

Vaccines And Their Use In Control Or Eradication Of Avian Influenza

トリインフルエンザの抑止・根絶におけるワクチンとその使用

David E. Swayne

米国農務省 農業研究部 サウスイースト家禽研究所

要約

家禽のトリインフルエンザは、動物の健康と家禽製品の取引にマイナスに影響する国内・国際的な問題である。家禽業におけるトリインフルエンザの抑止対策としては、低病原性のトリインフルエンザの流行に耐えることから、高病原性のトリインフルエンザを根絶するための総合的な個体数削減の徹底した実施に至るまでの幅広いものがある。ワクチンは、それぞれの国の必要性に応じてトリインフルエンザ抑止および根絶対策の中で用いられてきた。ワクチンで誘導される防御効果は、表面糖タンパク質(主にヘマグルチニン、ただしノイラミニダーゼもある)に対して産生される抗体に依るものである。この防御効果は、ヘマグルチニンのタンパク質亜型(H1-15)とノイラミニダーゼのタンパク質亜型(N1-9)のそれぞれに対してのみに特異的である。トリインフルエンザワクチンは、同一の型のヘマグルチニンタンパク質を持つウイルスの攻撃による発症と死亡からニワトリと七面鳥を防御し、呼吸器・消化管でのウイルス複製を減少させる。トリインフルエンザワクチンは、攻撃ウイルスの複製の全体を一貫して防ぐもの(いわゆる完全排除免疫[sterilizing immunity])ではない。ワクチン接種は、厳格なバイオセキュリティの実施、正しい消毒法、農場へのヒトの出入りの制限、十分なサーベイランスと検疫手法、感染家禽の淘汰など、リスクを低くするための総合的な抑止対策の中のひとつの手段であると考えべきである。

序論

家禽および家禽製品の国家間での取引を続けていくためには、国際獣疫局 (OIE)のリストAに挙げられている家禽疾患である高病原性(HP)トリインフルエンザ(AI)が起きないように家禽を管理していくことがきわめて大事である(1)。それに加えて低病原性(LP)AI、特に H5 と H7 の亜型が関わる LPAI も、各々の国家間での取引に対してマイナスに影響する。LPAI は、OIE のリストAにもBにも含まれていないが、根絶すべき疾患として H5 と H7 の LPAI を OIE の国際動物衛生規約に加えることが現在考えられている。ほとんどの貿易国において、HPAI などの OIE リスト A 疾患の対処法としては淘汰によって根絶する方法が採用されている。しかしリスト A に掲載されている疾患も含め、多くの家禽病に対してはその予防、抑止、根絶策の一部として、個々の国の判断に基づいたワクチンの慎重な使用が取り入れられている。本稿では、現在使用が承認されているトリインフルエンザワクチンと、今後使用される可能性のある新規

のワクチンについて主に述べる。

背景

トリインフルエンザの原因は A 型のオルソミクソウイルスである(10)。この種類のウイルスは、マイナス一本鎖の RNA ゲノムを持っている。そのゲノムは 8 個の遺伝子セグメントに分かれており、10 種類のタンパク質をコードしている (10,15)。トリインフルエンザウイルスは多形性であり、らせん対称のカプシドを持ち、糖タンパク質のヘマグルチニンとノイラミニダーゼによる突起を表面に持つ。トリインフルエンザウイルスのそれぞれの株は、ヘマグルチニン抑制試験(HI)で判定される 15 種類の亜型(H-15)のヘマグルチニンのいずれかと、ノイラミニダーゼ抑制(NI)試験で判定される 9 種類の亜型(N-9)のノイラミニダーゼのいずれかを持っている。さらに、寒天ゲル免疫拡散(AGID)試験における核タンパク質と基質タンパク質の 2 つの内部タンパク質への反応によって、インフルエンザウイルスの型や種類が判定される。トリインフルエンザウイルスはすべて A 型のインフルエンザウイルスである。

トリインフルエンザウイルスは、(1) 低病原性ウイルス(LPAI)と(2) 高病原性ウイルス(HPAI)の二つの表現型に大きく分けられる(15)。LPAI ウイルスによって引き起こされる臨床症状は、不顕性感染から産卵率の低下、軽度の呼吸器疾患までの多岐にわたる。呼吸器疾患の程度は、その他の病原性のウイルスや細菌への同時感染によって増悪することがある。それに対して HPAI ウイルスは、重症で致死率の高い全身性疾患を引き起こし、多臓器を障害する。HPAI ウイルスはコマーシャル家禽には蔓延しておらず、通常は動物間流行を伴う。ある国の家畜家禽において HPAI が存在すると、OIE 加盟諸国はそれを合法的な貿易障壁として認識する。しかし LPAI であっても個別の国家間での貿易が妨げられることもある。

トリインフルエンザワクチンとワクチン接種

トリインフルエンザウイルスに対する免疫をニワトリや七面鳥に獲得させるのに有効であることが示されたワクチン技術がいろいろある。そうした技術としては、伝統的な油性不活化全粒子型トリインフルエンザワクチン、ベクターワクチン、サブユニットワクチン、DNA ワクチンなどがある。だが野外で使用されるワクチンとしては、ヘマグルチニン亜型の各種を持つ不活化全粒子型油性エマルジョントリインフルエンザワクチンもしくは、トリインフルエンザの H5 遺伝子を挿入した遺伝子組み替え鶏痘ワクチンに限定されてきた。ワクチン接種は、損失を最小限にし、疾患の発生を抑えるための手段として用いられるか、または、2000～2002年のイタリアにおける LPAI H7N1 の場合のように根絶することを総合目標においてその他の手段と組み合わせる形で用いられている。トリインフルエンザに対するワクチン接種は、ほとんどのコマーシャル家禽業において日常的な実践はされていない。しかし、LPAI への曝露のリスクが高い地域や一部の家禽業、例えばブタで H1N1 インフルエンザが流行しているのと同じ地理的区域で飼育されている繁殖用七面鳥などでは、このワクチンが用いられている。

ワクチンで誘導される防御力の源であるウイルス中和抗体は、ウイルスが持つ2種類の表面糖タンパク質(ヘマグルチニンとノイラミニダーゼ)によって産生が刺激される。トリインフルエンザウイルスの攻撃に対しては、ヘマグルチニンに対する免疫を誘導するワクチンがもっとも強い防御力を獲得させるが、その防御力は例えばH5型のトリインフルエンザウイルスといったふうに特定のヘマグルチニン亜型のみの特異的である(9)。同じように、ノイラミニダーゼ表面糖タンパク質に対するワクチンも、同一のノイラミニダーゼ型を持つトリインフルエンザウイルスの攻撃に対する防御力を獲得させる(5)。それに比べて、ウイルスの核タンパク質や基質タンパク質といった保存内部タンパク質を標的にするワクチンでは、発症や死亡に対する防御力は得られない(17)。

米国においては過去24年間にわたって、散発性LPAIに対して不活化全粒子型油性エマルジョントリインフルエンザワクチンが使用されてきたが、その状況は主に次のふたつであった:(1) 野生のガンカモ類から家禽、特にミネソタ州での囲い飼い七面鳥への伝播の高いリスクがある状況、(2) ブタのH1N1型トリインフルエンザウイルスが七面鳥に伝播する高いリスクがある状況。2001年には、ノースカロライナ、オハイオ、ミシガン、イリノイ、ミネソタ、ミズーリ州においてH1N1およびH1N2型のブタインフルエンザから家禽である繁殖用七面鳥を防御するために、280万本分のH1インフルエンザワクチンが使用され、カリフォルニア州では67万7000本分の不活化H6N2ワクチンが採卵鶏に使用された(11)。それに対して、HPAIの流行に対する不活化トリインフルエンザワクチンを使用するのは、ごく最近になってから応用されたものである。特に、メキシコとパキスタンにおけるそれぞれH5N2型とH7N3型のHPAIによる最新の流行で、ワクチンが使用された。メキシコでは1998年以降、H5型のトリインフルエンザの遺伝子を挿入した遺伝子組み替え鶏痘ウイルスワクチンが使用されており、最近ではエルサルバドルおよびグアテマラでも、ニワトリにおいてH5N2型のLPAIを予防するために同じワクチンが使用された。

実験研究によって、トリインフルエンザの抑止にワクチンを使用することの有用性が評価されてきた。ワクチンには、H5およびH7型のHPAIウイルスの攻撃による発症と死亡からニワトリと七面鳥を等しく防御する能力があることが多くの研究で示されている(2,7,8,18,19)。H5型ワクチンについては大規模な研究が行なわれており、ワクチン接種によってニワトリの感染率を低下させ、呼吸器および消化管からの攻撃ウイルス排出量を減少させる能力のあることが示されている(12)。このことは、トリインフルエンザウイルスの接触伝播量の減少と言い換えることができる(12)。多くのワクチンが単回の注射で有効であり、20週間以上にわたる防御効果が得られた(12)。防御効果は、高用量および低用量の攻撃ウイルスのどちらに対しても示された。また、H5型のトリインフルエンザワクチンは、38年間にわたって分離されたその他のH5株で、ヘマグルチニンの推定アミノ酸配列が89.4%以上相同であるものに対しても防御効果を示した(14)。

現在は、不活化全粒子型トリインフルエンザワクチンと、トリインフルエンザのH5型ヘマグルチニン遺伝子を挿入した組み替え鶏痘ベクターワクチンが世界中のいろいろな国で市販されて使用されている。これらのワクチンは、非経口的投与のために労力が必要になるという欠点が若干ある。しかし、トリインフ

ルエンザのヘマグルチニン遺伝子を挿入した実験的な遺伝子組み替えニューカッスル病ウイルスワクチンが、安価で大量投与が可能なエアロゾル型ワクチンとしてある程度有望であることが示されている(16)。

トリインフルエンザワクチンの限界と欠点

SPF ニワトリにおけるトリインフルエンザワクチンの実験研究では、優秀な予防効果が示されている。しかしワクチンの有効性は、ワクチン接種技術の不正確さ、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルスや出血性腸炎ウイルスなどの免疫抑制ウイルスへの感染、ワクチンの貯蔵・扱いの不適切さといった野外の複数の変数のために、実験室で示されたものよりも低くなるのが常である。

ワクチンの野外での使用においてきわめて重要な問題として、ワクチン接種済の個体と野外ウイルスに感染している個体との鑑別がある。流行のサーベイランスと貿易の持続のためには鑑別が不可欠であ核タンパク質や基質タンパク質に対する A 型特異抗体を検出する AGID や市販の ELISA 検査は飼育群の血清学的モニターとして日常的に使用できる。しかし、不活化トリインフルエンザワクチンを接種された個体を野外型ウイルスから鑑別することは、これら AGID や ELISA では不可能である。もっとも頻繁に行なわれるのは、野外型ウイルスの攻撃があったかどうかを判別するために、ワクチン未接種である前哨役の個体をワクチン接種済の飼育群の中に混ぜておくことである。ところが、トリインフルエンザ遺伝子を組み込んだ遺伝子組み替え鶏痘ワクチンなどの一部のワクチンにおいては、野外株に攻撃された個体とワクチン接種済の個体とを直接的に鑑別することが今ある血清学的モニタリングで可能である。これらのワクチンを接種された個体は AGID や ELISA では抗体が検出されないが、ヘマグルチニン抑制試験で特異的なヘマグルチニン遺伝子に対する抗体を検出することが可能である(12)。その他の状況としてワクチンウイルスと野外攻撃ウイルスのノイラミニダーゼ亜型が異なっている場合には、ノイラミニダーゼの各亜型に対する抗体を検出することで鑑別を行なうなど代替りの検査法が利用できる(3)。後者の手法は、2000～2002年のイタリアにおける H7N1 型 LPAI の流行時に用いられた。

新しいワクチン

不活化全粒子型油性エマルジョントリインフルエンザウイルスワクチンと遺伝子組み替え鶏痘ワクチンは、実験的にも野外においても有効であることが示されているが、その他にも将来使用可能になりそうなワクチン技術もある。バキュロウイルスベクター・昆虫培養細胞系で得られたヘマグルチニンタンパク質のみを含む油性エマルジョンワクチンがトリインフルエンザからニワトリを防御することが実験により示されている(4,13)。遺伝子を挿入したイースト菌や細菌の培養を利用した同様のタンパク質産生系も、ヘマグルチニン産生物の最終精製および細菌やイースト菌ベクターに由来する有害タンパク質混入の予防の容易さ如何によっては、同じような可能性を持つ。

ヘマグルチニン遺伝子を用いた DNA ワクチンを使った実験も行われているが、その防御効果は抗原

に基づいたワクチンに比べて一貫性に欠ける。トリインフルエンザ DNA ワクチンの利用における現状での限界としては、1) 防御能を誘導するには免疫化のための核酸が高用量必要、2) 正しく発現したベクターおよびアジュバントの選別、防御効果を向上させる用量の最適化、用いる核酸の至適用量の減量化が必要、3) 十分な防御効果を得るには複数回の免疫化が必要、4) 防御効果を最大にするには高価な金粒子と遺伝子銃の技術が必要、といったことがある。しかし DNA ワクチンは改良されれば現行の生産体制でもって今後使える可能性がある。将来でもっとも有望視されている使い方は、孵化場において1日齢のヒナまたは卵内に注射してワクチン接種を行なって、野外でのワクチン接種費用を削減しようというものである。

現行の費用のかかる非経口的ワクチン接種に代わる方法は、エアロゾルスプレーや飲水混入による集団投与を利用してワクチン接種することである。例えば、lentogenic 型ニューカッスル病ウイルスの B1 ワクチン株(パラミクソウイルス 1 型で、トリインフルエンザヘマグルチニン遺伝子のベクターとして使用)は、velogenic 型ニューカッスル病と、遺伝子組み替えワクチンの中に組み込まれたトリインフルエンザヘマグルチニンに一致するトリインフルエンザウイルス攻撃株の両方に対して防御効果があることが示されている(6,16)。