

No. 22 重点感染症シリーズ

インフルエンザウイルス

冬になるとほぼ毎年流行する呼吸器感染症インフルエンザ。軽症であれば通常数日から1週間ほどで快方に向かうが、高齢者や基礎疾患をもつ患者は、肺炎や心不全などの合併症により重症化することもある。

ヒポクラテス¹の著した『流行病』には、「ペリンソスの咳」に関する記載 [1, 2] が、古代ローマの歴史家ティトゥス・リビイーによる『ローマ史』には、「BC.412 の疫病の記録 [3]」があるなど、インフルエンザ（インフルエンザウイルス感染症）の流行を思わせる記録は古くから存在している。

¹ 後の西洋医学に大きな影響を与えたことから、ヒポクラテスは「医学の父」「医聖」「疫学の祖」などと称される。

1. インフルエンザウイルス発見小史

インフルエンザの原因はインフルエンザ菌と思われていた

1892 年、ベルリン感染症研究所のリヒャルト・ファイファー（Richard Pfeiffer）は「ロシア風邪」流行期（1889 ～ 1890）に亡くなった患者 31 人の喀痰を調べ、後にヘモフィルス・インフルエンザ菌（*Haemophilus Influenzae*）と呼ばれる桿菌（かんきん 棒状細菌）を発見した [4]（表 1）。この菌は「インフルエンザ桿菌（*The Influenza Bacillus*）」あるいは「ファイファー桿菌」として、インフルエンザウイルスが分離されるまで、インフルエンザの原因菌とみなされていた。

ちなみに、論文 [4] と同じ号に掲載された「この菌の分離法」に関する報告の著者は、当時ファイファーと同じ研究所に在籍していた北里柴三郎である [5]。

ウイルス学の黎明を告げる 1890 年代

ファイファーがインフルエンザ菌を発見した 1892 年、ロシアのドミトリー・イワノフスキー（Dmitri Ivanovsky）は、当時欧州で広がっていたタバコモザイク病（タバコの葉にモザイク状の緑色濃淡が現れ発育不良になる病害）の原体が「滅菌用の素焼きろ過器を通過する」ことを発見した。つまり、タバコモザイク病が「細菌よりも小さな物質」によって伝染することを突き止めたのである。1898 年にはオランダのマルティヌス・バイエリנק（Martinus Beijerinck）も「この濾過性の液体が伝染性である」ことを示し、ラテン語で「毒素」を意味する「ウイルス」と命名した。19 世紀末、ウイルス学はまさに黎明を迎えた。

山内らがインフルエンザ病原体のウイルス説を証明

20 世紀になると、「インフルエンザの病原体はバイエリנקが発見した濾過性病原体である」とする報告が相次いだ。こうした中、1919 年 6 月、山内保、坂上弘蔵、岩島守三は「インフルエンザに感染した

表 1 インフルエンザウイルス発見まで

年	出来事
1892	ファイファー、北里、インフルエンザ菌 (<i>Haemophilus Influenzae</i>) を発見
1898	露・イワノフスキーが「タバコモザイク病の病原体が滅菌用の素焼きろ過器を通過する」ことを発見
1898	蘭・バイエリנקが「この濾過性の液体が伝染性である」ことを示し、ラテン語で「毒素」を意味する「ウイルス」と命名
1902	伊・ツェンティニ、サバヌツイ「家禽ペストの原因はウイルス」を証明
1919	山内保ら、インフルエンザ患者検体の濾液によって健康人に感染再現
1933	英・スミス、アンドリュース、レイドロー、感染者から分離したウイルスをフレット ² の気道に感染させヒトインフルエンザとよく似た症状を再現
1940	B 型インフルエンザ発見
1950	C 型インフルエンザ発見
1955	独・シェーファー、家禽ペストの原因ウイルスが A 型インフルエンザであることを証明

患者から得た喀痰濾液を健康者に接種することでインフルエンザ様の症状を再現した」とする論文 “*The Infecting agent in Influenza: an experimental research*” をランセット誌に発表した [6]（図 1）。山内らの研究は被験者数などの面からも傑出しており、インフルエンザ病原体のウイルス説を実証的に支持した重要な研究の一つとされている [7]。

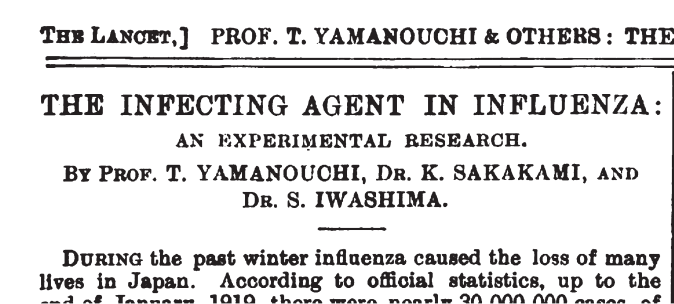


図 1 ランセット誌に掲載された山内らの論文 [6]

ヒトからインフルエンザを分離することに成功

1933 年、英国のウィルソン・スミス（Wilson Smith）、クリストファー・アンドリュース（Christopher Andrewes）、パトリック・レイドロー（Patrick Laidlaw）らは、インフルエンザ患者から分離したウイルスをフレット²の気道に感染させると、ヒトのインフルエンザに類似した症状が再現できることを報告した [8]。ウイルスがインフルエンザ感染の原因病原体であることを実験的に証明すると同時に、ヒトインフルエンザウイルスを分離することに成功した点で、後のワクチン開発につながっていく重要な成果とされる³。この病原体はインフルエンザウイルスと名付けられた（後に A 型インフルエンザウイルスと名称変更）。

² イタチ科の小動物。インフルエンザウイルスに感染しやすく、その症状（クシャミ・発熱・鼻水）がヒトのインフルエンザ症状に似ているため、ヒトインフルエンザ感染のモデル動物の一つとなっている。

³ ウイルス発見から 7 年後の 1940 年、発育鶏卵（中にニワトリの胎仔を含む受精卵）にインフルエンザウイルスを注入すると、ウイルスが効率よく増殖することが発見された。これによって、インフルエンザワクチンの大量製造が可能となり、多くの国でワクチン接種が実施されるようになった。

家禽ペストはトリインフルエンザだった

1878 年にイタリアで最初に報告された家禽ペスト。当初は原因不明の致死性疾患とされていた。1902 年にイタリアのツェンテニ（Centanni）とサボヌツイ（Savonuzzi）は、この病原体が細菌ではなく濾過性病原体であることを示し、ウイルスによる疾患である可能性を初めて指摘した。

それから半世紀余りを経た 1955 年、ドイツのウイルス学者ヴェルナー・シェーファー（Werner Schafer）は、この家禽ペストウイルスが A 型インフルエンザに属することを明らかにした。

この発見により、家禽ペストが鳥類におけるインフルエンザであることが科学的に確立され、後の高病原性鳥インフルエンザ（HPAI）研究の基盤が築かれた。

スペイン風邪の原因ウイルスは確かに H1N1 だった

スペイン風邪に世界が襲われた 1918 年当時、ウイルスの概念はすでに提唱されていたものの、主流は「ファイファー桿菌がインフルエンザの原因菌である」という見方であった。その後、インフルエンザウイルスの発見を受け、歴史上の呼吸器感染症の大流行の多くは、その典型的な呼吸器症状と劇的な伝播速度から、インフルエンザウイルスによるものと考えられるようになった。しかし、スペイン風邪の原因がインフルエンザウイルスによるものであるという科学的証明は、ごくわずかな遺伝子を増幅するポリメラーゼ連鎖反応（PCR）技術の発展と、米・国立アレルギー感染研究所のジェフリー・タウベンバーガー（Jeffery Taubenberger）らによるウイルスゲノム解析を待たねばならなかった。

1999 年、彼らは米陸軍病理研究所に保管されていたスペイン風邪による死亡患者のパラフィン切片からウイルス遺伝子断片を抽出し、PCR 法で増幅し塩基配列を解読することで、それが A 型インフルエンザ H1N1 の塩基配列であることをついに明らかにしたのである [9]。

2. インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルスは A ～ D の 4 型

インフルエンザウイルスは、オルソミクスウイルス科（*Orthomyxoviridae*）に属し、A ～ D の 4 型が知られている。このう

ち A 型と B 型が、温帯地域の冬に流行する季節性インフルエンザの原因ウイルスとなる。なお、C 型は主に小児、D 型はウシやブタなどの家畜に感染する。

1940 年、ニューヨーク大のトーマス・フランシスらは従来とは抗原性が異なるウイルスをインフルエンザ患者から分離し、これを「B 型インフルエンザウイルス」と名付けた [10]。B 型ウイルスはビクトリア系統と山形系統の 2 つに大別され、前者は 1987 年に豪ビクトリア州で [11]、後者は 1988 年に山形県で [12]、それぞれ分離されたウイルスを代表株としている。

1946 年、鼻かぜ症状を呈した患者から、A 型および B 型とは異なるウイルスが分離され [13]、1950 年にも同様のウイルスが確認された。これらは後に「C 型インフルエンザウイルス」の名称が提唱された [14]。

さらに 2013 年には、米・カンザス大のグループがブタやウシなどの家畜に感染する「D 型インフルエンザウイルス」を報告 [15]、2016 年に国際ウイルス分類委員会（International Committee on Taxonomy of Virus; ICTV）によって正式に認められた [16, 17]。

A 型インフルエンザウイルス表面の

ヘマグルチニンとノイラミニダーゼ

A 型インフルエンザウイルスの表面には、2 種類の突起構造が存在し、それぞれ「ヘマグルチニン（HA タンパク質）」、「ノイラミニダーゼ（NA タンパク質）」と呼ばれる（図 2）。ヘマグルチニンは「宿主細胞への結合」および「宿主細胞膜とウイルスエンベロープとの膜融合」を担っており、細胞表面にあるシアル酸の糖鎖に結合して感染する。なお、現在広く使用されている不活化ワクチンは、このヘマグルチニンが主成分となっている。

一方、ノイラミニダーゼはシアル酸を切り離してウイルスを細胞から遊離させる役割を担う。この機能を阻害することによってウイルス感染拡大を阻止するの抗ウイルス剤が複数実用化されている。

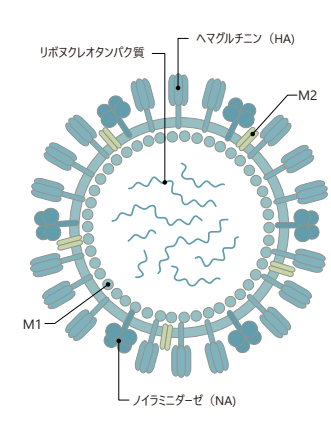


図 2 A 型インフルエンザウイルス

No. 22 重点感染症シリーズ

インフルエンザウイルス

18 種の HA と 11 種の NA の組み合わせ

A 型インフルエンザウイルスは、HA と NA の遺伝子相溶性および抗原特性に基づき、HA は 1 ～ 18、NA は 1 ～ 11 に分類されており、それぞれの組み合わせにより「亜型」が定義される（例：H1N1、H3N2 など）。

従来、野生の水禽類（カモ類など）が自然宿主であるとされてきた A 型インフルエンザウイルスは、16 種の異なる HA 亜型（H1 ～ H16）および 9 種の異なる NA 亜型（N1 ～ N9）が知られていた。しかし近年、コウモリから新たに分離されたインフルエンザウイルスにおいて、H17N10、H18N11 という新規の亜型が報告されている⁴ [18, 19]。

なお、B 型インフルエンザウイルスには HA および NA の亜型分類は存在しない。

⁴ 2012 年、グアテマラに生息するコウモリから新しいインフルエンザウイルスのゲノム配列が特定され、暫定的に H17N10 と命名された。さらに、パルーのコウモリからも異なるインフルエンザゲノムが分離され、H18N11 と分類された。

3. 抗原ドリフトと抗原シフト

抗原の連続変異（Antigenic drift）

RNA ポリメラーゼは、RNA ウイルスの遺伝子複製を司る酵素である。インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼは、複製時に転写ミスを校正する機構を持たないため、特に HA 遺伝子に変異が蓄積しやすい。

遺伝子変異に伴い HA タンパク質のアミノ酸置換が生じて、その抗原性が変化すると、過去の感染やワクチン接種によって得られた免疫の効力が低下し、ウイルスは免疫の監視を回避できるようになる。インフルエンザが毎年のように流行を繰り返し、ヒトが何度もインフルエンザウイルスに感染するのはこのためである。

HA タンパク質のアミノ酸変異により抗原性が徐々に変化するこの現象は、「**抗原の連続変異（Antigenic drift）**」と呼ばれる。

抗原の不連続変異（Antigenic shift）

病原体に対する免疫をもつヒトの割合が増えると、その感染症は集団内で広がりにくくなる。しかし、季節性インフルエンザウイルスとは異なる亜型のウイルスが出現した場合、世界中の大多数の人はそれに対する免疫を持っていない。ヒトに侵入したウイルスがヒト-ヒト間の伝播性を獲得すると、世界的な大流行（パンデミック）に発展することがある。

ここで、ウイルスの HA タンパク質が突然別の亜型に置き換わる現象を「**抗原の不連続変異（Antigenic shift）**」と呼び、数年から数十年ごとに発生するインフルエンザ・パンデミックの一要因となっている。

20 世紀以降、人類は 5 度のインフルエンザ・パンデミックに見舞わ

れた [20, 21]。1918 年のスペイン風邪流行から 40 年間は H1N1 亜型が続き、1957 年のアジア風邪流行を機に H2N2 亜型にシフトした。1968 年の香港風邪流行で H3N2 亜型が新たに出現し、現在もなお季節性インフルエンザとして残存している。また、1977 年にソ連風邪で再び H1N1 亜型が出現し、H3N2 亜型と H1N1 亜型（A ソ連型）が共存する状態が続いた。その後、A ソ連型は 2009 年のパンデミックで A/2009（H1N1）pdm（H1N1 2009 亜型）に置き替わった（図 3）。

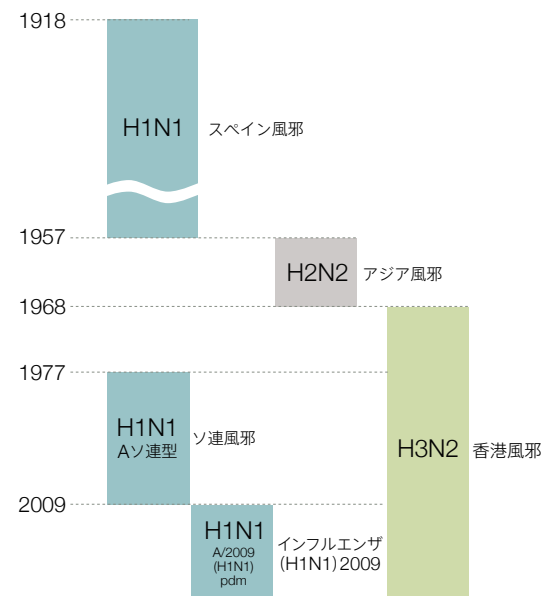


図 3 A 型インフルエンザ亜型の不連続変異（2025 年 1 月時点）

References

[1] 今裕 , ヒポクラテス全集 , 岩波書店 ,
[2] Mammias, I.N. and Spandidos, D.A., Exp Ther Med, 12, 2, pp. 541-549, 2016
[3] Livius, T., The History of Rome, Books 01 to 08, The Project Gutenberg eBook,
[4] Pfeiffer, R., The Influenza Bacillus, p. 128, 1892
[5] Kitasato, S., Br Med J, 1, 1620, p. 128, 1892
[6] Yamanouchi, T. et al., The Infecting Agent in Influenza: An experimental research, p. 971, 1919
[7] 山内一也 , インフルエンザウイルスを発見した日本人 , 岩波書店 , 2023
[8] Smith, W. et al., The Lancet, 222, 5732, pp. 66-68, 1933
[9] Taubenberger, J.K. et al., Science, 275, 5307, pp. 1793-1796, 1997
[10] Francis, T., Jr., Science, 92, 2392, pp. 405-408, 1940
[11] Rota, P.A. et al., Virology, 175, 1, pp. 59-68, 1990
[12] Kanegae, Y. et al., J Virol, 64, 6, pp. 2860-2865, 1990
[13] Taylor, R.M., Am J Public Health Nations Health, 39, 2, pp. 171-178, 1949
[14] Francis, T., Jr. et al., Science, 112, 2913, pp. 495-497, 1950

[15] Hause, B.M. et al., mBio, 5, 2, pp. e00031-00014, 2014

[16] 村上晋他 , ウイルス , 67, 2, pp. 161-170, 2017

[17] ICTV, Taxon Details, https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxon_id=202303962&taxon_name=Deltainfluenzavirus%20influenzae

[18] Tong, S. et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 109, 11, pp. 4269-4274, 2012

[19] Tong, S. et al., PLoS Pathog, 9, 10, p. e1003657, 2013

[20] Taubenberger, J.K. and Morens, D.M., Rev Sci Tech, 28, 1, pp. 187-202, 2009

[21] Morens, D.M. et al., Clin Infect Dis, 51, 12, pp. 1442-1444, 2010