

インフルエンザウイルスの宿主域 - 最新の情報 -

昭和39年卒
鈴木康夫

平成27年5月24日
京都平安ホテル

静岡薬科大学、静岡県立大学薬学部時代

1960年（昭和35年）4月 静岡県立静岡薬科大学 入学

バレー部在籍

卒業研究：生化学教室

46年間

43年間

1980年 ペンシルバニア大・医 留学

1989年 静岡薬科大学・
静岡県立大学薬学部教授

17年間



松本 亮教授

2006年（平成18年）3月

静岡県立大学薬学部定年退官

↓
中部大学生命健康科学部へ

世界、WHO:

重症患者: 300 – 500万人/年

死者: 25 – 50万人/年、世界人口: 約70億人

日本、厚労省:

毎年流行する通常のインフルエンザは、ある程度人と共存しており、高齢者や既に何らかの病気を持つ者を除き、感染による致死率は0.1%以下である。我が国では1年間に約1,000万人がインフルエンザに罹患し、約1万人が死亡しているという研究結果もある(日本人口: 約1億3000万人)。

スペインインフルエンザ（1918-1919）

死者：～5000万人（世界）（致死率：約8-10%）

38万人（日本、内務省衛生局「流行性感冒」による）

罹患者：5-6億人（世界、当時の世界人口：18-20億人）

2350万人（日本、当時の日本総人口：5500万人）



第一次世界大戦：1914- 1918

戦死者：992万人

負傷者：2122万人

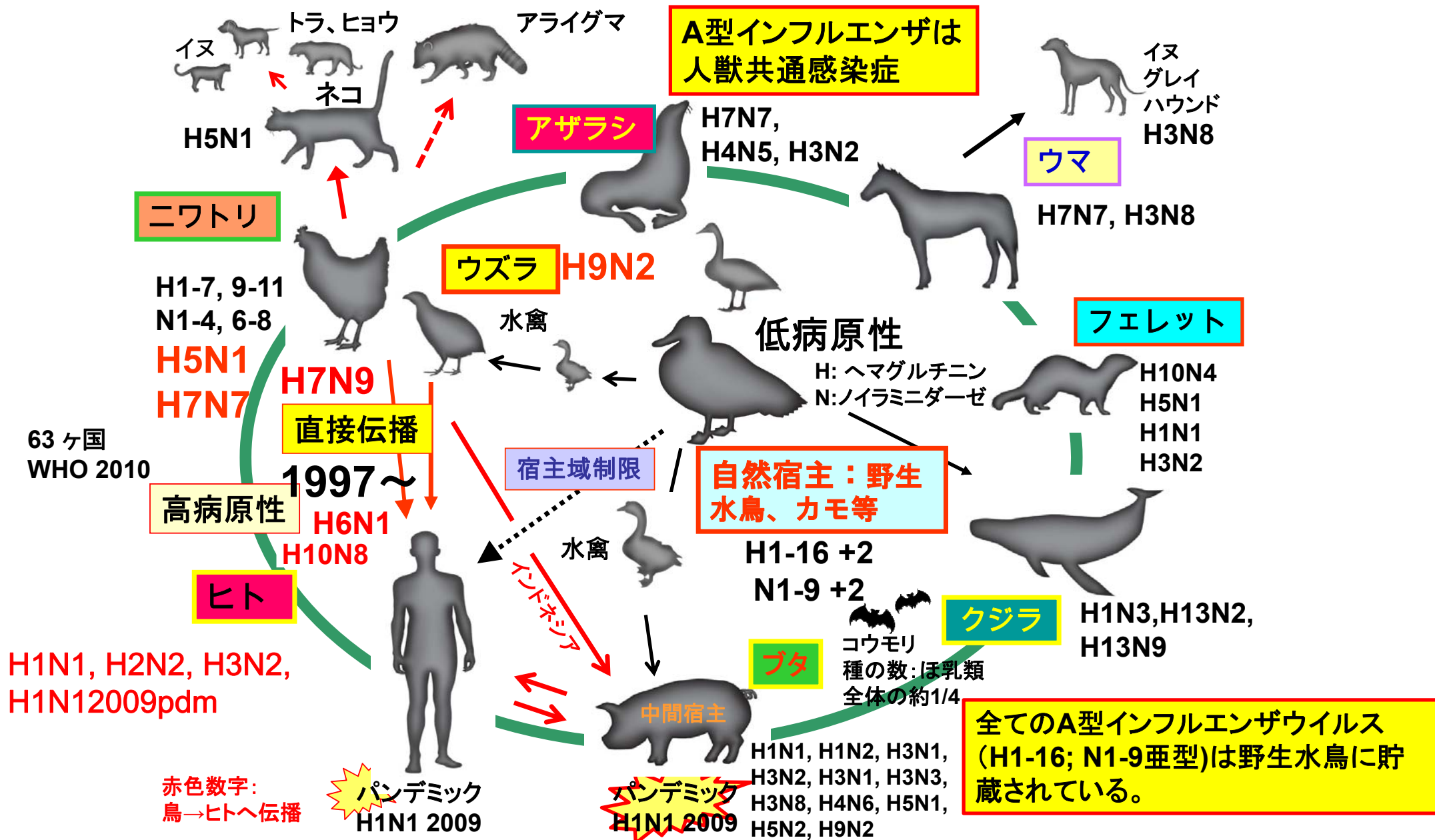
行方不明者：775万人

関東大震災（1923）

死者：～10万人

スペイン風邪の流行の起源：
科学的には未解明。

1918年3月、アメリカ北部のデトロイト、サウスカロライナ州などから明瞭化、さらに、アメリカ国内各地に急速に伝播、世界へ広まった。



A型インフルエンザウイルスの 特徴

- 野生水鳥の世界にいる
- 速やかに感染が広がる
- 非常に変異しやすい
- しばしば、世界流行となる

環境

中国雲南省、Chong Qiao Hai のほとり

2003. 2. 22撮影

野生カモー地カモの接触、
地カモ、ブタ、ニワトリ、ヒトの共生



12 viral proteins PB1, PB1-F2, N40, PB2, PA, HA, NP, NA, M1, M2, NS1, NEP/NS2

受容体(レセプター)結合ポケット



A型インフルエンザウイルス

HA

糖鎖:免疫監視機構からの回避、
ウイルスタンパク質の構造安定性付与

8 分節RNA

ポリメラーゼ

M1

NEP/
NS2

HA:ウイル
スの宿主
細胞レセプ
ターへの結
合に関与

ヘマグルチニン
(HA)スパイク
(3量体)

NA:ウイル
スの宿主
細胞から
の出芽、
細胞内増
殖に関与

ノイラミニ
ダーゼ (NA)
(シアリダーゼ)
スパイク(4量体)

ウイルス
遺伝子:
1本鎖RNA

M2プロトン
チャンネル

NP

宿主由来の糖鎖

宿主免疫回避、
スパイク構造安定化

ウイルス膜(脂質二重層)(エンベロープ:宿主由来)

インフルエンザウイルスは非常に変異しやすい。

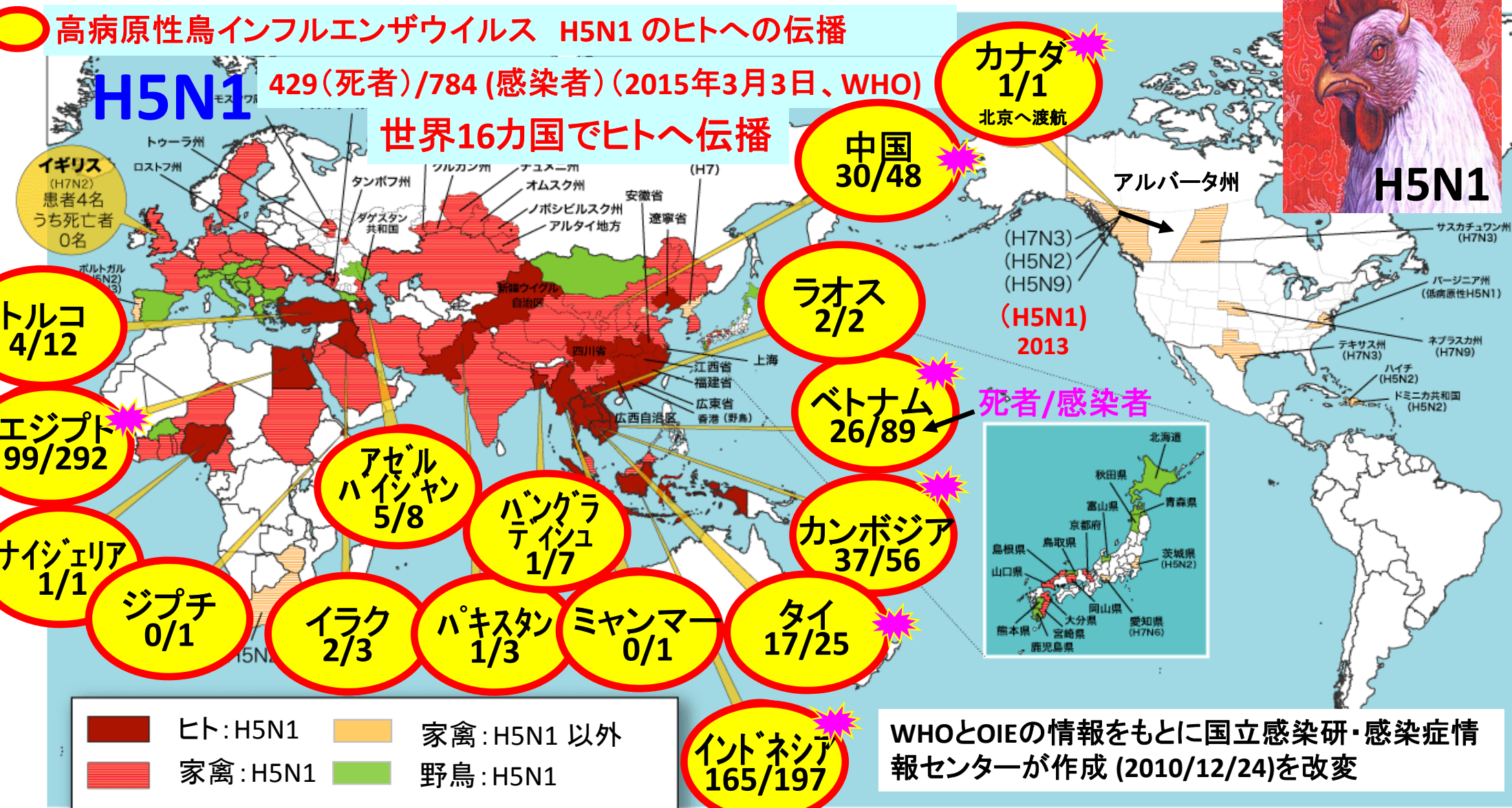
鳥インフルエンザの公式発表にもとづく分布 (2003年10月以降)

高病原性鳥インフルエンザウイルス H5N1 のヒトへの伝播

H5N1

429(死者)/784(感染者)(2015年3月3日、WHO)

世界16カ国でヒトへ伝播



H5N1 アメリカ大陸での高病原性鳥H5N1ウイルスの分離

- カナダでH5N1感染・死亡（北京へ渡航、帰国後発症）、ウイルス遺伝子解析（2014年1月）

Emerg Infect Dis. **2014** May;20(5):887-91.

- 米国で鳥からH5N1、他H5ウイルスの分離（2014年12月～2015年1月）

Morb Mortal Wkly Rep. **2015** Feb 6;64(4):111.

鳥H5N1ウイルスはアジア、アフリカ、ヨーロッパ、アメリカ大陸へと広がった。人類はこれまで、H5N1に対する抗体を持たない。

H7N9

H7N9

Silent Killerとも言われる低病原性鳥インフルエンザウイルス。
2013年、中国(上海)で発生、ヒトへ伝播し、20%以上の致死率。

H7N9

人類
は、こ
れまで
H7N9
に対
する
抗体
を持た
ない。

1. 人における感染状況

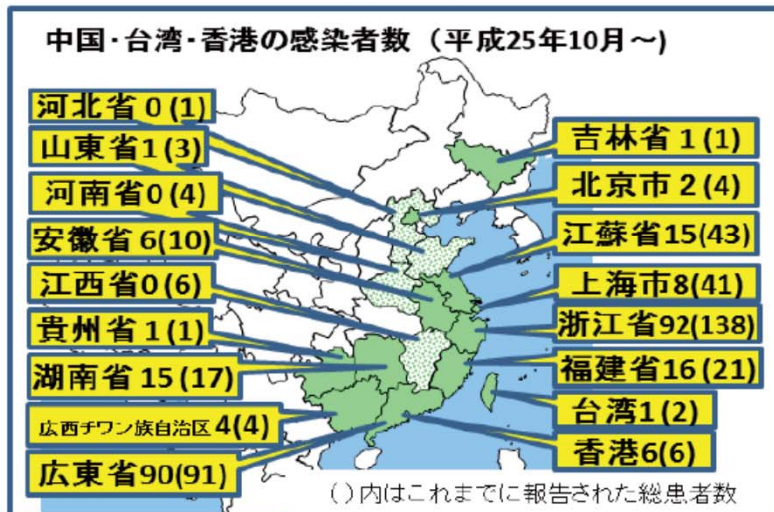
- 平成 25 年 3 月 31 日に中国政府が 3 名の感染を公表。
- 現在までの発生状況は以下のとおり。

・ 感染が確定した者：394 名※、死亡者：118 名※※

※WHO の 3 月 20 日発表に基づく。

※※死亡者数は中国国家衛生計画生育委員会 3 月 7 日発表に基づく。

- ・ 発生地域等：上海市 41 名、北京市 4 名、江蘇省 43 名、安徽省 10 名、浙江省 138 名、河北省 1 名、河南省 4 名、山東省 3 名、広東省 91 名、江西省 6 名、福建省 21 名、湖南省 17 名、貴州省 1 名、広西チワン族自治区 4 名、吉林省 1 名、香港特別区 6 名・台湾 2 名・マレーシア 1 名（輸入症例）



H26年3月25日現在

ニワトリに対して低病原性

ヒト致死率：20%以上

【うち平成 25 年 10 月以降の発生状況】

- ・ 感染が確定した者： 259 名
- ・ 発生地域等：浙江省 92 名、広東省 90 名、福建省 16 名、上海市 8 名、江蘇省 15 名、北京市 2 名、貴州省 1 名、湖南省 15 名、広西チワン族自治区 4 名、安徽省 6 名、吉林省 1 名、山東省 1 名、香港特別区 6 名・台湾 1 名・マレーシア 1 名（輸入症例）

内閣官房

- 感染源は未確定だが、生きた家禽類等との接触による可能性が高い。
- 持続的なヒトーヒト感染は認められていない。

ヒトへ伝播した鳥インフルエンザウイルス

H5N1:

1997年香港で発生、世界16カ国でヒトへ伝播、**429人死亡/784人感染** (死亡率: 約55%、2015年3月3日、WHO)、ニワトリに対して高病原性

H6N1: 2012年、台湾でヒトへ感染(G228Sの変異)

H7N7: 2003年オランダで発生89名に感染が確認、うち78名に結膜炎発症

H7N9:

2013年2月上海で発生、**2013年:130人死亡; 2014年:133人死亡** (死亡率: 約20%、2014年1月30日、WHO)、ニワトリに対しては低病原性、N226Lの変異

H9N2:

2013年11月19日湖南省7才男児、12月28日香港86才男性、回復

H10N8:

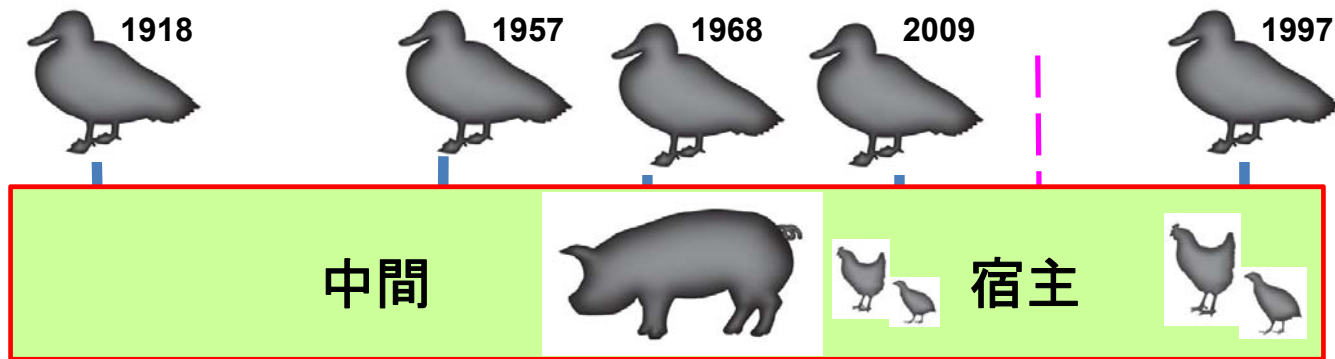
2013年12月9日中国江西省南昌市、73才女性 重篤肺炎 死亡

2014年1月26日江西省南昌市 55才女性 重篤肺炎で死亡、鳥 live market

いずれも、今のところヒトーヒト感染は、極めてまれ。

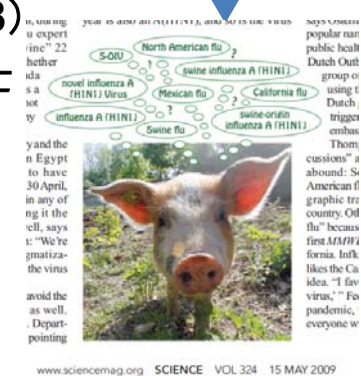
インフルエンザパンデミック 世界大流行の歴史

パンデミックウイルス



アジア風邪 (1957)
約200万人死亡

ホンコン風邪 (1968)
約100万人死亡



新型



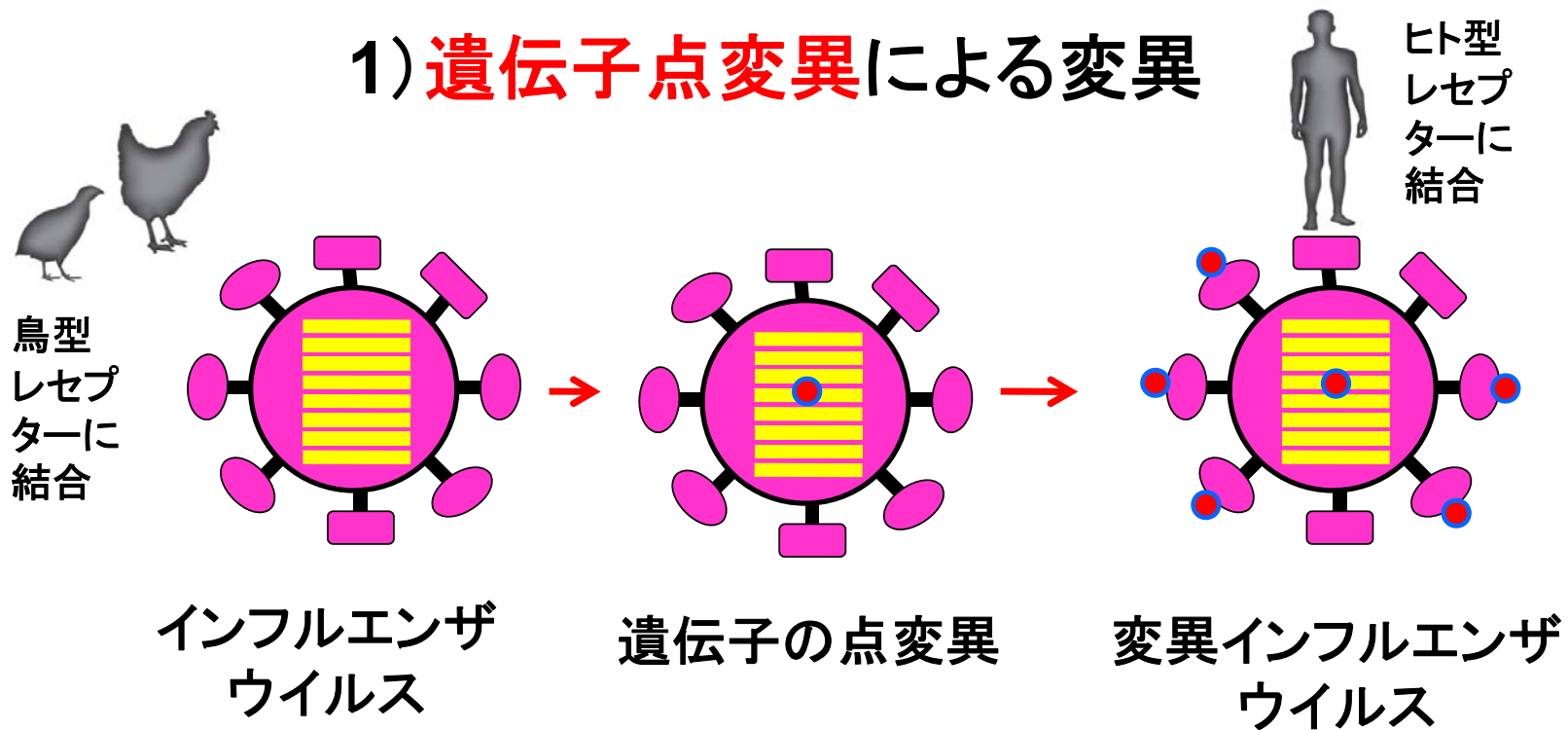
H5N1
H6N1
H7N7
H7N9
H9N2
H10N8
がヒトにも
伝播

変異 ↓ ヒトへ適合
新型インフルエンザ
(20XX) ?

これまでのインフルエンザ世界流行株(パンデミック株)は全てA型で野生水鳥のウイルスが変異してヒトへの適合性を獲得し、世界中へ広まった。

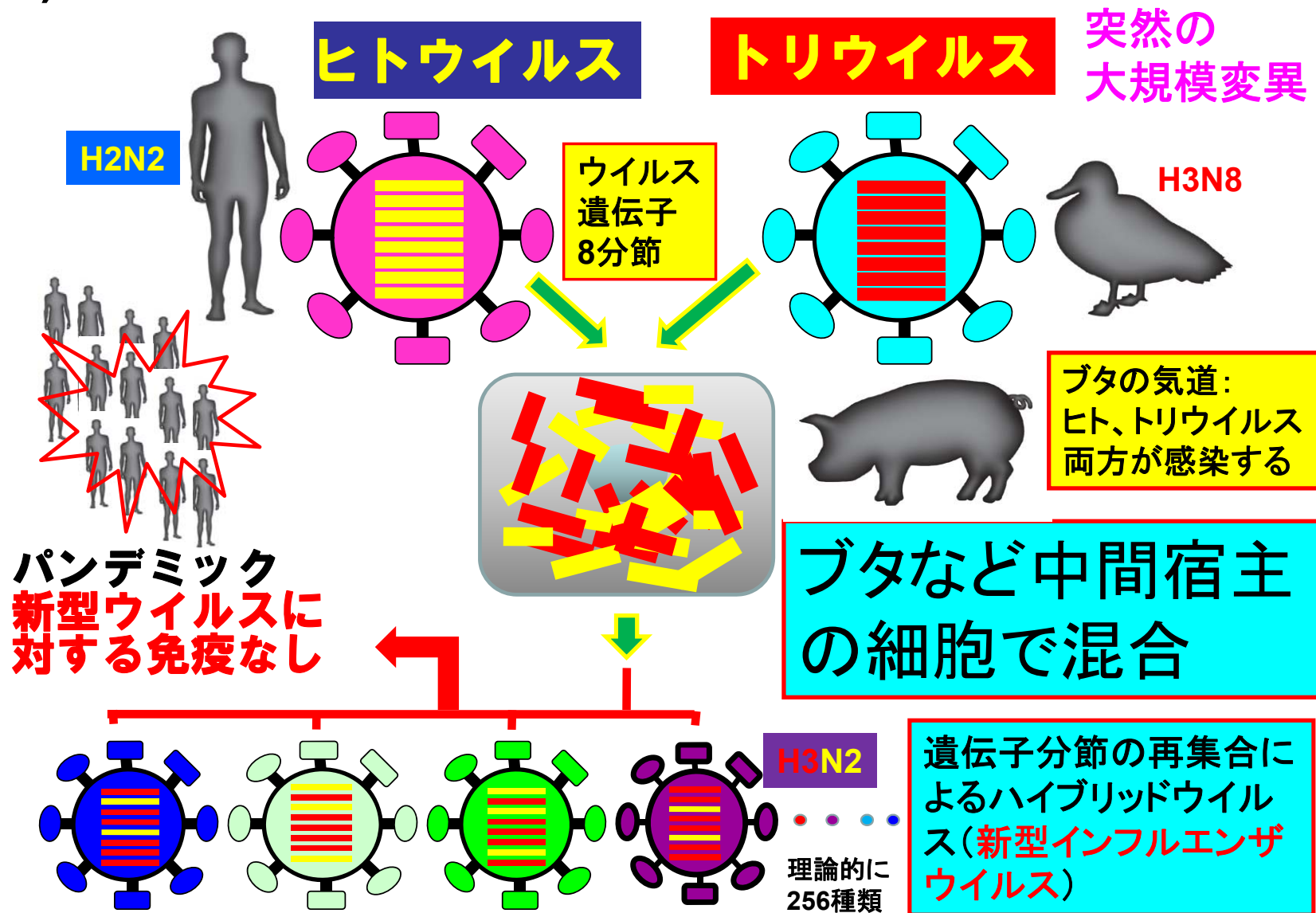
インフルエンザウイルスの変異の仕方 主に2つある。

1) 遺伝子点変異による変異

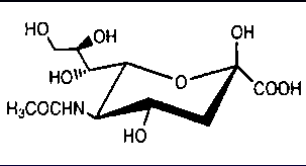


連続的に変異する。この変異が重なるとワクチンが効かなくなる。

2) 遺伝子再集合による新型インフルエンザウイルスの発生

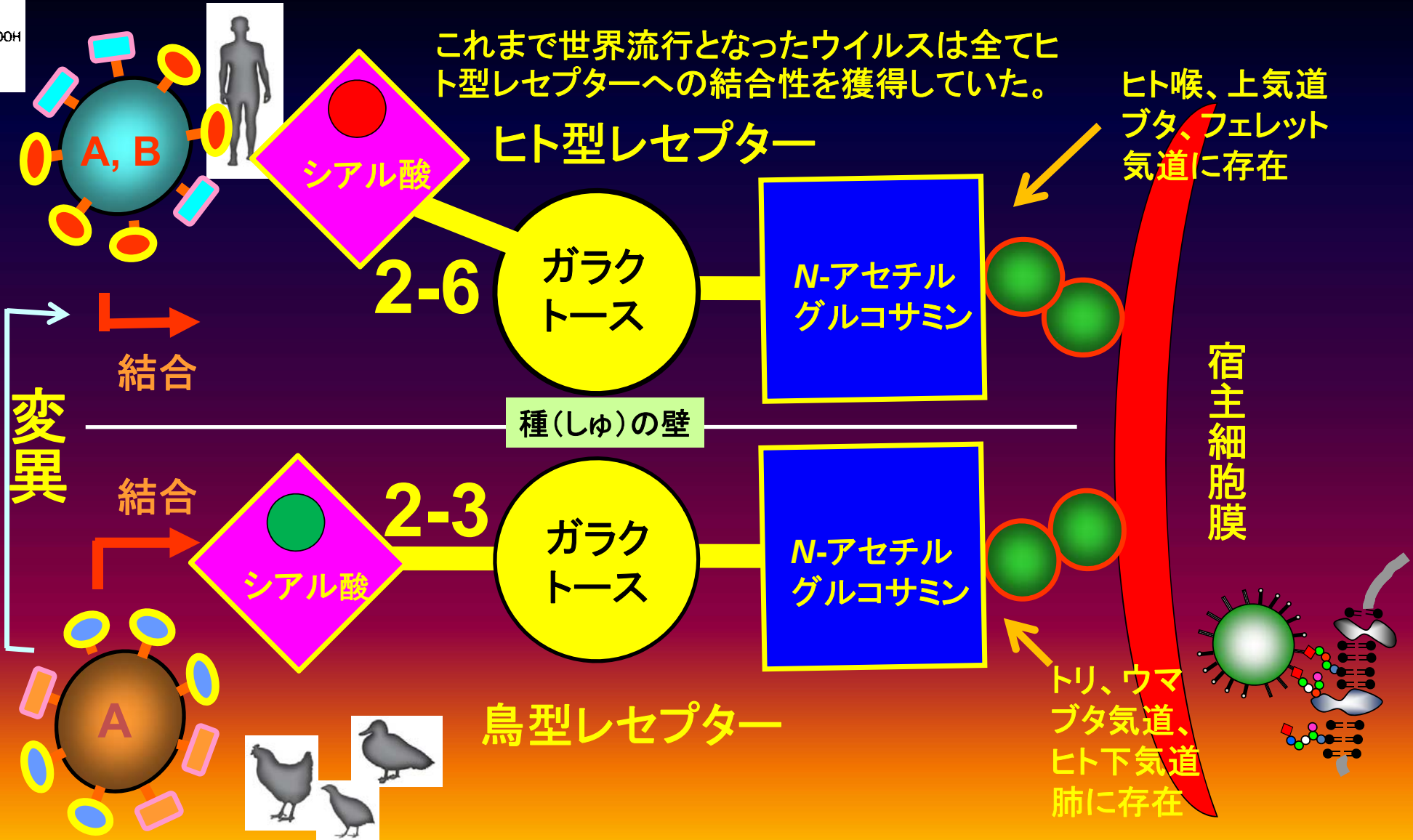


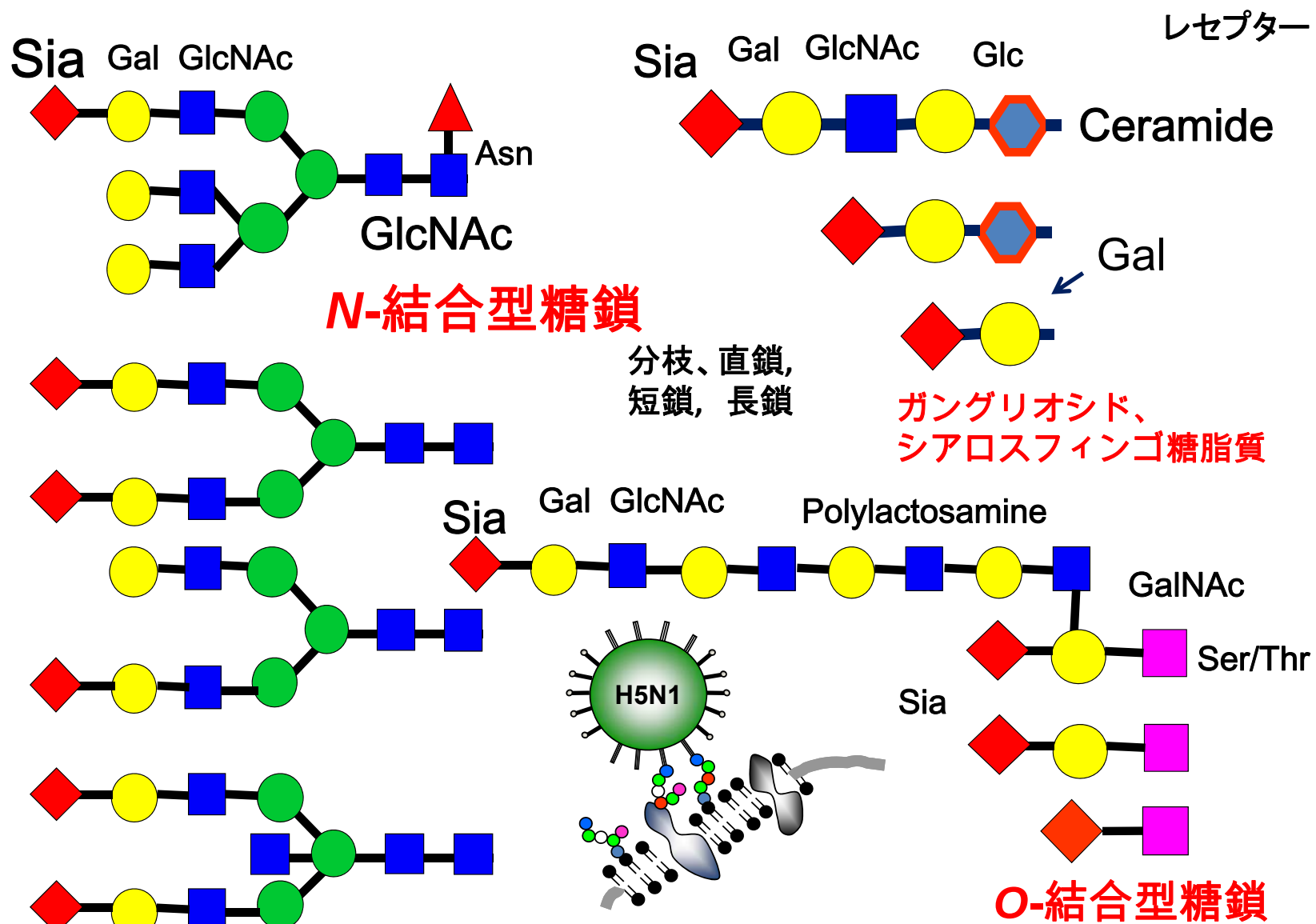
ヒトと鳥インフルエンザウイルスは異なる受容体(レセプター)に結合する



シアル酸:
糖の一種、
糖タンパク
質や糖脂質
の糖鎖部分
に存在する
(分子種:50
以上)。

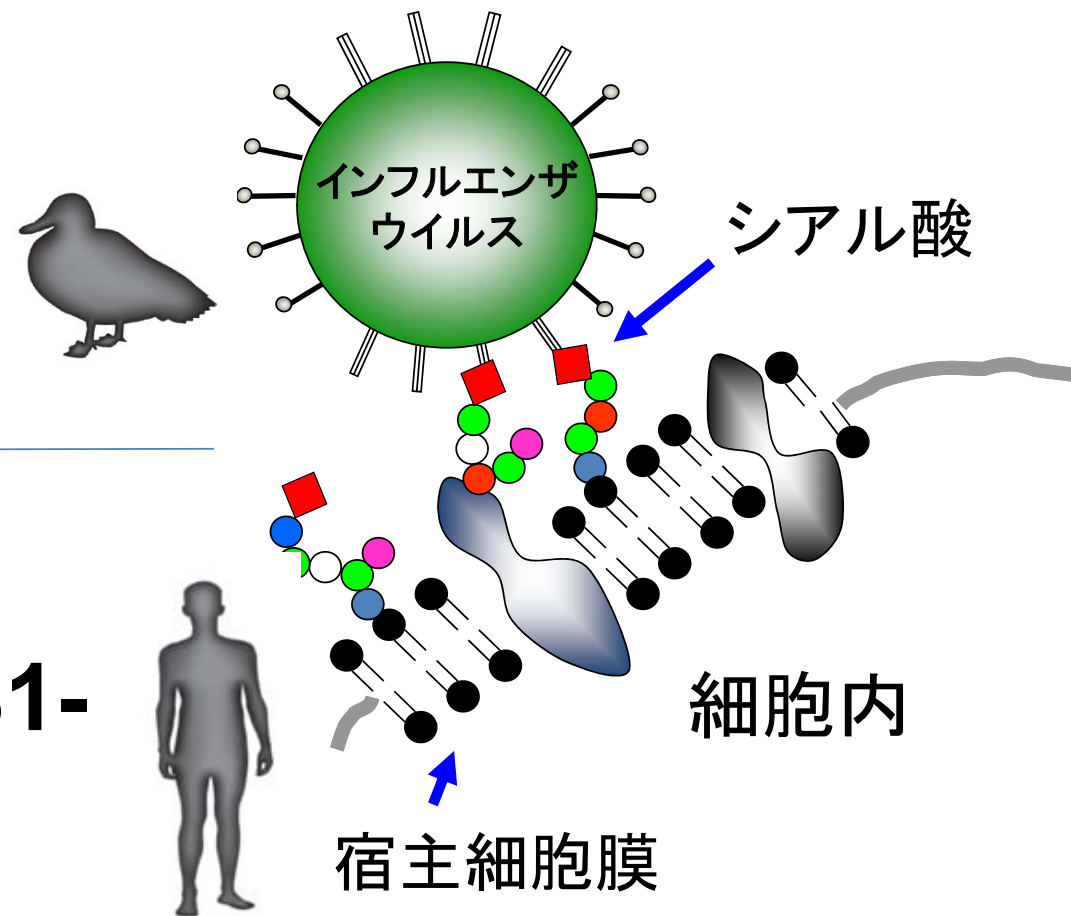
全ての脊
椎動物、高
等な無脊
椎動物(例
えばヒトデ
などの棘皮
動物)に存
在する





ヒト、鳥インフルエンザウイルスの受容体結合特異性の法則性

鳥インフルエンザ
ウイルスはシアル酸
 $\alpha 2-3\text{Gal}\beta 1-$ (鳥型レセ
プター)に結合する



ヒトインフルエンザウイ
ルスはシアル酸 $\alpha 2-6\text{Gal}\beta 1-$
(ヒト型レセプター)に
結合する

- ・ヒト型レセプターはヒト喉、上気道に主に存在
- ・鳥型レセプターはヒトの下気道、肺胞に存在

シアル酸 α 2-6
ガラクトース ●
ヒト型レセプター

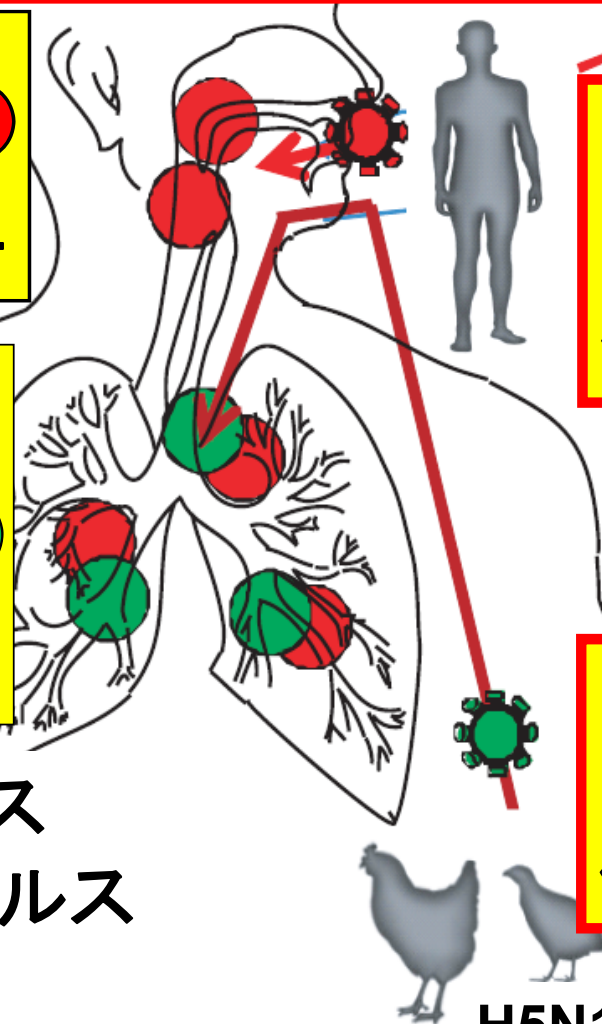
シアル酸 α 2-3
ガラクトース ●
鳥型レセプター

鳥インフルエンザウイルス
とヒトインフルエンザウイルス
の受容体は異なる

ヒトのインフルエンザ
ウイルスは α 2-6へ
優先的に結合する

Mutation

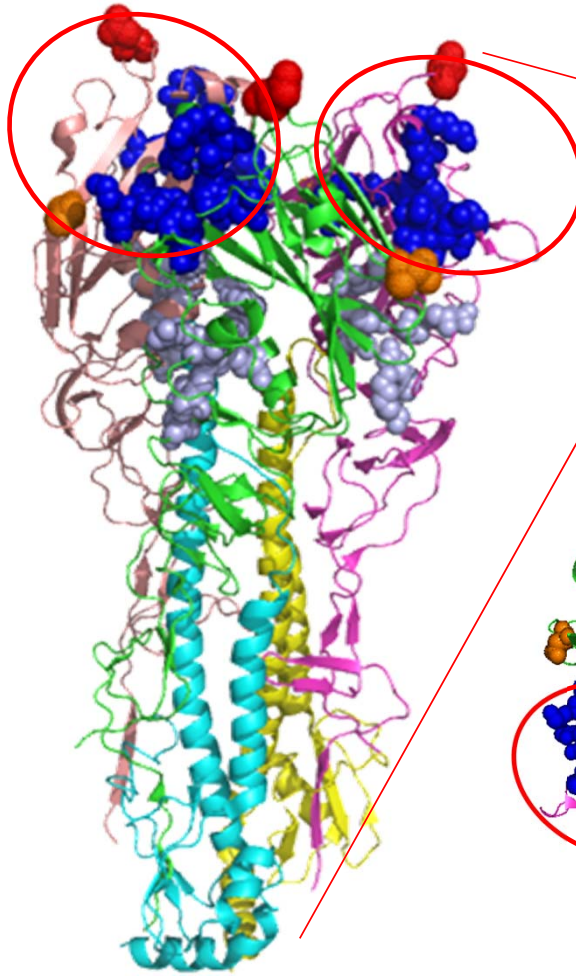
鳥のインフルエンザ
ウイルスは α 2-3へ
優先的に結合する



U5N14

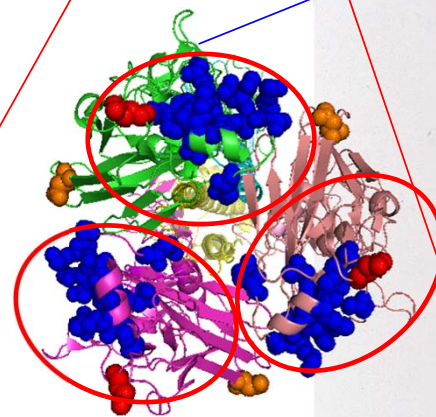
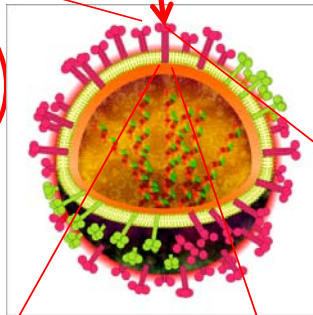
ヘマグルチニン (HA) の立体構造

3量体:横から見た図



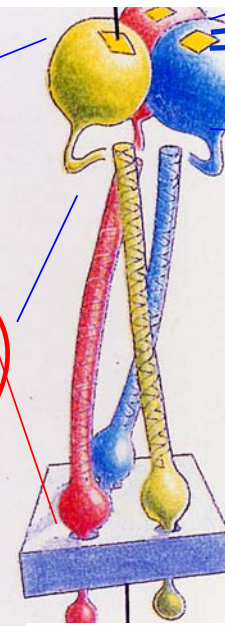
単量体:レセプター
結合ポケット

ヘマグルチニン (HA)

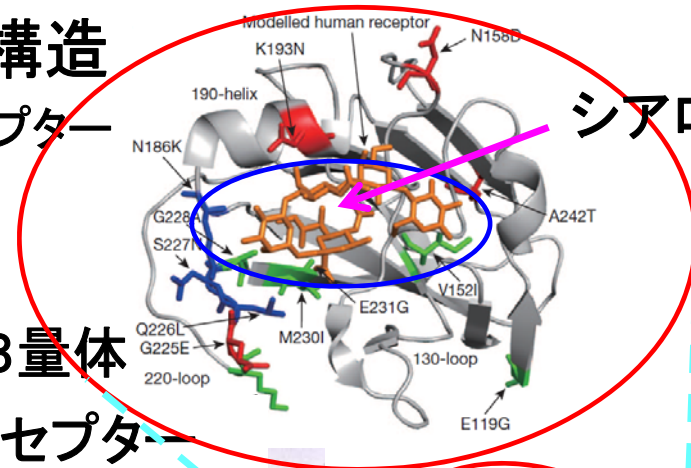


3量体:
上から見た図

3量体
レセプター
結合ポケット

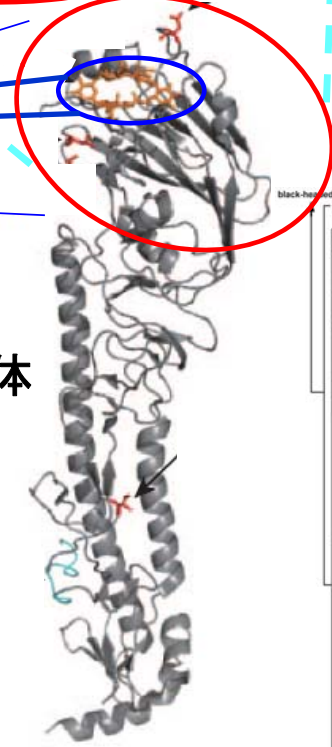


ウイルス膜

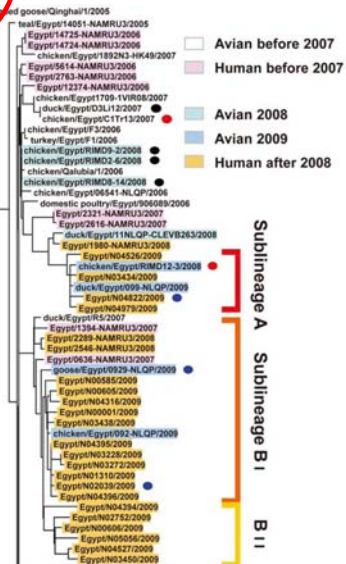


シアロ糖鎖

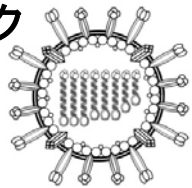
単量体



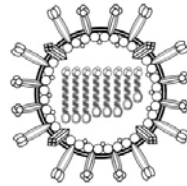
変異



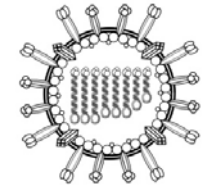
パンデミック



変異

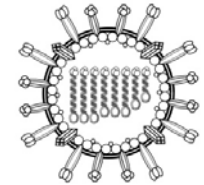
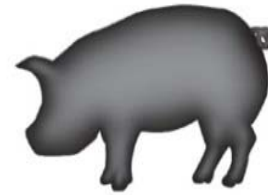


変異



ウイルスは鳥型レセプター
へ結合

Sia α 2-3Gal β 1-



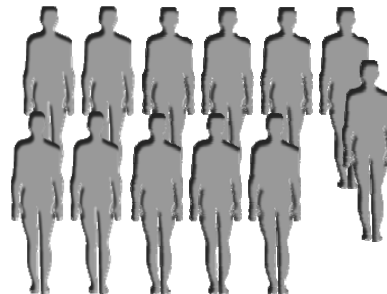
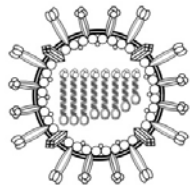
中間宿主



変異



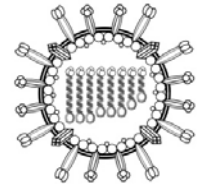
Sia α 2-6Gal β 1-



変異

パンデミック発生

Sia α 2-6Gal β 1-



ウイルスはヒト型レセプターへ結合出来るようになる

鳥インフルエンザウイルスのヒトへの適応性獲得のしくみ

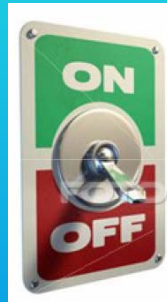
レセプター結合特異性
の変異(ヒト型レセプ
ターへ結合出来るよう
になる)

ヒト細胞
での増
殖性？

他の因子？

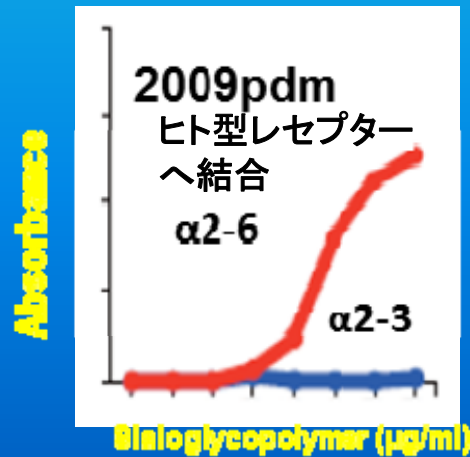
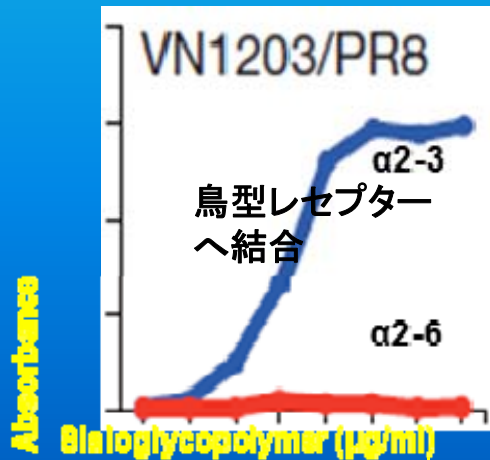


ON



Pandemic

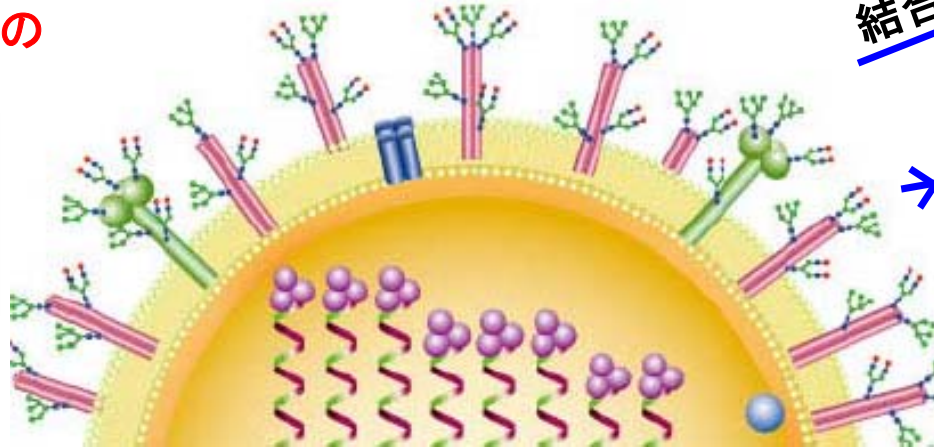
ヒト型レセプター
への結合
性獲得は、ヒ
ト間流行の必
要条件である
が充分条件
ではない



最初のスイッチ:
レセプター結合特
異性が鳥型レセ
プター結合性から
ヒト型レセプター
結合性へ変化する

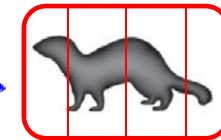
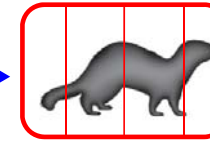
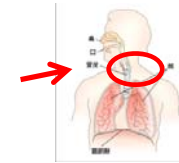
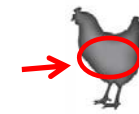
高病原性鳥インフルエンザウイルス (A/Vietnam/1203/2004 (H5 HA))

自然界の
H5N1



結合 → 鳥型レセプター
($\alpha 2-3\text{Sia}$)

✗ ヒト型レセプター
($\alpha 2-6\text{Sia}$)

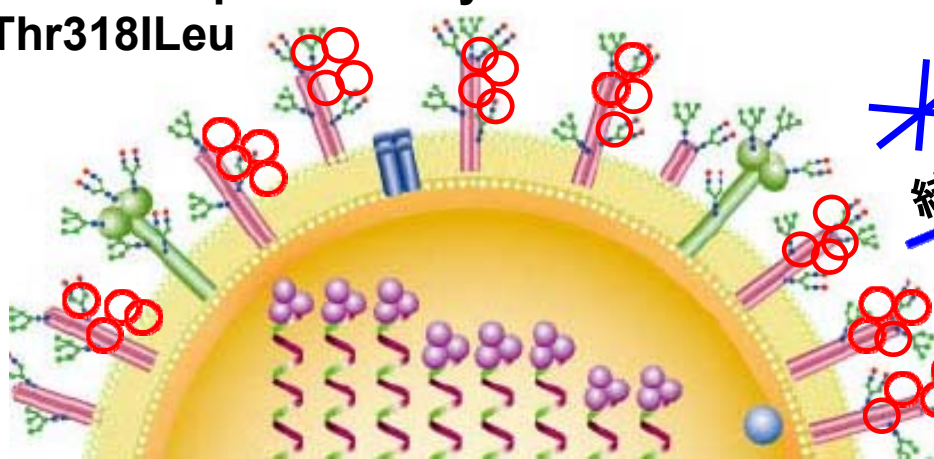


飛沫感染起こらない

人工的に変異させた H5N1

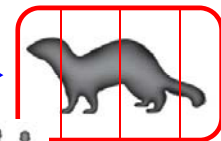
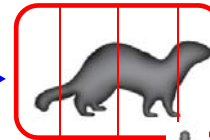
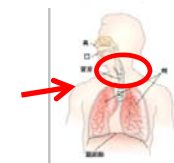
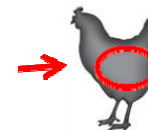
Asn158Asp; Asn224Lys; Gln226Leu;
Thr318Ileu

変異
H5N1



鳥型レセプター
($\alpha 2-3\text{Sia}$)

結合 → ヒト型
($\alpha 2-6\text{Sia}$)



Imai, M., et al., *Nature*, 2012

HA分子内のわずか複数(4つ)のアミノ酸置換により動物間飛沫感染能力獲得可能

結論

高病原性鳥インフルエンザウイルスがフェレット間飛沫感染できるようになるためにはHA分子内のわずか4つのアミノ酸置換で良い。

レセプター結合特異性に関与(3つ)

構造、熱安定性に関与(1つ)

4つのアミノ酸置換変異の役割

1) ヒト型レセプターへの結合性付与変異:

Q226L, Q224K (いずれもレセプター結合ポケット近傍に位置。 N158D (糖鎖付加部位、158 に糖鎖が付加されない変異が重要)

2) 熱安定性付与変異: T318I (構造安定性が重要)

レセプター
結合ポケット

Q226L

N224K

N158D

糖鎖欠落

Consensus sequence

N-X-T/S

158-159-160

糖鎖付加なし

D-X-T/S

or

N-X-A

T318I

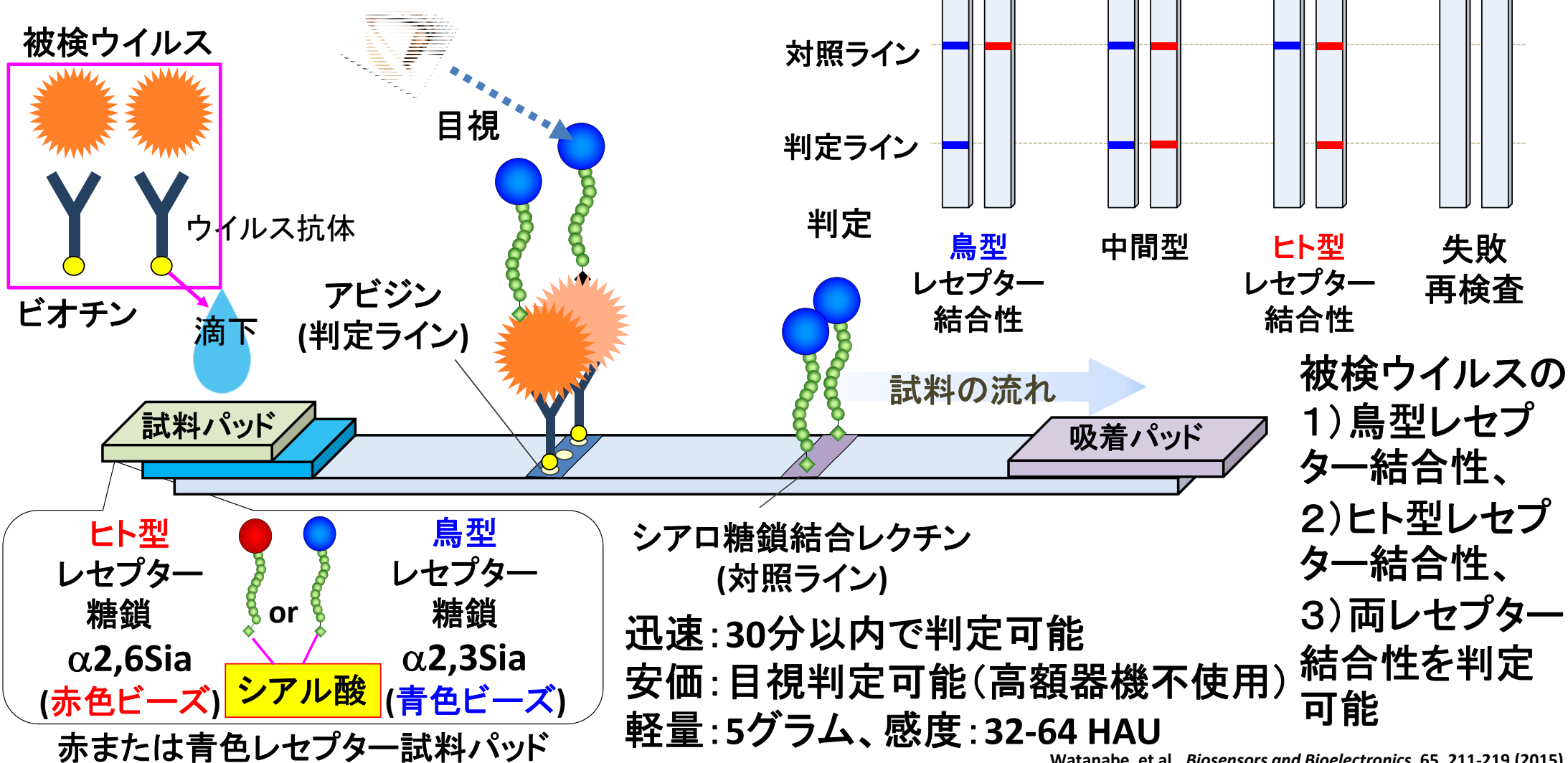
Fusion
Peptide

ウイルスHAの膜融合
活性およびHAの50 C
熱安定性に関与

NSABBによる発表規制
National Science Advisory Board for
Biosecurity dual use

Imai, M. et al., *Nature*, 2012

イムノクロマトを原理とした鳥インフルエンザウイルスのヒト型受容体適応変異の迅速、安価、軽量監視デバイスの開発



まとめ

- 全てのA型インフルエンザウイルス(H1-16; N1-9 亜型)は野生水鳥に貯蔵されている。
- 鳥インフルエンザウイルスは、中間宿主を介して哺乳動物あるいはヒトへの伝播を起こす場合がある。
- 鳥インフルエンザウイルスは、鳥型レセプター(シアル酸 α 2-3Gal β 1-)に結合する。しかし、変異によりヒト型レセプター(シアル酸 α 2-6Gal β 1-)への結合性を獲得する場合がある。
- フェレットはヒトインフルエンザウイルス感染のモデル動物として使われる。
- 鳥インフルエンザウイルスのヒト型レセプターへの結合性獲得は、フェレット間飛沫感染の必要条件である。しかし、充分条件では無い。
- 高病原性鳥インフルエンザウイルスがフェレット間飛沫感染できるようになるためには、「HA」分子内の複数個(例えば、わずか4つのアミノ酸置換、Asn224Lys, Gln226Leu, Asn158Asp, Thr318Ile)のアミノ酸置換で良い。
- 鳥インフルエンザウイルスのヒト型レセプター結合性変異を監視する新しいデバイス、キットが開発されつつある。



寺田寅彦(1878～1935)

ものをこわがらな過ぎたり、
こわがり過ぎたりするの
はやさしいが、正当にこわ
がることはなかなかむづ
かしい。

寺田寅彦随筆集 第五卷
「小爆発二件」 岩波文庫

共同研究者:

中部大学・生命健康科学部
静岡県立大学・薬学部
東京大学・医科学研究所
大阪大学・微生物病研究所
北海道大学・獣医学部
国立感染症研究所
神戸大学・医学部
長崎大学・熱帯研
エジプト・ダマンフル大学・獣医学部
タイ・マヒドン大学医学部
ベトナム・NIHE
インドネシア・エアランガ大学
中国ハルビン農業科学アカデミー

平松宏明、Nongluk Sriwilaijaroen 他
鈴木 隆、同チーム
河岡義裕、同チーム
渡邊洋平(現:京都府立医大)、生田和良
迫田義博、喜田 宏、同チーム
田代真人 小田切孝人
堀田 博、同チーム
森田公一、同チーム
Madiha S. Ibrahim、同チーム
Prasart Auewarakul、同チーム
Q. Mai Le、同チーム
C.A. Nidom、同チーム
Hualan Chen、同チーム

敬称略

終