



2019年11月4日放送

「インフルエンザの予防と治療戦略の今」

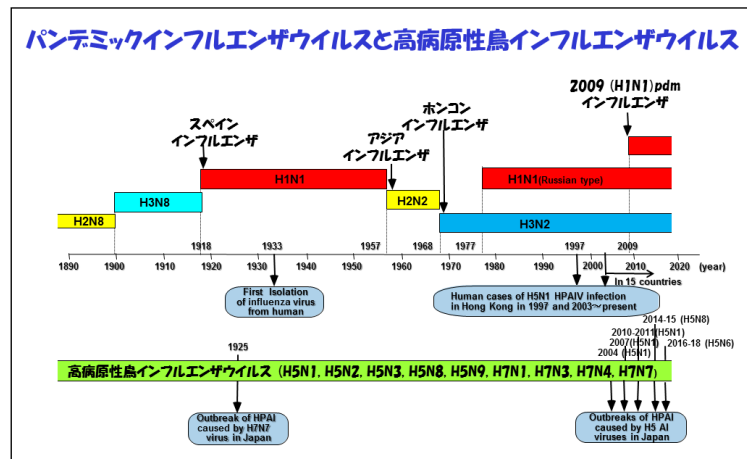
北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター統括 喜田 宏

はじめに

メディアでは、「H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスが変異を起こしてヒトに感染、伝播し、新型インフルエンザの世界流行を起こす。これによって、日本では、64万人が死亡するであろう。」とか、「この抗ウイルス薬はウイルスに耐性変異を起こすから危険だ。」等と、間違った報道が常態化しています。残念なことに、これらの間違いは、メディアが専門家と認めた人々の発言が元となっています。新型インフルエンザは、パンデミックインフルエンザの誤訳です。インフルエンザは病名ですから、新型も旧型もありません。また、ウイルスがニワトリに感染・伝播を繰り返す間に、変異を起こしてヒトからヒトに感染・伝播するなんてことはありません。私は、このような誤解が共通認識として定着し、行政や国民の日常生活に影響を及ぼしている事実には強い危機感を覚えています。今日は、これらの誤解を解いて、インフルエンザ対策の要点をお話しします。

パンデミックインフルエンザウイルスの伝播性と病原性

まず、パンデミックインフルエンザウイルスの伝播性と病原性を定義しておきましょう。過去100年の間に、4たび、パンデミックインフルエンザウイルスの出現を見えています。1918年にH1N1スペイン、57年にH2N2アジア、68年にH3N2香港、そして2009年にH1N1パンデミック



クインフルエンザウイルスです。

パンデミックウイルスは、人々に免疫がないので、瞬く間に世界に感染が拡大します。すなわちパンデミックウイルスの伝播性は高い、一方で、個々の感染者に対する病原性は低いのです。伝播性と病原性の混同が混乱を引き起こしているのです。

変異

「変異」についても誤解がありますので、定義しておきましょう。

インフルエンザウイルスの抗原変異あるいは薬剤耐性変異は、抗体あるいは薬剤から逃れるためにウイルスが、変わる結果であるとの説明を耳にします。また、抗体や抗ウイルス薬がウイルスに作用してそのウイルス個体を耐性化し、耐性は子孫ウイルスにも受け継がるものと多くのヒトが誤解しているようです。ウイルスが変異を起こすのではなくて、ウイルス集団に元々存在する変異ウイルスが選択されるのです。

インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼには、DNA ポリメラーゼと異なり、遺伝子複製時の読み間違いを修復する機能がありません。ウイルス株と言っても、野生ウイルスに加えて、多くの異なる変異ウイルスを含む集団です。その集団には、ウイルス構造タンパク質の 1 アミノ酸が異なるウイルスが少なくとも 1 万分の 1 程度含まれています。

抗体も抗ウイルス薬も、ウイルスに結合して、ウイルスの増殖を阻害します。抗体や抗ウイルス薬の存在下では、ウイルス構造タンパクの、抗体や薬剤の作用点のアミノ酸が異なる変異ウイルスのみが増殖します。抗体も薬剤も、耐性ウイルスのみの増殖を許す選択圧なのです。

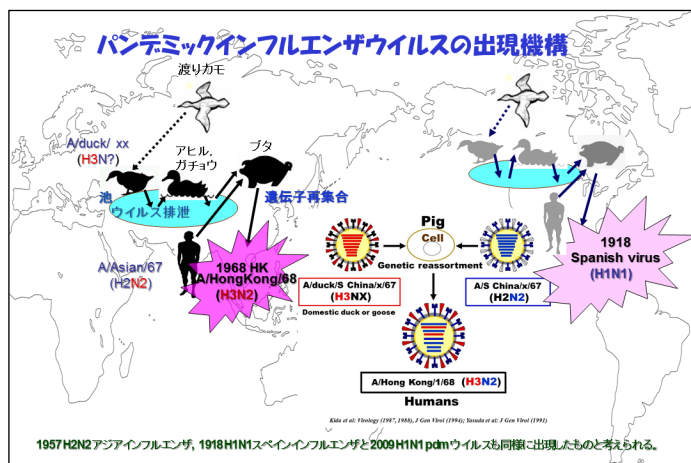
パンデミックインフルエンザに対する備えと季節性インフルエンザ対策

パンデミックインフルエンザに対する備えと季節性インフルエンザ対策は的確でしょうか？

日本では、“新型”、パンデミックの誤訳です。新型インフルエンザを季節性インフルエンザと区別して対策が執られています。これも間違いです。「パンデミック第一波より第二波、三波の方が、病原性が高い。謎である。」と言われてきました。謎ではありません。第二波以後は、季節性インフルエンザです。2009 年の H1N1 パンデミックインフルエンザウイルスは、10 年たった今頃になって、季節性化して被害が大きくなったなどと報道されています。

これまでの研究で、過去 100 年間に 4 度出現したパンデミックウイルスは、それぞれ、ヒトの季節性インフルエンザウイルスとカモ由来のウイルスが同時感染したブタの呼吸器で生じた遺伝子再集合体であることが分かりました。ブタからヒトに伝播してすぐのパンデミックウイルスはヒトの体内における増殖効率がそれ程高くありません。ヒトからヒトに感染、伝播を繰り返す間に、ヒトの体内でより効率的に増殖するウイルスが

優勢になります。したがって、パンデミックウイルスより季節性インフルエンザウイルスの方がヒトに対する病原性は高いのです。以上の事実は、季節性インフルエンザ対策の強化こそがパンデミックインフルエンザに備える要であることを示しています。特に、免疫力価が高く、安全な季節性インフルエンザワクチンならびにノイラミニダーゼ阻害とは異なる新規メカニズムの抗ウイルス薬の開発と実用化が、喫緊の課題となっています。



迅速なワクチンを供給の必要性

パンデミックインフルエンザが発生した時、迅速にワクチンを供給する必要があります。パンデミックウイルスの HA 遺伝子は、カモのウイルスに由来します。カモの間で循環している間は、ウイルスの遺伝子と抗原性が保存されています。したがって、カモから分離されるウイルスの中から、抗原性、生物性状と遺伝子の解析成績に基づいて各 HA と NA 亜型のウイルス株を選出しておけば、

パンデミックウイルスの出現に際して、ワクチンと診断のための的確な株を提供することができます。私達は、すべての HA と NA 亜型の組み合わせ 144 通りのインフルエンザ A ウイルス 4,000 余株とその遺伝子のライブラリーを構築し、ウェブサイトに公開しました。

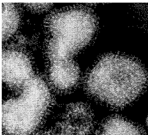


このライブラリーから H1N1、H5N1、H6N2、H7N7、H7N9 および H9N2 ウイルスを選び、家禽およびヒト用の不活化ウイルス全粒子ワクチンを試製し、ニワトリ、マウス、およびサルに対して高い免疫力価を示すことを確認しました。すなわち、パンデミックインフルエンザのワクチン製造株は、ライブラリーに用意されています。

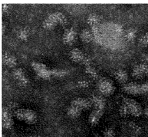
季節性インフルエンザワクチンの現状

季節性インフルエンザワクチンの現状はいかがでしょうか。季節性インフルエンザワクチンとしては、ウイルスをエーテルまたは界面活性剤で分解したスプリットワクチンが世界の主流です。日本でも、1971年に副反応（実は免疫応答）を除くことを主眼に、免疫力価を犠牲にしてスプリットワクチンが開発されました。これが47年に亘り改良されることなく多くのヒトに接種されてきました。有効で安全な季節性インフルエンザワクチンの開発は、喫緊の課題であり、かつパンデミック対策の要です。

インフルエンザワクチン



全粒子ワクチン
精製ウイルス粒子をホルマリンなどで不活化したもので、免疫原性が高い
発熱などの反応を引き起こす可能性がある。



スプリットワクチン(日本では現行HAワクチン)
精製ウイルスをエーテル、界面活性剤などで分解したもので、現行季節性インフルエンザワクチン。
免疫力価が乏しい、特に小児と高齢者に対する免疫効果が低い。


1972年に全粒子ワクチンからスプリットワクチンに変更された。当時は、抗原提示メカニズムも、自然免疫機構も不明であった。免疫応答を副作用と捉えた。インフルエンザ脳症をワクチン禍として認めていた。

2015年4月に日本の4全インフルエンザワクチンメーカーと滋賀医大、北大、熊本大とメルボルン大および国立感染症研究所に、臨床医師が加わり、全日本インフルエンザワクチン研究会を立ち上げました。産・学・官連携のこの研究会は、優れた季節性インフルエンザワクチンの開発・実用化プロジェクトに取り組んでいます。


産・学・官連携による世界標準の季節性インフルエンザワクチンの開発と実用化プロジェクト

産・学・官の参画機関

全日本インフルエンザワクチン研究会

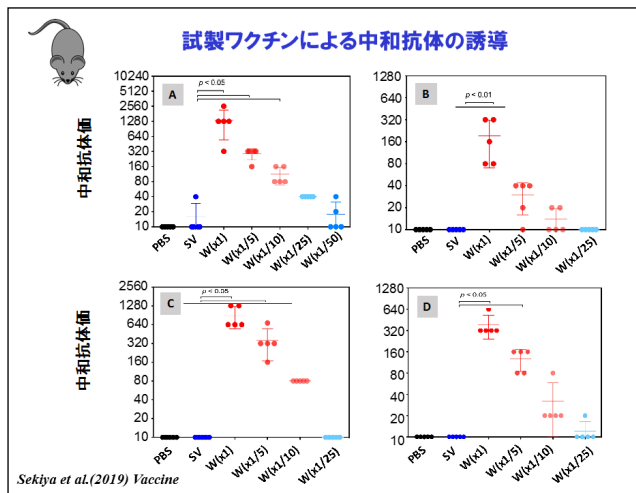


日本医療研究開発機構
文部科学省
厚生労働省
国立感染症研究所



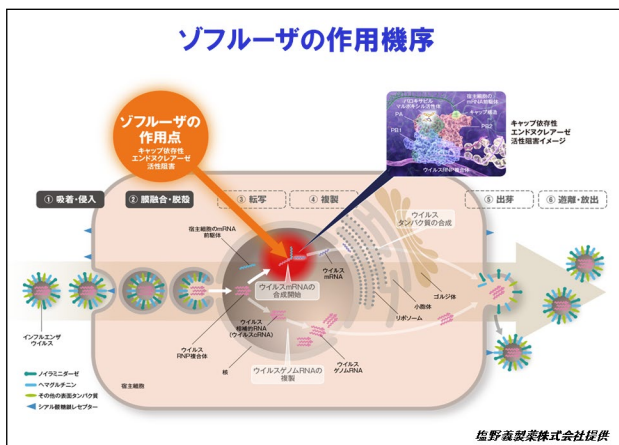
基礎研究：プロトタイプワクチンの試製、有効性の評価。マウスとサル
非臨床試験：安全性と有効性の評価
臨床試験：1と2相臨床試験

基礎研究で、不活化ウイルス全粒子ワクチンが現行のエーテルスプリットワクチンより遥かに自然免疫と獲得免疫を誘導することが明らかになりました。そこで次に非臨床試験を実施しました。その結果、マウスとサルで全粒子ワクチンの免疫原性が高く、安全であることが確認されました。次いで、現在、第IおよびII相の臨床試験を進めています。現在までに被験者に有害事象は認められていません。



新規メカニズムによる抗インフルエンザウイルス薬の実用化

新規メカニズムによる抗インフルエンザウイルス薬が開発、実用化されたことを歓迎します。インフルエンザ治療薬として新しく認可されたキャップエンドヌクレアーゼ阻害剤は耐性ウイルスを誘発するから危険だと問題視するむきがあります。耐性ウイルスは、先に述べましたように、もともとウイルス集団の中に含まれています。薬剤存在下では、耐性ウイルスが優勢になります。したがって、耐性ウイルスが早期に検出されることは、その薬剤の、高い有効性、言い換えれば、強い切れ味、選択圧、と体内における効果が持続している証拠です。



Incidence of treatment-emergent PA/I38X-substituted viruses across baloxavir clinical trials

Clinical Study	Incidence of treatment-emergent PA/I38X-substituted viruses (%)			
	Total [†]	Type-Subtype**		
		A/H1N1pdm	A/H3N2	B
Ph2 OwH (T0821) in Japan (adult)	2.2% (4/182)	3.6% (4/112)	0% (0/14)	0% (0/56)
CAPSTONE-1 OwH (T0831) (adult)	9.7% (36/370)	0% (0/4)	10.9% (36/330)	2.7% (1/37)
Pediatric study in Japan (T0822)	23.4% (18/77)	0% (0/2)	25.7% (18/70)	0% (0/6)
CAPSTONE-2 HR (T0832) (high-risk patients including elder people)	5.2% (15/290)	5.6% (1/18)	9.2% (13/141)	0.8% (1/131)

[†]Patients with mixed infection were counted once in total number of patients.
^{**}Patients with mixed infection with paired sequencing data were counted once by each virus type/subtype category.

**The incidence depends on influenza season (type/subtype, patient population)
The higher incidence in A/H3N2 infected patients, pediatric patients**

おわりに

多くの誤解が正され、適切なインフルエンザの予防と治療戦略が確立し、これが日本、さらには、国際社会で展開されることを願うものです。

要点整理

- 鳥インフルエンザ: 家禽のインフルエンザウイルス感染症
- 高病原性鳥インフルエンザウイルス: ニワトリを襲うウイルス
- インフルエンザ: 病名、インフルエンザウイルス感染に対する宿主の反応
- 病原性: ウイルスの感染・増殖に対する生体反応の激しさ。宿主動物によって異なる
- 伝播性: 感染の広がりの易さ
- 病原性と伝播性の混同が誤解と混乱を招いている
- パンデミックウイルスの伝播性は高いが、病原性は低い
- 遺伝子の変異と選択: 集団内の変異ウイルスが選択圧下で優勢になる
- ニワトリ間の感染伝播で、ヒトに感染するウイルスが選択されるか?
- 薬剤耐性インフルエンザウイルスは問題か? 薬剤存在下(選択圧下)でのみ増殖、優勢に
- パンデミックインフルエンザ: 世界流行、「新型インフルエンザ」は間違い。
- 新型インフルエンザ(ウイルス)は鳥インフルエンザ(ウイルス)が変異を起こして出現する?
- 季節性インフルエンザ: パンデミック第二波以後。パンデミック(第一波)より怖い。
- 世界基準の季節性インフルエンザワクチンと治療薬
- ユニバーサルワクチンは無理だが、ユニバーサル治療薬は理想目標