では認められなかった。これらの内容の詳細についてはVirology(2005)332,167-176をご覧ください。ただければ幸いです。

本研究の実施にあたりご協力いただいた実験動物管理科及び衛生検査科の方々、病性鑑定にご助力をいただいた感染症研究部ウイルス担当者の方々に感謝します。今後もしばらくは鳥インフルエンザの調査・研究等で、関係者の方々のご協力をいただかねばならないと思いますので、ご支援・ご助力のほどをよろしくお願いいたします。