

記念講演



鳥インフルエンザと人獣共通感染症

人獣共通感染症リサーチセンター長
北海道大学大学院獣医学研究科教授

Kida Hiroshi

喜 田

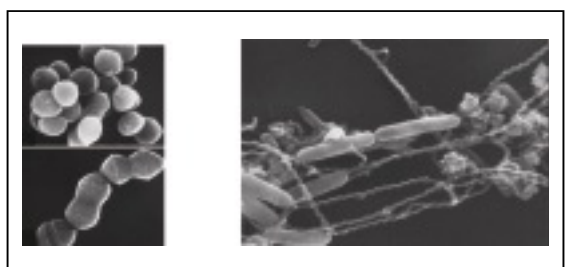
宏

日本技術士会北海道支部創立 40 周年、おめでとうございます。記念すべき時に私をお招き下さり、拙い話を聴いていただけますことを光栄に存じます。ご丁寧なご紹介、どうもありがとうございました。

今、鳥インフルエンザで世界中大騒ぎしています。先ほど紹介いただきました厚生労働省の審議会では、鳥インフルエンザという人の病気があるような錯覚を日本中で起こしているのです。鳥インフルエンザに人がかかったら何だという禅問答になりました。鳥インフルエンザというのは、鳥がインフルエンザ A ウイルスにかかったときの病気の名前です。したがって人に感染すれば、それはただのインフルエンザです。鳥インフルエンザウイルスという名札を持っている訳ではありません。今日は、鳥のインフルエンザウイルスが全てのインフルエンザ A ウイルスを、馬も豚も人も感染する A ウイルスのもともとの祖先のウイルスを、鳥が自然界で静かに何の病気も起こさないで受け継いでいる、それがたまに家禽とか家畜を介して人に入ってくることがある。それが新型インフルエンザウイルスだということをご理解ください。鳥インフルエンザでニワトリにワクチンを打つことがいかにどうかということが取りざたされております。私たち人間でもワクチンは感染を防ぐために打っている訳ではなくて、例えば、受験生が試験の当日に熱が出たら困るから、その発症予防に打っているのです。お年寄りがインフルエンザにかかって亡くなるのも防ぐことができます。ただし、インフルエンザウイルスの感染を防ぐことはできない訳でありまして、ニワトリにそういう不活化のウイルスでつくったワクチンを打てば症状が出ないけれど、見えない流行が起こって、ほかのニワトリに感染したら死んでしまうということが起こる。だから、できるだけ少ないニワトリに犠牲になってもらって、感染をそこから広げない。そういう手段しかない訳であります。補償が必要です。それができなかった国で鳥のウイルスが広がって、今や野鳥に戻って、野生のガンやハクチョウが感染し、北に帰るが、北方のふるさとの湖に戻る前に死んでしまっている訳です。水鳥ですから、持ち帰る途中、羽を休める湖沼で排泄したウイルスが水を介して他の水鳥に感染することを繰り返してヨーロッパ、アフリカまで広がってしまったという状況でございます。

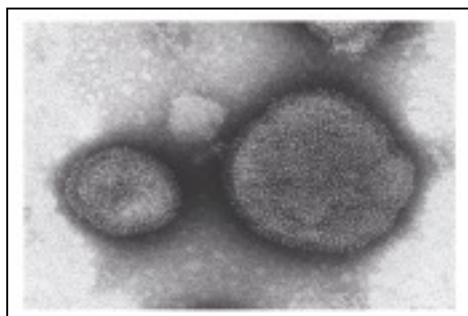
普通の感染症、人から人に感染する病気は何かあるけれど、自然界から供給されてくる微生物による感染症がたまに起こる。その感染症については予防も診断も治療も、新しい病気ですからできない訳です。それにどのように備えるかということを提案させていただきます。

最初に、学生諸君に最初の微生物の授業で話をすることにちょっとだけおつき合ってください。微生物は地球上に物すごくたくさんいますが、病気を起こす微生物はごく僅かです。目に見えるのは寄生虫であり、目には見えないけれど顕微鏡で見ると細菌が見えます。そしてウイルスは、電子顕微鏡でないと見えない微生物であります。大腸菌とブドウ球



菌をまぜてグラム染色という染色をしますと、ブドウ球菌は紫色に、大腸菌は赤く染まる。これが細菌の同定の第一歩であります。ブドウ球菌は、走査型電子顕微鏡で見ると本当にブドウのようになっている。連鎖球菌は、球菌がつながって首飾りのようになっております。また、桿菌^{かんきん}というのがあります。これは枯草菌^{かうそうきん}という病原性のない枯れ草の中にいる菌で、納豆菌の親戚です。これはスピロヘータ、レプトスピラという出血性^{おうしゅう}黄疸^{だん}を起こす微生物です。ウイルスについてお話しします。細菌にくっついて細菌を食ってしまうということでバクテリオファージという細菌のウイルスがあります。また、植物にしかつかないウイルス、動物につくウイルスがあります。動物のウイルスには、いろんな格好の粒子があります。

天然痘のウイルスはこれです。今日お話しするインフルエンザウイルスはこれです。後でお話しするエボラ出血熱とかマールブルグ熱を起こすウイルスはフィロビリデーで、繊維状の形をしております。

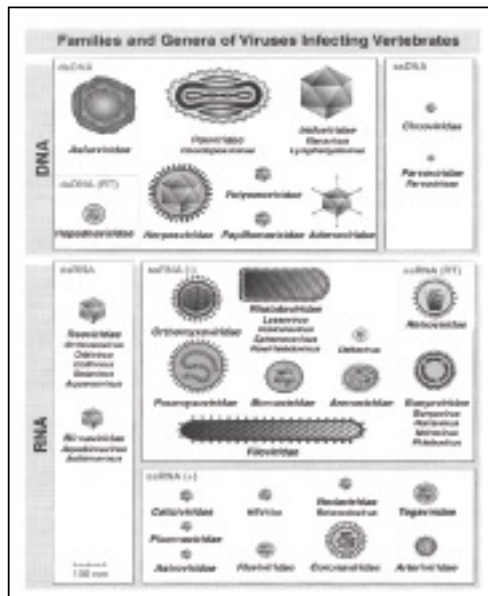


ウイルスは、地球上で一番小さい微生物であり、子孫をつくるということから生命体と言って構わないと思います。ご存じのとおり、私たちは細胞の中に遺伝子核酸として DNA と RNA の両方を持っています。DNA の遺伝子情報を RNA に写して、RNA からたんぱく質ができる。一方、ウイルスはどちらかしか持っていない。ウイルスは生きた細胞の中で、その細胞の代謝経路を利用して子孫をつくる。細菌は2分裂で増殖しますが、ウイルスは2分裂では増殖しない。細胞の中に入って、増加して細胞をパンクさせて出てくるものも、インフルエンザウイルスのように細胞の表面から少しずつ芽が出るようにして増殖するというものもあります。細菌とか真菌には抗生物質が有効で、細菌による病気で亡くなる人は随分少なくなりました。ウイルスにはそういう抗生物質が効かない。今はウイルスの増殖を邪魔するような抗ウイルス剤が開発されています。ご存じのようにザナミビルとオセルタミビルがインフルエンザウイルスの増殖を抑える薬として臨床で使われています。

そのほかに小さな生命体として、たんぱく質だけで構成されて核酸がないプリオンというのがあります。これは BSE、プリオン病の原因であります。それから、ウイロイドというのは RNA だけで伝達して子孫をつくるウイルス様の感染因子です。植物にしか見つかっていません。ブドウにもつきますし、ホップの矮化病^{わいか}を起こします。

1980 年に WHO は天然痘を根絶したと宣言しました。種痘という非常によく効く生ワクチンが開発されていたのが大きな理由の一つであります。さらに、天然痘は人から人にしか感染しない。自然界から微生物が供給される訳ではない。そして、天然痘のウイルスに感染すると必ず発痘するので、ウイルスの存在と病気の存在がイコールである。そういう病気だから、根絶に成功したのであります。乳搾りの人の手に発痘がある。それは牛痘ですが、牛痘が人に感染する。しかしながら、その人は天然痘に感染しない。そういう観察結果に基づいてエドワード・ジェンナーは、7歳のフィッブス少年に牛痘の患者の膿汁をこのように刺した訳です。そして数週後に天然痘の膿汁を接種したが、この少年は天然痘に罹^{かか}らなかったというのが種痘の始まり、ワクチンの始まりでございます。

さて、インフルエンザは根絶できるでしょうか？ 今の私たち人類の能力



では根絶は無理だと認識すべきです。お話ししたように天然痘は三つの特徴を持った病気です。1977 年にソマリアで青年が天然痘にかかりました。その人が最後で、それから 2 年間天然痘の患者がいなかったというこ
とで、WHO はそれまでの根絶計画が輝かしい成功を取めたと言ををしたのです。しかし、その後エイズが出て
きて、毎年のように出血熱などがどんどん出てきて、新興感染症が年々出現するに及んで、感染症は手強いぞ
と気が付いたのです。こういう感染症は人獣共通感染症です。これらを根絶できないなら、どのように先回り
して防ぐことができるか。克服できるか。自然界で静かに受け継がれている微生物と、その微生物が宿主とし
ている自然宿主、レザバーを明らかにしないことには先回り対策はとれません。

今、アフリカで毎年何百人もの人が犠牲になっているエボラ出血熱とかマールブルグ熱。これは先ほどお話
したフィロウィルス感染症です。どうもサルから来たらしい。だけどサルも死んでしまう訳です。長い地球
の歴史を経て微生物がそこにいるということ、ウイルスがそこにいるということは、そのウイルスと自然宿主
動物が共生関係を確立して、ウイルスと動物が共存しなければ、ウイルスは今この世にはいない訳です。です
から、自然宿主動物を見つけない限り、発生が繰り返されます。

3 年前、サーズで大騒ぎしましたが、人で流行しなくなっ
たら騒ぎはおさまってしまった。だけど病原巣動物、自然
宿主は分かっていない。だから、また出ます。新興感染症
について、その病原微生物はどこから来たのかということ、
どのような伝播経路をとって人間まで来たのかということ
をきちんと知っておきさえすれば、そして自然界のどうい
う微生物が人間にまで来て人獣共通感染症を起こす可能性
があるかを知っていれば、そんなに大騒ぎをしなくても済
むのではないかと考えます。



順序が逆になりましたが、私はご紹介いただいたように武田薬品で人のインフルエンザのワクチンをつくっ
ておりました。当時も今も毎年株を換えています。どうして換えるのか？ 抗原変異が起こるからだ。どうし
て抗原変異が起こるのか？ インフルエンザウイルスは毎年、手を換え品を換え攻めてくるからだ。どうして
新型ウィルスが出てくるのか？ 10 年ごとに大きな抗原変異が起こるのだ。インフルエンザウイルスに脳みそ
なんかないのだから、全ては結果なのです。技術者が少なかったものですから、駆け出しの若造がインフル
エンザワクチンの開発・改良の責任を持たされました。1 ロット 2 億円のワクチンを 10 ロットずつ出していたの
です。会社の外国事業部で世界中のワクチンを毎年入れてもらっていました。諸外国ではウイルス株を毎年換
えていないことが分かりました。3 年に一遍とか、あるときは 5 年に一遍しか換えていない。日本は何でそん
なに神経質に換えるのか。

昨シーズンにインフルエンザの流行を起こしたウイルス株の中から次の年に流行しそうなウイルス株を選ん
で、それでワクチンをつくっている訳です。それで当たった外れたと言っている訳です。後追いです。そもそ
も人の中で受け継がれているウイルスは、オーストラリアだろうが中国だろうが大体同じだということは今分
かっております。いつまでも後追いの予防というのはまずいのじゃないか。それで今、人獣共通感染症リサ
ーチセンターでは、これから 3 年後、5 年後、香港/68 (H3N2) ウイルスの変異株が人の間で流行を続けてい
たらどういうウイルスになるだろうという予測をしようということで、コンピュータサイエンティストと共に
3 年後、5 年後のワクチン株を先回りで用意しておくプロジェクトを進めています。

それで、後でお話ししますが、インフルエンザウイルスは、結局、どういう動物にいるかということが分か
らないと、新型ウイルスがどうして出てくるか、抗原変異とは一体何かという本質も分かりません。自然界で
どんな動物で受け継がれているか、病原巣動物を明らかにする。そして、ウイルスがどのようにして存続して

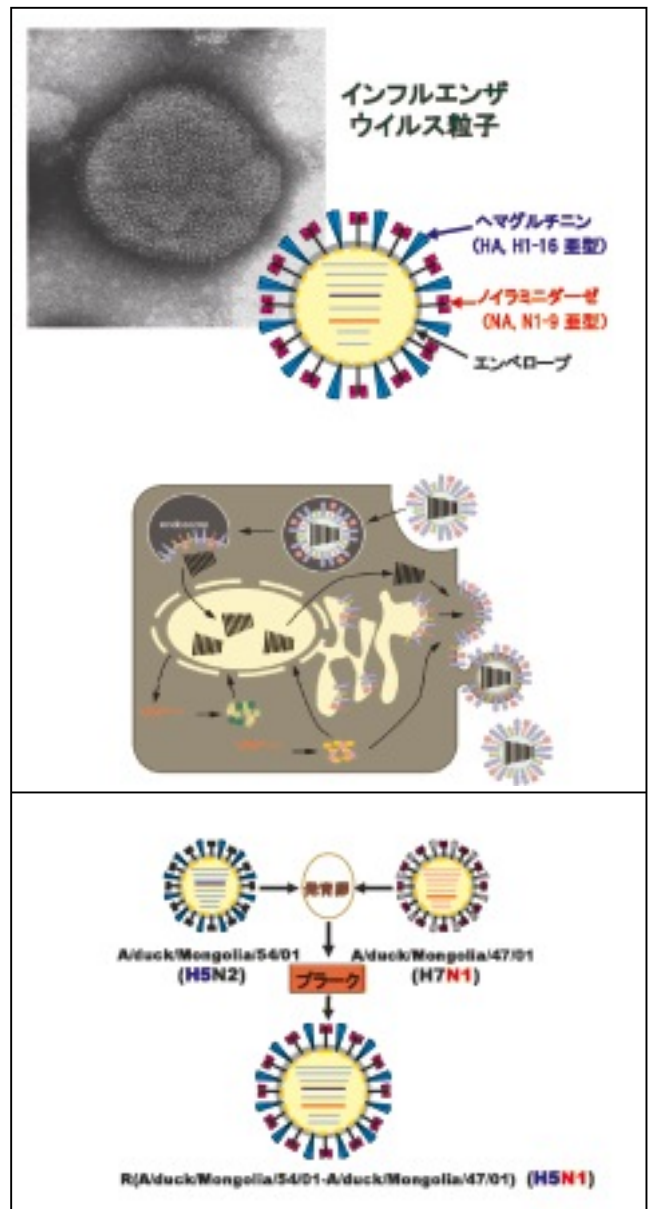
きたかというメカニズムを明らかにする。ウイルスの方は人を病気にしてやろうと思って感染する訳ではない。先ほど申し上げましたように、自然界にはたくさんの微生物があつて、たまたま間違いの結果、人や動物に病気を起こしてしまうことがある訳です。そのウイルスに感染して、どのようにして発病するのか。その仕組みを知る必要がある。新型ウイルスの出現機構、一体どこから来るのかということを明らかにする必要がある。こんな研究は会社でやらせてもらえる訳がありませんので、辞めさせてくださいと言ったら大変怒られました。結果、会社は理解し、円満退社させてくれました。北海道大学でその研究をしなさいと恩師が呼んでくれました。もう30年前です。以来、北大でじつくりと、自由に研究させていただきました。

インフルエンザウイルス粒の構造についてお話します。私たちの間で流行しているウイルスは、ひょろ長いのがあったり、大きいのがあったり、格好がちまちであります。発育卵の尿膜で増え、尿腔に出てきます。卵で継代すると能率よく増え、このように丸くなります。周りにとげがあります。このとげの片方でウイルス表面のレセプターという受容体にくっついて、細胞はこのウイルスを飲み込みます。飲み込んだ空胞の膜と、このウイルスのエンベロープが融合を起こして遺伝子核酸を細胞質に入れてやる。それが侵入です。

これは細胞からウイルスが出てくるところ。ウイルスは芽が出るようにして出てきます。それでフリーになったら次の細胞に感染する訳です。タミフルは、細胞の周りにいっぱいウイルスがたまってしまって、フリーのウイルスはごく僅かになり、感染性としては100分の1ぐらいしか外に出ていなくさせる薬であります。

この中にあるのが遺伝子でありまして、この遺伝子には実際に8本あります。ウイルス粒子の数と感染価には、100倍ぐらいの開きがあつて、100のウイルスのうち一つぐらいが感染を全うできるということです。遺伝子を包み込むときに8個のもあれば、もっと多いものもある。不完全なのが**たけし**いっぱいあるからそうなのだろうと思つていたのですが、野田岳士君が東京大学医科学研究所の河岡教授の下でこういう証拠写真を撮ってくれました。これは遺伝子がアトランダムに包み込まれていくのではなくて、8本単位で規則的に包み込まれるということが分かった訳です。

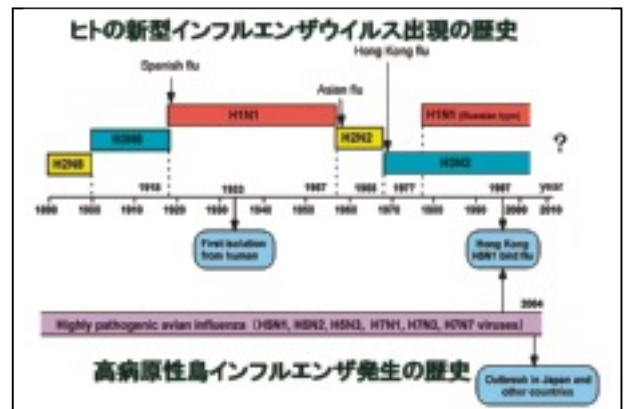
インフルエンザウイルスの持っている八つの遺伝子は、それぞれ一つまたは二つのたんぱく質をコードしています。この青いのがヘマグルチニンという細胞にくっつく働きをしているたんぱく質をコードしておりまして、赤いのがノイラミニダーゼをコードしております。ヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)の機能としては、ヘマグルチニンは細胞のレセプターに強固に結合する。そして、先ほど申しました細胞の膜とウイルスのエンベロープの融合を起こす。ここにフュージョンペプチドというのがありまして、それが細胞の膜とこのウイルスエンベロープの融合の仲立ちをしてウイルスエンベロープの中の遺伝子を細胞質に入れてやる働きをします。そしてノイラミニダーゼ



はオセルタミビルターゲットですが、四量体になっておりまして、ノイラミニダーゼとは、シアリダーゼともいう糖を分解する酵素の意味です。シアル酸を加水分解する酵素で、それが細胞の周りに成熟したウイルスの大きな凝集塊をシアル酸を水解することによって、細胞の周りに出芽するウイルスをフリーにする働きがあります。ここに強固にくっついてシアリダーゼの活性、ノイラミニダーゼの活性を抑え込んでしまう薬がオセルタミビルで、感染性を失わせる訳ではありません。ヘマグルチニン、Hとノイラミニダーゼ、Nの免疫学的な違いによってH1から16まで、N1から9までの亜型に分かれます。

ウイルスは、細胞のレセプターにヘマグルチニンでくっついてエンドソームという膜の中に入っていく。エンドソームというのは、中に異物を取り込んだ膜胞で、膜融を起こしながらライソゾームというところまで異物を運びます。その過程でpHがだんだん下がっていきます。そして、ある特定の弱酸性のpHになったら途端にヘマグルチニンが、エンドソームの膜とウイルスエンベロープの融合を起こして中の遺伝子が細胞質に入ります。インフルエンザウイルスの遺伝子は、それから核の中に入って複製と転写、そしてたんぱく合成を始める訳であります。そして、このようにして外へ出ていく。一つの細胞にこのウイルスとこのウイルス、違うインフルエンザAウイルス、H5N2とH7N1ウイルスを発育卵に同時感染させるといろんなウイルスがとれてくる。そしてプラークで一個一個のウイルスを増やして調べてみると、いろんな遺伝子の組み合わせを持ったウイルスが出てくる。その中でH5N1を持ったウイルスもできる。これが自然界で自然な状態で起こっている訳でございます。

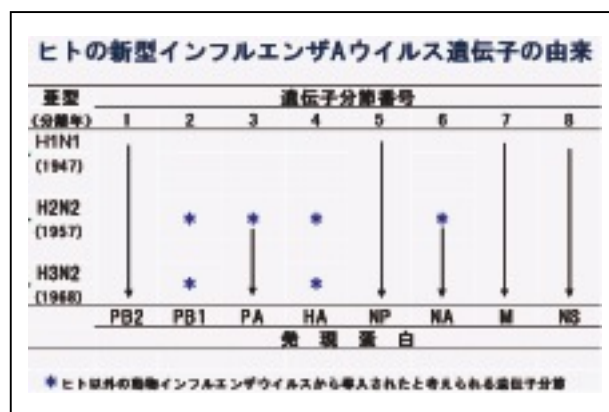
人の新型インフルエンザウイルスと、鳥にとって高病原性のインフルエンザウイルスの出現についてお話しします。人類は前世紀に3回新型ウイルスの出現を経験しております。スペイン風邪、アジア風邪、香港風邪です。ロシア風邪ウイルスは、中島捷久博士^{かつひさ}が克明に遺伝子を調べた結果、1950年頃に人から分離されたウイルスと同じことが分かりました。ということは、人から分離されたウイルスを某国のフリーザーの中に保存してあって、それが漏れてきたのではないかとということが専門家の間では定説になっております。何れにしても、これまで人類はH1N1、H2N2とH3N2亜型のウイルスを経験しております。フランシスという有名な先生は、抗原は10年ごとに大きく変わるのだと、循環説というのを唱えました。それは間違いだということが今証明されております。どうして新型ウイルスが出てくるか、そのメカニズムが分かっていた訳です。



もう一つ。高病原性鳥インフルエンザというのは、昔からあったのです。2003年に東南アジアで初めて出てきた訳ではなくて、例えば1900年ごろヨーロッパで、当時、家禽ペストと呼ばれていた鳥のインフルエンザの大流行がありました。そのウイルス株は世界のいくつかの研究所に保存されています。それはH7N7ウイルスであります。北京ダックはマガモを家禽化したものであり、ガチョウはガンを家禽化したものでありますので、インフルエンザウイルスに対して自然宿主と同じ感受性があります。ウイルスは秋になって飛んでくるカモからアヒルに、そして他の家禽に伝播することになるでしょう。したがって、高病原性鳥インフルエンザは人間が野鳥を家禽化したときからあったはずでございます。

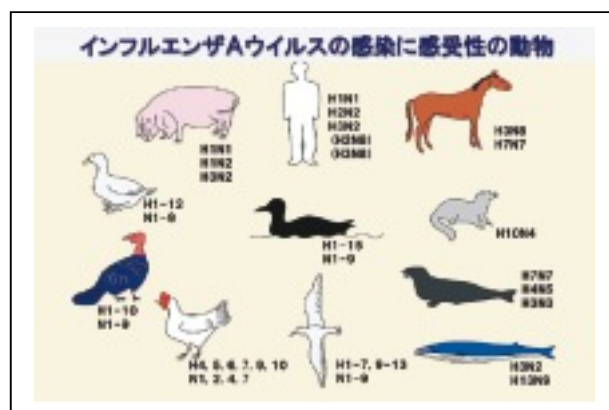
30年前に、新型インフルエンザウイルス、香港/68は一体どうやって出てきたかを明らかにするための研究を始めた訳です。次の表に示すようにHAとPB1遺伝子は、アジア風邪のウイルスから来ているのではない。ほかの六つの遺伝子分節は、それまで人の間で流行していたアジア風邪のウイルスから来ている。この遺伝子とこの遺伝子は、どこかよそから来たらしい。ウェブスターとレーバーという2人の研究者が、この遺伝子は

動物の世界から来たのではないかという仮説を提案した論文（1973 年）を見て、これは獣医に直球を投げてきたのだ、バッターボックスに立ちたい、これを書いた人たちと手合わせをしたいと思って部長のところに行ったら叱られたのですが、結局、決心が固いということで円満退職をさせていただいた。それから動物の世界でインフルエンザウイルスがどのように分布しているのかを私のみならず、外国の研究者も調べて、いろんな動物がインフルエンザ A ウイルスに感受性があることが判りました。症状を出す出さないはともかく、例えばスウェーデンのミンク飼育場では、そこら辺の海鳥から来たと思われるウイルスによって何千頭ものミンクが死んだとか、アメリカ合衆国のマサチューセッツ州のケープコッド海岸ではアザラシが 400 頭以上死体で打ち上げられていて、それを調べると H 7 N 7 ウイルスが、肺からも脳からも同じウイルスが分離された。このとき私も研究に参加させてもらいました。8 つ全ての遺伝子が鳥のウイルスに由来することが分かりました。



クジラからもインフルエンザウイルスが分離されます。H 13 N 9 というのはカモメからしか分離されたことがないウイルスであります。鳥類はいろんなウイルスを持っている。豚も人も馬もインフルエンザ A ウイルスに感染する。インフルエンザは人獣共通感染症だということが解りました。その中でカモを黒くかいてあるのはカモが憎い訳ではなくて、当時知られていたのは H 15 までですが、N 1 から 9 まで全ての既知の亜型のウイルスがカモから分離される訳であります。カモの体のどこでウイルスが増えるのかということを調べました。

呼吸器だとばかり思っていたら、10 のべき数で 10 の 1.8 乗、2.8 乗などごく僅かです。ところが、1 グラムの結腸組織当たり 10 の 8 乗までウイルスが増えている。そして糞便中に物すごい量のウイルスが排泄される。ウイルスが感染するターゲットの細胞はどこかという、結腸の陰窩という部分を形成している単層円柱上皮細胞で増えることが分かりました。それで世界中のカモのウンチを集めて、インフルエンザウイルスを分離して、何が優勢か調べればいいのかと考え、カモのウイルス株ライブラリーづくりを今に至るまでやっております。



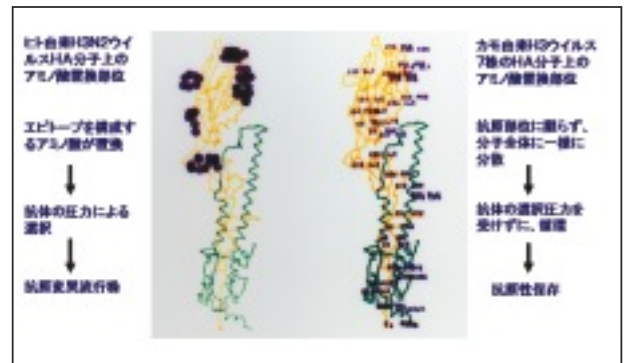
カモのインフルエンザのおさらいをします。カモからは全ての亜型のインフルエンザ A ウイルスが分離されてくる。ウイルスは腸で増えて、糞便と一緒に排泄される。水鳥ですから、水の中にウンチをします。そのウンチの中にウイルスがいる訳です。それを次のバーゲンバードが飲み込んだら、そのウイルスはお腹まで行って結腸で増える。水系の糞口感染。そして、秋になると渡って飛んでくる。したがって、カモはインフルエンザウイルス遺伝子の供給源であると定義しました。

これは難しいので完全に理解していただくのは無理かと存じますが、重要ですからお話しします。H 3 HA 分子は 550 個のアミノ酸から成っています。モノクローン抗体を使ってウイルスの遺伝

A/duck/Hokkaido/5/77 (H3N2) 実験感染アヒルからのウイルス分離と蛍光抗体法による抗原検出

臓器	ウイルス価 (cg/g)	蛍光抗体
脳	—	—
喉頭	2.8	—
喉頭	1.8	—
気管・肺	—	—
食道・胃腸	—	—
十二指腸・空腸	—	—
回腸	3.5	—
盲腸	5.0	—
結腸	8.0	+++
直腸	7.5	+
ファブリキウス囊	6.0	—
脾臓・肝臓・腎臓	—	—
生殖腺・心臓・胸腺	—	—
脾臓・血液	—	—
糞便	7.7	—

子と抗原性を詳細に調べた結果、左側は人の間で受け継がれているウイルスの HA 分子上でアミノ酸が変わっている場所をプロットしたものです。5つの部位に限られてアミノ酸の置換が起こっています。抗体がくっつくエピトープです。そこに抗体がくっつけないような変異ウイルスが優性になる。それが抗原変異の本体です。ヒトのウイルスはこのように年々抗原変異が起こっている。一方、右側のカモのウイルス HA は抗原性が全然変わっていません。アトランダムなポイントミューテーションが起こって、それに伴って、アミノ酸が置換されたり、戻ったりしています。アミノ酸置換が認められる位置は、分子上に均一に分散して、抗体が結合しないところのアミノ酸も変わっています。抗原性が保存されているし変異頻度も極めて小さい。すなわち、自然界で水鳥に受け継がれている間はインフルエンザウイルスの抗原性は変わっていないし、抗原変異を起こしていません、安定です。遺伝子も安定に受け継がれている。人から人に受け継がれるときに人の抗体で選択される。そして、その抗体の選択圧を逃れたウイルスが変異株なのだというのがこの図から分かるのでございます。

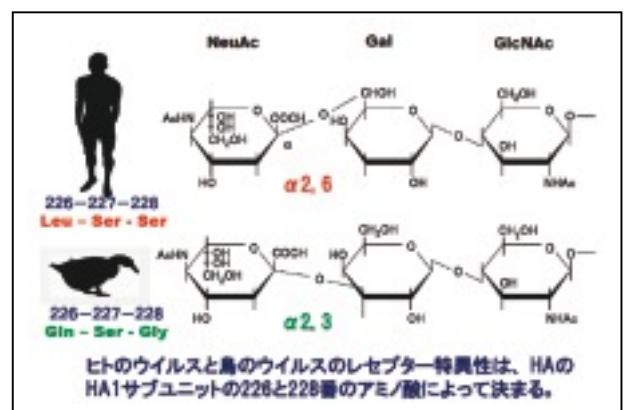


では、カモの間で受け継がれているウイルスはどうして抗原性が変わらないのか。腸で増えて体外に排泄される訳です。血液の中に抗体が産生されたとしても、血液の中の抗体と接触しないで、しかも糞便と一緒に外に出て、次に感受性の高い鳥に感染するということを繰り返していれば、抗原性が変わる必要がないのです。そして、後でお話しますが、冬の間は北方圏の北極圏よりちょっと南の湖でカモがいないとき湖水中のウイルスは半年以上凍結保存されます。翌年帰ってきたカモが水の中のウイルスを飲み込んで、また感染してお腹で増やし、ウンチと一緒に水の中にウイルスを排泄するということを繰り返してウイルスは自然界に存続してきたことが分かります。

次は豚のお話です。台湾で実施された豚の疫学調査では、何の症状も出していない豚から H3N2 インフルエンザウイルスが分離されました。人のインフルエンザウイルスの H3 ヘマグルチニンはこの 226 番目のアミノ酸がロイシン、228 番目のアミノ酸がセリンです。鳥からとれるウイルスは必ずグルタミンとグリシンです。台湾で豚からとれたウイルスは、グルタミンとグリシンののもあれば、人と同じロイシンとセリンのもあることが判りました。

ウイルス	アミノ酸配列		
	226	227	228
Aichi and Human Viruses	Leu	Ser	Ser
Avian Viruses	Gln	Ser	Gly
Sw/Taiwan/82	Gln	Ser	Gly
Sw/China/78	Leu	Ser	Ser

レセプターの方のお話をします。人のウイルスは 226 番アミノ酸がロイシン、228 番アミノ酸がセリンと申し上げましたが、これが結合する相手のレセプターはシアル酸を末端に持つ糖鎖でありまして、シアル酸と次の糖、ガラクトースの連結が $\alpha 2,6$ の位置のものに好んで結合します。そして鳥のウイルスは $\alpha 2,3$ 結合をレセプターとします。このアミノ酸 2 個の違いによって相手とするレセプターが変わってくる訳であります。当時大学院の学生であった、鳥取大学の伊藤壽啓博士に、いろんな動物のレセプターが $\alpha 2,3$ か $\alpha 2,6$ かを染め分ける方法を編み出してくれないかと命じました。彼は努力してすば

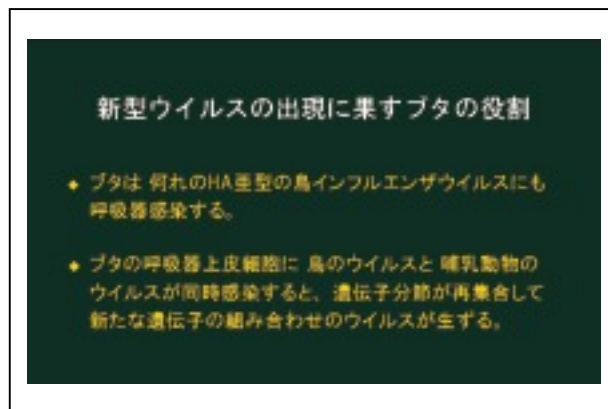


らしい方法を確立しました。 $\alpha 2,3$ レセプターを持っているものは抗ジゴキシゲニン抗体を FITC という色素でラベルしておきますと、それは結合して、洗って落ちなければ、蛍光顕微鏡で紫外線を当てると緑色に見えます。 $\alpha 2,6$ の場合はローダミンという色素でラベルしておきますと赤く染まります。それで、カモの結腸には $\alpha 2,3$ レセプターしかない。豚の呼吸器には $\alpha 2,3$ と $\alpha 2,6$ のレセプターが両方、同じ細胞表面にあることを見事に証明してくれた訳であります。すなわち豚の呼吸器が、先ほど申し上げましたように、異なるインフルエンザ A ウイルス、すなわち人のウイルスと鳥由来のウイルスの両方とも感染できるのではないかと。そして感染すると、最初に申し上げましたように八つの遺伝子同士、16 本の遺伝子が勝手に増えて、細胞から出てくるときにいろんな組み合わせの遺伝子を持ったウイルスが出てくる。その中で、人のウイルスに由来するバックグラウンドを持っていて、カモのウイルスに由来する HA あるいは NA を持っていれば、それは人にとっては新型ウイルスということになります。

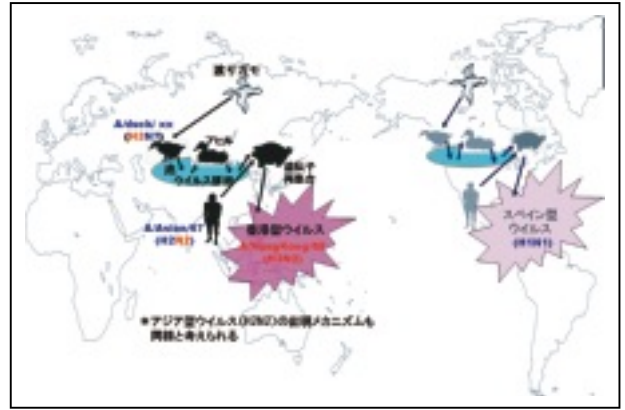
では、カモはウイルスをどこから持ってくるのか。実は、さっき北方圏と言いましたが、それを証明したのは私たちで、それまではサー・スチュアート・ハリスという有名なイギリスのインフルエンザの先生がインフルエンザウイルスの故郷は南中国だという記事を「サイエンス」という雑誌に書いた。それから世界中の人は、インフルエンザウイルスは中国のどこかでできてくる、あるいは中国のどこかにインフルエンザウイルスが潜んでいると思っていた訳です。ところが、私は北大に来て疫学調査をしていろんな動物を調べましたが、カモのウンチから採れることが分かって、毎年秋に猟友会の方と一緒に、北海道は 10 月 1 日が解禁でありまして、9 月 30 日からテントを張って寒いところでお酒を飲んで夜明けを待つのです。10 月 1 日初猟の日にウイルスがカモから分離されるのです。だけど春先に帰っていくカモからはインフルエンザウイルスが全然分離されないということから、カモは北からウイルスを持って来るのではないかと考えた訳です。

もう一つは、今お話ししたように人の香港/68 とカモのウイルスと豚のウイルスがそっくりだったことから、カモから豚に感染し、そこで遺伝子再集合を起こして、その中で人に感染できるウイルスが生まれたものと考えられます。ところで、カモのウイルスは豚にどうやって感染するのでしょうか。カモは空を自由に飛んでいる野鳥で、豚は家畜ですから、カモと豚が接触する機会はまずない訳です。南中国の農家で飼われているアヒルとガチョウから分離されたインフルエンザウイルスを調べたところ、HA が香港/68 あるいはカモのウイルスとそっくり、豚のウイルスにも酷似するものがあつたのです。結局中間宿主として家禽のアヒルが、先ほど申し上げましたようにカモとアヒルは種は同じですから、アヒルでもやっぱりお腹でウイルスが増えて糞便中にウイルスを出すし、カモは越冬中に南中国の農家の池を訪れて、ウンチをする訳です。そのウンチは小さな池の水を汚染して、そこで飼われているアヒルは感染します。そして豚と人が一緒に生活していて、豚もその水を飲むのです。豚は人からも感染するし、アヒル由来のカモが持ってきたウイルスにも同時感染し、そして香港/68 が生まれたのだということが分かりました。それで実際に豚の鼻に、豚には感染しないカモのウイルスと豚からとれたウイルスを同時に感染させると、ジーンレスキューと呼んでおりますが、豚のウイルスの助けでカモのウイルスは増殖しますが、これ単独では豚から豚に継代できない。このウイルスは、実際に遺伝子が豚由来のものが幾つか入ると豚で継代可能になる。こういうウイルスのあるものが人の新型ウイルスになるだろうということを証明しました。

それで、豚はどの HA 亜型の鳥インフルエンザウイルスも呼吸器感染することと、豚の呼吸器上皮細胞に鳥のウイルスと哺乳動物のウイルスが同時感染すると遺伝子分節が交換されて、新たな遺伝子の組み合わせのウ



ウイルスが生ずるということを証明しました。これを新型ウイルス出現のメカニズムとして 1988 年に第一回アジア太平洋医ウイルス学会議で発表しました。そのときは余り信用されなかったようですが、今は定説として認められていると思います。シベリアで夏の間、巣を営んで、秋になると飛んでくるカモが、中国南部の池を訪れて、そこでウンチをした。その中には H3Nx インフルエンザウイルスがいた。それがアヒルのお腹でさらに増幅されて、水を介して豚呼吸器に感染する。当時流行してい



た人のアジア風邪のウイルスにも同時感染してできたのが香港/68 だという訳であります。今は多くの方がこれを知っているものと思います。アジア型のウイルスの出現メカニズムもこのようだと考えてよいと思います。

スペイン風邪のウイルスは、実はアメリカタイプのウイルスなのです。私は、カナダに営巣していたカモが持ち込んで、イリノイ州の豚から拡がった豚インフルエンザウイルスにスペイン風邪ウイルスの起源があると思っています。アメリカ陸軍病理研究所のタウベンバーガー博士が、アラスカの永久凍土に埋葬されていた 1918 年にスペイン風邪にかかって亡くなったイヌイット婦人の肺から遺伝子を PCR で増幅し、全遺伝子の塩基配列を決定しました。アラスカでは墓地は永久凍土です。そこに埋葬されていたスペイン風邪で亡くなったことが分かっている婦人のお墓を村人の許可と協力を得て掘り出し、その肺から遺伝子を検出して増幅し 1918 年のウイルスを再現することができた訳です。そのウイルスを調べると限りなく鳥のウイルスに似ていた。だから、喜田たちが言っているように新型ウイルスは豚で遺伝子再集合を起こすなんて、そんなことはなしに鳥から直接来たのではないかと私は信じておりますが、タウベンバーガー博士は論文にはそういうことを書いていないのです。私たちは、香港/68 とそっくりなウイルスがいまだにカモの間で受け継がれていることを既に見出して発表しています。したがって、スペイン風邪ウイルスも同じ経路で出現したものと思います。

1918 年にイリノイ州の豚がインフルエンザに罹り、瞬く間に周りの州に広がった。その後でスペイン風邪が人の間で流行って、人の初期のスペインインフルエンザを、豚と症状が同じだからスワインフル、すなわち豚風邪と呼んだという記録があります。したがって豚から来たのではないかと私は信じておりますが、タウベンバーガー博士のそういう仮説も私の仮説も、過去のウイルスは今ないので、だれも証明も反論もできない訳であります。半端な研究者の無責任な評論を真に受けた新聞記者に言わせると、先生、今はこういうふうにして出てくることになっていますよ、と教えてくれます。それはタウベンバーガー博士が言ったのではなくて、論文を読んで解った気になった一見学者が言っているのです。真理に流行はないのですが、証明のしようがないから黙っております。

さて、新型ウイルスの出現メカニズムが分かったので、恩返しをどうするかということになります。インフルエンザウイルスの遺伝子は全てカモのウイルスから来ていることは明らかであります。したがって、地球上のカモが持っているウイルスを全部明らかにしておけば先回りできますね。それで、ウイルス株と遺伝子のライブラリーを今つくっております。

グローバルサーベイランスと呼んでいるのは、地球上のカモ、家禽と家畜、そして人が持っているウイルスを全部明らかにしようということでもあります。どこから来るかということでアラスカに行きました。実は 1990 年まで国研か国際機関がすべきことで我慢していました。大学の一教員が世界中のウイルスの分布を明らかにするなど大それたことは、阿呆でないとやらない訳ですが、阿呆をやることにしました。教員ですから夏休みだけアラスカ中を回りました。とにかく 4 回の夏休みをかけてほとんど全部回って、結局ウイルスは北極圏

よりちょっと南の湖や沼に巣を営んでいるカモのウンチからたくさん採れることが分かりました。

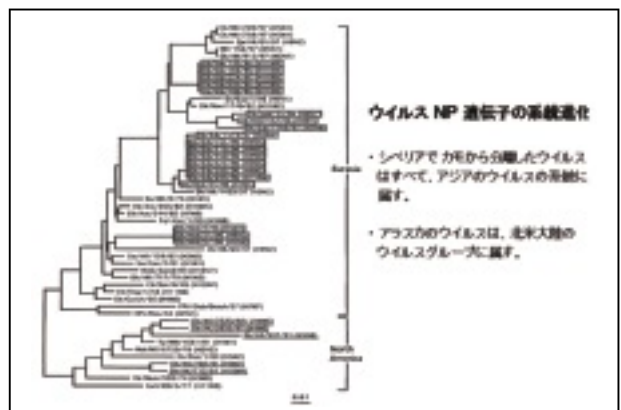
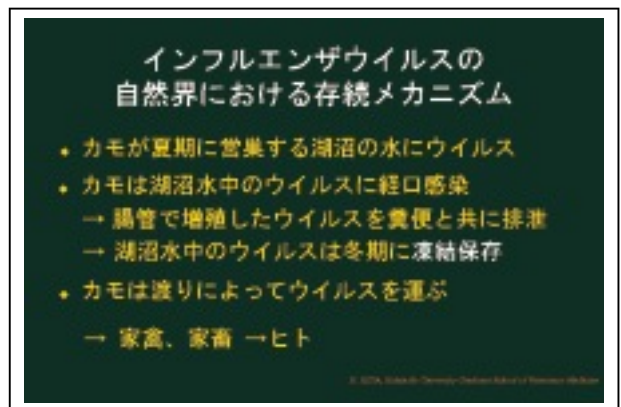
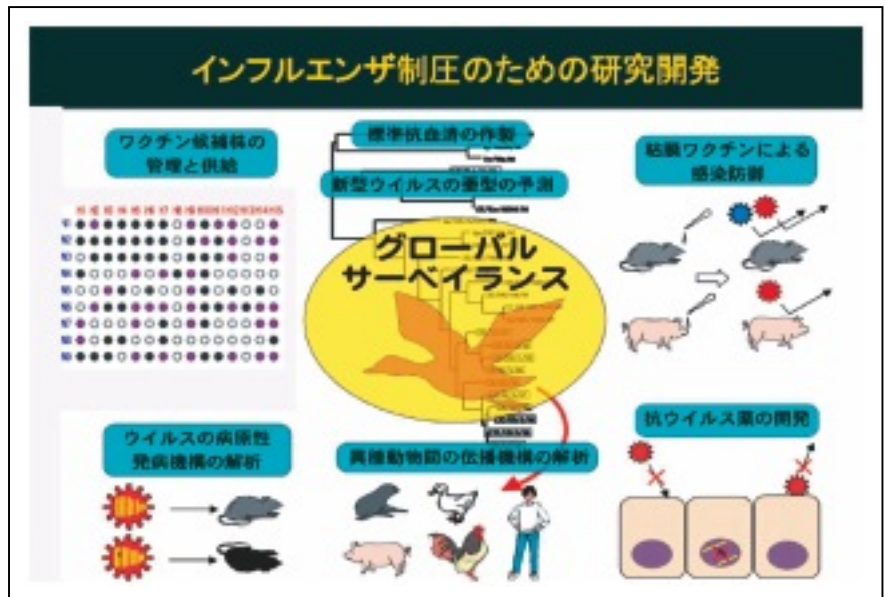
これはビッグミント湖といってオナガガモの生息地として有名です。オナガガモのあるものは、ここからこうやって日本列島に飛んでくることがあります。アメリカ産のウイルスをオナガガモが持って来ることがあります。

ここはマガモの生息地として有名な、その名もマラードレイク(マガモ湖)です。北極圏のちょっと

南で、冬はとても寒いところですが夏は命が一斉に吹き出して、2カ月だけの命でありまして、カモはその水草を食って丸々と太って平和に暮らしています。寒くなると南方に渡ります。このビッグミント湖で調査をしたところ、水からウイルスが分離されました。そして、カモがいる夏には13サンプル中7サンプル、そのうちの二つのサンプルは100倍に希釈してもウイルスが分離される。要するに、北方圏のカモの営巣湖沼水中には夏の間は1ミリリットル当たり何百個という活性ウイルスがいるのです。9月17日、湖が凍る直前ですが、ブッシュパイロットを雇まして、あそこまで行ってくれと言ってサンプルをとったら、やっぱり濃縮しない水からウイルスが分離されました。1カ月以上前にカモは南の方に飛び立った後であります。ウイルスは間もなく凍結保存されるということが明らかです。すなわち、インフルエンザウイルスが抗原変異も何も起こさない、非常によく保存されて昔から存続していることの説明の一つに凍結保存というメカニズムが重要です。

実際にインフルエンザウイルスは、1980年ごろに国際学会で演題を出したら、とにかくエボリューション、遺伝子解析ばかりやっていて、インフルエンザAウイルスは200年前に生まれたというのです。そんな阿呆なことではないぞ。年々抗原変異を起こしているから、550個のアミノ酸で変わるものはなくなる。それで直線を引いてしまうのですね。毎年HAのアミノ酸は3個から5個変わりますから、100年たったらHAの形がなくなってしまうことになります。そういうとんでもない世界でした。そこで、古代のウイルスを発掘すると文部省にお金を出してもらって1990年からアラスカやシベリアに行ったのです。だけど、永久凍土からは採れなかった。アメリカの共同研究者に、あなたのアイデアが「ジュラシックパーク」という映画になったと言われ、笑いました。

シベリアにも行きました。シベリアでも、北極圏よりちょっと南にある営巣湖沼にウイルスは存続している



ことが分かりました。シベリアでもアラスカでもグリーンランドでも、とにかく北極圏よりちょっと南のところに湖や沼があって、そこにカモが好んで食べる水草があれば、そこにウイルスがいるということでもあります。そういう物理学的な保存のメカニズムがインフルエンザウイルスの存続に重要な役割を演じているということでもあります。アラスカで分離されたウイルスはほとんど全部が北米タイプでありまして、これがシベリアで分離されたウイルスで、1997 年に香港で事件を起こしたウイルスは親戚でありますので、そういうウイルスは全部北方圏の営巣湖沼からカモが持ち込んだウイルスに由来するということが分かります。

鳥インフルエンザについて誤解を解いておきたいことがあります。高病原性というのは、ニワトリで病原性を測ります。したがってニワトリに対する高病原性であって、決して人に対する病原性ではありません。北海道に飛んできたカモから分離したウイルスをニワトリに一生懸命感染させようとしても感染しないのです。中国では 1994 年頃からずっと H9N2 ウイルスがたくさんの被害を起こしておりまして、輸入された肉から分離されたウイルスです。

北京農業大学から私どものところにポストドクトラルフェローとして来ていたリュウジンファ君が中国の 10 の異なる養鶏場で死んだニワトリから分離したウイルスは、全部 H9N2 でした。そのうちの一つの株をニワトリに感染させると簡単に呼吸器が増えました。

Tern/S. Africa/63 は高病原性を獲得したウイルスでありまして、全身で増えます。

すなわち、カモのウイルスはニワトリに感染しない。ニワトリに感染できるようになるには、間に七面鳥、ウズラ、ガチョウのどれかが仲介することが、世界中の例から言えます。したがってカモが持っているウイルスは緑のマーク、安全ウイルスであります。それが七面鳥、ウズラ、ガチョウを経由すると、その中にはニワトリに感染できる黄色のウイルスが出てくる。それを低病原性鳥インフルエンザウイルス (LPAI) と呼びます。

ニワトリに入ってしまうと、ニワトリからニワトリにどんどん受け継がれ、6 カ月から 9 カ月受け継がれると、あるとき 100% のニワトリを殺すような強毒ウイルスが生ずることがあります。死んだニワトリからは高病原性の鳥インフルエンザウイルスが分離されるということになります。低病原性と高病原性ウイルスでどこが違っているか。HA1 サブユニットと HA2 サブユニットが膜融合を起こすためにここが切れていないといけませんが、H5 と H7 だけは、ここに塩基性のアミノ酸が挿入される。ニワトリで受け継がれたときにそういう変異が起こります。ほかのサブタイプのウイルスはニワトリに感染してもこういうことは起こらない。どうも構造上の問題があるようですが、塩基性のアミノ酸が挿入される。そういう変異を経て高病原性を獲得することが分かりました。

それが一体どこで起きているか。これは中国で一番きれいと思われる生鳥市場 (Live bird Market) です。その場で生きた鳥を売って、生きたまま持って帰るか、そこで絞めてもらって、帰って今日のお客さんにごちそうする。そういうところでこれが起こっているに違いないのです。いろんなところから鳥が運ばれてきて、ケージに入れ、それが積み重ねられています。その境目は網だけです。この中で遺伝子再集合も病原性の獲得

鳥インフルエンザウイルスのニワトリにおける組織向性

接種ウイルス株	ウイルス感染価(logEID ₅₀ /g)									
	気管	肺	腸管	腎臓	脾臓	肝臓	腎臓	筋肉	血液	
Duck/Hok/9/990(HN2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Chick/Hok/2/97(HN2)	6.3	4.5	-	-	-	-	-	-	-	
Tern/SA/610(HN2)	4.7	6.7	6.3	6.3	6.7	7.5	6.3	3.7	+	



も起こるし、違う宿主間の伝播も起こるということです。鳥インフルエンザというのはニワトリもアヒルもカモもみんな一緒だと思って欲しくない。だから、「トリインフルエンザ」と片仮名で書かないように提案しました。厚生労働省と文部科学省と農林水産省はそれに従ってくれましたが、まだ時々、「トリインフルエンザ」と片仮名である訳です。なぜか、鳥といたらカモもニワトリも入りますが、カモとニワトリとは人間とクジラぐらい違うのだと言うとやっと気がついてくれる訳です。宿主が違う。鳥というのは人間よりも遥かに先輩の地球上の生物でありますので、もう少し敬意を払って、種を示すときだけ片仮名で書こうという申し合わせになっております。



余計な話をしましたが、日本でも、高病原性鳥インフルエンザの発生がありました。それで私も忙しい思いをしました。現地に行く暇も全然なかったのですが、発生農場だけに抑え込むことができた。どうしてそんなことができたのかと外国からは言われます。日本の家畜保健衛生所のシステムと家畜保険衛生所の獣医さんの献身的な努力のおかげであります。何しろこういうことができたのだからワクチンを打つ必要は全くない訳でございます。

このウイルスがほかの鳥種に対してはどういう病原性を示すか。鳥に対しては病原性を示す。これは、殺さないけれど神経症状を出したりする。だけどマウスではそんなに強くはない、豚に感染しなかったということで、このウイルスは人に入って大流行を起こさないのではないかとと思われるのです。

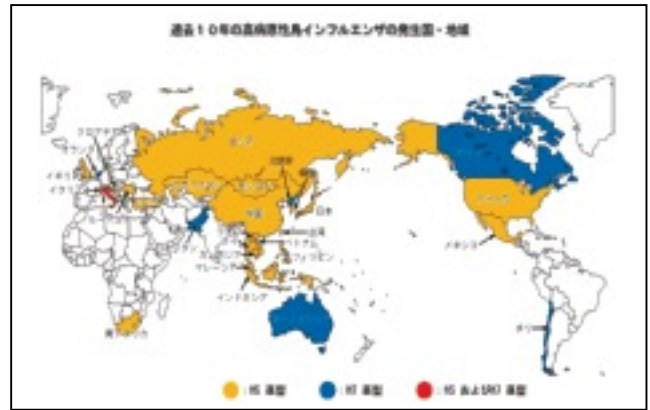
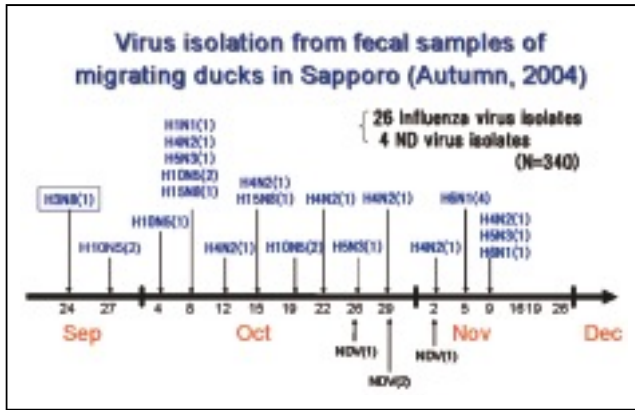
グローバルサーベイランスを提案していますので、私たちもモンゴルとかいろんなところで調査をして、ウイルス株を集めています。これはご存じの北海道大学構内の大野池であります。ここにもたくさん渡り鳥が訪ねてきます。今もいますが、彼らは今春北に帰る途中でウイルスを持っておりません。秋に4年生の学生に、あそこに行ってカモのウンチを拾ってきて、これを卵に接種してごらんと言いました。学生は半信半疑でしたが、最初からウイルスが分離されたので、おやじの言うことは



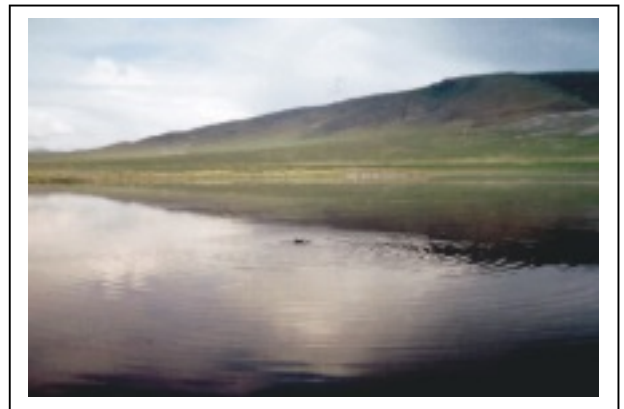
本当だと見直してくれました。さらに、学生の方が上を行いました。4日ごとにサンプリングに行ったら、違うウイルスが採れると。そうだろう、でかしたぞ。いながらにして疫学調査、地球がわかるというすばらしいことをやったねと励ました。今では毎年、学生が率先してウイルス分離作業をしております。

高病原性鳥インフルエンザは、東南アジアのある国で摘発淘汰ができなかったがために広がってしまったと考えられています。これは、これまでに高病原性鳥インフルエンザウイルスが発生した国に色をつけてあります。発生場所としてはこんなに国全体に広くはありません。中国の青海湖（チンハイレイク）で大量に死んだというニュースがありまして、先ほどお話したリュウジンファ君は北京からそこまで出かけて行って材料をとってウイルスを分離しました。それで「サイエンス」という雑誌に分離したウイルスの遺伝子情報を発表しました。

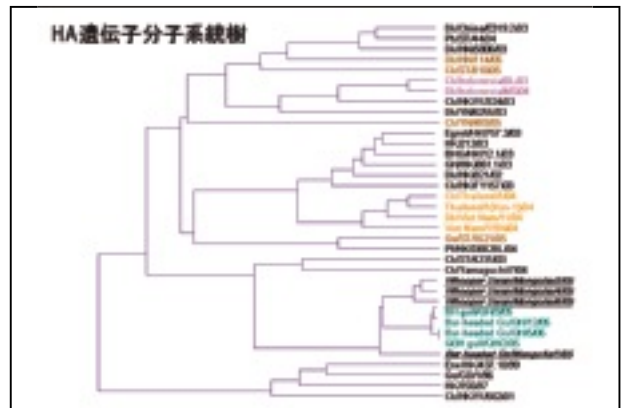
私たちは、モンゴル政府から OIE¹⁾ を介して診断をしてほしいと頼まれました。モンゴルのエルヘルレイクというところで、インドガンが飛び立てなくてぐるぐる旋回して神経症状を出している写真です。分離されたウイルスはこれです。フーパースワンというのはハクチョウです。バーヘッデッドグースというのはインドガン



であります。遺伝子の系統解析をするとウイルスのヘマグルチニン遺伝子はこういうところに位置します。リュウ君たちが青海湖（チンハイレイク）で分離したウイルスと同じであります。春先から夏にかけて中国から戻っていく鳥が力尽きて死んだか、途中の水を介して感染したのでしょうか。これは豚には感染するが臨床症状はないということで、このウイルスは人に来る可能性はあるかもしれない。



モンゴルで分離したウイルスについて、アメリカ合衆国の有名なスウェイン博士から、自分たちのところでもウイルスを分離して、おもしろい成績が得られている。一緒に「サイエンス」にジョイント・ペーパーを書きましょうという提案が来たのですが、断りました。これはOIEの業務としてやっているのだから、OIEとモンゴル政府にすぐ報告をしてWebに公開すると言いました。それでWebに公開した。そしたら世界中でシンジケートで隠すということがなくなって、ナイジェリア、クロアチア、デンマークのウイルス遺伝子情報は、全部公開された。それで学生さんに、相同率を求めてもらいました。99.6%、98.9%。東南アジアのウイルスとは違う、青海湖（チンハイレイク）のもモンゴルのエルヘルレイクのも、ナイジェリアのでさえ同じなのです。だから結局、水から水を介して鳥が飛んでウイルスも拡がったのではないかと考えます。これを言うと、生態をやっている人や野鳥友の会は、鳥は横には飛んでいかない、鳥を悪者にしないでくれと言います。鳥が悪い訳ではないけれど、いろんな鳥が水を介して関わったと思っています。

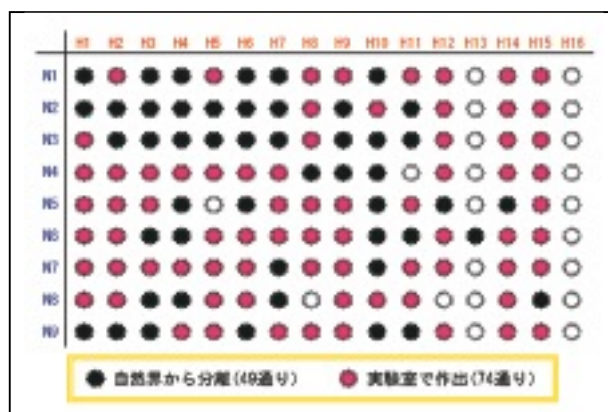


高病原性鳥インフルエンザウイルスが自然界に定着したら困るので、昨年の秋からのサーベイランスが重要であります。今のところそれが北方圏の営巣湖沼に定着したということを示す成績は得られていない。ですから一安心ではありますが、これからきちんとモニタリングをしていかなければいけないということと、ウイルス株がこれだけ集まったということで、今年度中にこれを全部

埋めるようにしたい。赤いのは、学生諸君がさっきお話ししたようなこういうことをして、遺伝子再集合をブランクの一個一個を拾ってシーケンスをして、ためていってくれている訳です。私たちは学生諸君がいないとこんな威張ったことは言えない。

それで、先回り型の人獣共通感染症対策というのは、結局、今インフルエンザでお話ししたようなことで、ウイルスの自然宿主動物を特定しなければならないし、存続メカニズムと伝播経路を解明したら先回り対策ができます。医学、獣医学というのは、医学は相手として人の健康でありまして、獣医学は、家畜、家禽、ペット動物、魚類まで責任がある。野生動物に受け継がれている微生物を調べることはとてもできないし、行政では監督省庁、所管省庁は、厚生労働省でも農林水産省でもカバーできない部分が問題であります。国際機関も、先ほど紹介していただきましたがWHO²⁾とOIEとFAO³⁾のエキスパートが一堂に会してミーティングをやろうとやってやったのですが、だめですね。というのは、だれもカバーしていないところは連携しても融合しても、ないものはないのです。だから新しいところをつくろうということで、人獣共通感染症リサーチセンターを提案しました。エボラ出血熱、マールブルグ熱、フィロウイルス感染症は毎年出ております。人はサルから感染したと考えられますが、サルは死んでしまいます。したがって、自然宿主ではありません。コウモリとか^{げっし}齧歯類動物が怪しい。人獣共通感染症リサーチセンターは四つの部門から成^{あやと}ておりまして、国際疫学部門の高田礼人教授を中心にアフリカに何遍も行^{あやと}って調べ始めました。

時間となりました。以上で私の40周年お祝い講義を終わらせていただきます。ご清聴ありがとうございました。(拍手)



先回り型の人獣共通感染症対策

- ・ ウイルスの自然宿主(病原巣)動物の特定
- ・ 自然界におけるウイルス存続メカニズムと伝播経路の解明
- ・ 早期迅速診断法の開発
- ・ ウイルスの感染と発病の仕組み
- ・ 効果的なワクチンの開発
- ・ 予防薬・治療薬の開発

人獣共通感染症リサーチセンター

1. 医学、獣医学、工学、工学の専門家が結集して人獣共通感染症病因の自然界における生態を解明(新分野)
2. 国際連携により、野生動物、家畜とヒトのグローバルサーベイランスを実施、感染源対策を確立(新分野)
3. 人獣共通感染症の診断・予防対策を総合的に推進
4. 人獣共通感染症コントロールドクターの養成、診断研修コースの開設(新分野)
5. 情報収集、実用および発生と流行の予測ならびに危機(新分野)
6. 病原体株、遺伝子、抗体と診断試薬ライブラリーおよび供給
7. 国家の危機管理体制構築のための提言

- 1) OIE：世界獣疫機関 (Office International des Epizooties、英語：World Organization for Animal Health)
- 2) WHO：世界保健機関 (World Health Organization)
- 3) FAO：国際連合食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization)

