

—ワンヘルス時代の感染症対策 (I)—

鳥インフルエンザ

宮澤光太郎[†] (国研農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門)

1 はじめに

ここ数年に渡りわれわれの行動を制限し、世界中で社会活動や経済活動に大きな影響を与えた“新型コロナウイルス感染症”は今最も有名な“新興感染症”であるが、鳥インフルエンザもわが国では新興感染症に分類されている。新興感染症は、世界保健機関 (WHO) により、「かつて知られていなかった、新しく認識された感染症で、局地的あるいは国際的に公衆衛生上問題となる感染症」と定義されている。Jones ら [1] による 2008 年の報告では、1940 年から 2004 年までに記録された 335 種に及ぶ新興感染症の約半数は動物に由来する感染症であり、実にその 7 割以上が野生動物に起因することが明らかにされた。特に 1980 年代以降に多くの新興感染症が報告されているのは、生息地である森林の大規模開発による人や家畜と野生動物の接触や気候変動による生物の生息地の変化が要因と推測される。1 例をあげると、本企画のテーマである「ワンヘルス」の概念を提唱する発端となったニパウイルス感染症は、豚肉需要の高まりに応え、ニパウイルスの自然宿主であるオオコウモリの住処である熱帯雨林を切り開いて作った多頭集約型養豚場の豚がウイルスに感染し、最終的に豚から人への感染を招いた。

ワンヘルス・アプローチとは、「人、動物、環境の衛生に関する分野横断的な課題に対して、関係者が連携してその解決に向けて取り組む」ということであり、野生動物や家畜、人及びそれらの生息環境等が複雑に絡み合う人獣共通感染症を克服するには必要不可欠な手段と考えられる。野生動物 (水禽)・家畜 (豚)・人との循環から出現し、20 世紀に 3 度のパンデミックを起こして人を襲った A 型インフルエンザウイルスは、国境を越えて蔓延する越境性感染症であり、後述するような広い宿主範囲を示すため、ワンヘルス・アプローチに基づ

く対策が強く求められる病原体の一つである。

2 インフルエンザウイルス

現在、インフルエンザウイルスは A~D 型の 4 種類に分類される (図 1A)。D 型インフルエンザウイルスは、2010 年代に牛や豚から分離された比較的新しいウイルスであり、人獣共通感染症の可能性も含めて今後の研究の進展が待たれる [2]。図 1A に示すように A 型インフルエンザウイルスの宿主域は特に広く、人を含む多くの哺乳類と鳥類に感染する。一方、鳥類が感染するのは A 型インフルエンザウイルスのみであり、“鳥インフルエンザ”は A 型インフルエンザウイルスによる鳥類の感染症を指す。A 型インフルエンザウイルスは 8 分節の 1 本鎖マイナス鎖 RNA をウイルスゲノムとして持ち、ウイルス表面には細胞への侵入と細胞からの出芽に重要なヘマグルチニン (Hemagglutinin : HA) とノイラミニダーゼ (Neuraminidase : NA) の 2 種類のタンパク質が存在する (図 1B)。この HA 及び NA の抗原性の違いにより、HA は 18 亜型 (H1~18)、NA は 11 亜型 (N1~11) に分類され、HA と NA の組み合わせにより A 型インフルエンザウイルスは H5N1 や H3N2 のように表記される。分節 RNA をゲノムとして保有しているため、仮に 2 種類のウイルスが一つの細胞に同時感染すると遺伝子再集合 (reassortment) を起こし、新たな分節ゲノムの組み合わせを持つウイルスが出現することがある (図 1C)。コウモリから分離された H17N10 及び H18N11 ウイルスを除き [3]、全ての HA (1~16) と NA (1~9) 亜型のウイルスが水禽類 (カモ類) から分離されるため、水禽類は A 型インフルエンザウイルスの自然宿主と考えられている。また、水禽類はほとんどの A 型インフルエンザウイルスに対して不顕性感染を示し、ウイルスとの共生関係を保ちながら糞便中にウイルスを排出するため、水平伝播の原因となる。

[†] 連絡責任者：宮澤光太郎 (国研農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門 人獣共通感染症研究領域新興ウイルスグループ)
〒305-0856 つくば市観音台 3-1-5 ☎・FAX 029-838-7758 E-mail : miyazawak@affrc.go.jp

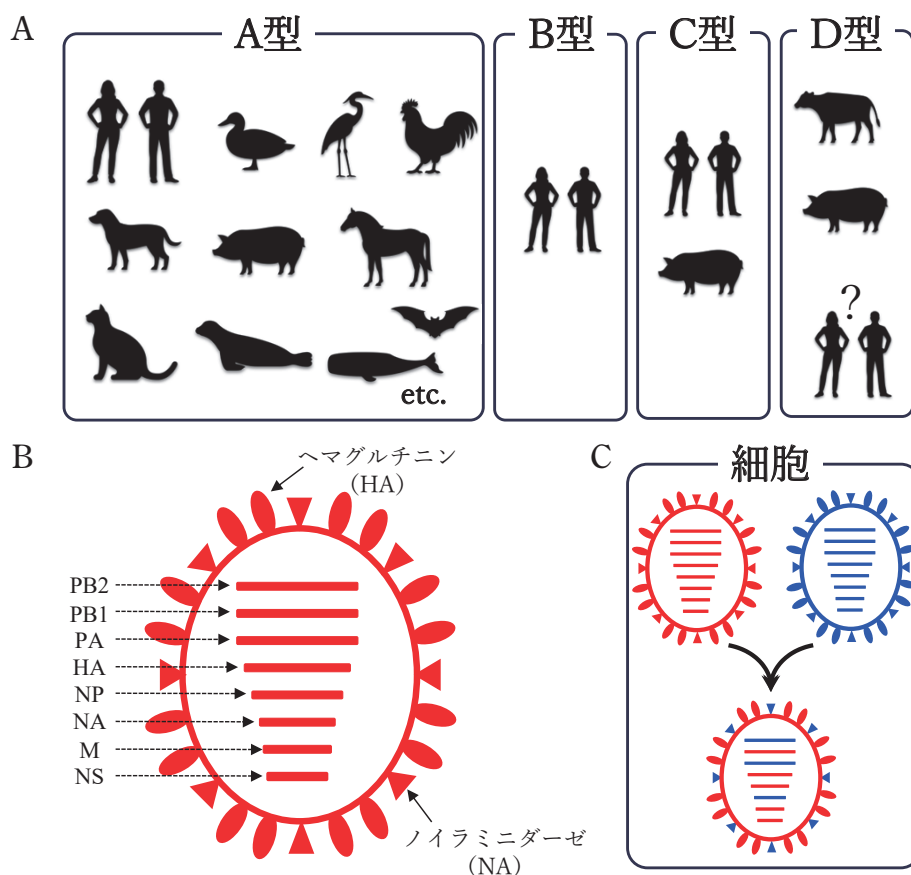


図1 インフルエンザウイルスの分類

- A: インフルエンザウイルスはA～Dの4つの型に分類される。D型インフルエンザウイルスは2010年代に発見された比較的新しいウイルスである。
- B: A型インフルエンザウイルスは、8本の分節RNAをゲノムとして持ち、ウイルス表面にはヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) の2種類のタンパク質が存在する。
- C: 一つの細胞に異なる分節RNAゲノムを持つ2種類のウイルスが感染すると分節RNAの組み合わせが異なるウイルスが産生される。図Cでは、赤ウイルス由来のHAと青色ウイルス由来のNAを持つ新たな亜型のウイルスが出現している。

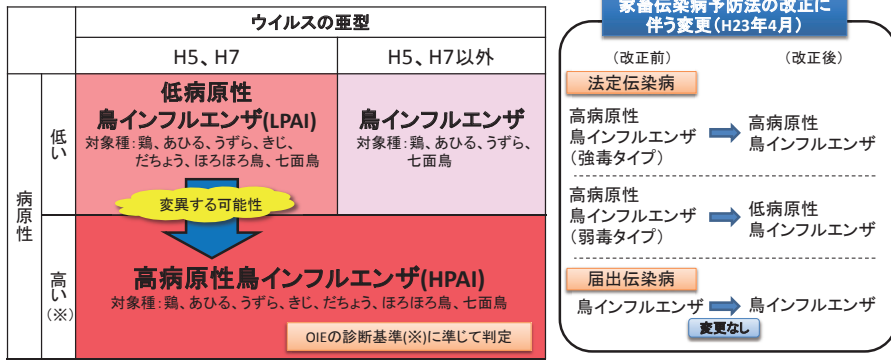
3 わが国の鳥インフルエンザの診断体制

家禽を対象とした家畜伝染病予防法では、①高病原性鳥インフルエンザ (High pathogenetic avian influenza: HPAI)、②低病原性鳥インフルエンザ (Low pathogenetic avian influenza: LPAI)、③鳥インフルエンザ (Avian influenza: AI) の3つを規定しており、HPAIとLPAIは家畜伝染病 (法定伝染病) に、AIは届出伝染病にそれぞれ指定されている。HPAIまたはLPAIを規定する鶏に対する病原性は、国際獣疫事務局 (WOAH) もしくはOIE) が作成した診断基準に従って判定する (図2A)。これまでのところ、高病原性鳥インフルエンザウイルス (HPAIV) はH5またはH7亜型のウイルスの一部に限られており、他のHA亜型ウイルスでは報告されていない。

図2Bに示すように、家禽所有者等から死亡羽数の増加などの届け出が都道府県にあった場合は、家畜防疫

員を農場に派遣し、現地で簡易検査を実施する。この結果、A型インフルエンザウイルスが検出された場合には、家畜保健衛生所においてH5またはH7亜型ウイルスに特異的な遺伝子を検出する遺伝子検査 (コンベンショナル及びリアルタイムPCR検査) を実施する。農研機構動物衛生研究部門 (動衛研) は、発生都道府県の家畜保健衛生所が実施した遺伝子検査結果を基に、農場で検出されたウイルスのHA亜型を確定し、患畜及び疑似患畜を決定する。また、家畜保健衛生所において鶏胚を用いて分離したウイルスの提供を受け、病原性判定試験を実施して発生した鳥インフルエンザの病原性を決定する (図2B)。因みに1925年に千葉県で発生したHPAIは、H7N7ウイルスによるものであった [4]。また、2005年のH5N2ウイルスによる鶏の感染事例と2008年のH7N6ウイルスによるウズラの感染事例は、WOAHの判定基準に従ってLPAIと判定された。わが

A



※次に示すOIEの診断基準(高病原性鳥インフルエンザ)のいずれかを満たした場合に、病原性が高いと判定
 ①6週齢鶏の静脈内接種試験で病原性指標 (IVPI) が1.2以上又は4~8週齢鶏の静脈内接種試験で75%以上の致死率を示す。
 ②H5又はH7亜型のウイルスで、特定部位のアミノ酸配列が既知のHPAIウイルスと類似している。

B

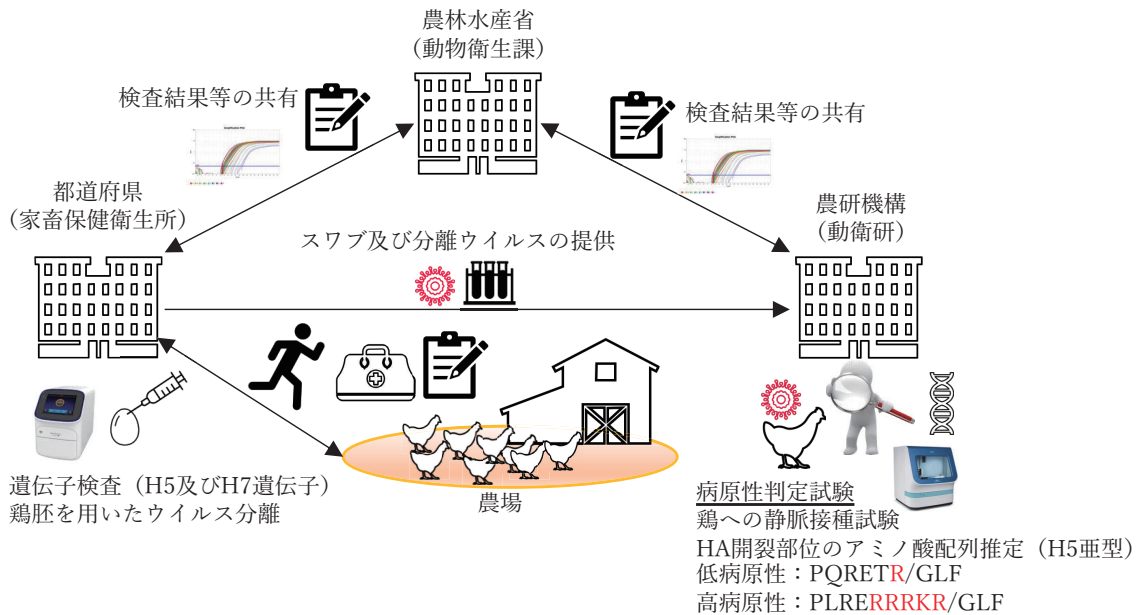


図2 わが国における鳥インフルエンザの分類と検査体制

- A: 家畜伝染病予防法では、鶏に対する病原性の程度及び変異の可能性により①高病原性鳥インフルエンザ (HPAI)、②低病原性鳥インフルエンザ (LPAI)、③鳥インフルエンザ (AI) に分類される。
- B: わが国における鳥インフルエンザの検査体制を示す。農林水産省、都道府県及び農研機構動衛研が連携して検査を実施する。図Aは農水省ウェブサイトより引用した。

国の周辺ではH7亜型ウイルスによるHPAIの発生が現在も続いているが、1925年以降わが国ではH7亜型ウイルスによるHPAIは発生していない。そこで、本稿では近年世界中で猛威を振るうH5亜型ウイルスによるHPAIに焦点を絞り、国内外の発生動向やウイルスの性状について動衛研の研究成果も含めて紹介し、鳥インフルエンザ研究におけるワンヘルスアプローチの課題について考察する。

4 H5亜型ウイルスによる高病原性鳥インフルエンザの歴史

H5亜型ウイルス (H5N1) による初めてのHPAIは、1959年にスコットランドの養鶏場で記録されている。これ以降1997年までヨーロッパや北アメリカ大陸にお

いてHPAIは散発的な発生を繰り返していたが、大陸間を超えるHPAIVの拡散や人への感染事例は報告されていなかった [5]。しかし、1997年3月に香港でH5N1ウイルスによる家禽のHPAIが大量発生 (アウトブレイク) し、5月には肺炎で死亡した3歳の男児からH5N1ウイルスが分離された。これはH5亜型ウイルスによる初めての人感染事例であった。後に、1997年のアウトブレイクの際に鶏や人から分離されたウイルスが持つHA遺伝子は、1996年に中国広東省のガチョウ農場で分離されたウイルス (A/Goose/Guangdong/1/96 H5N1) と近縁であることが明らかにされ [6]、このウイルスに由来するHA遺伝子を持つH5亜型のHPAIVはGoose/Guangdong (Gs/Gd) 系統と呼ばれるようになった。

5 Gs/Gd 系統ウイルスの世界的拡散

Gs/Gd 系統のウイルスは、1996 年の出現以降現在に至るまで流行を繰り返している。本稿ではこれまでの発生を大まかに第 1～3 期に区切って概説する (図 3A)。20 世紀の H5 亜型ウイルスによる HPAI が散発的かつ限局的であったのに対して、Gs/Gd 系統の H5N1 ウイルスは、感染拡大の原因は定かではないが 2003～2004 年には東アジアから東南アジアに及ぶ 8 カ国で家禽でのアウトブレイクを引き起こした。さらに、2005 年 5 月には中国の青海湖で大量に死亡したインドガンなどの渡り鳥から Gs/Gd 系統の H5N1 ウイルスが分離された。これまで主に家禽間でのみ循環していた Gs/Gd 系統の H5N1 ウイルスが渡り鳥である野生水禽の間で伝播するという事実は、渡りの経路 (図 3B) を介して地球規模でウイルスが拡散する可能性を示唆しており、事実、Gs/Gd 系統の H5N1 ウイルスは 2005 年夏には渡り鳥の繁殖地が存在するモンゴルやロシアで検出されるようになり、2005 年秋にはヨーロッパ、2006 年春にはアフリカ大陸にまで拡がった。加えて、異なる渡りの経路を使う渡り鳥であっても夏季の繁殖地はシベリアやアラスカで重複しているため (図 3B)、繁殖地において水禽類が共生関係にあるさまざまな亜型の鳥インフルエンザウイルスと遺伝子再集合を起こす可能性も指摘された。1996 年の出現以来 10 年以上に渡ってユーラシア大陸の各地で流行を続けた Gs/Gd 系統の H5 亜型ウイルスは、各国の研究者によって独自の分類がなされていた。そこ

で、2008 年に WHO/WOAH/FAO H5 Evolution Working Group によって HA 遺伝子の塩基配列を用いた系統解析からクレードという名称で統一的に分類することが定められた (図 4C) [7, 8]。一方、2008 年から 2010 年にかけて中国の生鳥市場で実施されたサーベイランスにおいて、N1 以外の NA 遺伝子を遺伝子再集合により獲得した新たな NA 亜型の Gs/Gd 系統のウイルス (H5N5 及び H5N8) が初めて報告された [9]。

第 2 期の始まりとした 2013 年から 2014 年にかけて中国では H5N2、H5N3、H5N6 及び H5N8 ウイルスといったさまざまな NA 亜型を有する Gs/Gd 系統の HPAIV によるアウトブレイクが確認されている。これ

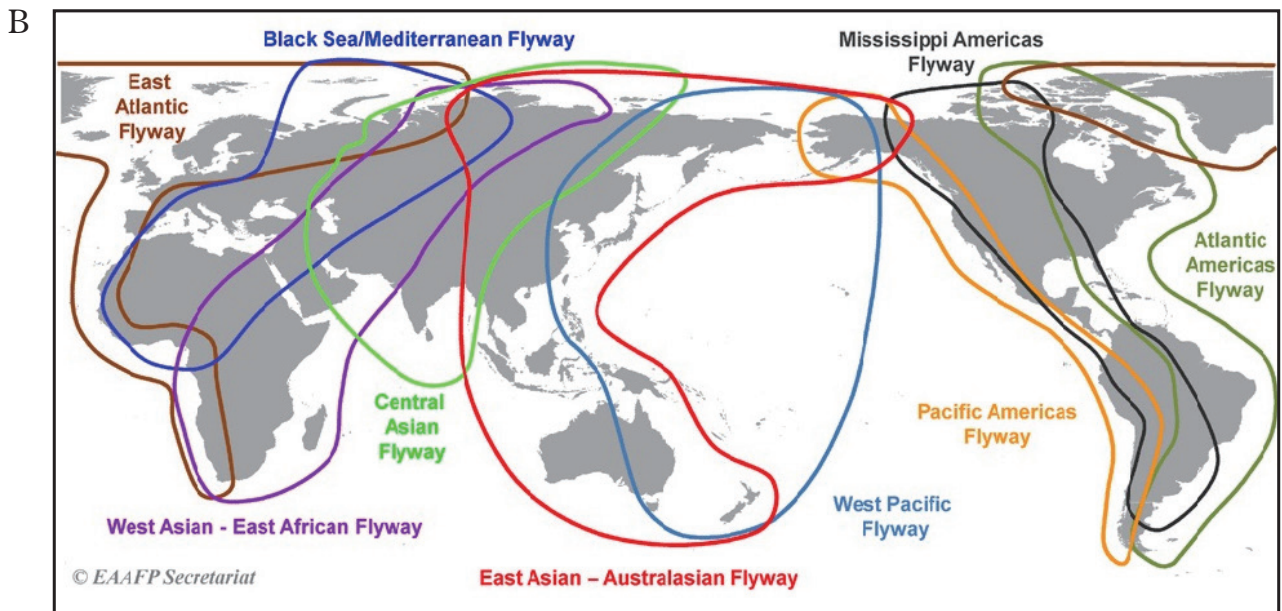
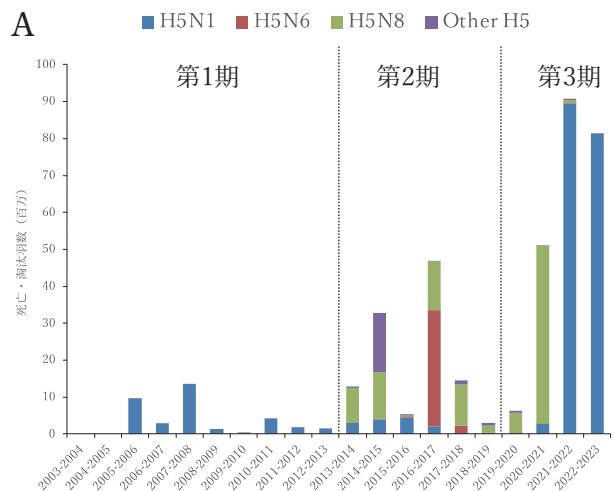


図 3 世界における HPAI (H5 亜型) の発生状況

A: 現在までの H5 亜型 HPAIV の発生状況を示す。横軸の前に示した年の 7 月から後ろに示した年の 6 月までをシーズンとする。2022-2023 シーズンであれば 2022 年 7 月～2023 年 6 月を表す。青色: H5N1, 赤色: H5N6, 緑色: H5N8, 紫色: その他の NA 亜型

B: 世界の渡り鳥の飛行ルートは“flyway”と呼ばれ、9 つの主要経路が知られている。

(図 B は The East Asian-Australian Flyway Partnership のウェブサイトより引用した。)

らのウイルスは2.3.4.4と命名された新たなクレードを形成し、2014年冬にはヨーロッパでクレード2.3.4.4に属するH5N8ウイルスのアウトブレイクが確認され、時を同じくしてこのクレードに属するH5N2及びH5N8ウイルスは（おそらくは渡り鳥によって）北米大陸に到達し、北米の野鳥の鳥インフルエンザウイルスに由来するNA遺伝子を獲得した新たな遺伝子再集合ウイルス（H5N1）も生み出した [10]。クレード2.3.4.4に属するウイルスのHA遺伝子の変異はさらに進み、現在では

a~hの8つのサブクレードが設けられている。2013-2014シーズンから2017-2018シーズンにかけては、この8つのサブクレードに属するさまざまなNA亜型を持つH5亜型ウイルスがHPAIを引き起こしたが、その発生数は減少傾向にあった（図3A）。

しかしながら、第3期の始まりとした2019-2020シーズンのヨーロッパにおけるH5N8ウイルス（クレード2.4.4.4b）のアウトブレイクを発端にふたたび感染が拡大し、2021-2022シーズン以降は野鳥のN1亜型鳥イン

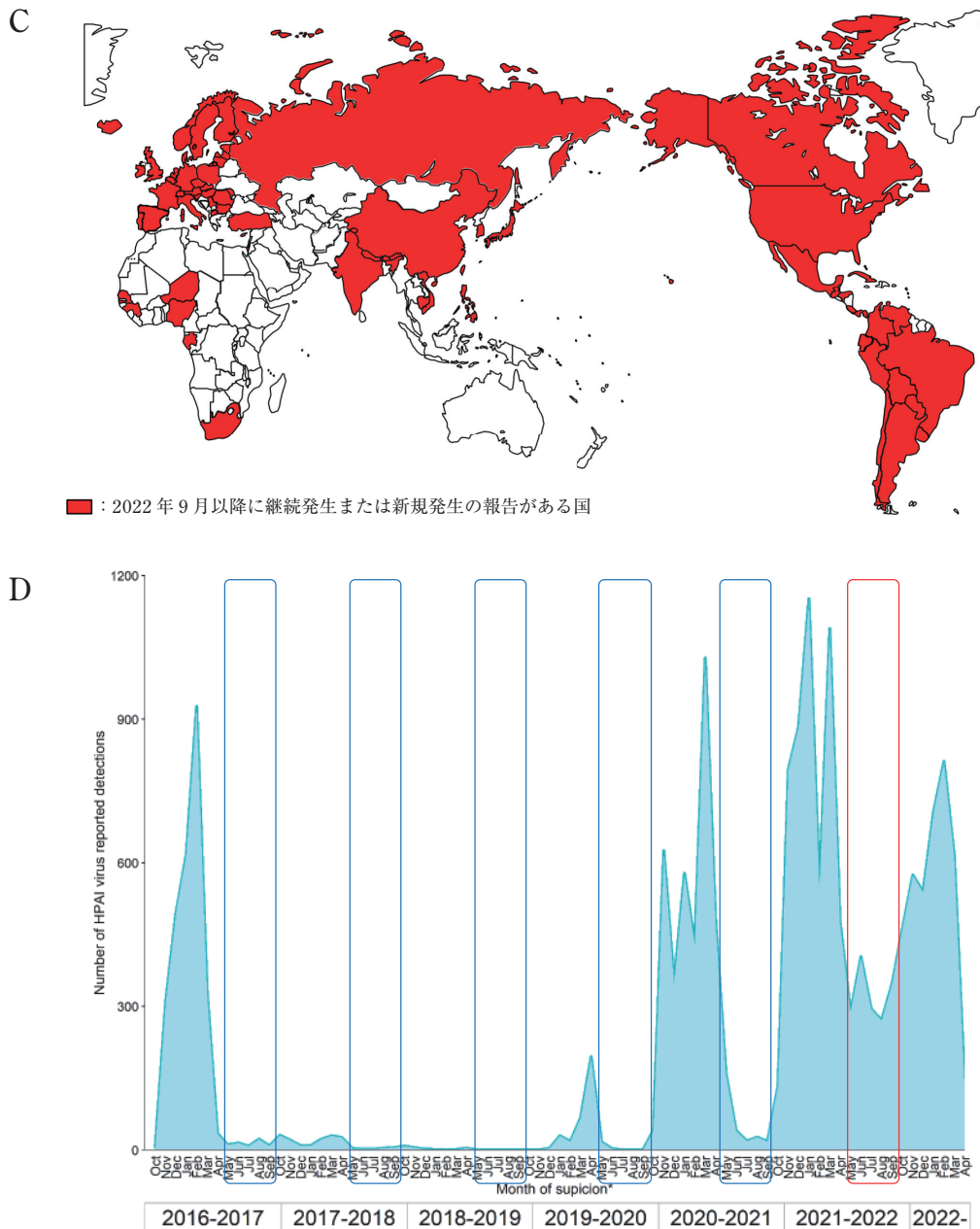


図3 世界におけるHPAI（H5亜型）の発生状況

C：2022年9月以降にHPAIが発生した国を赤色で表示している。（図Cは農林水産省のウェブサイトより転載した。）

D：ヨーロッパにおけるHPAIV感染報告数を示す。横軸にはシーズン名を記載しており、青及び赤線で各シーズンの5～9月を囲んだ。2020-2021シーズンまでは5～9月の発生はほとんどない（青四角）。2021-2022シーズンの5～9月は冬季に比べれば発生件数は減少しているが、過去のシーズンに比べて格段に発生件数が多い（赤四角）。

（図Dは、EFSA J 21(6): e08039から引用・改変した。）

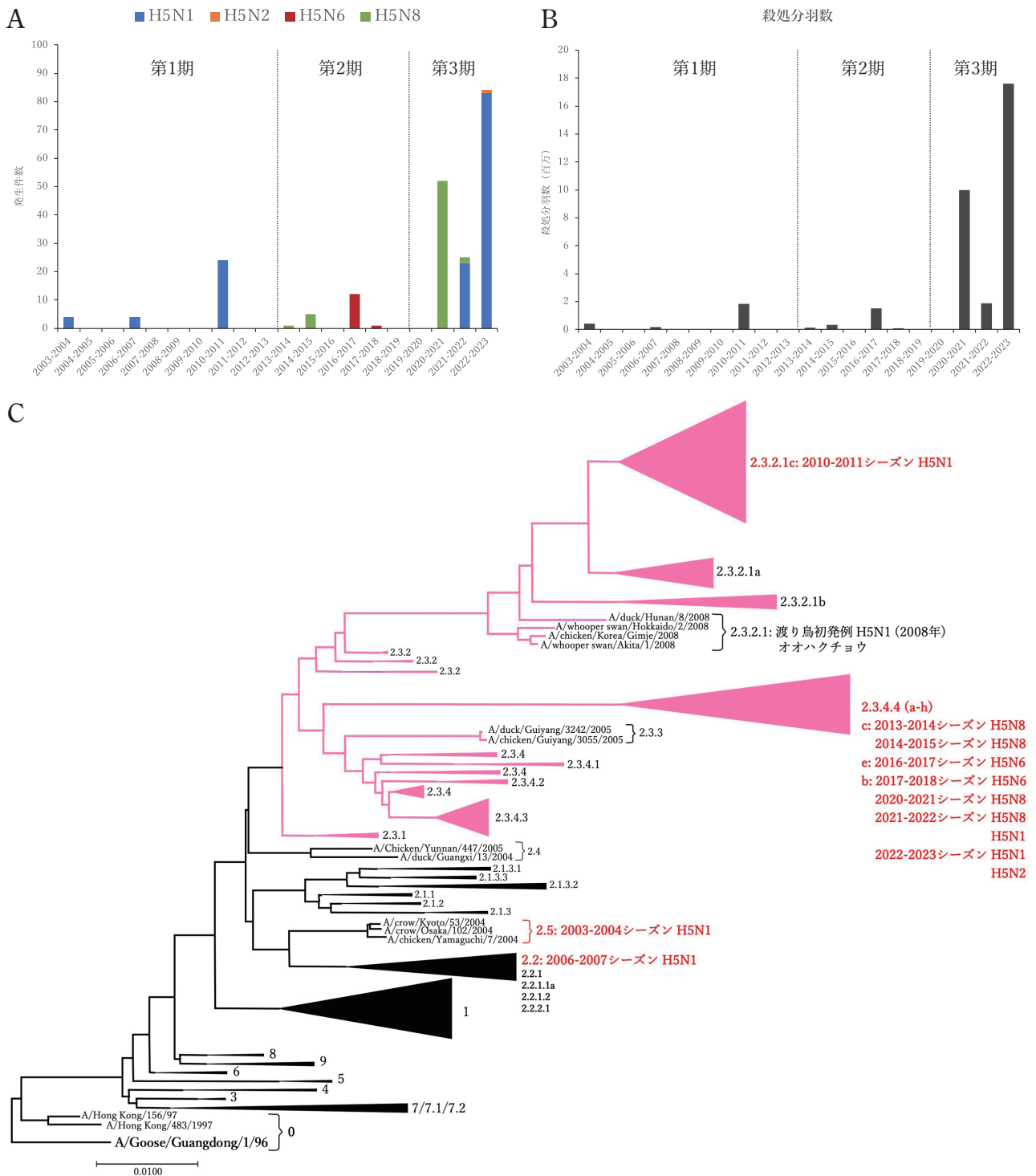


図4 日本におけるHPAIの発生状況

A: わが国におけるHPAIの発生件数を示す。青色: H5N1, オレンジ色: H5N2, 赤色: H5N6, 緑色: H5N8

B: わが国のHPAIによる家禽の殺処分羽数を示す。

C: HA遺伝子の分子系統解析を基にしたGs/Gd系統H5亜型HPAIVのクレード分類を示す。赤字は日本における家禽発生株の亜型を示す。クレード2.3から派生した系統をピンク色で示す。近年の世界的大流行はクレード2.3.4.4bに属するHPAIVによって引き起こされている。

フルエンザウイルスとの遺伝子再集合により出現したH5N1ウイルスが猛威を振り、オセアニア地域を除く全ての地域にH5N1ウイルスが広がっている(図3C)。また、例年であれば水禽類が繁殖地に戻る夏季にはヨ-

ロッパ諸国でのHPAIの発生はほとんど認められなくなるが、2022年夏のヨーロッパは例年とは異なる様相を呈し、夏季にも野鳥(特に海鳥)でのH5N1ウイルス感染が相次いだ(図3Dの赤枠)。そのため、これらの

地域では HPAIV の恒常的な流行や野鳥への馴化が懸念されており、今夏の発生状況を注視する必要がある。加えて、近年世界的な大流行を引き起こしている H5N1 ウイルスに関しては、哺乳類での感染報告数が増加しており、スペインのミンク農場ではミンクからミンクへの同種間伝播も示唆されている [11]。クレード 2.3.4.4b に属する H5N1 ウイルスによる人感染事例は、2021 年 12 月以降 8 件報告されている（原稿執筆時点）。現時点では、過去の報告に比べて著しい増加は認められないが、今後も感染者数の変動と発生地域には注意を払う必要がある。

6 国内の発生状況と動衛研の取組

2004 年 1 月の G_s/G_d 系統の H5 亜型ウイルスによる HPAI の発生以降、農林水産省が組織する HPAI 疫学調査チームの一員として、動衛研は原因ウイルスの遺伝子解析と病原性解析を続けている。われわれの遺伝子解析結果も踏まえながら、これまでの国内における HPAI 発生状況について概説する。

(1) 遺伝子解析から見えるウイルスの変化

第 1 期から第 3 期にかけてわが国で流行したウイルス亜型の変遷は、世界的な流行における亜型の変遷と大きな違いはない（図 4A）。図 4C に国内の家禽でアウトブレイクを起こした H5 亜型 HPAIV についてクレード分類を基にまとめた。2004 年 1 月に 79 年ぶりに HPAI を引き起こした H5N1 ウイルスはクレード 2.5 に属するものであった。第 1 期で最も多い約 189 万羽の家禽が殺処分された 2010-2011 シーズンは、10 月に北海道でカモ類の糞便から H5N1 ウイルス（クレード 2.3.2.1c）が検出されたのを皮切りに、ナベヅル、ユリカモメなどこれまでに報告のない複数の鳥種を含む多くの野鳥からも HPAIV が検出された。

第 2 期に入ると、国外と同様に N1 以外の NA 亜型を有する HPAIV が検出されるようになった（図 4A）。第 2 期で最大の約 160 万羽の家禽が殺処分された 2016-2017 シーズンには、野鳥の鳥インフルエンザウイルスとの遺伝子再集合により、分節ゲノムの組み合わせが異なる複数の遺伝子型の HPAIV が国内で初めて検出された。また、新たに系統地理解析を導入し、茨城県内での野鳥におけるウイルス拡散の様子を推定することに成功した [12]。第 2 期では 3 つの異なるクレードに属する H5N8 及び H5N6 ウイルスがわが国に侵入した（図 4A 及び C）。加えて、HPAIV と野鳥の鳥インフルエンザウイルスの遺伝子再集合ウイルスが渡り鳥によって国内に持ち込まれていた。

第 3 期では、これまでとは比較にならない数の家禽が殺処分により失われており（図 4B）、鶏卵不足や価格上昇の一因となっている。2020-2021 シーズンに確認さ

れた H5N8 ウイルスを皮切りに、H5N1 及び H5N2 ウイルスの 3 つの異なる NA 亜型の HPAIV が検出されている。いずれのウイルスもクレード 2.3.4.4b に属するが、同一クレード内において 5 つのグループ（G1, G2a, G2b, G2c 及び G2d）に分けられる。系統地理解析を用いてこれらのウイルスの移動経路を推定した結果、2020-2021 シーズンにわが国で HPAI を引き起こした H5N8（G1）は、2020 年の 1 月から 3 月（つまり 2019-2020 シーズンの終盤）にドイツやポーランドなどのヨーロッパ諸国で流行していたウイルスが、シベリアの繁殖地に運ばれ、そこで循環する野鳥の鳥インフルエンザウイルスと遺伝子再集合を起こした後、越冬地への移動によって日本に持ち込まれたと推察された（図 5A）。一方、H5N8（G2a）は、2020 年夏季に渡り鳥の繁殖地であるシベリアで検出されており、越冬地への“渡り”に伴いアジア及びヨーロッパの両方向に拡散したと推察された（図 5A） [13]。2021-2022 シーズンの HPAI 初発例は 2021 年 11 月の H5N8（G2a）によるものであった（図 5B）。このウイルスは、前シーズン（2021 年 1-2 月）にアウトブレイクを引き起こした H5N8（G2a）と同様の分節ゲノムを保有していたため、ウイルスが 2021 年夏季の間もわが国に残留していた可能性が浮上した。しかしながら、2021 年夏季には家禽での HPAI の発生はなく、この間に死亡した留鳥からの HPAIV の分離報告もなかったため、前シーズンの終わりに渡り鳥によってウイルスが繁殖地に持ち込まれ、次の“渡り”の季節まで維持された後、ふたたび日本に持ち込まれたと考えられた（図 5B、緑色の破線及び実線矢印）。これは、今までにみられなかった新しい現象である。加えて、このシーズンには H5N1（G2b）と H5N1（G2d）の 2 種類の H5N1 ウイルスも日本に持ち込まれていた。図 5B に示すように、H5N1（G2b）は前シーズンにヨーロッパで流行していた H5N8（G2b）が野鳥の N1 亜型鳥インフルエンザウイルスとの遺伝子再集合を経て出現したウイルスであった。一方、H5N1（G2d）は、越冬地への渡り鳥の移動によりシベリアからアジア及びヨーロッパの両方向に拡がったと推察された（図 5B）。2020-2021 シーズンの H5N8（G2a）や 2021-2022 シーズンの H5N1（G2d）のように繁殖地からヨーロッパとアジアの両方向に拡がる HPAIV は、シーズンの早い時期にヨーロッパ諸国に持ち込まれ、シーズン半ばから後半にかけてヨーロッパに遅れて日本に持ち込まれる傾向があった（図 5A 及び B）。2022-2023 シーズンは、約 1,771 万羽の家禽が殺処分される過去最大の HPAI のアウトブレイクを経験した。前シーズンに流行した HPAIV がふたたび国内に持ち込まれるパターンが続き、H5N1（G2b）と、H5N1（G2d）による発生が確認された。今シーズンに国内への侵入が初

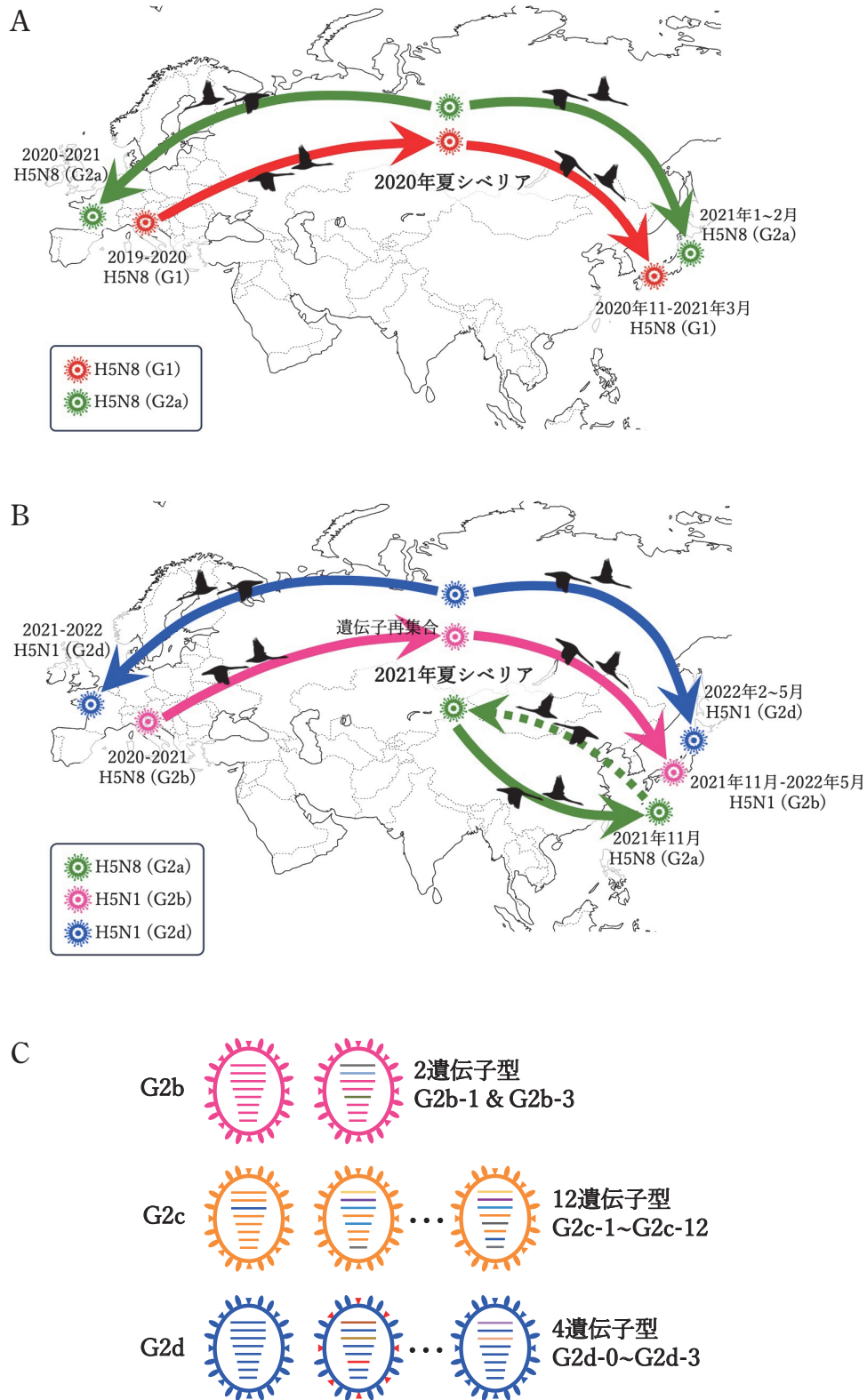


図5 第3期に侵入したHPAIVの推定経路と2022-2023シーズン（今シーズン）に確認されたHPAIVの遺伝的多様性

A：2020-2021シーズンにわが国で検出されたHPAIVの推定移動経路を示す。

B：2021-2022シーズンにわが国で検出されたHPAIVの推定移動経路を示す。破線矢印は2020-2021シーズン終了後の繁殖地への渡りを示す。H5N8（G2a）は繁殖地からわが国にふたたび持ち込まれた。

C：昨シーズン流行したウイルス（G2b及びG2d）に加え、野鳥の鳥インフルエンザウイルス由来の分節ゲノムを獲得した18種類の異なる遺伝子型のウイルスが確認されている。

めて確認された H5N1 (G2c) も含め、野鳥の鳥インフルエンザに由来する分節ゲノムが高頻度に検出され、分節ゲノムの組み合わせが異なる 18 の遺伝子型 HPAIV が確認された (図 5C)。この結果は、これらの HPAIV が渡り鳥の間で伝播しやすく、群内で長期間維持されることを示唆しており、野生鳥類への馴化が危惧される。これまでに得られた系統地理解析の結果からは、①渡り鳥の繁殖地であるシベリアで検出される HPAIV、②前シーズンにヨーロッパで流行した HPAIV、③シーズン初頭にヨーロッパでアウトブレイクを起こしている HPAIV は、次のシーズンにわが国に侵入する HPAIV と密接に関連することが示唆される。

(2) 病原性解析試験から見えるウイルスの生物学的性状変化

動衛研は、HPAIV など Biosafety level 3 (BSL-3) に該当する畜産上重要な病原体を取り扱うことが認められた高度封じ込め実験施設を持つため、鶏への静脈接種試験による病原性判定試験だけでなく、国内で発生した HPAI の原因ウイルスの生物学的性状についても解析を進めている。呼吸器経路による自然感染を想定した経鼻接種試験を実施し、臨床症状の観察、鶏の平均死亡時間 (MDT)、50% 鶏致死量 (CLD₅₀) 及び気管・クローカからのウイルス排出量の経時変動を発生シーズンのウイルス株ごとに調べている。その結果、これまでにない特徴的な臨床症状があれば、注意喚起し、農場における早期発見につなげる。CLD₅₀ の算出は、農場での発生を引き起こすのに必要な最小ウイルス量の推定に役立つ。死亡鶏の気管・クローカから排出されるウイルス量の測定から、簡易検査結果で陽性を示すのに十分なウイルス量が排出されているかを確認し、排出量が少ない場合は行政機関に対して検査羽数の増加等を提言し、HPAI の摘発漏れを防ぐ。この他にも家禽間でのウイルス伝播試験を実施し、飼養環境下におけるウイルス伝播効率を推定している。一方、HPAIV の拡散には渡り鳥が重要な役割を担っていると考え、日本で見られる代表的な冬鳥であるマガモやコガモの HPAIV に対する感受性やウイルス排出についての研究を進めている。また、農場への HPAIV の持ち込みに関しては、留鳥 (スズメ及びムクドリ等) や野生哺乳類 (イタチ類等) の関与も想定されるため、鳥取大学などと協力し、これらの動物の HPAIV に対する感受性やウイルス排出についても研究を進め、得られた成果を農林水産省の「HPAI の発生に係る疫学調査報告書」や学術論文等で公表し、新たな防疫対策や政策の施行に必要な科学的知見を提供している。

ここでは、これまでにわが国で分離された H5 亜型 HPAIV の生物学的性状の一端を紹介する。原稿執筆時点で平均死亡時間の算出が終了した今シーズンに分離さ

れた 16 種類の異なる遺伝子型を持つウイルス株を感染させた鶏の平均死亡時間は、48~149 時間とさまざまであり、死亡までの時間が最も短いウイルス株と最も長いウイルス株では 4 日程度の差が認められた (図 6A)。動衛研にこれまで蓄積されたデータと比較した結果、昨シーズンにわが国に初めて侵入した H5N1 (G2d) を除き、2020-2021 シーズン以降の HPAIV 感染による鶏の平均死亡時間は、76~134 時間と延長傾向にあった (図 6B)。しかしながら、昨シーズンから侵入している H5N1 (G2d) や今シーズン初めて侵入した H5N1 (G2c) の一部のウイルス株に感染した鶏の平均死亡時間は 48 時間であり、最短であった 2003-2004 シーズンの A/chicken/Yamaguchi/7/2004 株と同等の非常に短い平均死亡時間を示すウイルス株が存在した (図 6A 及び B)。一方で、これまでで最長の平均死亡時間となる 149 時間を示すウイルス株も H5N1 (G2c) には存在しており、遺伝子解析だけでなくウイルスの病原性解析からも、近年の HPAIV が著しく多様性を増していることが理解できる。

7 HPAI 対策に係るワンヘルス・アプローチの課題

Gs/Gd 系統の HPAIV は、香港での人への感染事例が発端となっていることから、わが国においても家畜衛生の分野と公衆衛生の分野ではある程度情報共有と協力関係が構築されている。現に HPAI の発生があった都道府県の家畜保健衛生所から提供された HPAIV は、動衛研を通じて国立感染症研究所に毎年送られており、プレパンドミックワクチンの有効性確認などに使用されている。

われわれが実施してきた HPAIV の遺伝子解析結果が示すように、野鳥の鳥インフルエンザウイルスに由来する分節ゲノムを持つ多様な遺伝子再集合 HPAIV が確認されており、世界各地で野生鳥類での HPAIV 感染が多発していたことが推察される。また、夏季にヨーロッパや北米の大西洋岸で繁殖するユリカモメやシロカツオドリといった海鳥のコロニーにおける HPAIV の大規模な感染が確認されており、Gs/Gd 系統の HPAIV の野生鳥類への馴化と恒常的流行が懸念される。したがって、国内外における野生鳥類の鳥インフルエンザウイルス保有状況の把握が今後 HPAI 対策を講じるうえで非常に重要である。国外における調査を考えた場合は、ヨーロッパとアジアの渡り鳥が繁殖地を共有すると考えられるシベリアや、アメリカ大陸とアジアの渡り鳥が繁殖地を共有すると考えられる極東ロシアやアラスカで分離される HPAIV を含む鳥インフルエンザウイルスの情報在国内侵入予察に役立つと考えられる。同時に、これらの繁殖地から日本に飛来する渡り鳥の飛行経路と中継地を詳細に明らかにする必要がある。動物行動学や生態学といった分野の専門家と連携し、渡りの経路と特定の繁殖地と

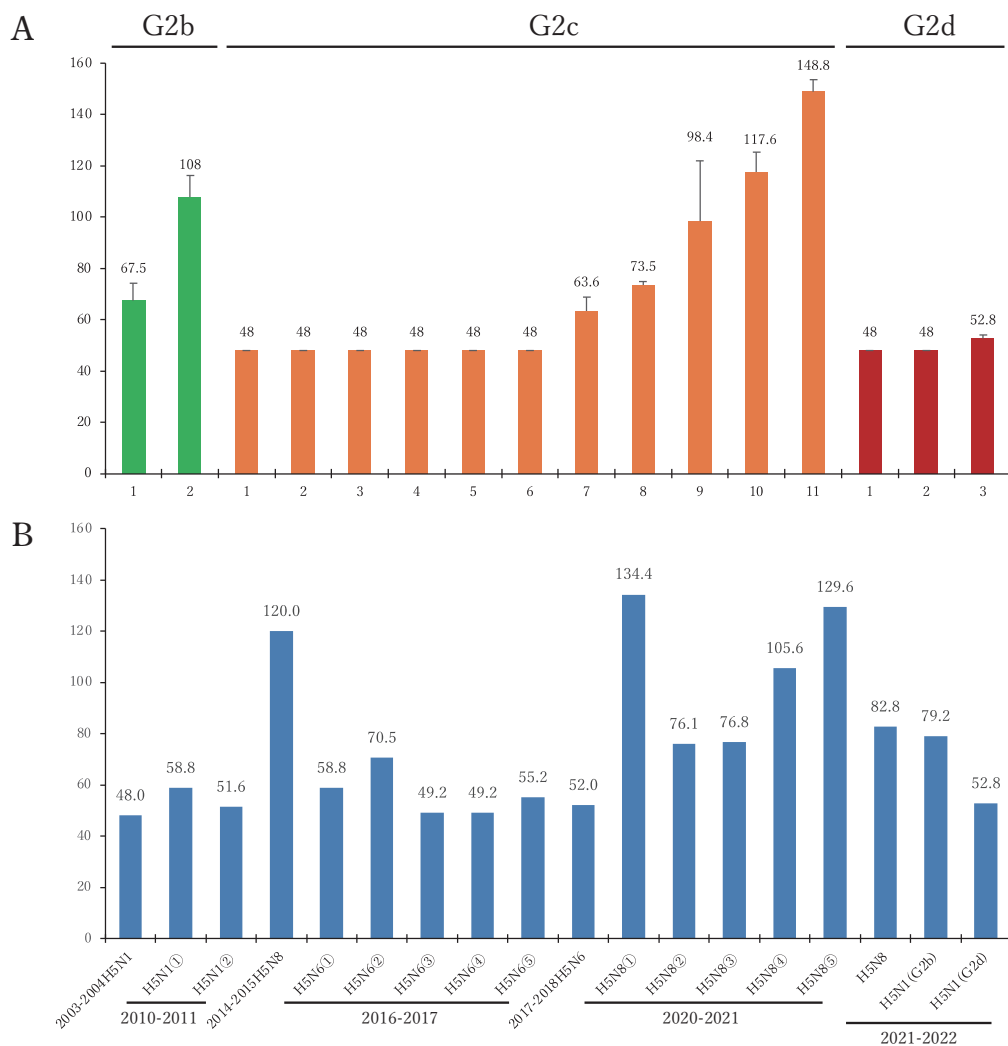


図6 日本で分離された HPAIV を接種した鶏の平均死亡時間
 A: 今シーズンに分離された 18 種類の遺伝型の HPAIV のうち、G2b (2 種類)、G2c (11 種類)、G2d (3 種類) の計 16 種類のウイルス株を経鼻接種した鶏の平均死亡時間を示す。
 B: 過去にわが国で分離された HPAIV を経鼻接種した鶏の平均死亡時間を示す。

の関連性が明確になれば、ウイルス調査をすべき繁殖地や渡りの中継地が選定可能となり、分離されるウイルスの遺伝情報と組み合わせて HPAIV が渡り鳥によって国内にもたらされる経路や時期の予察につながる。一方で、国内における HPAI 対策においても野生鳥類の保有する HPAIV の調査は重要である。日本で観察される代表的な冬鳥としてガン・カモ類があげられるが、鳥インフルエンザウイルスの自然宿主であるカモ類は HPAIV に対しても不顕性感染を示す報告が多い [14]。そのため、現行の死亡野鳥から分離されるウイルスの性状解析だけでは渡り鳥で最も流行しているウイルスを把握できていない可能性も考えられる。たとえば、野鳥や家禽から分離したさまざまな流行株を用いたカモ類の感染試験を動衛研等の然るべき機関において実施し、得られたデータを環境省や大学及び地方自治体などと共有しながら、野鳥での流行状況を正確に把握できる調査方法を議

論し決定するといった協力体制の構築が必要であろう。また、野外でのウイルス増殖を抑制するためには、単純に高密度な生息状態を避けることも重要であり、ウイルス学や動物行動学を始め関連するさまざまな分野の専門家が協力して越冬地の分散を検討するとともに、観光資源として越冬地を有する自治体や住民の理解を得るために情報発信を行う必要があるかもしれない。

2022-2023 シーズンには、H5N1 ウイルスによるスペインのミンク農場でのアウトブレイクやアメリカ大陸沿岸でのアザラシやアシカの大量感染が報告されている。人と鳥のインフルエンザウイルスに感受性を示すイノシシも含め、野生哺乳動物におけるインフルエンザ感染実態の把握はパンデミックウイルスの発生予察の面からも重要である。“鳥インフルエンザ”は、まさに「人、動物、環境の衛生に関する分野横断的な問題」になっており、関係者が一丸となって解決に向けて取り組むべき

時期に来ていると考える。

参 考 文 献

- [1] Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P : Global trends in emerging infectious diseases, *Nature*, 451, 990-993 (2008)
- [2] Murakami S, Horimoto T : Novel -type D- influenza virus, *Uirusu*, 67, 161-170 (2017)
- [3] Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, Yang H, Chen X, Recuenco S, Gomez J, Chen LM, Johnson A, Tao Y, Dreyfus C, Yu W, McBride R, Carney PJ, Gilbert AT, Chang J, Guo Z, Davis CT, Paulson JC, Stevens J, Rupprecht CE, Holmes EC, Wilson IA, Donis RO : New world bats harbor diverse influenza A viruses, *PLoS Pathog*, 9, e1003657 (2013)
- [4] Sugiura T, Ogawa T, Tanaka Y, Kumagai T : Antigenic Type of Fowl Plague Virus Isolated in Japan in 1925, *National Institute of Animal Health Quarterly*, 21, 104-105 (1981)
- [5] Alexander DJ, Brown IH : History of highly pathogenic avian influenza, *Rev Sci Tech*, 28, 19-38 (2009)
- [6] Li KS, Guan Y, Wang J, Smith GJ, Xu KM, Duan L, Rahardjo AP, Puthavathana P, Buranathai C, Nguyen TD, Estoepongstie AT, Chaisingh A, Auewarakul P, Long HT, Hanh NT, Webby RJ, Poon LL, Chen H, Shortridge KF, Yuen KY, Webster RG, Peiris JS : Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia, *Nature*, 430, 209-213 (2004)
- [7] Group WOFHNEW : Toward a unified nomenclature system for highly pathogenic avian influenza virus (H5N1), *Emerg Infect Dis*, 14, e1 (2008)
- [8] Smith GJ, Donis RO, World Health Organization/ World Organisation for Animal HF, Agriculture Organization HEWG : Nomenclature updates resulting from the evolution of avian influenza A (H5) virus clades 2.1.3.2a, 2.2.1, and 2.3.4 during 2013-2014, *Influenza Other Respir Viruses*, 9, 271-276 (2015)
- [9] Lee DH, Bertran K, Kwon JH, Swayne DE : Evolution, global spread, and pathogenicity of highly pathogenic avian influenza H5Nx clade 2.3.4.4, *Journal of veterinary science*, 18, 269-280 (2017)
- [10] Torchetti MK, Killian ML, Dusek RJ, Pedersen JC, Hines N, Bodenstein B, White CL, Ip HS : Novel H5 Clade 2.3.4.4 Reassortant (H5N1) Virus from a Green-Winged Teal in Washington, U.S.A., *Genome Announc*, 3 (2015)
- [11] Aguero M, Monne I, Sanchez A, Zecchin B, Fusaro A, Ruano MJ, Del Valle Arrojo M, Fernandez-Antonio R, Souto AM, Tordable P, Canas J, Bonfante F, Giussani E, Terregino C, Orejas JJ : Highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022, *Euro Surveill*, 28 (2023)
- [12] Tsunekuni R, Yaguchi Y, Kashima Y, Yamashita K, Takemae N, Mine J, Tanikawa T, Uchida Y, Saito T : Spatial transmission of H5N6 highly pathogenic avian influenza viruses among wild birds in Ibaraki Prefecture, Japan, 2016-2017, *Archives of virology*, 163, 1195-1207 (2018)
- [13] Mine J, Tsunekuni R, Tanikawa T, Uchida Y, Dubovitskiy N, Derko A, Sobolev I, Shestopalov A, Sharshov K, Saito T : Genetics of Japanese H5N8 high pathogenicity avian influenza viruses isolated in winter 2020-2021 and their genetic relationship with avian influenza viruses in Siberia, *Transboundary and emerging diseases*, 69, e2195-e2213 (2022)
- [14] Tanikawa T, Sakuma S, Yoshida E, Tsunekuni R, Nakayama M, Kobayashi S : Comparative susceptibility of the common teal (*Anas crecca*) to infection with high pathogenic avian influenza virus strains isolated in Japan in 2004-2017, *Veterinary microbiology*, 263, 109266 (2021)