

高病原性新型インフルエンザ発生の謎を解く

To solve the mystery of the outbreak of
a new pandemic highly pathogenic influenza

鈴木 康 夫

Yasuo SUZUKI

要 旨

トリインフルエンザウイルスとヒト間で流行するヒトインフルエンザウイルスとは、様々な点で性質が異なる。その最も重要な点は、宿主受容体（レセプター）認識特異性の違いである。現在、世界に広がりつつある高病原性トリインフルエンザウイルスは、ヒトへも伝播し、これまでに、226人が死亡しているが、ヒト-ヒト間の伝播はまだ限定的である。もし、このウイルスが「変異」し、高病原性を維持したまま、宿主レセプター認識が変わり、ヒト間伝播が可能になった場合、速やかに世界流行（パンデミック）が起こり、スペインインフルエンザに匹敵する災害となることが予測される。これまでのインフルエンザ世界流行の歴史を見れば、この「変異」は、将来、起こり得る。どのような機構でその「変異」は起こるのか？ここでは、著者らの研究を中心に、その謎解きの最新情報を述べる。

キーワード：高病原性トリインフルエンザ、新型インフルエンザ、パンデミック、
スペインインフルエンザ、変異、レセプター、シアル酸

【高病原性トリインフルエンザとスペインインフルエンザ】

インフルエンザは世界で最も広く分布する人獣共通感染症の一つである。その病原体であるインフルエンザウイルスにはA, B, C型が存在する。A型は、カモなどの野生水トリの世界に常在するが、宿主を殺すことはなく弱毒である。しかし、ウイルスは偶発的に、あるいは変異によりヒトを含む多くの動物へと伝播し、強毒性を獲得する。インフルエンザはヒトの間で毎年流行をおこす。また、一度、インフルエンザに罹っても、一生のうち何回も罹ってしまう。つまり、免疫が効かない時がある。何故なのか？さらに、1997年以降、高病原性A型トリインフルエンザが、アジアを始め、ヨーロッパ、中近東、アフリカにまで拡散し、これまでに数億匹のニワトリが死亡した。この原

因ウイルス（A型、H5N1亜型インフルエンザウイルス、単にH5N1ウイルスとも言う）は、ヒトにも伝播し、これまでに、世界14ヶ国で、359人に感染し、226人の死者をだした（2008年2月5日現在、WHO報告による）。ヒトにおける致死率は60%以上で極めて病原性が高い。H5N1は、ニワトリなど家禽、野鳥間を速やかに伝播し、ニワトリは、全身感染によりほぼ100%死ぬ。何故トリのインフルエンザウイルスがヒトにも感染するのか？

1918年にスペインインフルエンザが世界流行したが、この時のインフルエンザウイルスは、ヒト間を速やかに伝播し、1年間で、世界では、4000万人が死亡し、日本でも40万人近くが亡くなった。最近、このスペインインフルエンザウイルスはトリウイルス由来であることがわかってきた。インフルエンザウイルスは野生水トリを自然宿主とし

ており、この状態では宿主を殺すことはなく低病原性であり、1997年まで、トリインフルエンザウイルスが直接ヒトへ伝播した事例は報告されていなかった。現在、流行を続けているH5N1ウイルスは野生水トリ→ガチョウ→ニワトリなどの家禽を経る過程で高病原性となり、1997年、初めてホンコンで、ヒトへの伝播を果たし、16人に感染し、6人を殺した。さらに、トラ、ネコ、イヌなどの動物にまで宿主域を広げつつある。何故、トリ間で流行しているトリインフルエンザウイルスがヒト型へ変異し、高病原性新型インフルエンザウイルスとなってヒト世界で大流行をおこすのか？トリインフルエンザウイルスとヒトウイルスではどこが異なるのか？著者はこの謎解きの研究に深く関わってきた^{1)~6)}。

【インフルエンザウイルスは宿主に存在するシアル酸という糖を含む糖鎖（シアロ糖鎖）に結合し、宿主細胞に侵入する】

細菌は自ら栄養を取り込んで自己増殖できる。しかし、ウイルスはそれが出来ない。必ず生きた

宿主に感染して初めて子孫を作ることが出来る。この時、ウイルスは、宿主細胞が持つ受容体（レセプター）に特異的に結合して、宿主細胞内に侵入する。インフルエンザウイルスのレセプターは、近年、著者らや他の研究者によりシアル酸という糖を含む糖鎖（シアロ糖鎖）であることがわかり、著者らはその詳しい構造を明らかにしてきた^{1)~6)}。

A型ウイルスには2種類のスパイクがある（図1）。ヘマグルチニン(H)というスパイクは宿主のシアロ糖鎖レセプターに結合、感染を成立させる役目を持つ。ノイラミニダーゼ(N)スパイクは、シアロ糖鎖からシアル酸を切り離す酵素で、レセプター破壊酵素とも呼ばれる。これはウイルスが宿主細胞から出芽・遊離する上で必須の役割を持つ。興味深いことに、著者らはインフルエンザウイルスのヘマグルチニンが変異して、シアロ糖鎖への結合性が変化すると宿主の壁を飛び越えて別の宿主へ伝播することを見出した^{7), 8)}。現在、世界全域へ拡大しつつあるH5N1トリウイルスはシアル酸2-3ガラクトース（Sia2-3Galと省略）へより強く結合する。しかしヒト間で現在流行しているヒトウイルス（H3N2、H1N1亜型）は、ヒト

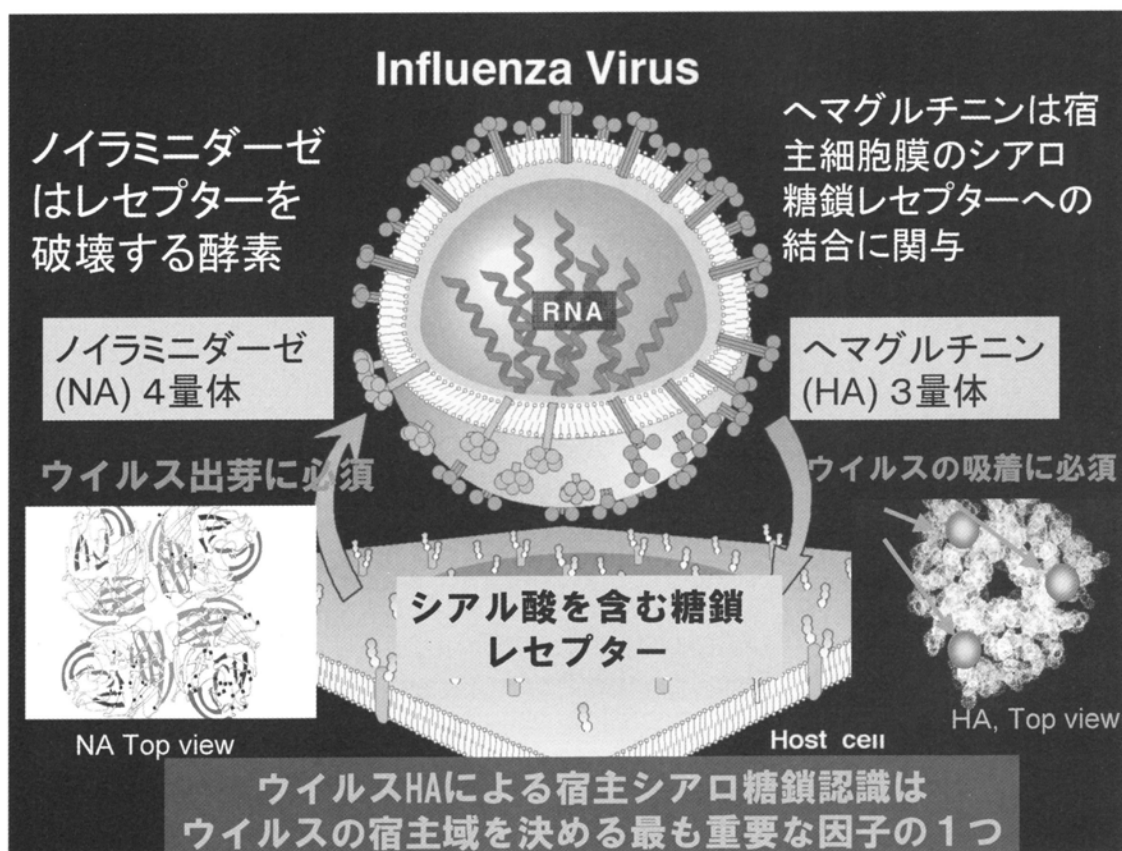


図1 インフルエンザウイルス粒子の模式図と宿主細胞への感染

気道に多く存在するSia2-6Galへより強く結合する。もし、現在流行しているH5N1が変異し、ヒトウイルスと同様のSia2-6Galへ結合する様になると速やかにヒト-ヒト間伝播がはじまり、世界流行になり、スペインインフルエンザを凌ぐ死者が出ると予測される。言い換えれば、インフルエンザウイルスの宿主への感受性はシアロ糖鎖で決まると言っても過言ではない。それでは、実際、高病原性トリインフルエンザウイルスのどこに、どのような変異がおけるとヒト型になるのか？最近、著者らは、ウイルスヘマグルチニンのアミノ酸がわずか1または2カ所、別のアミノ酸に代わるだけで高病原性トリインフルエンザウイルスが高病原性を維持したまま、ヒト間を伝播できるヒト型になることを見出した⁹⁾⁻¹²⁾。

【高病原性トリインフルエンザウイルスがヒト間で流行するようになるにはどのような変異が必要か？】

著者らは、これまでに、ヒトとトリインフルエンザウイルスの宿主レセプター認識特異性（ヒト間を速やかに伝播するウイルスは、宿主標的細胞上のSia2-6Galへ結合する。一方、トリウイルスはSia2-3Galへ結合する）を分別して測定する独自の技術を世界に先駆けて開発した⁹⁾⁻¹⁵⁾。これを応用すれば、高病原性トリインフルエンザウイルスがヒト型になるにはどのような変異が必要かを調べる事が出来る。高病原性トリインフルエンザウイルスは極めて危険なため、発生国では厳しく国の管理下に置かれている。そこで、ウイルスを用いる研究を遂行するためには、高病原性トリインフルエンザウイルス（H5N1）が発生した国の、本ウイルスを扱える研究者と共同研究体制を組むのが発生国にとっても望ましい。著者らは、これまでに、ホンコン、ベトナム、タイとの共同研究を通して、高病原性トリインフルエンザウイルスが、以下に述べる1)～3)の変異をおこすと、このウイルスはヒトの気道に存在するSia2-6Galへ結合できるようになることを初めて突き止めた。1) 高病原性トリインフルエンザウイルス（H5N1）のヘマグルチニンスパイクタンパク質の227番のアミノ酸が、Ser→Asnへ置換する（Ser227Asn）⁹⁾。2) 高病原性トリインフルエンザウイルス（H5N1）のヘマグルチニンスパイクタン

パク質の129番（Leu）と134番（Ala）の2つのアミノ酸が同時に、それぞれVal、Valに置換する（Leu129ValおよびAla134Val）¹¹⁾。著者らは実際に、上記の1)、2)で述べた変異ウイルスを中国、タイの分離株から見出している。3) 高病原性トリインフルエンザウイルス（H5N1）のヘマグルチニンスパイクタンパク質の182番（Asn）または192番（Gln）がそれぞれLys、Argに置換する（Asn182LysまたはGln192Arg）¹²⁾。以上の結果は、高病原性トリインフルエンザウイルスがヒト間で流行するようになるには、ウイルスレセプターへの結合特異性が変化することが必須であり、その変異は、ウイルスヘマグルチニン分子内のわずか1つまたは2つのアミノ酸の置換で達成されることを示していた。最近、著者らは、高病原性トリインフルエンザウイルスの標的組織であるニワトリやウズラの腸管にもヒト気道にあるSia2-6Galレセプター¹⁶⁾が存在することを明らかにした¹⁷⁾。この事実は、高病原性トリインフルエンザウイルスがニワトリやウズラなどの間で流行を繰り返しているうちに、これらの腸管に存在する、ヒト型レセプター（Sia2-6Gal）への結合性を獲得した変異ウイルスがニワトリやウズラの体内で産生される可能性を強く示唆するものである。実際、中国で流行が確認されているウズラから分離されたH9N2インフルエンザウイルスはヒトへ伝播しており、そのウイルスはヒトのレセプター（Sia2-6Gal）に対する親和性を持つことも明らかにした¹⁸⁾。

ニワトリなど、トリの体温は、通常ヒトなどの哺乳動物より高い。高病原性トリインフルエンザウイルスはニワトリなどの体温で良く増殖する。しかし、ウイルスゲノムの転写、複製に関わるウイルス核酸合成酵素のサブユニットであるPB2というタンパク質の627番目アミノ酸が、Glu→Lysへ置換する（Glu627Lys）と、マウスやヒトの細胞でも効率よく増殖するようになることも知られている。さらに、宿主の初期免疫応答からの回避に関与するウイルスのNS1というタンパク質の変異もヒトでの増殖性を獲得する上で重要と報告されている。すなわち、トリウイルスがヒト世界で大流行するパンデミックウイルスに変異するには、まず、ウイルスのヒト型レセプター（Sia2-6Gal）への認識の獲得が必須で、これが最初の鍵となるが、様々な要因がこれに加わる必要がある。

【スペインインフルエンザの再来】

最近になって、1918年のスペインインフルエンザのウイルス遺伝子が、当時これが原因で死亡したアメリカ兵士の保存肺から増幅再生された¹⁹⁾。そして、これは、トリインフルエンザウイルスに由来することがわかった。著者らは、リバーズジェネティクスという手法で、スペインインフルエンザウイルスヘマグルチニンを持つウイルスを再生し、そのレセプター認識特異性を調べた。その結果、1918年当時流行していたスペインインフルエンザウイルスはすでにヒト型レセプター (Sia2-6Gal) に結合できる変異を遂げていたことを見出した²⁰⁾。仮に、現在流行している高病原性トリインフルエンザウイルスH5N1が変異し、ヒトウイルスと同様のレセプター (Sia2-6Gal) へ結合する新型ウイルスになると、①人類はこれに対する抗体を持たないため、さらに、②ヒトの上気道に存在するレセプター (Sia2-6Gal) に結合するため、飛沫感染により、速やか且つ広範にヒトヒト間伝播がはじまる。これは、現代の人口の都市集中化、高速大量輸送時代を反映して、直ちに世界へと広がり、スペインインフルエンザを凌ぐ死者が出るパンデミックが再来すると予測される。すなわち、現に高病原性トリインフルエンザが流行しており、ヒトへの伝播を果たしている現況は、スペインインフルエンザに匹敵するパンデミック再来の前夜であると言っても過言ではない。世界規模での予防・監視体制の強化が必須である⁶⁾。

【まとめ】

インフルエンザウイルスは、宿主体内で増殖を繰り返している間に、宿主細胞に存在するシアロ糖鎖受容体のシアロ酸結合様式 (2-3, 2-6) に適合したウイルスが進化上の選択を受け、宿主域が変わる変異を起こすことがある。著者らは、その変異は、高病原性トリインフルエンザウイルスのヘマグルチニンスパイク分子内のわずか1つまたは数個のアミノ酸置換によること、ベトナム、中国およびタイでヒトへ伝播した高病原性トリインフルエンザウイルスの中に、ヒトのレセプターへ結合出来る特異性を持つ変異を遂げたものがあることを見出した。さらに、ヒト上気道に存在するレセプターへの結合性を高くするヘマグルチニン

分子内のアミノ酸を同定した。今回、述べたトリインフルエンザウイルスがヒト間流行を始める変異を簡便に測定する技術の開発は、パンデミック阻止など、防疫上、地球規模で役立つものであり、さらに研究を展開している。

引用文献

- 1) Suzuki Y. (review): Sialobiology of Influenza. Molecular mechanism of host range variation of influenza viruses. *Biol. Pharm. Bull.*, 28(3): 399-408 (2005).
- 2) Suzuki Y. (review): The highly pathogenic avian flu viruses and the molecular mechanism of the transmission of the viruses into humans. *Comprehensive Glycoscience from Chemistry to Systems Biology Elsevier Publishing book*, pp.465-471 (2007)
- 3) 鈴木康夫：インフルエンザウイルスレセプターの特異性とその分布。カレントセラピー、特集：人獣共通感染症としてのインフルエンザパンデミックへの対応24(12), 70 (2006)
- 4) 鈴木康夫：高病原性H5N1鳥インフルエンザウイルスのヒトレセプター認識特異性変異サーベイランスの必要性。BMSA会誌, 19(1) 18-19 (2007).
- 5) Suzuki Y.: Glycovirology (Review) Glycoforum, Glycomicrobiology now. <http://www.glycoforum.gr.jp/index.html> Oct. 12, 2007
- 6) 鈴木康夫：高病原性トリインフルエンザウイルスのヒトへの伝播とパンデミック：現代医学54巻2号361-365 (2007).
- 7) Ito T., Suzuki T., Suzuki T., Tanaka A., Horimoto T., Wells K., Kida H., Otsuki K., Kiso M., Ishida H., Kawaoka Y.: Recognition of N-glycolylneuraminic acid linked to galactose by α 2-3 linkage is associated with the intestinal replication of influenza A virus in ducks. *J. Virol.*, 73(8) 6743-6751 (2000).
- 8) Suzuki Y., Ito T., Suzuki T., Holland R.E., Chambers T.M., Kiso M., Ishida H., Kawaoka Y.: Sialic acid species as a determinant of the host range of influenza A viruses. *J. Virol.*, 74(24), 11825-11831 (2000).
- 9) Shinya K., Hatta M., Yamada S., Takada A., Watanabe S., Halfman P., Horimoto T., Neumann G.,

- Lim W., Guan Y., Peiris M., Kiso M., Suzuki T., Suzuki Y., Kawaoka Y.: Characterization of a Human H5N1 Influenza A Virus Isolated in 2003. *J. Virol.*, 79, 9926-9932 (2005).
- 10) Q.M. Le, M. Kiso, K. Someya, Y. T. Sakai, T. H. Nguyen, K. H. L. Nguyen, N. D. Pham, H. H. Nguyen, S. Yamada, Y. Muramoto, T. Horimoto, A. Takada, H. Goto, T. Suzuki, Y. Suzuki, & Y. Kawaoka: Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature*, 437, 1108 (2005).
- 11) Auewarakul P., Suptawiwat P., Kongchanagul A., Sangma C., Suzuki, Y., Ungchusak K., Louisirirochanakul S., Lerdsamran H., Pooruk P., Thitithanyanont A., Pittayawonganon C., Guo C.T., Hiramatsu H., Jampangern W., Chunsutthiwat S.A., Puthavathana P.: An avian influenza H5N1 virus binds to a human-type receptor. *J. Virol.*, 81, 9950-9955 (2007).
- 12) Yamada S., Suzuki Y., Suzuki T., Le M.Q., Nidom C.A., Tagawa-Sakai Y., Muramoto Y., Ito M., Kiso M., Horimoto T., Shinya K., Sawada T., Kiso M., Lin Y., Hay A., Haire L.F., Stevens D.J., Russel R.J., Gambin S.J., Skehel J.J., Kawaoka Y.: Hemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature*, 444, 378-382, (2006).
- 13) Suzuki, Y., Nakao, T., Ito, T., Watanabe, N., Toda, Y., Xu, G., Suzuki, T., Kobayashi, T., Kimura, Y., Yamada, A.: Structural determination of gangliosides that bind to influenza A, B, and C viruses by an improved binding assay: strain-specific receptor epitopes in sialo-sugar chains. *Virology*, 189(1), 121-31 (1992).
- 14) Kazuya I.P.J. Hidari, Shimizu Shimada, Yasuo Suzuki, Takashi Suzuki: Binding kinetics of influenza viruses to sialic acid-containing carbohydrates. *Glycoconjugate J.*, 24, 583-590 (2007).
- 15) Sawada T., Hashimoto T., Nakano H., Suzuki T., Suzuki Y., Kawaoka T., Ishida H., Kiso M.: Influenza viral hemagglutinin complicated shape is advantageous to its binding affinity for sialosaccharide receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 355, 6-9 (2007).
- 16) Shinya K., Ebina M., Yamada S., Ono M., Kasai N., Kawaoka Y.: Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440, 435-436 (2006).
- 17) Guo C-H., Takahashi N., Yagi Y., Kato K., Takahashi T., Yi S-Q., Chen Y., Ito Y., Otsuki K., Kida H., Kawaoka Y., Hidari K.I.P.J., Miyamoto D., Suzuki T., Suzuki Y.: The quail and chicken have sialyl-Gal sugar chains responsible for the binding of influenza A viruses to human type receptors. *Glycobiology*, 17(7), 713-724 (2007).
- 18) Saito T., Lim W., Suzuki T., Suzuki Y., Kida H., Nishimura S-I., Tashiro M.: Characterization of a human H9N2 influenza virus isolated in Hong Kong. *Vaccine*, 20(1-2), 125-133 (2001).
- 19) J.K. タウエンバーガー、A.H. リード、T.G. ファニング：1918年の殺人ウイルスを追う。日経サイエンス 3月号、pp.19-29 (2006).
- 20) Kobasa D., Takada A., Shinya K., Halfman P., Hatta M., Theriault S., Suzuki H., Nishimura H., Mitamura K., Sugaya N., Usui T., Murata T., Suzuki T., Suzuki Y., Feldman H., Kawaoka Y.: Enhanced pathogenicity of influenza A viruses possessing the haemagglutinin of the 1918 pandemic. *Nature*, 431, 703-707 (2004).

著 者

鈴木康夫 (Yasuo SUZUKI)

現職：中部大学生命健康科学部生命医科学科教授
(生化学/高分子医科学担当)

略歴：1968年静岡薬科大学（現静岡県立大学薬学部）卒業、1967年静岡薬科大学大学院博士課程中退、同年より静岡薬科大学助手、講師、助教授を経て、1989年静岡県立大学薬学部教授。1996年－1998年同大学大学院薬学研究科長、1998－2002年同薬学部長、2006年より現職。1978年ペンシルバニア大学医学部客員研究員。専門は、生化学、ウイルス学、糖鎖生物学。

社会貢献活動：厚生労働省・薬事・食品衛生審議会専門委員、日本学術会議生物系薬学研究連絡委員会委員、浙江省医学科学院客員教授（中国）、マヒドン大学大学院学位審査委員（タイ）、グリフィス大学客員教授（オーストラリア）、国際科学誌（Glycoconjugate Journal）の Editorial Board Member

学会活動：日本生化学会評議委員、日本ウイルス学会評議委員、日本脂質生化学会幹事、日本脂質栄養学会評議委員、2002年－2005年日本糖質学会副会長、Sialoglycoscience 2006 5th International Conference, Mishima Japan「第5回国際シアロ糖鎖科学会議」組織委員長。

賞罰：平成16年度日本薬学会賞受賞、平成16年度中日文化賞受賞