

ニューヨークのネコで流行した H7N2 インフルエンザウイルスの特性を解明

1. 発表者：

河岡 義裕（東京大学医科学研究所 感染・免疫部門ウイルス感染分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆2016 年 12 月から 2017 年 2 月にかけて、米国ニューヨーク市の動物保護シェルターで 500 匹以上ものネコが、H7N2 ネコインフルエンザウイルス（図 1、注 1）に感染した。このネコから分離された H7N2 ネコインフルエンザウイルスの性状を解明するため、哺乳類を用いて感染実験および感染伝播実験を行った。
- ◆この H7N2 ネコインフルエンザウイルスは、1990 年代後半から 2000 年代初めにニューヨーク近辺のトリ市場で発生が報告されていた低病原性 H7N2 鳥インフルエンザウイルス（注 2）に由来することがわかった。
- ◆H7N2 ネコインフルエンザウイルスは、哺乳動物の呼吸器でよく増え、また、ネコ間で接触および飛沫感染することが分かった。また、フェレット間でも、接触感染により伝播することがわかった。
- ◆H7N2 ネコインフルエンザウイルスの性状が解明されたことで、鳥インフルエンザウイルス由来のインフルエンザウイルスがネコに感染し、ネコの間で保持されていたことが明らかとなった。また、本ウイルスがネコを介してヒトやそのほかの動物に伝播する可能性が示唆された。

3. 発表概要：

東京大学医科学研究所感染・免疫部門ウイルス感染分野の河岡義裕教授らの研究グループは、2016 年 12 月から 2017 年 2 月にかけて米国ニューヨーク市で発生した大規模なネコのインフルエンザ流行の原因ウイルスである H7N2 ネコインフルエンザウイルスの性状を明らかにしました。

本研究グループは今回、米国ニューヨーク市の動物保護シェルターのネコから分離された H7N2 ネコインフルエンザウイルスに関する性状解析を行いました。その結果、このウイルスは、感染哺乳動物に顕著な症状を引き起こさないにもかかわらず、哺乳動物の呼吸器でよく増え、また、ネコ間で接触感染および飛沫感染することが分かりました。また、フェレット間においても接触感染することが明らかになりました。

本研究成果は、新たなインフルエンザウイルス株あるいは鳥インフルエンザウイルスが、ネコを介して、ヒトあるいは他の哺乳動物に伝播する可能性があることを示しており、今後のインフルエンザ流行あるいは新型インフルエンザウイルスの対策計画を策定および実施する上で、インフルエンザウイルスの中間宿主としてのネコの重要性を示しています。

本研究成果は、米国科学雑誌「Emerging Infectious Diseases」のオンライン速報版で公開されました。

なお本研究は、東京大学、米国ウィスコンシン大学、国立感染症研究所、米国スクリプス研究所、米国農務省、ニュージーランドオークランド大学、日本中央競馬会が共同で行ったものです。本研究成果は、日本医療研究開発機構（AMED）新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業、文部科学省新学術領域研究などの一環として得られました。

4. 発表内容：

① 研究の背景・先行研究における問題点

2016年12月、米国ニューヨーク市にある動物保護シェルターで保護飼育されていたネコにおいて、咳や鼻水といった呼吸器症状を主とした大規模な流行が見られました。原因は1990年代後半から2000年代初めにかけて米国のトリ市場で発生が報告されていた低病原性H7N2鳥インフルエンザウイルス（注2）に由来するH7N2ネコインフルエンザウイルスであることが明らかとなりました、この流行により、2017年の2月までに約500匹ものネコがこのウイルスに感染しました。また、これらのネコの治療に従事した獣医師のうちの一人が、このウイルスに感染し呼吸器症状を呈したことが報告されました。このH7N2ネコインフルエンザウイルスが哺乳類に対してどのような病原性を持っているのか、また哺乳類から哺乳類へと伝播する能力を持っているのかについては明らかにされていませんでした。今回のH7N2ネコウイルスの性状解明は、鳥インフルエンザウイルス由来のインフルエンザウイルスがネコに感染し、ネコで効率よく増殖できるように、またさらにネコ間で効率よく伝播できるように変異していることを明らかにしました。また他の哺乳動物でも効率よく増殖でき、フェレット間で接触伝播することから、ネコがヒトを含む他の哺乳動物に、インフルエンザウイルスを媒介しうる中間宿主となりうる可能性があることも示しています。

② 研究内容

本研究グループは、米国ニューヨーク市の動物保護シェルターで飼育されていたネコから分離されたH7N2ネコインフルエンザウイルスの*in vitro*（試験管内の細胞）と*in vivo*（生体内）における性状解析を行い、1999年に米国のトリ市場で分離された低病原性H7N2鳥インフルエンザウイルスの性状と比較しました。

マウスを用いた実験では、H7N2ネコインフルエンザウイルスは肺よりも鼻で効率よく増殖していたのに対し、H7N2鳥インフルエンザウイルスは逆に鼻よりも肺で効率よく増殖しました。H7N2ネコインフルエンザウイルスに感染したマウスは体重減少を示さず病的症状を示すこともありませんでした。

次に、インフルエンザ感染のモデル動物であるフェレットを用いて、H7N2ネコインフルエンザウイルスの病原性および伝播力を調べる実験を行いました。その結果、H7N2ネコインフルエンザウイルスもH7N2鳥インフルエンザウイルスも、どちらも同じように鼻で良く増殖しました。どちらのウイルスに感染したフェレットも病的症状を示しませんでした。どちらのウイルスも飛沫によるフェレット間の伝播は見られませんでした。感染したフェレットと接触することによりウイルスが伝播しました。

次に、ネコを用いてH7N2ネコインフルエンザウイルスの病原性および伝播力を調べる実験を行いました。H7N2ネコインフルエンザウイルスは感染したネコの肺、気管、鼻で効率よく増殖しましたが、H7N2鳥インフルエンザウイルスは主に感染したネコの鼻でのみ増殖していました。このことから、H7N2ネコインフルエンザウイルスはネコの呼吸器で効率よく増殖できるように変異したものと考えられます。また、H7N2ネコインフルエンザウイルスに感染したネコの大部分は感染マウスやフェレットと同様に特に著しい症状を示しませんでした。さらに、H7N2ネコ

インフルエンザウイルスはネコ間で飛沫感染と接触感染の両方により伝播することが明らかとなりました (図 2)。

最後に既存の抗インフルエンザ薬 (注 3) に対する感受性を調べたところ、H7N2 ネコインフルエンザウイルスは、ノイラミニダーゼ阻害剤に対して感受性が高いことが明らかとなりました。このことから H7N2 ネコインフルエンザウイルス感染には、既存のノイラミニダーゼ阻害剤が有効であることが明らかとなりました。

③ 社会的意義

今回の研究から、ニューヨークの動物保護シェルターで飼育されていたネコから分離された H7N2 ネコインフルエンザウイルスは、1) 低病原性 H7N2 鳥インフルエンザウイルス由来であること、2) 哺乳類で良く増殖できる能力を持つこと、3) 感染したマウス、フェレット、およびネコは特に著しい症状を示さないこと、4) ネコおよびフェレット間で接触感染すること、5) ネコ間では飛沫感染もすること、6) 既存の抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ阻害剤に対して感受性が高いことが明らかとなりました。本研究を通して得られた成果は、ネコを介して起こりうる新たなインフルエンザウイルスによる将来のパンデミック出現予測に役立つだけでなく、今後のインフルエンザ・パンデミック対策計画を策定、実施する上で、重要な情報となります。また、ネコは、イヌとともに、我々人との生活と密接なつながりを持つコンパニオンアニマルであるため、今後のインフルエンザ流行あるいは新型インフルエンザ流行の予測をするうえで、ネコのもつ役割の重要性を示しました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：Emerging Infectious Diseases (2018 年 1 月号オンライン版、日本時間 12 月 20 日)

論文タイトル：Characterization of a Feline Influenza A(H7N2) Virus

著者：河岡義裕

6. 問い合わせ先：

<研究に関するお問い合わせ>

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門ウイルス感染分野

教授 河岡 義裕 (カワオカ ヨシヒロ)

Tel : 03-5449-5310 (海外出張中のため、なるべくメールでお問い合わせください)

E-mail : kawaoka@ims.u-tokyo.ac.jp

<報道に関するお問い合わせ>

東京大学医科学研究所 国際学術連携室 URA

Tel : 03-6409-2027

7. 用語解説：

注 1) インフルエンザウイルス

A 型、B 型、C 型、D 型と 4 種類に分かれるインフルエンザウイルスの中で、ウイルスが変化しやすく過去に何度か世界的大流行 (パンデミック) を起こしてきた A 型インフルエンザウイルスは、ウイルス表面にある 2 つの糖たんぱく質、ヘマグルチニン (HA) とノイラミニダー

ゼ（NA）の抗原性（抗体物質と結合することができる性質）の違いにより、さらに細かく亜型が分類されている。現在までに、HA では 18 種類（H1 から H18）、NA では 11 種類（N1 から N11）の亜型が報告されている。H7N2 というのは、H7 亜型、N2 亜型に分類される A 型インフルエンザウイルスのこと。

注 2) 鳥インフルエンザウイルス

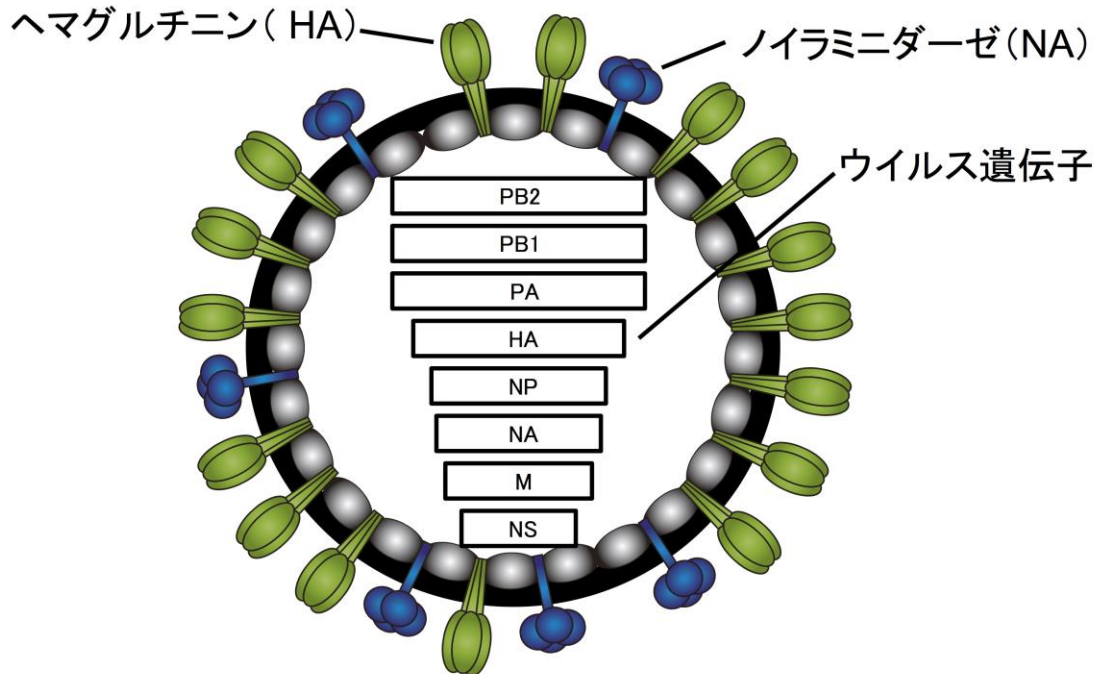
鳥インフルエンザは A 型インフルエンザウイルスを原因として起こる鳥の病気である。鳥インフルエンザウイルスは家禽に対する病原性を指標に、低病原性と高病原性の 2 つのカテゴリに分類される。低病原性鳥ウイルスに感染した家禽は無症状か軽い呼吸器症状、下痢、産卵率の低下を示す程度であるが、高病原性鳥ウイルスでは重篤な急性の全身症状を呈して、ほぼ 100% の家禽が死亡する。今回、ネコより分離された H7N2 ネコインフルエンザウイルスはもともとは、1990 年代後半から米国のトリ市場で発生が度々報告されていた低病原性 H7N2 鳥インフルエンザウイルスがネコに感染し、ネコの中で効率よく増殖するように、またネコ間で効率よく伝播するように変異したものと考えられる。

注 3) 抗インフルエンザ薬

インフルエンザウイルス粒子表面にある糖たんぱく質ノイラミニダーゼ（NA）の機能を阻害する薬剤のことで、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する。ノイラミニダーゼ阻害剤には、オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビルがある。インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼ活性を阻害する薬剤（ファビピラビル）が 2014 年に認可されたが、副作用の問題から、その使用はパンデミック発生時のみに限られている。

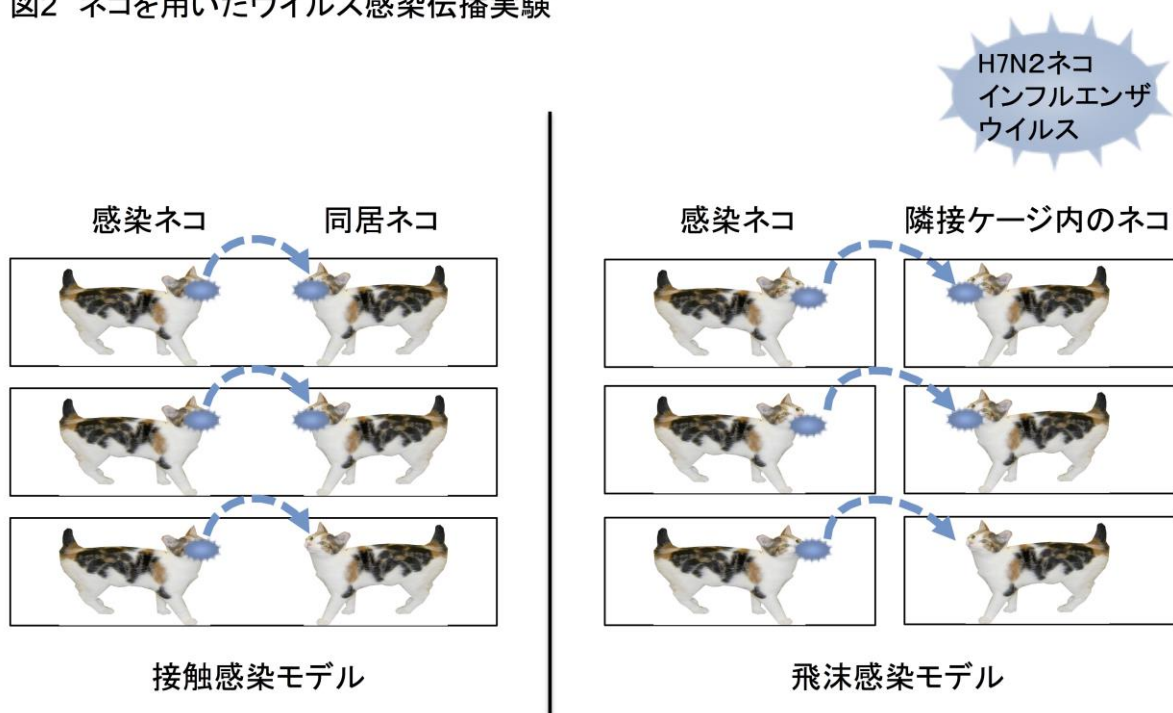
8. 添付資料：

図1 A型インフルエンザウイルスの模式図



インフルエンザウイルスは8種類の遺伝子を持ち、その表面は2つの糖たんぱく質、ヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)に覆われている。

図2 ネコを用いたウイルス感染伝播実験



H7N2ネコインフルエンザウイルスをネコの鼻腔内に接種した。その後、感染動物との接触あるいは飛沫によってウイルスが同居ネコあるいは隣接するケージ内のネコに伝播するかどうかを調べたところ、それぞれ3ペア中2ペアにおいてウイルスが伝播した。