



インフルエンザウイルスの“生態”と豚の役割

はじめに

世の中「新型インフルエンザ」が大騒ぎですが、当初は「豚インフルエンザ」と呼ばれていて養豚生産者の方々もヒヤリとされたことと思います。2004年、鳥インフルエンザが国内で発生したときは鶏の代替需要もあり豚価はプラスに働きました。今回は当初「豚インフルエンザ」と報道され、その逆のことが心配されましたが、豚との関連性は明らかにされておらず、生産者団体のご尽力もあり、早い段階で「豚」が消えて相場への影響は少なかったと思います。

ところが実はまだ安心できません。カナダで新型インフルエンザウイルスが人から豚にも感染したとの報道もあり、もともと遺伝子型が北米の豚型に近いことから「豚由来」と呼ばれているのですから、豚が感染源にならないとも限りません。今秋には第二波が心配され、他にインドネシアでは高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)が豚から検出されたとの報道もありました。鳥や人に限らず豚でも新たなウイルスが出現する可能性を否定できないことなどが安心できない理由です。従って、「敵を知る」意味でインフルエンザウイルスをよく理解し、今のうちから対策を立て、実行しておくに越したことはありません。

ということで、今回は、インフルエンザウイルスの概要とウイルス変異における豚の役割について整理致します。

インフルエンザウイルス(FluV)

FluVはエンベロープを保有しており、消毒剤がよく効きます。FluVにはA、B、C3つの型がありますが、豚ではA型のみですのでここではA型に限定して説明致します。

FluV(A型)の第一の特徴は、ウイルス遺伝子が8つに分節していて、2つの異なるタイプが同時に感染すると分節した遺伝子が入れ替わり全く新しい組合せの遺伝子を持つウイルスが容易に出現することです。徐々にでなくひとつ飛びに変異することから「不連続変異」と呼ばれています。ウイルスの8つの遺伝子のうちHA(赤血球凝集素)が細胞への入口、NA(ノイラミニダーゼ)が細胞からの出口で関与します。HAは1~16、NAが1~9に分類されており、その組合せの数だけ亜型が存在します。豚ではこれまでH1N1、H3N2、H1N2の感染報告例があり、H1N2はH1N1、H3N2の「合いの子」とされています。同じH1N2でも素性は人由来H3N2と豚由来H1N1の合いの子(北米、フランス、日本など)⁽¹⁾、人由来H3N2と鳥由来H1N1の合いの子(英国)⁽¹⁾が報告されており、豚がその培養器になっていると指摘されています。無論、人型ウイルス同士の人における合いの子も常時出現する可能性があります。

第二の特徴は、遺伝子の読みとりエラーで徐々に変異しやすいことです(連続変異)。この現象は2つの意味をもちます。一つ目は、これまで持っていた免疫が効かなくなるウイルスが出現することです。同じH1型の中でも交差しないもの

が出てくるわけです。人間社会では季節性インフルエンザが毎年流行し、ウイルス増殖に伴って変異が起こり、FluVは日々進化して人の免疫をすり抜けて生き延びています。二つ目は、元々FluVは「鳥型は鳥にしか感染しない」という宿主特異性があるのですが、増殖にともない宿主レセプターへの結合能力が徐々に変化し、宿主域が広がることです。よく言えば「柔軟」、悪く言えば「優柔不断」。当該動物以外にとっては迷惑な話です。「高病原性鳥インフルエンザが人型化してきている」というのはこの連続変異によります。

FluVは、これら2つの変異能によって宿主・環境にしたたかに適応して生き延びていると言ってよいかもしれません。

第三の特徴は、その結果かどうか、宿主域が広いことです。ガン・カモ類がHA、NAの全亜型を保有し、FluVの遺伝子プールになっていると思われます⁽²⁾。ガン・カモ類以外では、シギ・チドリ類、人(H1N1、H3N2中心)、鶏(H5Nx、H7Nx、H9N2など)、豚(H1N1、H3N2、H1N2)、馬(H3N8、H7N7)、アヒル、ガチョウ、ハクチョウその他の鳥類、ミンク、アザラシ、クジラなど、感染動物は多岐にわたります。基本的には動物種毎に感染亜型が限定されていますが、動物種間の交流があると、ときどき組換えや変異で新たな流行が起こると考えられます。

FluVの病原性とその因子

人における病原性について、今回の新型ウイルスは死亡率が0.64%(15510人発症中99人死亡;5/29現在)⁽³⁾で「低病原性」とされています。一方、鶏との接触で発生している人の鳥インフルエンザ(H5N1)感染では、2003年以降の集計で、60.8%(431人発症中262人が死亡;5/28現在)⁽³⁾で「高病原性」です。人類史上、未曾有の感染爆発とされる「スペイン風邪」は、推定で5%前後(6億人が罹患し2000-4000万人が死亡)の死亡率⁽⁴⁾ですので、その中間と位置づけられます。さて、その違いはどこにあるか?

第一に、プロテアーゼ感受性の違いです。「高病原性H5N1のHAは全身のプロテアーゼで開裂が起こり、全身で増殖して全身に症状が現れるが、低病原性のHA開裂は呼吸器・消化器の局所のプロテアーゼでのみ起こり、呼吸器症状主体」です。「開裂」は感染・増殖に必須ですが、高病原性ウイルスの場合、体のあちこちで起こり、感染・増殖するということです。第二に、レセプターとの結合能が挙げられます。「低病原性株にスペイン風邪の“部品”HAだけを置換すると、マウス肺での増殖性が125倍になった⁽⁵⁾」と報告されています。第三に、「ポリメラーゼ以外の5つの遺伝子をスペイン風邪の部品に置換すると約4万倍増殖した⁽⁵⁾」とありますので、ウイルスの増殖性はHA以外にも能力増強する要因があることとなります。第四に、低病原性株にスペイン風邪の部品NAだけを置換すると、トリプシンがなくても培養細胞で増殖できるようになった⁽⁵⁾とのことで、NAも増殖性に参与してい

ます。トリプシンはHAの開裂に関与し、開裂すると細胞内における増殖過程がスムーズに進むことがわかっています。トリプシンがなくても増殖できるのは細胞内で開裂が起こっているからでしょう。第五に、スペイン風邪の部品全部を使ったものはポリメラーゼ3つを低病原性由来にしたものの100倍強かった⁽⁶⁾、とのことでポリメラーゼの能力も病原性に関係します。ということで、ウイルス遺伝子のHA、NA、ポリメラーゼなどどれもが対象宿主に対する病原性に関与していると考えられます(他の動物種に対しても病原性状が同じとは限らない)。

FluVとレセプター結合能

「感染ウイルスには宿主特異性がある」ことは先に述べましたが、宿主側のレセプターの種類と存在場所も一因のようです。レセプターの種類について、「鳥型」「人型」「馬型」の3つがあり、特に一次感染が起こる気道に着目すれば、鶏は「鳥型」⁽⁶⁾、人は「人型」⁽⁷⁾、馬は「鳥型・馬型」⁽⁶⁾、豚は「鳥型・人型」⁽⁶⁾を保有しているようです。ウズラは「鳥型」「人型」両方を持っているようです⁽⁸⁾。ちなみにネズミ(マウス)は「鳥型」のみを持っています⁽⁹⁾(表1)。

レセプターは、概ね人型は人型ウイルスだけ、鳥型は鳥型ウイルスだけがくっつきます。ただし、まれにウイルス側の宿主適応(変異)で交差結合できるように次第に能力を獲得する可能性があります。スペイン風邪(H1N1)のときは、鳥の間で保存されていたウイルスが人型に変異したウイルスが突然、人に感染するようになり感染爆発が起こったと推測されています。H5N1鳥インフルエンザも人型化が心配されています。

レセプターに話を戻すと、豚は気道に「鳥型」「人型」の両方を持っているので、両方に感染するリスクを持った動物と言えます。「不連続変異の培養器になる」とされる理由です。もちろんウイルス増殖にはそれ以外の条件も関係しますので、必要条件の一つとお考えください。

豚のFluV感染

豚インフルエンザは、北米においてPRDCの原因の一つとして少なくとも10年以上前からクローズアップされています。日本国内でも、流行は通常起こっていると考えられますが、被害は北米ほど大きな位置づけではないと思われ(詳細は要調査です)。

高病原性鳥インフルエンザウイルス(2004年国内分離)をミニ豚に実験感染させた成績では、感染が成立しなかったそうです⁽¹⁰⁾。豚は鳥型レセプターを持っているのですが、分離株はHA以外の「部品」の性状が豚で感染する条件に満たなかったのかもしれませんが(ポリメラーゼの可能性)。H5N1に対しては今のところ緊急事態ではありませんが、「インドネシアの豚がH5N1に感染した」⁽¹¹⁾との報道もあり、野鳥などを想定し持ち込まない対策は必要でしょう。

新型インフルエンザウイルス出現への対策として「豚集団の監視が重要」との意見もあります⁽¹²⁾。実際、農林水産省は5月1日付けで「国内で飼育されている豚の豚インフルエンザ検査の実施について」を各都道府県宛てに発布し、検査が進められていることと思います。

事実を知る上で必要ですが、もし新型ウイルス感染が豚で起こっていたとすると、その場合の対処はどうするのが心配されます。現時点において家畜伝染病予防法では豚インフルエンザは監視伝染病ではないのでそのままならお咎めなしなのですが、マスコミに漏れたら非常に危険な匂いがします。その心配を抜きに考えても、豚が人に移すことがあるかもしれませんし、豚が人から移ることだってありえますので、それを前提に対策を実行しておくに越したことはありません。こちらは喫緊の課題です。

養豚生産者が留意しておくべきこと

「人と豚は相互に感染が起こりうる」ことを前提にすれば、養豚場に人が持ち込まないことと養豚場から持ち出さないことです。いずれも、手洗い、シャワーイン・アウト、衣服交換、消毒などバイオセキュリティの徹底に加え、従業員の方々の体調管理も重要と思われます(特に発熱した場合の管理の在り方を決めておく)。従業員の皆様に対するワクチン接種も重要な対策の一つでしょう。季節性ワクチン、新型ワクチンいずれもワクチン接種できれば、両方の感染軽減になります。新型ワクチンの供給は未定ですが、季節性ワクチンを接種しておけば少なくとも季節性ウイルスの感染軽減と不連続変異のリスクを減らす効果は期待できると考えられます。弊所でも人用ワクチンを市販しておりますので、接種の際はご指名頂ければ幸いです。

表1 各動物種の保有FluVレセプターの種類

動物種	NeuAc α 2,6Gal (人型)		NeuAc α 2,3Gal (鳥型)		NeuGc α 2,3Gal (馬型)		参考文献
	気道	腸管	気道	腸管	気道	腸管	
鶏	—	+	+	+			(6)
ウズラ	+(^a)	+(>79%)	+(^b)	+			(8)
マウス	—		+				(9)
馬	—		+(10%)		+(90%)		(6)
豚	+		+				(6)
人	+		—(^c)				(7)

(a)線毛保有細胞に存在

(b)線毛非保有細胞に存在

(c)気道にはないが肺には存在

参考文献

- (1) Diseases of Swine, 第9版
- (2) 日本鳥学会, 鳥インフルエンザ問題検討委員会報告書, 2004
- (3) 感染症情報センターHP
- (4) 岡部, <http://idsc.nih.gov.jp/disease/influenza/intro.html>
- (5) Tumpeyら, Science, 310(5745), 77-80, 2005
- (6) Suzukiら, J. Virol., 74(24), 11825-31, 2000
- (7) 新矢ら, ウイルス, 56(1), 85-90, 2006
- (8) Wanら, Virology, 346(2), 278-86, 2006
- (9) Ibricevicら, J. Virol., 80(15), 7469-80, 2006
- (10) Isodaら, Arch. Virol., 151(7), 1267-79, 2006
- (11) <https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/special/pandemic/topics/201012/517854.html>
- (12) Gartenら, Science電子版, 5/22号, 2009