

Highly Pathogenic Avian Influenza in Chile

チリにおける高病原性トリインフルエンザ

Dennis A. Senne[A], Janice C. Pedersen[A], David L. Suarez[B], Christian Mathieu[C], Patricia Avalos[C], and Brundaban Panigrahy[A]

[A] USDA, APHIS, VS, National Veterinary Services Laboratories, P.O. Box 844, Ames, Iowa 50010

[B] USDA, ARS, Southeast Poultry Research Laboratory, 934 College Station Road, Athens, GA 30605

[C] Servicio Agrícola Ganadero (SAG), Ruta 68 Km. 22, Pudahuel, Santiago, Chile

A 型インフルエンザウイルスは、ガンカモ類やシギチドリ類を保有宿主として世界中に分布していると考えられている。時には、保有宿主動物から本来の宿主ではないコマーシャル用鶏や七面鳥に A 型インフルエンザウイルスが流出して、トリインフルエンザの流行を引き起こす。興味深いことに、南米には宿主動物が存在しているにもかかわらず、野生の鳥類やコマーシャル用家禽から A 型インフルエンザウイルスが分離されたという報告がこれまでなかった。

2002 年、南米での初めてのトリインフルエンザの症例が、チリのコマーシャル用鶏と七面鳥において報告された。2002 年 5 月にウイルスが分離され、低病原性の H7N3 型であることがわかった。このウイルスは数週間のうちに変異して、特有な分子的特徴を有する高病原性ウイルスになった。本稿では、この流行の概要と、この流行から分離されたウイルスの特徴について現時点で解っていることについて述べる。

経緯 2002 年 4 月から 5 月の初頭にかけて、ブロイラー種鶏の飼育群に、産卵率の若干の低下と卵管腹膜炎が見られるようになった。その農場では、複数の鶏舎にさまざまな週齢の種鶏をおよそ 54 万羽保有していた。この施設内には孵化場もあった。臨床症状の理由としては、伝染性気管支炎(IB)が疑われた。2002 年 5 月 9 日に、飼育群からサンプルが採取され、民間検査室に回されて、ウイルス分離試験が行われた。IB ウイルスは分離されず、代わりに、正体不明の赤血球凝集性ウイルスが回収された。この分離株が公的検査機関である農業畜産局(Servicio Agrícola Ganadero: SAG) (チリ、サンティアゴ)の連邦検査施設に回され、予備的診断としてトリインフルエンザが診断された。トリインフルエンザウイルス(AIV)の亜型反応は SAG ではできなかったため、この分離株は米国農務省獣医サービス試験所(NVSL) (アイオワ州エームズ)(国際獣疫事務局のトリインフルエンザ標準試験所)に回され、ウイルス亜型決定と特徴解明が行われ、低病原性の H7N3 型 AIV であると判定された。

2002 年 5 月 23 日に、ブロイラー種鶏業者から SAG 当局に、視標農場の一部のブロイラー種鶏舎で高い死亡率を伴う産卵率の急落が観察されたことが報告された。中毒が疑われた。その翌日、その農

場に SAG 担当者が訪れ、臨床症状と病変に基づき、高病原性のトリインフルエンザ(HPAI)という予備的診断を行った。続いて複数の鶏舎の鶏から採取した血清の寒天ゲル免疫拡散(AGID)試験によって、A 型インフルエンザウイルスに対する抗体が陽性であることが分かった。しかし、ウイルス分離の目的で採取したサンプルは AIV 陰性であった。

その死亡率の高さと、その農場では低病原性(LP)の H7N3 型の AIV の存在が過去に確認されていたことから、2002 年 6 月の第 1 週にこの施設において淘汰を行う決定がくだされた。淘汰の時期までに、ブロイラー種鶏 54 万羽のうちおよそ 11 万羽がこの疾患で死亡した。前回は抗 AIV 抗体が陰性であった若齢鶏からウイルス分離用のサンプルが追加して採取された。このサンプルから、未同定の赤血球凝集性ウイルスが 5 種類分離された。この 5 種類の分離株は NVSL(アイオワ州エームズ)と獣医学研究所(VLA)(英国、ウェイブリッジ)に送られ、両研究所ともに、5 種類すべてを HPAI の H7N3 型ウイルスであると判定した。

2 回目の流行は、抗体陽性であったブロイラー種鶏農場から 2 マイル半(約 4 キロ)離れた場所にある七面鳥の種鳥農場で起きた。この農場は暗くした鳥舎に総数およそ 2 万 6000 羽の七面鳥と、それとは別に 4 棟の繁殖棟で 2 万 4000 羽の七面鳥を飼育していた。この施設には孵化場もあった。発病の徴候が初めて報告されたのは 2002 年 6 月 1 日であった。H7N3 型の AIV が確認され、淘汰が行われた。七面鳥種鳥から回収されたウイルスは、ブロイラーで分離された HPAI 分離株と極めて近縁のものであった。それ以外の施設には流行は起きなかった。

トリインフルエンザウイルスと病原性に関する分子的特徴 トリインフルエンザウイルスは、オルソミクソウイルス科に属し、セグメント化したマイナス一本鎖の RNA を有するウイルスである。AIV は核タンパク質と基質タンパク質の抗原性に基づき A 型インフルエンザウイルスに分類され、さらに、表面タンパク質であるヘマグルチニン(H)とノイラミニダーゼ(N)の抗原性に基づいて亜型に分類される。現在までに 15 種類の H と 9 種類の N が知られている。各々の AIV は表面に H 抗原のどれか 1 種と N 抗原のどれか 1 種を持ち、おそらくどのような組み合わせも可能である。その組み合わせのほとんどが、保有動物であるガンカモ類やシギチドリ類から回収されている。

鶏と七面鳥に対する AIV の病原性はばらつきが大きく、軽度の局所病変のみで臨床徴候は無いが、あってもわずかなものしかない程度のいわゆる LPAI から、高い死亡率を伴って全身疾患を引き起こすいわゆる HPAI まで幅広い。今日までのところ、すべての HPAI の原因は H5 型もしくは H7 型であるが、H5 型と H7 型ウイルスの圧倒的大多数は LPAI である。1959 年までの HPAI の記録が 18 回報告されており、うち 7 回は H5 型によるもので 11 回は H7 型によるものであった。既存のデータによれば、HPAI ウイルスは LPAI ウイルスを親として変異によって生まれてくると考えられている。

近年、AIV の病原性に関する分子的基礎が精力的に研究されており、AIV の病原性の系統発生の道筋がよく解ってきている。しかし、病原性においては H が中心的な役割を持っている。H タンパク質は、不活性な親タンパク質(HA0)として産生され、宿主細胞のプロテアーゼによって開裂しなければ機能分

子になることができない。それゆえに、開裂部位のアミノ酸構成と、適切な宿主細胞のプロテアーゼの存在によって、ウイルスの病原性と組織親和性が決定される。開裂部位に塩基性アミノ酸(アルギニンとリジン)の数が少ない株は、鳥類の主に消化管と気導に存在するトリプシン様プロテアーゼによって開裂する。したがって、そのウイルスの複製はそうした局所に限定される。複製が限定されると、宿主は免疫反応を開始させて、感染による細胞への損傷をある程度に抑えることができ、後遺症を全く残さず、またはあってもわずかなものだけで回復することが可能である。それに対して、開裂部位に塩基性アミノ酸を多数持つウイルスすなわち HPAI ウイルスは、ほとんどの真核細胞に広く存在するズブチリシン様プロテアーゼ(フリンや PC6 など)によって開裂するので、HPAI ウイルス感染は全身性になり、細胞が重度に傷害され、発病および死に至る。

チリの H7N3 型ウイルスの特徴 最初の分離株は 2002 年 5 月にプロイラー種鶏から得られたもので、H7N3 型の LPAI であった。この分離株の開裂部位のアミノ酸配列は PEKPKET/GLF であり、静脈内病原指数(IVPI)は 0.0 であった。しかしその後の 2002 年 6 月に得られた H7N3 型分離株は HPAI であった。この HPAI 分離株は開裂部位の 2 つのモチーフに、10 個のアミノ酸が挿入されており(太字部分)、PEKPKTCSP^{LS}RCRKTR/GLF と PEKPKTCSP^{LS}RCRETR/GLF になっていた。また、IVPI は 2.8-3.0 の範囲であった。系統分析によれば、チリのこの LPAI および HPAI ウイルスは非常に近縁であった。HPAI の H7N3 型ウイルスのアミノ酸配列は、複数の塩基性アミノ酸があるモチーフを持つ既知の HPAI ウイルスのものとは一致せず、独特なものであった。この所見は、この先 HPAI ウイルスの同定を行うのに依拠する分子的定義にとって重大な意味を持つ。

チリの LPAI および HPAI ウイルスに関する最近の研究によって、ヘマグルチニンの開裂部位におけるアミノ酸 10 個の挿入は、核タンパク質遺伝子の組み替えによるものである可能性が高いことが示された。ヌクレオチド 30 個の挿入部分は、核タンパク質遺伝子に存在するヌクレオチド 30 個のセグメントとの間で 100%の類似性があった。どのようなメカニズムでこうした組み替えが起きたのかは不明である。A 型インフルエンザウイルスにおいては組み替え現象は稀にしか起こらない。

流行の意義 チリにおける HPAI の H7N3 型の流行は、低病原性 H7 型ウイルスが家禽で循環したのちに高病原性ウイルスに変異したことが報告された事象としては 2 番目に当たる。1 番目の事象は、1999 から 2000 年にかけてイタリアで起きたもので、低病原性の H7N1 型 AIV が高病原性に変異して、400 以上の施設における 1200 万羽を超える鶏と七面鳥が感染した。チリの分離株の系統分析では、この HPAI ウイルスは LPAI の親ウイルスもしくは非常に近縁な H7N3 型ウイルスから進化した可能性が極めて強いことが示された。

チリで H7N3 型の AI が診断されるまでは、南米のいかなる国の商業用家禽においても AIV の報告は一度もなかったことに留意する必要がある。しかし、チリは 2000 年以降、商業用飼育群に対して抗 AIV 抗体の有無に関するモニタリングを行っている。2000 年以降に検査された血清の数は、2200 飼育群から得られた 6 万 9000 件以上になる。2002 年の H7N3 型 AI の流行以前に、陽性であると

判定された飼育群はなかった。

まとめ 2002年7月にチリにおいて、南米で初めてのHPAIの報告になるHPAIのH7N3型が診断された。その流行は、大規模なブロイラー種鶏農場とその近傍にある七面鳥種鳥農場の2か所の施設に限定されたものだった54万羽のブロイラーのうちおよそ11万羽が死亡し、それからこの施設の淘汰措置が採られた。2002年5月にブロイラー種鶏から最初の分離株が回収され、LPAIのH7N3型であると判定された。この分離株のヘマグルチニン開裂部位のアミノ酸配列はPEKPKTR/GLFであり、静脈内病原指数(IVPI)は0.0であった。しかし続いて2002年6月に回収されたH7N3型分離株はHPAIであると判定された。このHPAI分離株は開裂部位の2つのモチーフにアミノ酸が10個挿入されて(太字部分)PEKPKT**CSPLSRCRK**TR/GLFとPEKPKT**CSPLSRCRE**TR/GLFになっており、IVPIは2.8-3.0であった。系統分析によれば、これらチリのLPAI株とHPAI株は非常に近縁であった。HPAIのH7N3型ウイルスのアミノ酸配列は、既知のHPAIウイルスのような複数個の塩基性アミノ酸を持つモチーフという特徴とは一致しておらず、独自のものであった。核遺伝子に組み替え現象が起き、開裂部位にヌクレオチドが30個挿入されたと考えられる。この現象は、HPAIウイルスの分子的定義にとって重大な意義がある。