

# Novel Perspectives for the Control of Avian Influenza

## トリインフルエンザ抑止に関する新しい展望

Ilaria Capua and Stefano Marangon

OIE and National Reference Laboratory for Newcastle Disease and Avian Influenza, Istituto Zoprofilattico Sperimentale delle Venezie, Via Romea 14/A 35020, Legnaro (PD) Italy

### 序論

近年の口蹄疫、豚コレラ、トリインフルエンザ(AI)など OIE (国際獣疫事務局) リスト A に記載されている伝染力の強い動物疾患が蔓延したことから、殺処分で一掃する政策が実施されることになり、数百万の動物が淘汰された。感染した、もしくは感染が疑われたり、汚染の恐れがある動物を淘汰することを基本にした、農場での衛生規制の実施のみに基づいた抑止戦略では、特に動物の個体密度が高いために淘汰数が大量になる地域での感染拡大を抑止するには不十分である場合がある。

EU は、AI に対しては殺処分による一掃する政策の強化を 1992 年に採択したが(6)、草案ができたのは 1980 年代であった。家禽産業は過去 20 年の間に大きな変化が起こり、その主な結果として、生産周期が短縮し、単位面積当たりの動物個体密度が大きくなった。このように体制が変化したために、単位時間あたりに飼育される感受性を持つ動物数が増大して、基本的なバイオセキュリティの順守が不可能になったことから、感染症の抑止が困難になった。

大量の動物を淘汰することは、特にヒトの健康への影響が些少である場合には、倫理的な問題にもなる。そうした理由で、大量淘汰は一般大衆にとっての深刻な懸念事項になってきており、最近では、地域社会の予算、加盟諸国、利害関係者、そして最終的には消費者にとっての非常に大きな負担と経済的損失になってきている。

EU では、現在認可されているワクチンをそうした緊急事態において使用することが、ワクチン接種済感染個体とワクチン接種済未感染個体の識別ができないという理由で制限されている。見かけは未感染である動物や製品の通商や移動を介して疾患がより遠くまで拡散したり、他国に輸出される可能性を主に懸念したためである。

本稿では以下に、トリインフルエンザ感染の抑止で採ることが可能な戦略を扱う。提唱された AI の新しい定義に留意しながら、現時点で利用可能である製品を用いた緊急ワクチンプログラムの強化の可能性と、現在は認可されていないその他の製品を用いる機会について述べることにする。

## トリインフルエンザの定義

トリインフルエンザウイルスはすべて、オルソミクソウイルス科の A 型インフルエンザウイルスに属している分節型マイナス鎖 RNA ウイルスである。A 型インフルエンザウイルスは、ヘマグルチニン(H)抗原に基づいて 15 の亜型に分類することができる。H 抗原に加えて、インフルエンザウイルスは 9 種類のノイラミニダーゼ(N)抗原のうちどれか 1 つを保有する。ほぼすべての H と N の組み合わせが鳥類から分離されており、このウイルスにはきわめて大きな抗原変異性があることが示されており、これがこのウイルスの特徴となっている。ウイルスの H と N の組み合わせの変化は、宿主細胞内での遺伝子組み直しによって起こることがある。実際、ゲノムが分節化していることの結果のひとつがこれであり、異なるウイルスが同じ細胞に感染した場合には、それぞれのウイルスに由来する親遺伝子の組み直しによって子ウイルスが発生することがある。A 型インフルエンザウイルスのゲノムは 8 つに分節化しており、2 つの親ウイルスからだと、理論的には子ウイルスは 256 の異なった組み合わせを持ちうることになる。

現行の EU の法律(6)におけるトリインフルエンザの定義は、「6 週齢の鶏における静脈内接種病原指数が 1.2 より大きい A 型インフルエンザウイルスのいずれかかによる家禽の感染、もしくは、ヘマグルチニンの開裂部位に複数の塩基性アミノ酸が存在することがヌクレオチド配列分析で証明されている H5 または H7 型の A 型インフルエンザウイルスによる感染」となっている。しかし、H5 および H7 型で低病原性(LPAI)の先祖ウイルスから高病原性トリインフルエンザ(HPAI)ウイルスが生じることが証明されている。それゆえに、当然の理屈として、HPAI ウイルスだけでなく、LPAI 先祖ウイルスも抑止する必要がある(1)。そこで本稿では、トリインフルエンザという用語は、その病原性にかかわらず、H5 と H7 型を持つすべてのトリインフルエンザウイルスに対して用いることにする。

## ワクチン使用の理論的根拠

個体密度が高く、厳密なバイオセキュリティ手法の実施が現在の飼育システムに適合しなくなっている地域においてトリインフルエンザの流行が起きている最中には、感染の拡散を抑止する手段の一つとしてワクチン接種を検討すべきである。ワクチン接種政策の実施が感染の動態に及ぼすことで予測される結果としては、主に、感染への感受性の低減(すなわち、感染を成立させるためには、より高用量のウイルスが必要になる)と、環境へ排出されるウイルス量の低減である。感染の成立のためにより高用量のウイルスが必要になることと、環境へのウイルス排出の減少することが連携すれば、感染の根絶に対する有益な支援になるはずである。

緊急ワクチン接種プログラムの有効性は、初発症例の診断から大規模ワクチン接種の実施までの経過時間との間に明白な負の相関性を持つ。そのため、ある国が緊急ワクチン接種を可能な選択肢のひとつとして考慮するならば、当然、その国にはワクチンバンクが備わっていなければならない。

## 現在利用可能なワクチン

### 従来型のワクチン

**不活化同種ワクチン** このワクチンは、当初は「自家ワクチン」すなわち、野外で問題になっているものと同じトリインフルエンザ株を含んだワクチンとして製造された。このワクチンは、アジュバントとして油性エマルジョンを含んでいる。

発症の予防と、環境へのウイルス排出量の低減におけるこの種のワクチンの有効性は、野外での経験と実験研究によって証明されている。このワクチンを用いる際の欠点として、ワクチン未接種のモニター個体を飼育群の中に入れておかなければ、ワクチン接種済の個体と野外で曝露した個体とを鑑別することができない。しかし、ワクチン接種作戦の最中にモニター個体の管理(同定、放血、ぬぐいサンプル採取)は時間がかかるものであり、それら個体を同定するにはどうしても困難さが付きまとい、さらには、公衆衛生当局が課す規制をすり抜けるために血清陰性の個体とすり替えられかねないために、ややこしさが増すと言える。

**不活化異種ワクチン** このワクチンの製造方法は上記のものと同様であるが、ワクチンに用いるウイルス株が H 型は野外株と同じだが、ノイラミニダーゼは異なっている点が違っている。野外曝露の場合には、同種の H 型によって誘導される免疫反応によって確実に発症が防御され、ウイルス排出が低減される。このワクチンシステムの利点は、事前にワクチンバンクを準備しておくことができることと、"DIVA"(ワクチン接種済の個体と感染個体との鑑別)方式の中で使用可能であることである。異種ワクチン接種が「陰性マーカーワクチン」と言われる所以は、ワクチン接種済未感染個体は野外株によって誘導される抗ノイラミニダーゼ抗体を持っていないので、自然感染のマーカーとして利用できるからである。このシステムは、野外感染の原因となっているものと同じ血清型を根絶するために設計されており、それがこのシステムの欠点になっている。

同種ワクチンも異種ワクチンも、発症の防御とウイルス排出量の低減の程度は、ワクチンに含まれる抗原量によって正の影響を受け、ワクチンに含まれるウイルス株のヘマグルチニン遺伝子と攻撃ウイルスのヘマグルチニン遺伝子の相同性の程度にはそれほど相関しない。すでに述べたように、マスターシードが野外に存在しているウイルスを含んでおらず、大流行に先立って入手可能な分離株(できるなら同系統のもの)を含んでいるワクチンバンクの設立が可能であるのは、この事実があるためである。

### 遺伝子組換えワクチン

メキシコでは、H5 抗原を発現する遺伝子組換え鶏痘ウイルスが認可され、現在使用されている(13)。H7 抗原を発現する遺伝子組換え鶏痘ウイルスに関する実験データも得られている(2)。伝染性喉頭気

管炎ウイルス(ILTV)を用いたコンストラクトなど、その他のベクターを用いた H5 抗原の移入も成功している(9)。

しかし、野外で AI 抑止に遺伝子組換えウイルスを用いるのは、H5N2 型 LPAI ウイルスに対するワクチン接種キャンペーンの中で用いられた経験が、唯一メキシコにあるだけである(12)。

EU ではこの種のワクチン製品はまだひとつも認可されていない。

## 通商関連

近年に至るまで、先進国においては H5 および H7 型のトリインフルエンザウイルスに対してワクチン接種することは、生きた家禽と家禽製品の輸出禁止を意味することから、考慮および実施はされていなかった。しかし、H5 および H7 型の感染があった場合には、その株の病原性にかかわらず、やはり輸出禁止が施行されてきたことに言及しておく必要がある。

H5N1 によって重度の発症があれば確定診断が迅速になされ、それゆえに一掃政策の実施に素早く取りかかれるが、低病原性ウイルスで起こされる疾患ははっきりしたものではないために、診断が難しく、適切な監視調査プログラムが実施されていないと検出できない。実際、最近の流行のいくつかでは、低病原性ウイルス感染が検出できたのがすでに感染が拡大してからであり、抑止できる範囲を越えていたものもあった。

ワクチン接種をしない場合には、該当地域に対して通商禁止が実行され、影響下にある個体群に感染がなくなっていることが証明されるまで続けられる。同様に、ワクチン接種の政策を強化しても、"DIVA"方式の適用ができない場合(ワクチンに使用した亜型のために、または、その場所での監視システムでは感染が拡散していないことを保証できないために)には、やはり通商禁止がとられることになる。その反対に、ワクチン接種済の個体群の中で感染が拡散していないことが証明することができれば、通商規制は取り下げられることになる(5)。

OIE リスト A 疾患に適用できる抑止戦略の可能性がここにある。事実、ワクチン接種済感染個体とワクチン接種済未感染個体との鑑別が可能な抑止戦略を実行することで国際通商の保護ができるのであれば、感染が拡大するままにし、その後大量の家禽を淘汰せざるを得ないようにしておく必然性はないはずである。

## 抑止の選択肢

動物個体群における感染症を抑止するための不変なルールを作ることは、予測不能な変数の数が多いためにきわめて難しいが、いくつかの基本的なシナリオなら想定することができ、上述の考察に基づいて、ある程度の指針を導くことはできる。以下にそれについて述べる。

だがその前に、トリインフルエンザがリスクと認識された場合に踏むべき大切なステップがいくつかある。

第1に、初発例の同定を迅速に行わなければならない。一般的に言って、ウイルスが高病原性である場合にはこれが問題になることはないが、ウイルスが低病原性である場合にはきわめて難しい問題になる可能性がある。そのために、感染のリスクがある国や地域は、AI 感染が始まったら直ちに、その検出に特化した監視調査システムを発動させなければならない。

第2に、その地域のコマーシャル家禽群に拡散しているのかどうかを、手遅れにならないうちに評価する必要がある。この評価は、方針決定ができるようになるためには必要な、重要なものである。

最後に、ワクチン接種の戦略が提唱されたならば、ワクチンバンクをすぐに利用可能にする必要があり、不測事態対応計画を強化しなければならない。加えて、地域戦略を実行して、適切な抑止と、ワクチン接種済の個体群の中にウイルスが拡散しているかどうかの適切な評価を実施しなければならない。

表1 トリインフルエンザ感染に対する緊急ワクチン接種の適用の指針

H5/H7 型ウイルスの病原性	初発鶏群	流通体制への拡散の証拠	地域の個体密度	政策
H5N1/LPAI	自家用	なし	高/低	殺処分による一掃
H5N1/LPAI	自家用	あり	低	殺処分による一掃
			高	ワクチン接種
H5N1/LPAI	産業用	なし	高/低	殺処分による一掃
H5N1/LPAI	産業用	あり	低	殺処分による一掃
			高	ワクチン接種

#### 野外での適用

**不活化同種ワクチン** 最近では、パキスタンとメキシコでこのタイプのワクチンが用いられて、トリインフルエンザ感染の抑止が試みられた(12)。しかし、一部の状況では感染の根絶に成功していない。それに対してユタ州の1事例では(7)、このタイプのワクチンの接種プログラムが成功した。このように結果が食い違った理由はおそらく、ワクチン接種作戦を支援するために実施する必要がある直接的な抑止手段の効果であると思われる。

**不活化異種ワクチン** このタイプのワクチン接種は、ミネソタ州では多年にわたって使用され効果を上げているが(8)、これらの事例では、H5 または H7 型のウイルスによる感染の抑止のためにこのワクチンの接種が実施されたことはない。また、感染のマーカーとして異種ノイラミニダーゼも用いられていない。

それに対してイタリアでは2000-2002年に、H7N1 LPAIウイルスの根絶を補助する抑止手法としてこのタイプのワクチン戦略が用いられた。LPAIウイルスの再出現を抑止し、新たな抑止戦略を開発する目的で、厳密なバイオセキュリティ、血清学的モニタープログラム、"DIVA(ワクチン接種済の個体と感染個体との鑑別)"方式などの複数の手法の協調が強化された(4)。

"DIVA"方式は、野外株とヘマグルチニン(H)亜型は同じだが、ノイラミニダーゼ(N)は異なるものを含む不活化油性エマルジョン異種ワクチンの使用に基づいており、この場合は H7N3 株であった。異なる

N群を用いることでワクチン接種済の個体と感染個体とを鑑別することは、特異的な抗N1抗体の検出ができる「特別な」血清学的検査が開発されたことで可能になった(3)。

LPAIウイルスの検出を目的とした集中的な血清学的監視調査プログラム、ワクチン済の飼育群の中に入れたモニター個体の定期的な検査、抗N1抗体検出検査の適用を通じて、野外条件下での抑止が確実に行えるようになった。血清学的モニタリングも、ワクチン接種地域の内外にいる未接種飼育群にまで拡張された。また、サンプルとした飼育群を定期的に検査することで、このワクチン接種法の有効性が評価された。

ワクチン接種の初年以降に収集された疫学データにより、H7N1型ウイルスはもはや循環していないことが示され、EU委員会は、ワクチン接種済の家禽に由来する生肉の市場規制を取り下げるのに十分だと判断した(5)。

**遺伝子組換えワクチン** このタイプのワクチンは、メキシコでのH5N2型ウイルスに対するワクチン接種作戦の時の野外の経験があるだけである。メキシコではトリインフルエンザがまだ根絶されておらず、それはおそらく、地域戦略に基づいて、モニタリング、ワクチン接種、売買の制限といったことを含む根絶プログラムが確立されていないためであろう。

遺伝子組換えベクター生ワクチンも、すべてのAIウイルスに共通の核タンパク質抗原に対する抗体の産生を誘導しないので、感染個体とワクチン接種済個体との鑑別が可能である。すなわち、A群(核タンパク質)抗体を検出するように作られたAGPまたはELISA試験において抗体を示すのは、野外感染した個体のみである。

このタイプのワクチンには認可されにくいという面があるために、その使用は法的に利用可能になっている国に限定される。また、これらのワクチンは複製せず、野外でベクター(鶏痘や伝染性喉頭気管炎のウイルスなど)に曝露した個体において防御能のある免疫を誘導することに留意しておかなければならない(9, 10)。家禽集団の中でこれらのウイルスに対する血清学的陽性反応は(野外曝露やワクチン接種によって)広く行き渡っており、場合によっては予測不可能であることもあるので、緊急事態におけるこのタイプのベクター型ワクチンが使用できるは、ベクターウイルスに対して血清陰性の個体のみ限定される。

## 考察

これまでに挙げたデータから判るように、伝播力の強いウイルスが家禽個体密度の高い地域に感染したことを示す証拠がある場合や、感染の大規模かつ急速な拡大が起こりうるのが疫学的に示されている場合には、緊急ワクチン接種が考慮されるべきであると言える。また、感染のリスク下にある鳥が経済的に重要なもの(血統種など)だったり、稀少なもの(危惧種)である場合にも、緊急ワクチン接種が可能ならば、考慮するべきである。

現在利用できる製品と診断手段の利点と欠点とを考え合わせ、その国で遺伝子組換えワクチンが認可されていない場合には、緊急時には同種ワクチンではなく異種ワクチンを使用するほうが合理的であろう。その主な理由は、適切な検査法を開発／適用することで、ワクチン接種済個体と自然暴露個体 (naturally exposed birds)との識別が可能であるからである。現時点で利用できるのは抗ノイラミニダーゼ抗体に基づいた検査法のみであり、その有効性は検証済である。しかし我々の考えでは、この検査法はあくまでも今後の"DIVA"方式開発における足がかりに相当するものである。上述のすべての理由により、ワクチン接種はすでにトリインフルエンザ抑止のための選択肢の一つになっているので、ワクチン接種済群において野外感染の検出を可能にする新たなワクチン候補とさらなる検査法を開発することが、製薬企業や研究機関にとって最優先されるべき課題である。

認可された遺伝子組換えワクチンが利用できる国以外の国においてそうしたワクチンの使用を考えに入れることができる場合には、ベクターに対する個体群の免疫状態によってはベクターウイルスの複製が阻害され、ひいては免疫の確立が阻害される可能性のあることを心に留めておく必要がある。

結論としては、家禽密度が高い地域における大流行も含めた昨今の事象、公衆衛生上の懸念と動物福祉との関わりあいの問題、そして、ウイルス学と診断関連の検査の開発への新たな技術の導入が突破口となって、数年前には考えられなかった OIE リスト A 疾患の抑止戦略の姿が見えてきた。感染のリスク下にある国、地域、企業は否応なしに監視調査プログラムの強化と、緊急の場合の、ワクチン接種も含めた不測事態対応計画の設定をしなければならない。特に後者が選択肢の一つとして考慮される場合には、その不測事態対応計画は、認可されたワクチンバンクが設立されることによって、動物の健康、動物福祉、国際通商を保護できる"DIVA"方式が可能になることを見据えたものでなければならない。