

解 説

鳥インフルエンザ H5N1 ウイルス ～現在の感染状況とパンデミックへの備え～

中 屋 隆 明

[要旨]

2023 年は夏の終わりからインフルエンザ感染者が急増している。現在流行しているヒトインフルエンザは 4 種類で、うち 2 つ(H1 亜型および H3 亜型)は A 型に分類されるが、ヒト以外の動物が感染する A 型インフルエンザウイルスは 100 種類を超える。その中の一つである鳥インフルエンザ H5N1 ウイルスは、1997 年よりヒト感染例が報告されており、2023 年までのヒト感染例は 23 か国から 900 例近くに達し、そのうち死者は半数以上と高い病原性を示す。特に 2021 年以降、家禽だけではなく種々の野鳥への H5N1 ウイルス感染が世界規模で急拡大し、ヒト間で伝播する変異(新型)ウイルスの出現が危惧されている。一方で現時点では、H5N1 ウイルスの大規模なヒト間伝播が起こったという報告はない。

本稿では 2023 年の H5N1 ヒト感染状況を紹介します、併せて我が国における H5N1 パンデミックに対する対策について紹介する。さらに今後の効率的なヒト間伝播が起こる可能性をウイルス学的な研究により検証した我々の研究成果を紹介する。

キーワード: インフルエンザ、H5N1 ウイルス、パンデミック

鳥インフルエンザ H5N1 ウイルスのヒト感染例

1997 年の初報告以来、鳥インフルエンザ H5N1 ウイルスのヒト感染例は 23 か国において報告されており、2023 年 9 月末時点でその数は 878 例、うち死者数は 458 名(致死率 56%)(WHO)と高い病原性を示す。2021 年以降、家禽だけではなく種々の野鳥への H5N1 ウイルス感染が世界規模で急拡大し、ヒト間で伝播する変異(新型)ウイルスの出現が危惧されている。しかしながら疫学およびウイルス学的研究から、H5N1 ウイルスは現時点ではヒトからヒトに継続して感染する能力を獲得していないと考えられ、ヒトからヒトへの伝播の可能性は低いことが示唆されている。2020 年以降、H5N1 の 2.3.4.4b clade がアフリカ、アジアおよびヨーロッパの家禽の間で流行し、翌年にはアメリカ大陸へも伝播し、鳥類における H5N1 流行は世界規模となった。一方で上記の通り、ヒト感染例は散発的であり限定的である。以下に 2023 年のヒト感染例

(WHO および厚生労働省検疫所 FORTH「海外感染症発生状況」調べ(<https://www.forth.go.jp/topics/fragment1.html>)より一部改変引用)を紹介する。

2023 年 1 月 9 日、エクアドル共和国から H5N1 ウイルスのヒトへの感染発生の報告があった。感染者は、エクアドル・ボリバル(Bolivar)県の農村部に住む 9 歳女児で、裏庭の家禽類と接触しており、症状発現の 1 週間前に感染したものの推測された。加えて、患児家族が居住する同じ地域から、ニワトリおよびアヒル等家庭で飼育されている家禽類が死亡する事例が複数報告されている。本症例は、ラテンアメリカ・カリブ海地域で初めて報告された H5N1 ウイルスのヒト感染症例である。

2023 年 2 月 2 日、中国において 1 名の H5N1 感染者が報告された。2022 年末に肺炎にて入院した患者はその後軽快し退院に至っている。家禽との接触があったことが判明している。

2023 年 2 月 23 日、カンボジア王国において、H5N1 ウイルスによるヒト感染確定例 1 例が報告された。さらに 2023 年 2 月 24 日に、患者の家族内接触者である 2 例目の感染者が報告された。最初の患者は、カンボジア南部のプレイベン(Prey Veng)州出身の 11 歳女児で、2023 年 2 月 16 日に発病し、地元の病院での治療後に 21 日、重症の肺炎でカンボジア国立小児科病院に入院した。同日、RT-PCR 検査により H5N1 ウイルスが陽性であると判定された。残念ながらこの患者は 2023 年 2 月 22 日に死亡した。ウイルス配列解析の結果、本ウイルスは clade 2.3.2.1c に属し、2014 年以降東南アジアの家禽で循環している 2.3.2.1c ウイルスと類似していることが判明した。2003 年以降 2023 年 2 月末までに、カンボジアでは、H5N1 ウイルスのヒト感染が 58 件、うち死亡者 38 名(致死率 66%)報告されている。

2023 年 3 月 29 日、チリ共和国保健省は、アントファガスタ(Antofagasta)州で H5N1 ウイルス(2.3.4.4b clade)のヒト感染症の確定症例を発表した。これは、チリから報告された H5N1 ウイルスによるヒト感染症の初発症例で、アメリカ大陸地域で現在までに報告された症例の 3 例目となる。2023 年 3 月 13 日、患者には、咳、咽頭痛、嘔声などの症状が出現し、同月 21 日、症状悪化により、地元の病院を受診、翌日には呼吸困難を呈し、アントファガスタ州の病院に入院した。3 名の濃厚接触者は感染しておらず、医療従事者の接触者 9 名についても陰性(4 月 11 日最終確認)であった。

2023 年 4 月下旬より飼育中の家禽から H5N1 ウイルスが検出された英国の農場において、5 月中旬、同農場の養鶏従事者(殺処分作業従事)等の 2 名から H5N1 ウイルスが検出されたとの報告があった。両名とも無症状であり、接触者はいずれも非感染であった。

さらに、H5N1 ウイルス以外の鳥インフルエンザウイルスのヒト感染例が報告されており、西太平洋地区における H5N6 ウイルスのヒト感染例は 87 例(うち死亡者 33 名)。それ以外にも H3N8、H7N4、H7N9、H9N2 および H10N3 鳥インフルエンザウイルスのヒト感染例が報告されている。

国内における H5N1 ウイルスのヒト感染事例はこれまで

報告がないが、哺乳類感染に関する発生状況については 2023 年 4 月 13 日付の国立感染症研究所のレポート「高病原性鳥インフルエンザウイルス A(H5N1)感染事例に関するリスクアセスメントと対応」²⁾が出ているので、その一部を紹介する。2022 年 4 月に北海道札幌市において、キタキツネおよびタヌキでの H5N1 ウイルス感染例が国内で初めて確認された。周辺地域ではハシブトガラスの H5N1 ウイルス感染事例が続発しており、キタキツネ、タヌキより検出された H5N1 ウイルスは、ハシブトガラス由来 H5N1 ウイルスと遺伝的に近いことが報告された¹⁾。

パンデミックへの備え

治療薬、ワクチンに関する H5N1 ウイルスのパンデミック対策についても、「高病原性鳥インフルエンザウイルス A(H5N1)感染事例に関するリスクアセスメントと対応」²⁾が参考になるので、その一部を要約改変して紹介する。

抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ(NA)阻害薬やポリメラーゼ阻害薬に対する耐性を獲得している H5N1 ウイルスの流行はこれまで確認されていないことから同ウイルスに対する有効性は担保されていると考えられる。前章で紹介したように、ヒト感染が確認されている clade 2.3.4.4b の H5N1 ウイルスは、WHO が提示した H5 亜型のワクチン候補株のうち、同じ clade 2.3.4.4b の A/Fujian-Sanyuan/21099/2017 (H5N6)、A/chicken/Ghana/AVL76321VIR7050-39/2021(H5N1)および A/Astrakhan/3212/2020(H5N8)と抗原類似性を有している。また、clade 2.3.2.1c の H5N1 ウイルスについては、同じ clade 2.3.2.1c のワクチン候補株として A/duck/Vietnam/NCVD1584/2012(H5N1)がある。

H5N1 ウイルスのヒト適応化の分子機構(研究紹介 #1)

我々もこれまでウイルス学的な研究を通して H5N1 ウイルスのパンデミック発生リスクについて研究を続けている。エジプト・アラブ共和国はこれまで世界の中でも最多(全報告例の約 3 分の 2)の H5N1 感染者が報告された国である。我々は、同国のアレキサンドリア大学およびダマンフル大学の研究者と長らく共同研究を行い、同地での

サーベイランス活動に参加するとともに上記大学からの留学生を積極的に受け入れてきた。2006-2010 年にエジプト・アラブ共和国で分離されたヒト由来 H5N1 ウイルス (clade 2.2.1) が感染患者体内で獲得するヘマグルチニン (HA) 変異を網羅的に探索し、遺伝子組換えウイルス作製技術 (リバースジェネティクス法) によって、同変異を一つずつ導入した遺伝子改変 H5N1 ウイルスの性状を解析した。その結果、ほとんどの HA 変異がヒト型シアロ糖鎖親和性を高める効果を示すことを見出した³⁾。一方で、ヒト型レセプターの親和性を獲得した上記遺伝子改変 H5N1 ウイルスを初代ヒト呼吸器上皮細胞に感染させると、一部の変異ウイルスのみが効率的に増殖した。このことは、H5N1 ウイルスのヒト呼吸器細胞に対する感染性が、レセプターに対する親和性のみで規定されないことを示唆する。そこで、HA のもう 1 つの機能である膜融合活性に着目して解析すると、ヒト呼吸器上皮細胞において効率的に増殖した全ての変異ウイルスが、膜融合を起こす pH 閾値を高く変化させていた⁴⁾。これらの知見は、H5N1 ウイルスが、ヒト感染者体内において、HA のシアロ糖鎖結合特異性、膜融合を起こす pH 閾値、および HA 構造安定性という特性のバランスを最適化することで、ヒト適応性を獲得する可能性を示している。また、季節性 (ヒト) インフルエンザウイルスのマウス馴化過程において、レセプター親和性変化と膜融合の pH 閾値の同期的変化が確認されている⁵⁾。そのため、広範な亜型に属するインフルエンザウイルスが、HA 特性のバランスを最適化させることで、宿主適応する可能性がある。

H5N1 ウイルスの環境中安定性 (研究紹介 #2)

インフルエンザウイルスやコロナウイルス、麻疹ウイルスなどによる接触、飛沫 (空気) 感染は、迅速かつ広範に感染拡大が起こることが特徴である。各病原体の生体内 (細胞内) における感染・増殖機構については集中的な研究が行われ、知見が集積している一方で、その伝播経路についてはいまだ不明な点が多い。このことが、これら重症呼吸器ウイルスの感染拡大の制御を困難にしている一因であると考えられる。

2019 年末に発生した COVID-19 パンデミックに際して、その原因ウイルスである SARS-CoV-2 の病原性、ウイルス伝播性を理解するために、我々は、培養皮膚による病原体安定性評価モデル「ヒト皮膚モデル」を構築し、皮膚上における SARS-CoV-2 および季節性インフルエンザウイルス (H1N1) の生存 (残存) 時間をシミュレートした⁶⁾。その結果、SARS-CoV-2 の検出限界は 10 時間程度であり、インフルエンザウイルスの 2 時間以内と比較すると、約 5 倍長く感染ウイルスが残存する結果となった。従って、SARS-CoV-2 はインフルエンザウイルスと比較して生体上での安定性が高く、感染拡大リスクがインフルエンザウイルスよりも高いことが示唆された。この傾向は環境中 (物質表面上) においても同様であり、インフルエンザウイルスの生存時間はステンレススチール・耐熱ガラス・ポリスチレンの表面上で約 6-11 時間であるのに対して、SARS-CoV-2 の各表面上での生存時間は約 58-85 時間であり、より高い安定性 (残存性) を示した。一方で、本皮膚モデルを用いて 80% (W/W) エタノールによる不活化実験を行ったところ、15 秒以内に両ウイルスとも感染性が完全に喪失したことから従来の消毒薬の有効性が確認された⁵⁾。さらに我々は、上記のウイルス粒子安定性評価系を用いて鳥インフルエンザウイルスについて検討した。その結果、H5N1 ウイルスは、他の鳥インフルエンザウイルスと比べて、物質および皮膚表面における感染力残存性 (= 環境中安定性) が高いことを見出した。研究に用いた H5N1 (A/crow/Kyoto/53/04、A/chicken/Egypt/CL6/07) はそれ以外の鳥インフルエンザウイルス (A/Anhui/1/23 (H7N9)、A/duck/HongKong/820/80 (H5N3)、A/turkey/Ontario/7732/66 (H5N9)) およびヒトインフルエンザウイルス (H1N1、H3N2) に比べて環境中および皮膚上における感染保持時間が長く、皮膚上のウイルスの残存時間中央値 (Median Survival Time: 95% CI) は H5N1 が約 4.5 時間であるのに対してそれ以外のインフルエンザウイルスでは 2 時間前後であった⁷⁾。次に、そのウイルス側要因 (遺伝子型) について、遺伝子組換えウイルス作出技術を用いて両ウイルスのゲノム (セグメント) の入れ替えを網羅的行った結果、H5N1 の NA (ノイラミニダーゼ) を持つ

組換え H5N3 ウイルスは、H5N1 ウイルスと同程度の残存時間(4.65 時間)となり、H5N1 の NA がウイルス粒子の構造安定化に関係することを示唆する結果となった⁷⁾。

おわりに

水禽類を自然宿主とする鳥インフルエンザウイルスは、ヒトを新たな宿主とするために、気道上皮細胞に多く分布しているヒト型レセプターを使って細胞表面上に結合して細胞内に侵入した後に、粒子構造を壊(脱外被)し、自らのウイルスゲノムを取り出して核内でコピーする必要がある。一方で、細胞外(生体外)環境中におけるウイルス粒子は、様々な物理的・化学的生体防御によるウイルス攻撃に耐えなければならず、構造的により強固であることが望ましい。ヒト適応化の過程で、ウイルス粒子は、「細胞内で壊れやすく、細胞外で壊れにくい」相反する性質を有することが求められ、そのトレードオフのバランスを最適化した(変異)ウイルスが、新たなヒトインフルエンザ(=パンデミック)ウイルスとして選択され则认为られる。

A 型インフルエンザウイルスのエンベロープは HA と NA の 2 種類の糖タンパク質で構成されている。HA はシアル酸などのウイルスレセプターと結合するが、感染細胞より新しいウイルス粒子が放出される際には、その障害となる HA とレセプターの結合を NA(別名シアリダーゼ)が切断する。我々は、H5N1 ウイルスが、ヒト感染者体内において、HA のシアロ糖鎖結合特異性、膜融合を起こす pH 閾値、および HA 構造安定性という特性のバランスを最適化することで、ヒト適応性を獲得するという仮説に立ってその分子機構を解明するための研究を行ってきた。

また、従来 NA は「細胞内増殖」に関係することが明らかであったが、我々の最近の研究結果は“環境中(細胞外)におけるウイルス粒子の構造安定化(⇒感染性の保持)”という NA の新たな機能を見出したものと考えている。NA 新機能の分子メカニズムを明らかにすることは、インフルエンザウイルス生活環の理解を深めるだけでなく、動物からヒトへの感染が契機となる新型ウイルスの出現機構を解明し、サーベイランス調査を通して、そのような危険性を有するプレ-パンデミックウイルスの把握とそのコン

トロールに役立つものであると考えられる。

謝辞

本稿は令和 5 年 4 月 1 日に開催された「かんさい感染症セミナー」のシンポジウムにおける発表を基に、「ウイルス、65, 187-198, doi:10.2222/jsv.65.187. 2015」、「化学療法の領域、vol.33 No.2、2017 年」等において発表した内容を一部引用して作成した。京都府立医科大学感染病態学教室の共同研究者各位およびエジプト・アラブ共和国ダマンフル大学獣医学部 Emad M. Elgendy 博士、Madiha S. Ibrahim 教授に感謝する。

引用文献

- 1) Hiono T, Kobayashi D, Kobayashi A, Suzuki T, Satake Y, Harada R, et al: Virological, pathological, and glycovirological investigations of an Ezo red fox and a tanuki naturally infected with H5N1 high pathogenicity avian influenza viruses in Hokkaido, Japan. *Virology*. 2023; 578: 35-44. doi: 10.1016/j.virol. 2022.11.008.
- 2) 高病原性鳥インフルエンザウイルス A(H5N1)感染事例に関するリスクアセスメントと対応. 国立感染症研究所、2023.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ta/bird-flu/2621-cepr/11928-h5n1-riskassess-2304.html>
- 3) Watanabe Y, Arai Y, Daidoji T, Kawashita N, Ibrahim MS, El-Gendy Eel-D, et al: Characterization of H5N1 influenza virus variants with hemagglutinin mutations isolated from patients. *mBio*. 2015; 6(2): e00081-15. doi: 10.1128/mBio. 00081-15.
- 4) Daidoji T, Kajikawa J, Arai Y, Watanabe Y, Hirose R, Nakaya T. Infection of human tracheal epithelial cells by H5 avian influenza virus is regulated by the acid stability of hemagglutinin and the pH of target cell endosomes. *Viruses*. 2020; 12: 82. doi: 10.3390/v12010082.
- 5) 渡邊洋平, 大道寺智, 中屋隆明. H5N1 鳥インフルエンザウイルス HA の宿主適応機構. *ウイルス*. 2015; 65: 187-198.

6) Hirose R, Ikegaya H, Naito Y, Watanabe N, Yoshida T, Bandou R, et al: Survival of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and influenza virus on human skin: Importance of hand hygiene in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clin Infect Dis. 2021; 73(11): 4329-4335. doi: 10.1093/cid/ciaa1517.

7) Bandou R, Hirose R, Nakaya T, Miyazaki H, Watanabe N, Yoshida T, et al: Higher viral stability and ethanol resistance of avian influenza A(H5N1) virus on human skin. Emerg Infect Dis. 2022; 28(3): 639-649. doi: 10.3201/eid2803.211752.

本稿は、令和5年4月1日「かんさい感染症セミナー」のシンポジウムで講演発表した内容を中心にまとめたものである。なお clade の表記については、以下の URL (「strain、variant、lineage、clade」の訳語について | お知らせ | 日本感染症学会 (kansensho.or.jp) https://www.kansensho.or.jp/modules/news/index.php?content_id=362) を参照いただきたい。

(京都府立医科大学 大学院医学研究科
感染病態学教室)

Avian influenza A (H5N1) infection in humans

Takaaki Nakaya

Professor, Department of Infectious Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine

Keywords: influenza virus, H5N1, pandemic