

臨床医のために

インフルエンザ

渡理 英二

日本医科大学微生物学・免疫学教室

Influenza Virus Infection

Eiji Watari

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

トリ由来のインフルエンザウイルスが直接ヒトに感染し、死亡者を出した 1997 年の新型インフルエンザウイルス A 香港 H5N1 の出現が発端となって、インフルエンザが種を越えた感染症として認識されてきた¹。また一方でインフルエンザの流行は、その年の超過死亡率を高めることが知られている。その要因は乳幼児や高齢者、免疫抑制患者への感染であり、それに対する感染防御は特に重要な問題である。そこで今回はインフルエンザウイルスが感染性を発揮するためには、ウイルス表面にある赤血球凝集素 (HA) 分子の開裂構造が重要であるとの観点からそのメカニズムと、個体を越えた階層間におけるダイナミズムの理解と監視行動がウイルス感染防御に重要であるとの 2 つの観点から概説する。

[1] 細胞レベルにおける感染

1. インフルエンザウイルスは気道にある蛋白質分解酵素の働きで感染性を獲得する。

ヒトインフルエンザウイルスはその内部構造により A, B, C 型に分類され (表 1), 図 1 に示すように表面に赤血球凝集素 (HA) とノイラミニダーゼ (NA) をもつ。このうち HA は細胞表層のシアル酸をもつラクト系糖鎖構造を含む受容体 (レセプター) に結合する²。しかしながらシアル酸をもつ糖鎖構造物質は全身に分布しており、気道上皮への感染は受容体の問題だけでは説明がつかない。通常、ヒト咽頭から分離されたインフルエンザウイルスは不活性化した状態にあり、イヌ腎臓由来 MDCK 細胞に直接接種しても感染性を示さないが、培養液にトリプシンなど蛋白質分

解酵素を加えると感染性を獲得するようになる。このことはウイルスが蛋白質分解酵素により活性化しないと、気道上皮細胞には感染できないことを意味する。最近、気道に存在する種々の蛋白質分解酵素がウイルス外皮 HA 分子の一部を開裂させることにより、ウイルスを不活性型から活性型に変化させることが明らかになってきた (図 2)。これらのなかには、図 2 に示すように鼻腔、気道に存在する細菌や宿主に由来するものなど多くの蛋白質分解酵素の関与が知られている³。このことは細菌に対する抗生物質の適切な投与方法の検討や蛋白質分解酵素インヒビターなどによるインフルエンザ感染治療の可能性があり今後の研究課題となっている。

2. HA 分子の開裂はウイルス遺伝子を細胞質内に挿入するのに必須である。

それではなぜ HA は開裂しなければならないか。まず、インフルエンザウイルスや麻疹ウイルスなどの膜 (エンベロープ) を持つウイルスは細胞質内にウイルス遺伝子を侵入させる必要がある。その場合ウイルス遺伝子はウイルス膜と細胞膜を通り抜けなければならない。そこでウイルスは細胞膜とウイルス膜を融合させ、その遺伝子 (V-RNA) を細胞質に侵入させる。この融合に HA の開裂が必要なのである。その機構を図 3 と図 4 に示す。

A. 3 量体 HA の単量体部分の構造 (図 3 A)

B. インフルエンザウイルス外被 HA 分子の一部が上記の蛋白質分解酵素により切断、開裂された状態 (図 3 A, B) でベジクルとして細胞内に取り込まれる (図 4 1)。

C. そのベジクルは酸性 pH のエンドゾームと融合する (図 4 2) (図 3 D)。

D. ベジクル内が酸性状態になると HA 3 量体の HA 1 サブユニットは花が開くように広がる (図 3 C)。

E. 膜に親和性の高い疎水基を持った HA 2 サブユ

Correspondence to Eiji Watari, Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

表1 ヒトインフルエンザウイルスの分類

型	A	B	C
分離年	1993	1940	1947
流行形式	pandemic, epidemic, endemic	epidemic, endemic	endemic
HA 亜型	1 3型(ヒト) 1 15型(トリ)	なし	なし
NA 亜型	1 2 (ヒト) 1 9型(トリ)	なし	なし
潜伏期	1~4日	1~4日	感染実験で4日
発熱	38~40度	38~40度	ほとんどない
呼吸器症状	++	+~++	+~++
全身症状	++	+~++	+~-
合併症	脳炎, クループ, CNS	Reye 症候群	なし
赤血球凝集性	ニワトリ, モルモット	ニワトリ	
自然宿主	ヒト, プタ, ニワトリ ウマなど多くの脊椎動物	主にヒト	ヒトのみ
増殖細胞	MDCK (イヌ腎臓細胞)	MDCK	7 9日の羊膜腔

(植竹久雄, ウイルス学第3版から改変)

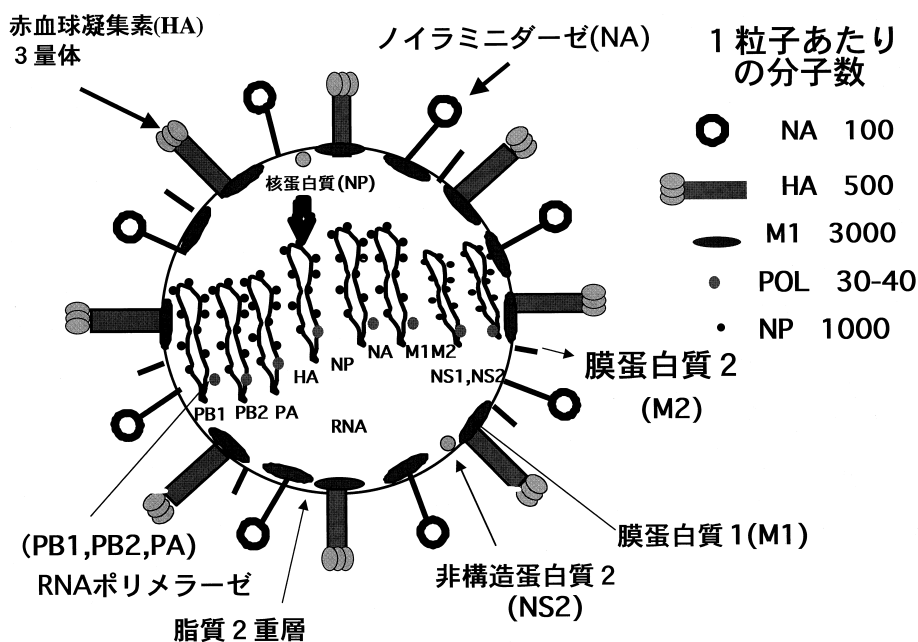


図1 インフルエンザウイルスの構造

ニットのN末端が表出し、ウイルス膜と細胞側エンドゾーム膜が融合する(図3D)。これにより遺伝子が細胞質に侵入する。アマンタジンはこの侵入の過程を抑制する化学療法剤である。

3. ザミナビルはウイルス成熟の最終段階をおもに抑制する。

A. こうして細胞質に入ったウイルスの8本のゲノム遺伝子(V-RNA)は細胞核内に移動し、ウイルス自身の持つRNAポリメラーゼにより転写、複製が同時に行われる、この際に宿主m-RNAの5'末端がプライマーとして使われる(図43)。

B. 新たに合成されたウイルス蛋白質のうち糖鎖が付加されるHA, NA, M2は粗面小胞体に移行し、糖鎖付加され、さらにゴルジ装置で糖鎖修飾を受け、最終的に細胞の表層に移行する(図44)。

C. ウイルス内部を構成する蛋白質と遺伝子(V-RNA)は細胞質内の表層に移動し(図45)、先の糖鎖結合蛋白質HAなどと集合し子孫ウイルス粒子として成熟、細胞外に放出される(図46)。この放出の際にはノイラミニダーゼが関与しており、最近この作用を阻害するザミナビルが抗インフルエンザ薬として開発されている。

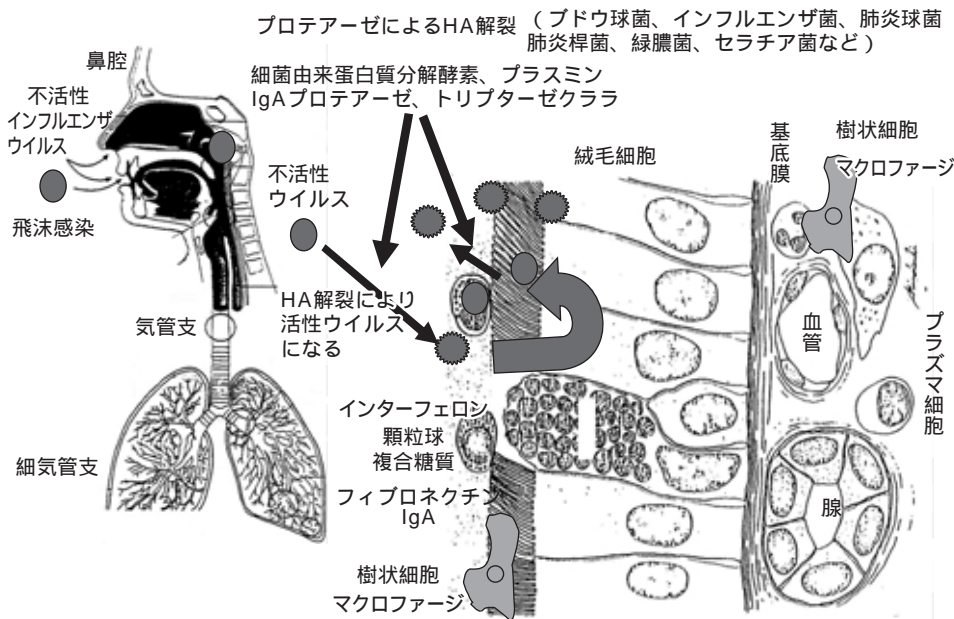


図2 気道の蛋白質分解酵素による HA 開裂 (文献 3 をもとに改変)

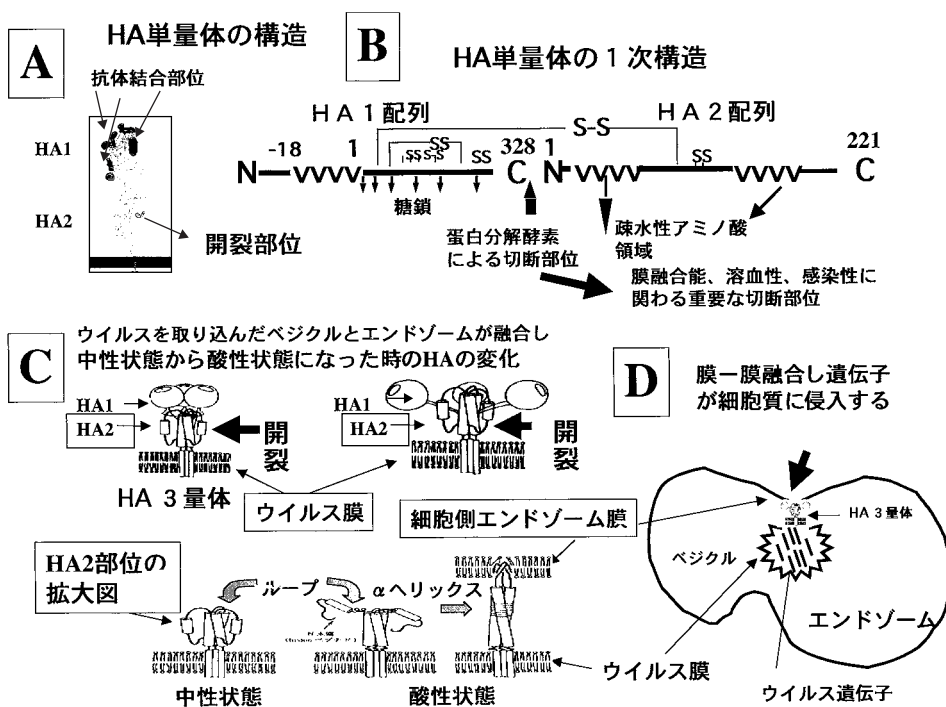


図3 インフルエンザウイルス遺伝子の細胞内侵入過程と HA 開裂 (文献 4 をもとに改変)

【II】 個体レベルでの感染 (同じヒトが同じ亜型に反復感染する)

こうしたウイルスの細胞レベルでの感染に対し、生体は免疫防御機構を備えている。しかしながらこれらの免疫防御機構から逃れたインフルエンザウイルスは再度ヒトに感染し、毎年流行をもたらす。事実、西川らは同じヒトが同じ亜型に反復感染していることを報

告している⁵。それではなぜ反復感染するのであろうか。一般に、HA 分子への抗体結合部位は年単位で変異していくと推論されている。すなわち HA 分子に対する主要抗体結合部位 (エピトープ) は図 3-A に示すように A-E の 5 カ所ある。この結合部位の構造が順次変化していくと仮定すると、5 年後に抗体の結合部位はすべて変化し、新たなウイルスに感染したと

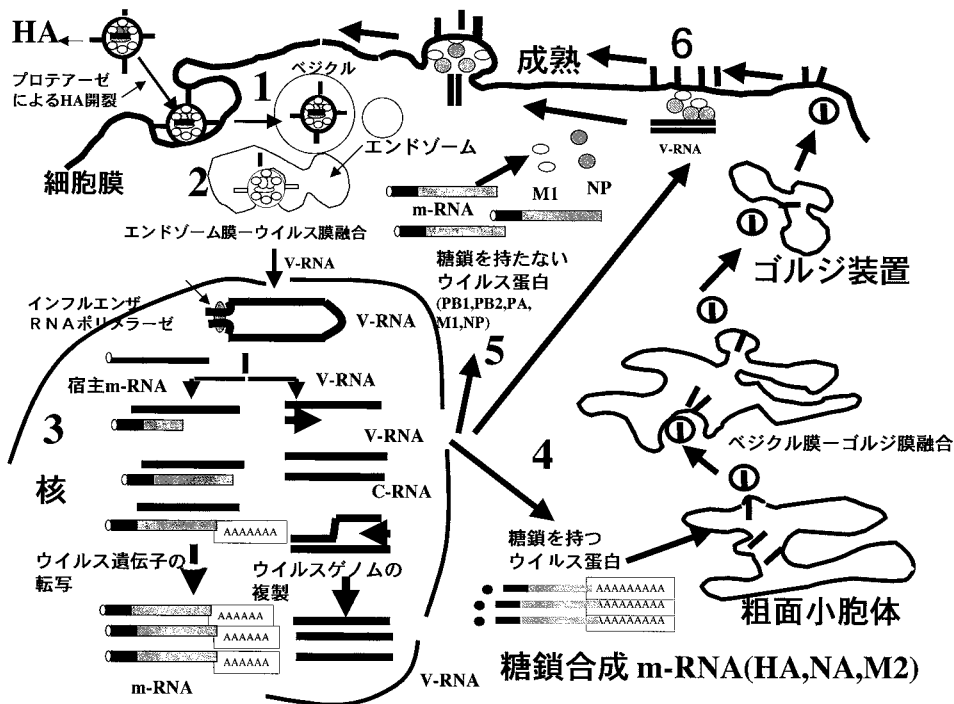


図4 インフルエンザウイルスの細胞内増殖機構

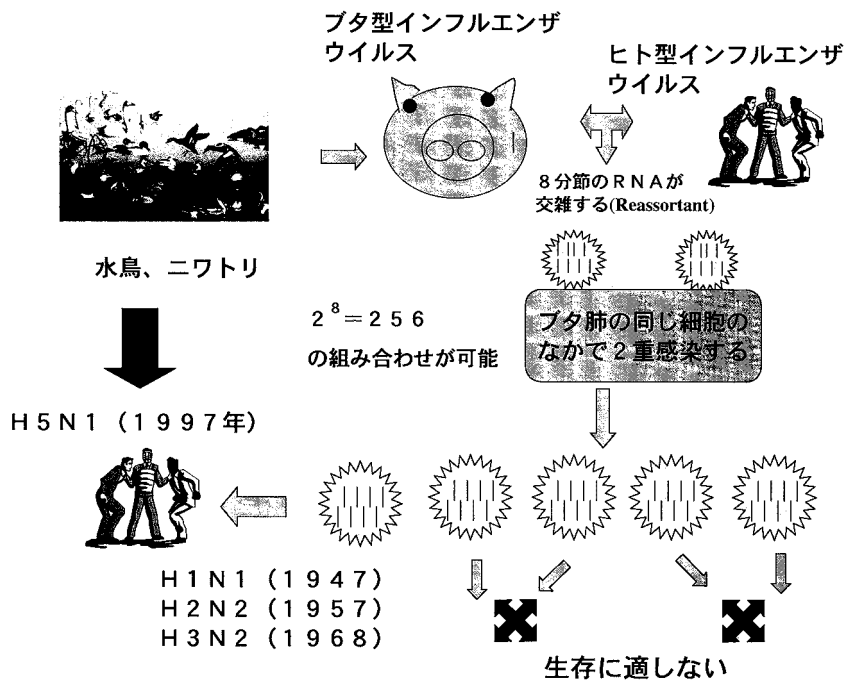


図5 インフルエンザウイルスの不連続変異

同じことになる。こうしたウイルスの変異を連続変異と呼んでいる。しかしながらこの年単位の変異がどこで起こり蓄積されるかについては、いまだ明らかではない。

[III] 個体，種を越えた感染症としてのインフルエンザウイルス

インフルエンザウイルスにはヒト以外にトリ，ブタ，ウマ，クジラ，アザラシなどの動物のインフルエンザウイルスがある。これらのウイルスのゲノムは8本の断片（セグメント）からなっていて、ウイルスの

それぞれの構造蛋白質をコードしている(図1)。この遺伝子断片が他の動物のインフルエンザウイルス遺伝子断片と交雑し、その動物種のなかで生存に適した新たなウイルス(新型ウイルス)として選択されていく。この過程を不連続変異と呼んでいる(図5)。喜田らは動物のインフルエンザウイルスの生態について研究を行い、その遺伝子供給源は渡りカモであることを報告している。カモは夏の間は北方圏に生息し、湖沼水中に大量に存在するウイルスに感染し、その腸管で増殖したのち糞便とともにウイルスが排泄される。このウイルスに感染したカモは秋にシベリアから南方に飛来する。南方の中華人民共和国では、水鳥とブタ、ヒトが近接して農業生活を送っており、このことが新たなウイルス出現に関係があると喜田らは推論している⁶。こうした不連続変異の例として、新型トリ型インフルエンザ A(H5N1) があげられ、事実このウイルスは香港周辺からもたらされヒトに感染した。このようにインフルエンザウイルスは個体内での変異と動物間での変異を通して、常にウイルス分化を起こしている。

[IV] インフルエンザワクチンの研究の現状

こうした個体、種を越えた新たな新型ウイルスの出現に対応するため、日本および米国ではヒトから分離された新型 H5N1 ウイルスを遺伝子組み換え技術により弱毒化し、精製不活化してワクチンとすることが可能となりつつある。そのほか現行のワクチンの改良型として、発育鶏卵で作るウイルスから組織培養型へ、低温馴化株の経鼻投与、接種ルートの検討(経鼻、粘膜投与による分泌型 IgA 産生)、ウイルス核蛋白質(NP)を発現するプラスミドによる DNA ワクチン、T 細胞活性化をねらったペプチドワクチンなどの研究

がなされている。いずれにしても、我が国における現行のインフルエンザワクチンの接種率は欧米に比べ極端に低い。60 歳以上の高齢者の場合、ワクチン接種により罹患率は半減することが報告されており、是非接種をすべきである。このような変異の激しいウイルスは一回のワクチン接種で終生免疫を得ることは難しいが、日本で開発が進んでいる粘膜免疫を賦活する噴霧型不活化ワクチンは今後有効なワクチンとなる可能性が高いと思われる。

以上、広く概説したが分子生物学解析、個体での解析、集団でのウイルスの生態など特定の階層の理解にかたよらず、階層と階層間におけるダイナミズムの理解と監視行動が重要であると思われる。

文 献

1. Cauthien AN, Swayne D, Schultz-cherry SS, Perdue ML, Suarez DL: Continued circulation in China of highly pathogenic avian influenza viruses encoding the hemagglutinin gene associated with the 1997 H5N1 outbreak in poultry and humans. *Journal of Virology* 2000; 74: 6592-6599.
2. 鈴木康夫: インフルエンザウイルス宿主域とレセプター特異性. *日本臨床* 1997; 10: 2640-2647.
3. 田代真人: インフルエンザウイルス HA 蛋白の開裂活性化と病原性のメカニズム. *日本臨床* 1997; 10: 2633-2639.
4. 大内正信, 大内礼子: インフルエンザ HA の膜融合活性部位. *日本臨床* 1997; 10: 2648-2653.
5. 西川文雄, 秋田美千代, 中島節子: インフルエンザの反復感染について. *臨床とウイルス* 2000; 28: 237-247.
6. 喜田 宏: 動物界におけるインフルエンザウイルスの生態と新型ウイルス出現のメカニズム. *日本臨床* 1997; 10: 2521-2524.

(受付: 2002 年 2 月 5 日)

(受理: 2002 年 3 月 1 日)