

図 VII-31 ヒト世界の A 型インフルエンザの流行と不連続抗原変異

然宿主はヒトである。

A 型、B 型および C 型インフルエンザウイルスは同じ型のなかで**遺伝子再集合 reassortment**が起こるが、異なる型の間では遺伝子再集合は認められない。

### 3 抗原変異

A 型インフルエンザウイルスが毎年のようにヒト世界で流行を引き起こすのは、ウイルス表面タンパク質である HA や NA の抗原性が変化するために、以前に流行したウイルス株に対する抗体を持っていても、もはやウイルスを中和できないためと考えられている。

A 型ウイルスの抗原変異には不連続変異と連続変異という 2 種類の機序がある。

#### a 不連続変異

これまでに流行していたウイルスとは異なる HA 亜型または NA 亜型を持つウイルスがヒト世界に出現することを**不連続変異(大変異, 抗原シフト antigenic shift)**とよぶ。水禽の世界には、すべての HA 亜型(H1~H16), NA 亜型(N1~N9)のウイルスが存在しており、不連続変異による新亜型ウイルス出現の保有宿主となっている。この新亜型ウイルスの抗原性は大きく異なり、人類の多くが免疫を欠く感受性者のため(既存の亜型に対する抗体は新たな別の亜型とは交差せず、別亜型ウイルスを中和できないため)、世界的大流行(パンデミック pandemic)が引き起こされる。1918~1919 年の“Spanish”influenza (H1N1 亜型), 1957 年のアジア型(H2N2 亜型), 1968 年の香港型(H3N2 亜型)および 1977 年に出現し

たソ連型(H1N1 亜型)は不連続変異により出現した新亜型ウイルスである(図 VII-31)。

ウイルスゲノムが 8 つの RNA 遺伝子分節に分かれているという特徴を持つため、異なる 2 種類のウイルスが混合感染した場合に、感染細胞内で遺伝子分節がさまざまな組み合わせで再集合(遺伝子再集合)を起こし、合いの子の遺伝子を持った遺伝子再集合体が出現することがある。1957 年の H2N2 亜型は HA, NA および PB1 遺伝子分節をトリインフルエンザウイルスから、残りの 5 つの分節を 1957 年以前にヒトの世界に定着していた H1N1 ウイルスから獲得した遺伝子再集合体であった。また 1968 年の H3N2 亜型は HA と PB1 遺伝子分節をトリウイルスから、残りの 6 分節を 1968 年以前に流行していた H2N2 ウイルスから獲得した遺伝子再集合体だった(図 VII-32)。したがってヒトにとって新亜型のトリウイルスがヒトで伝播できる新亜型インフルエンザとして出現する過程には、遺伝子再集合が重要な役割を演じていると考えられている。

#### b 連続変異

HA, NA 上のアミノ酸変異により抗原性が少しずつ変化することを**連続変異(小変異, 抗原ドリフト antigenic drift)**と呼ぶ。HA 分子の抗原領域に点突然変異が起こり、中和エピトープ(抗原決定基)をコードするアミノ酸が変異すると、抗原性の異なるウイルス(抗原変異株)が出現する。この変化したエピトープには、体内にある以前の流行株に対する抗体は結合できなくなり、ウイルス増殖を阻止できなくなり、この抗原変異株は新しい流行起因株となる。

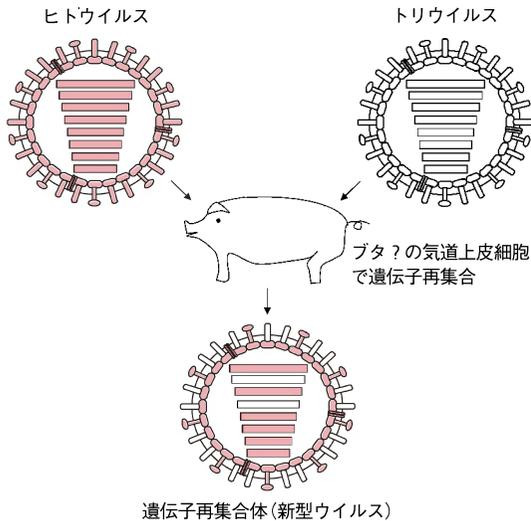


図 VII-32 遺伝子再集合による不連続抗原変異

### C 抗原変異による流行

不連続変異によってヒト世界に出現した新しい抗原亜型の A 型ウイルス [1968 年に出現した H3N2 亜型(香港型)と 1977 年に再出現した H1N1 亜型(ソ連型)] は連続変異によって HA や NA の抗原性を次々に変えることにより宿主の免疫を回避して、毎年流行を繰り返してきた。

2001 年に遺伝子再集合で出現した新たな H1N2 亜型のヒトでの流行は、2004 年に終息した。

2009 年 4 月にメキシコで発生した H1N1 インフルエンザは、同じ亜型のソ連型とは大きく抗原性が異なり、パンデミックとなった。この new pandemic influenza A (H1N1) は以下に述べる遺伝子再集合を繰り返してきたブタインフルエンザウイルスに由来する。トリインフルエンザウイルスから PA 遺伝子、PB2 遺伝子、ヒトの香港型 (H3N2) から HA 遺伝子、NA 遺伝子、PB1 遺伝子、古典的ブタインフルエンザウイルス A/H1N1 (Spanish influenza と遺伝的および抗原性で似る) から NP 遺伝子、M 遺伝子、NS 遺伝子を獲得した遺伝子再集合体 (H3N2) のアウトブレイクが 1998 年北米のブタでみられた。このウイルスがさらに古典的ブタインフルエンザウイルスから HA 遺伝子を獲得した遺伝子再集合体 (H1N2) が北米のブタで流行していた。このウイルスがユーラシア型ブタインフルエンザウイルスから NA

遺伝子、M 遺伝子を獲得した遺伝子再集合体 (H1N1) がブタからヒト世界に侵入し、2009 年のパンデミックを引き起こした [novel influenza A (H1N1) virus または new swine-origin H1N1 influenza virus と呼ばれた]。つまり 1918 年の Spanish influenza (H1N1) に近縁のウイルスがブタで維持されていて、その HA を獲得したウイルスにヒトが曝露されたことになったのだが、多くのヒトは Spanish influenza から長年の抗原連続変異で大きく抗原性の異なったソ連型に対する抗体しか持たないために、同一亜型ではあるが抗原性が大きく異なる新ウイルスに免疫を持たず、世界的大流行となった。

### 4 レセプターと種の壁

トリインフルエンザウイルスの HA が認識するレセプターは、隣接するガラクトースとの結合様式が  $\alpha 2-3$  結合のシアル酸であり、トリウイルスの増殖の場であるトリの腸粘膜上皮には  $\alpha 2-3$  結合型のシアル酸が存在する。一方、ヒトインフルエンザウイルスの HA は  $\alpha 2-6$  結合のシアル酸を認識し、ヒトの気道粘膜には主に  $\alpha 2-6$  結合型のシアル酸が存在する。ブタの気道上皮細胞には双方の結合型のシアル酸が存在するため、トリとヒトのウイルスが混合感染すると、遺伝子再集合体 that 出現する可能性があることから、ブタは “mixing vessel” としてはたらいっていると考えられている (図 VII-32)。不連続変異による 1957 年のアジア型 (H2N2 亜型)、1968 年の香港型 (H3N2 亜型) の出現に、ブタは “mixing vessel” として遺伝子再集合にかかわったと推測されている。

以上のようにウイルスのレセプター認識が違うことおよび宿主によってシアル酸が異なることから、これまでは種の壁を越えて直接トリからヒトへ新亜型のウイルスが感染するとは予測されず、まずブタで遺伝子再集合により新亜型ウイルスが産生され、哺乳動物 (ブタ、ヒト) で増殖しやすいように馴化してから、ヒトの世界に侵入して大流行を引き起こすと考えられてきた。

しかし 1997 年香港で H5N1 高病原性トリインフルエンザウイルスのヒトへの感染例 (18 名の罹患者のうち 6 名死亡) が報告され、2003 年から東南アジア、中国で家禽に H5N1 高病原性トリインフルエンザの流行が始まった。現在はアフリカ、

たキャリアから免疫抑制状態時に ATL の発症が報告されている。これらの知見は宿主免疫が ATL 発症の抑止力になっていることを示唆しており、HTLV-1 特異的 T 細胞免疫の賦活は、キャリアに対して ATL 発症リスク低下の意義を持つかもしれない。(森 直樹)

## 6 ヒト免疫不全ウイルス(HIV)

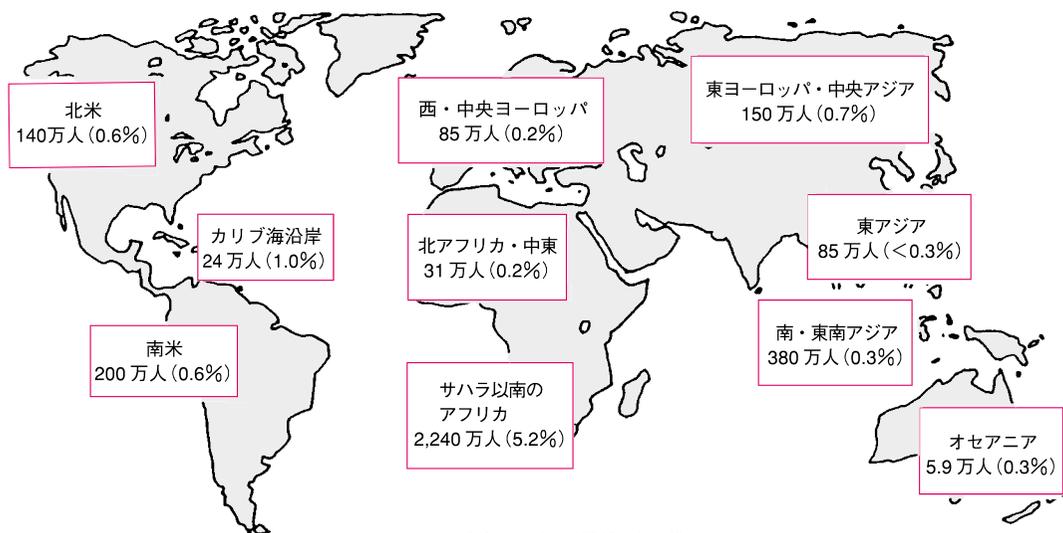
### a 疫学および感染様式

ヒト免疫不全ウイルス human immunodeficiency virus(HIV)は後天性免疫不全症候群 acquired immunodeficiency syndrome(エイズ AIDS)の原因ウイルスである。1981 年米国で、それまで健康であった若い男性同性愛者のなかから多数例のニューモシスチス肺炎が見つかった。同じ頃、やはり若い男性同性愛者で、カポジ Kaposi 肉腫・潰瘍を伴う皮膚の単純ヘルペス、悪性リンパ腫、慢性リンパ腺炎を合併する例も次々と報告された。患者の血液中の CD4<sup>+</sup> ヘルパー T 細胞は著しく減少しており、このような細胞性免疫不全が背景に存在することが考えられた。しかし、米国疾病管理予防センター(CDC)を中心に行われた疫学調査が進むにつれて、この病気は男性同性愛者だけでなく、静注麻薬常用者、血液製剤を使用していた血友病患者にも広がっていることが判明した。この調査の過程でエイズが感染症であり、性

行為や輸血などによるものであると結論された。また、アフリカ、東南アジアなどでは、異性間および母子間の感染が主体であることも明らかになっていった。

その後も全世界で爆発的ともいえる勢いで蔓延し、WHO の推定では 2008 年 12 月の時点で世界でおよそ 3,340 万人が HIV に感染しているとされる。HIV 感染者の 90% 以上が発展途上国にいとされ、特に HIV 感染の蔓延しているサハラ砂漠以南のアフリカでは成人の 4 人に 1 人が感染している。また 2007 年 1 年間の新たな感染者は 270 万人、死亡者数は 200 万人と推定されている。その分布も、同性愛者などにとどまらず、むしろ異性間感染によるものが大多数を占める。とりわけ増加の著しいのは、かつてはサハラ砂漠以南のアフリカと東南アジアとされてきたが、今日では東ヨーロッパ、中央アジア、東アジア、太平洋沿岸地域となってわが国周辺に迫ってきた(図 VII-56)。複数の逆転写酵素阻害薬とウイルスプロテアーゼ阻害薬の組み合わせによる HAART (highly active anti-retroviral therapy) 治療法の進歩により、先進諸国ではエイズによる死亡者数の減少する傾向がみられてきたが、高騰する医療費に加えて副作用や薬剤耐性ウイルスの出現など新たな問題が生じてきた。

わが国のエイズの蔓延状況は世界のなかでは低いほうであるが、新たに HIV に感染した者また



※ ( ) 内は成人 HIV 有病(陽性)率の推定値。

図 VII-56 2008 年 12 月末までの HIV 感染者数の推計(UNAIDS/WHO 推計)