ISSN 1880-0556

nature DIGEST

日本語編集版
JULY 2005
VOL.02, NO.7
7

http://www.naturejpn.com/digest

鳥インフルエンザと闘う

nature publishing group npg

nature DIGEST

07 volume 2 no.07
July
www.naturejpn.com/digest

© 2005 年　ネイチャー・ジャパン
掲載記事の無断転載を禁じます。

special issue

大特集：鳥インフルエンザと闘う 04–23

highlights

vol. 435 no.7040, 7041, 7042, 7043, 7044 02

editorial

鳥インフルエンザ対策には祈りも必要なのか 04

news feature

鳥インフルエンザ：備えはOK？
Peter Aldhous and Sarah Tomlin 06

フィクションで描く世界的流行：
準備はできていたって？
Declan Butler 07

ワクチン開発、これが最善？
Erika Check 11

薬の備えは万全か？
Alison Abbott 15

commentary

中国は微生物の脅威に対する用意が
できているか？
David Ho 19

local news feature

日本が進める対策とは？
西村尚子 22

news and views

光を感じない光時計
Thomas Udem 24

植物ホルモン、オーキシンの作用
Judy Callis 26

発行人：アントワーン・ブーケ
編集：北原逸美、セラ・ハリス
デザイン／制作：村上武、佐藤恵
広告：浅見りの子
マーケティング：吉原聖豪

ネイチャー・ジャパン株式会社
〒162-0843
東京都新宿区市谷田町 2-37
千代田ビル
Tel. 03-3267-8751　Fax. 03-3267-8754

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

Vol.435 | no.7040, 7041, 7042, 7043, 7044

ヨーロッパ最古の現生人類の骨
Oldest modern human bones in Europe

チェコ共和国のムラデチで出土した人骨群が、ヨーロッパの現生人類として最古のものであることを実証する報告が寄せられた。この成果によって、発見以来続いてきたムラデチ人骨の年代に関する議論に決着がつくことになる。

ムラデチ遺跡は人類進化から見ても考古学の面から見ても大きな意味をもつ。最近になってヨーロッパ各地の他の初期人類の遺物について年代測定が進み、古いと思われていた人骨が実際にはもっと新しいことが明らかになっている（*Nature* 430, 198-201; 2004 参照）。したがって、ヨーロッパに現生人類がいつどのようにやってきたかを解明し、先住者だったネアンデルタール人とどんな交流があったのかを知るうえで、ムラデチ人骨群の年代測定は極めて重要である。

この化石群の年代を高精度に決定するために、周囲の土壌や動物遺骸化石の年代測定がこれまで何度か試みられてはいたが、すべて失敗に終わっていた。今回E M Wild および M Teschler-Nicola たちは、加速器質量分析法（AMS）による放射性炭素年代測定という技術を用いて、ムラデチの人骨が放射性炭素年代で約 3 万 1 千年前（年代値は未較正）のものであることを明らかにした。この値は、オーリニャック文化（初期現生人類に伴って出土する道具類や芸術品の様式）の特徴をもつ人工遺物が出土したヨーロッパの他の遺跡で得られた年代値と一致する。

19 May 2005 Vol.435/Issue 7040
letters p.332 参照

地震予測：カリフォルニアにおける日常的な危険性の評価
EARTHQUAKE FORECASTING: A day-to-day hazard rating for California

個々の地震については発生の正確な予知が困難なことから、地震学における地震発生確率の研究は進展があっても一般にはあまりわかってもらえないことがしばしばである。今回発表された新しい手法は、地震学で得られた知識を一般人も利用できるようにすることを目的としている。カリフォルニア州を対象とした新しい短期地震予測システムが開発されたのに合わせて、新しく開設されたウェブサイト（http://pasadena.wr.usgs.gov/step/）は、カリフォルニア州内で 24 時間以内に強い地震が起きる確率の目安となるものだ。この方法は、断層データと歴史地震に基づいた地震発生モデルと局所的な群発地震モデルを結びつけたものである。この方法で得られる予測により、一般人やマスコミ、また危機管理計画担当者たちも地震の起こる危険性が時々刻々変化していく様子をより明確に把握できるようになりそうだ。表紙は 1906 年の地震の後のサンフランシスコの街路。（写真提供：Rykoff Collection/CORBIS）

19 May 2005 Vol.435/Issue 7040
letters p.328, N&V p.284 参照

惑星の玉突き
Planetary billiards

今週号に掲載された同じ研究チームからの 3 編の論文によると、太陽系の持つ 3 つの特異な性質がただ 1 つの基本的な理論で説明できるという。太陽系の巨大惑星が傾斜した離心軌道をとっている理由、木星がトロヤ群小惑星を捕獲し、これらの小惑星が木星に引きずられるようにその軌道上を運動するようになった仕組み、さらには、惑星形成後に残ったかけらが、形成の 7 億年後になって月に降り注いだという「後期重爆撃」に関しては、これまでさまざまな説が提案されてきた。

しかし A Morbidelli たちは、これらすべての現象が、太陽系の歴史の初期に土星と木星の軌道が移動したことの直接的な結果であると説明している。もし、太陽を回る軌道を木星が 2 周するごとに土星が正確に 1 周していた時期があったなら、これらの惑星の重力相互作用は、この「共鳴」によって強められただろう。この効果によって、軌道が引き伸ばされて傾斜し、天王星や海王星が外側にはじき出された可能性がある。

土星と木星は、惑星形成後に取り残された多くの微惑星のそばを通過する際に重力によって何度も揺さぶられ、この共鳴位置に移動したのかもしれない。トロヤ群小惑星は、こうした微惑星の残りである。そして海王星が再配置によって外側に放り出されたとき、もっと多数の微惑星が太陽の方向にはじきとばされ、それらの一部が月に衝突した。

「しかし注意が必要だ。惑星形成シミュレーションで、観測されている太陽系とよく一致する最終状態が再現されたからといって、そのシミュレーション結果が実際にも起きたということにはならない」と、J Hahn が News and Views で指摘している。

26 May 2005 Vol.435/Issue 7041
letters p.459, 462, 466, N&V p.432 参照

鳥インフルエンザ：世界的流行は目前？
AVIAN FLU: Ready for a pandemic?

インフルエンザの前回の世界的流行からほぼ 40 年経った今、こうした流行には時間的な規則性はないと考えられているにもかかわらず、次回の流行が起こるのは単に時間の問題であり、しかも近々起こりそうだと考えている人は多い。これは、1997 と 1998 年および 2002 から 2003 年にかけて香港で起こった鳥インフルエンザの大流行と、それに続いてアジアで見られた鳥インフルエンザの家禽への拡大の公衆衛生問題へのかかわりがさらに重みを増すことを意味している。今週号では、一連の News Feature と専門家による 5 本の Commentary で、現在の重大な懸念の 1 つであるこうした問題について広範囲にわたって論じている。表紙は 2003 年の鳥インフルエンザ流行時に、マスクなどで予防対策を講じる上海の通勤者。（写真提供：Reuters/Corbis）。

26 May 2005 Vol.435/Issue 7041
news feature p.399, 400, 404, 407 参照

自己免疫を考える
Nature insight into autoimmunity

ヒトの免疫系は途方もなく強力な武器で、ほとんどの疾患や感染症をはねつけてしまえる。しかし身体は時に誤って、免疫系に自分自身を攻撃させてしまう。こうした「友軍の爆撃」は、さまざまな自己免疫疾患を導くことがあり、悲惨な結果をもたらす場合もある。今週号の Insight 特集では自己免疫に関する研究分野での最新の知見を紹介する。

自己免疫疾患に苦しむ米国人は約 1000 万人にのぼり、その中には糖尿病、慢性関節リウマチ、多発性硬化症など 40 種類以上の病気が含まれる。こうした疾患の多くは治癒が困難または不可能だが、それは問題の根源、つまり身体の組織そのものを除去するわけにはいかないからだ。では、自己免疫応答を起こす人と起こさない人がいる原因は何なのだろうか。

遺伝によって特定の遺伝子の組み合わせを持っている人は、外部因子が引き金となって免疫応答が自分の体の組織に向けられるようになると J Rioux と A Abbas は説明している。彼らは、ゲノム全体にわたる解析が自己免疫の遺伝的基盤を突き止めるのに役立つだろうと述べている。ヒトゲノム解読プロジェクトが完了して以来、研究の焦点は、遺伝子にコードされたタンパク質の解析に移りつつある。C G Fathman たちは、ゲノム学やプロテオーム研究の新技術は、自己免疫疾患に関する分野での重要な発見につながるだろうと述べている。

C Goodnow たちは、我々の免疫系はいわば身体の「第六感」であって、外部から侵入しようとするどんな化学構造にも対応可能な受容体を備えていると述べている。受容体の一部は、我々の身体を作っている成分を認識するから、こうした認識を抑制する機構が進化してきた。この機構は、ヒトとその他の哺乳類に共通であることから、動物モデルを用いた実験が可能であるというわけだ。また、多くの注目を集めているもう一つの研究領域は、調節性 T 細胞の役割に関するものだと M Kronenberg と A Rudensky は論じている。こういう T 細胞は、免疫系に異常がないかどうか監視し、病因となる自己反応性細胞の活性を調節標的とする。しかし、自己免疫疾患にかかっている人の一部では調節性 T 細胞に欠陥があり、病因となる T 細胞が見逃されたままとなること

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

※「今週号」とは当該号を示します。

がある。

重い自己免疫疾患患者の免疫系をリセットする方法の1つとして考えられるのが、造血細胞の移植（HCT）を使うものである。M Sykes と B Nikolic が、異論の多いこの方法について解説しており、こういう治療法の将来について前向きの議論を展開している。最後に M Feldmann と L Steinman が、自己免疫研究の「聖杯」にあたる究極の目標、すなわち実用可能な抗原特異的免疫療法について論じている。

2 June 2005 Vol.435/Issue 7042

insght p.583 参照

宇宙の進化：スパコンを使って2000万個の銀河の成長をシミュレーションする

EVOLUTION OF THE UNIVERSE: Supercomputer simulation of the growth of 20 million galaxies

最近の銀河サーベイからはきわめて多量のデータが得られるため、宇宙における銀河の位置を以前よりはるかに正確に図示したり、環境と宇宙時間の関数として銀河の物理的性質の分布を明らかにしたりできる。現在、コンピューター・シミュレーションを用い、これらのサーベイによってもたらされた宇宙の歴史の壮大なスナップショットを統合して、背景にある物理過程の働きを示す首尾一貫した描像を得ることが試みられている。広大な宇宙論的空間での2000万個の銀河の成長がモデル化され、最初の明るいクエーサーの例外的といえる形成場所や、最終的な運命を明らかにできることがわかった。大規模なサーベイのデータには銀河分布の特徴が含まれると考えられ、こうした分布は初期宇宙の物理的性質を直接反映している。またこうしたデータから、宇宙の膨張を現在加速させている、謎の多い暗黒エネルギーの性質を明らかにできるかもしれない。表紙はシミュレーションで再現された宇宙の薄い切片中の暗黒物質の分布を示す図。

2 June 2005 Vol.435/Issue 7042

articles p.629, N&V p. 572 参照

自分で暖まる燃料電池

Fuel cells keep themselves warm

外部ヒーターを必要とせずにプロパンで駆動される燃料電池が報告されている。この電池は、燃料を消費して自ら発熱し、温度を維持する。デバイスは薄い円盤で、携帯用電子機器で普通に使われるリチウム電池と同じくらいの大きさや形だ。この電池は約0.7Vの電圧と約350mWの電力を生み出し、2つ重ね合わせれば1.5VのMP3プレーヤーを動かすのに十分な電力が得られる。

燃焼のエネルギーを直接電気に変換する燃料電池は、将来の「クリーンな」携帯電力源として最も有望視され、ラップトップ機器から自動車まで広範に利用される可能性がある。炭化水素で駆動される燃料電池では一般にメタンが使われるが、プロパンなどの燃料のほうが重量あたりのエネルギー生成率が高く、また加圧ガスではなく液体として容易に貯蔵できる。しかし、これらの燃料を利用できる燃料電池は熱して高温にしなくてはならず、ヒーターのための別の電力源を必要とするので、携帯機器に組み込むことがむずかしい。

S Haile たちによれば、自己発熱デバイスの鍵を握る触媒は、二酸化セリウムの混ざったルテニウム金属粒子でできた薄い多孔質の膜で、プロパンと酸素の反応を促進する。この反応は、300℃以上の炉の中で燃料電池を加熱することによって一度始まれば、あとは自動的に継続する。炉を止めても反応は続き、500～600℃で作動するデバイスを維持するのに十分な熱が生成される。Haile たちは、反応開始時に使われる触媒や燃料の種類をかえることで、最初の外部熱源の必要性を完全になくしたいと考えている。また、このプロパンの点火プロセスは通常の炭化水素を燃焼する燃料電池よりも高速である。

9 June 2005 Vol.435/Issue 7043

letters p.795 参照

プリオンの研究：アミロイド原繊維の構造

PROBING PRIONS: Amyloid fibril structure

アルツハイマー病やプリオン病などの神経変性疾患には、アミロイドと呼ばれる不溶性のタンパク質繊維が関係している。これらのタンパク質の形成に関する構造情報の収集は困難な問題であるとわかっていた。これにひるまず、今回3つの研究グループがこの問題にとり組み、さまざまな手法を試みた結果を報告している。表紙は、酵母のプリオンタンパク質Sup35が形成するアミロイド様原繊維の「背骨」の原子構造。Nelson たちは、アミロイド微結晶のX線結晶解析を行った。Krishnan と Lindquist は、多様な手法を使ってアミロイド核の折りたたみについて調べた。また Ritter たちは、菌類のHET-sプリオンの感染型構造を決定した。C Dobson は、多くのデータが一気に得られたことで、病気の場合や健康な状態でのプリオンやアミロイドの形成について何がわかるかを考察している。

9 June 2005 Vol.435/Issue 7043

articles p.773, 765, letters p.844, N&V p.747 参照

陽子の魔法は有効

Protons work their magic

原子核に、その形や構造を乱さずに、何個の中性子を加えることができるだろうか。これがP Cottle たちが、今週号で扱った問題である。原子核は陽子と中性子からなり、原子中の原子核を取り巻く電子の殻と似た「殻」構造をもつと考えられている。陽子あるいは中性子の数が殻を充たすような「魔法数」であると、そうした核は特に安定になる。

しかし異常に中性子の割合が多い核の場合は、この魔法数自体が変わるのではないだろうか。軽い原子では、安定な原子核はほぼ同数の陽子と中性子を持つことが多い。陽子と中性子の比率が大きく異なる同位体（同一元素に属し、原子核中の中性子数だけが異なる原子どうし）は一般的に放射能を持ち、核崩壊を起こしてばらばらになりやすい。Cottle たちは、人工的に作ったケイ素の同位体 ^{42}Si を調べた。この同位体は、硫黄原子の高エネルギービームをベリリウムに当てて作られ、陽子（14個）の2倍の中性子（28個）を含む。

14は一般に陽子の「準魔法数」で、充たされた副殻に対応する。しかし ^{42}Si 原子核中の過剰な中性子によって、殻構造は変わるだろうか。Cottle たちは変わらないことを見いだした。さらに、この程度の中性子過剰ならば、核はひどくつぶれた球のように変形するだろうと考えられるにもかかわらず、陽子に対して副殻が閉じていると、この種の変形が防げられて核はほぼ球形に保たれると Cottle たちは指摘している。

16 June 2005 Vol.435/Issue 7044

letters p.922, N&V p.897 参照

幹細胞の分裂：マイクロ RNA がもつ調節的役割

STEM CELL DIVISION: Regulatory role for microRNAs

他の多くの細胞が分裂休止状態にある組織中で分裂を続ける能力は、幹細胞独自の性質である。つまり、幹細胞は何らかの方法によって細胞分裂を停止させるシグナルを回避していることになる。ショウジョウバエの生殖系列幹細胞でマイクロRNAのプロセシングを阻害した実験から、遺伝子サイレンシングによる調節を行う分子であるマイクロRNAが、本来なら細胞周期のG1期からS期への移行を止める環境内シグナルを幹細胞が感知しないようにする機構の一部であることがわかった。マイクロRNAがないと、生殖細胞はいうなれば「普通の」細胞と同じく分裂を停止した。先週号に掲載された3つの論文では、ヒトの数種類の癌にマイクロRNAがかかわっていることが報告された。つまり、腫瘍細胞で分裂を調節できなくなることも、幹細胞の分裂がうまく調節されていることも共に、マイクロRNAが見せる異なる側面なのだろう。表紙はマイクロRNAを欠く幹細胞で、癌抑制因子p21/p27が過剰に産生されたことにより分裂を停止している。

16 June 2005 Vol.435/Issue 7044

letters p.974 参照

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

鳥インフルエンザ対策には祈りも必要なのか

On a wing and a prayer

Nature Vol.435(385-386)/26 May 2005

論説

Nature 2005年5月26日号の鳥インフルエンザ特集では、人が大量感染して、世界的に大流行する恐れのある鳥インフルエンザへの各国の対応の進展、そこにみられる一貫性の欠如が浮き彫りにされている。しかし、これは大きな脅威であり、いくつかの重点的に推進すべき対策があることは十分に明らかである。

高度先進国では、数か月で数百万人が死ぬ。全世界の死者数は数千万人。世界経済はズタズタ。これは、ハリウッド製空想映画ではない。現実化の可能性を帯びるようになったシナリオである。第一幕では、人が鳥インフルエンザに感染し、非常に高い確率で人から人へ感染が広がる。これが、既にアジア各地で始まっているのである。今、国際社会が鳥インフルエンザ大流行の脅威を鎮めるための断固とした行動に出ないかぎり、私たちは数年以内におそらく手痛い代償を払うことになるだろう。その時には、なぜ準備を怠ったのか、という厳しい追及が待っている。

一方で、この話に疑いをもつ人々もたくさんおり、彼らはインフルエンザの世界的流行なんて悪質なデマか、科学者がでたらめを言っているにちがいないと信じている。サポートケア、薬剤とワクチンがあれば、少なくとも富裕国は、インフルエンザウイルスに容易に立ち向かえるはずだ。それに今は2005年であり、インフルエンザが大流行して全世界で最大5000万人（推定）が命を落とした1918年ではない。たしかにインフルエンザに関する科学と医学は大いに進歩したが、公衆衛生面で効果的な対応をとる能力はそれから何十年間たっても、ほとんど進歩していない。テレビとインターネットの影響力を考えると、パニックが起こる可能性は、どちらかと言えば、昔よりも高まっている。

1918年のインフルエンザ大流行では、インフルエンザウイルスの新種のサブタイプに免疫のある者がいなかった。疫学の数理によれば、世界的流行病は地下の断層にたとえられる。断層がいつか必ず崩壊して地震を引き起こすように、世界的流行病も必ず発生する。ただし、地震とちがって、世界的流行病の発生には事前に危険信号がみられる傾向がある。警告ランプが、今、アジアで赤く点灯しているのだ。今度は「大流行」となるのかどうかを断言できる者はいない。それでもH5N1鳥インフルエンザウイルスはアジアで広く流行しており、その近縁種のいくつかに人は免疫がない。今、世界に必要なのは、最悪の事態を想定して防衛計画を立てることである。そのための準備は、どれほど進んでいるのだろうか。

世界的に大流行するようなウイルス株が出現する可能性の非常に高い「るつぼ」とも言うべきなのが家禽とブタだ。これらの動物が感染している鳥インフルエンザウイルスを絶滅させる役割を担っているのが、各国の農政・獣医行政当局、国連食糧農業機関と世界動物衛生機関（OIE）だ。公衆衛生の側面は、各国の保健当局と世界保健機関（WHO）が責任を負う。ところが、この点での国際的連携は不安定で、確固たる目的や統一性がほとんど感じられない。活動資金も大きく不足しており、各国の公衆衛生方針、主権、そして貿易や経済的利害の対立によって、活動はいたるところで弱体化している。

もし、今から5年後にインフルエンザの大流行が起きると仮定すると、製薬やワクチンのメーカーを奨励して、大流行による被害を少なく抑えるだけの時間的余裕はあると言える。しかし、そのためには緊急に行動をとる必要があ

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

る。現状では、世界的流行をするインフルエンザウイルスに対するワクチンを製造するには、流行が始まってから少なくとも6か月を要する。これでは遅すぎるのである。ワクチンができあがる前に、大流行による最悪の結果を迎えてしまうのである。

現状よりも速くワクチンをつくるためには、戦略的軍事兵器研究に匹敵するような研究活動が必要で、通常の努力では足りない。また、量的にも流行時に急増する需要を満たすのに十分な量のワクチンを作る必要がある。現在の全世界のワクチン製造能力では、4億5000万人分のワクチンしか作れない。製造能力の増強をはかるには、既存のインフルエンザワクチンに対する平常時の需要を引き上げる保健政策が必要である。抗ウイルス薬も同様だ。

しかし最悪のシナリオでは、インフルエンザの世界的流行は2年以内に起こるといわれている。こうなると、ワクチンがないばかりか、薬も不足する。たよりは、関係国の政府やWHOが、インフルエンザウイルスの出現時にウイルスを発生源で絶滅させることである。そのためには、動物に感染したインフルエンザウイルスを絶滅させて、世界的流行を防止することを最優先課題としなければならないのである。

行動の時

残念ながら現状では、各国政府や国際機関によって、この課題が解決される見込みは薄い。例えば、世界的流行をするウイルス株の出現を推測できるような鳥ウイルスやヒトウイルスの遺伝子変異をほぼリアルタイムで監視する研究を行うべきである。ところが、鳥インフルエンザが流行している国で、適切かつ継続的な監視プログラムを構築するための国際的な資金援助はない。海外の研究者がウイルス流行国からデータを入手したいと思っても、信頼感の醸成とオープンな情報共有のために必要な協力活動に当事国が本格的に参加していないため、それができない。また、インフルエンザ大流行の最前線に置かれるアジア各国への薬剤の提供などのインセンティブが国際社会から与えられていない。これに加えてアジア各国は、国内で収集した数少ないデータを公表することを渋っている。データの解析結果によっては、他国との貿易や国内経済に悪影響を及ぼす恐れがあるからだ。監視制度がうまく働いていない現状は、何ら意外なことではない。

アジアにおける鳥インフルエンザ感染者ひとりひとりは、世界にとって脅威となる可能性がある。世界のウイルス学研究者は、現場に常駐する必要がある。患者を迅速に診断し、患者と患者が接触したすべての人に抗ウイルス薬を投与して治療することで、インフルエンザウイルスを発生源で絶滅させることを目指す必要がある。またウイルスの遺伝的特質を解明して、それをウイルスの疫学的・病理学的研究に結びつけるために、すべてのウイルス試料とデータを直ちに共有できるようにする必要がある。ところが、そのいずれもが十分に行われていない。各国政府の対応は身が入っておらず、中途半端で、あまりに遅い。また、国際機関も官僚主義や外交上の理由から、後ろ手に縛られた状態での活動になってしまっている。要するに、現在の取り組みは、私たちが直面している脅威の大きさに見合ったレベルに達していないのだ。

5月26日号には、これらの問題点を深く掘り下げた記事が掲載された。ウェブサイト（http://www.nature.com/nature/focus/avianflu/index.html）でも、この問題に関して*Nature*とその関連誌に掲載された記事を集めて、無料で公開している。また、*Nature*は次の2組織とも連携している。論文誌*Foreign Affairs*は次号（6月下旬発行）で、鳥インフルエンザやその他の世界的流行病の政策面に関する調査結果を掲載する。さらに、この両誌が協賛して、英国王立研究所世界科学会議が高いレベルの国際会議を主催する。この会議は、全米科学財団の前長官Rita Colwellが議長をつとめ、科学と政策の橋渡しをすることを目的としている。

でも何よりも、このインフルエンザに対するキャンペーンについては、とりわけトップレベルの政治的監督を強化する必要がある。もはや外交上のかけ引きや問題の否認をしている場合ではない。人々の意識を高め、行動する時なのである。■

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

P. BRONSTEIN/GETTY IMAGES

AVIAN FLU: Are we ready?

鳥インフルエンザ：備えはOK？

Nature Vol.435(399)/26 May 2005

Peter Aldhous and Sarah Tomlin

東南アジアでやっかいな問題が起こっている。高病原性の鳥インフルエンザが風土病となっているのだ。何百万羽もの鶏が処分されたが、アヒルと野生の鳥が持続的な病原体保有宿主となっている。H5N1 ウイルスを根絶することはできないだろう。そして、人に感染する可能性は、H5N1 ウイルスが出現するたびにある。H5N1 ウイルスはまず、1997 年に香港と中国南部で発生し、6 人が死亡した。2003 年後半以降、ベトナム、タイ、カンボジアで 50 人を超える人が死亡した。

人間に感染する新型インフルエンザが世界的に流行する舞台は整っている。通常は鳥が感染する、ほとんどの人が免疫を持っていないウイルス株が、人から人へ簡単に感染する能力を獲得したとき、世界的流行は起きる。H5N1 ウイルスは、まだその能力を手にしていない。うまくいけば、そうならずにすむかもしれない。

しかし、もしウイルスが人から人へ感染する能力を獲得すれば、数か月間で地球全体に広がる可能性がある。その結果を予測することはむずかしい。1968 年、比較的穏やかな H3N2 ウイルスの流行により世界で約 75 万人が死亡したが、この程度の被害ですむとは考えにくい。真の悪夢のシナリオは、1918 年の H1N1 インフルエンザの世界的流行が再現されることだ。このとき、世界で 4000 万人もの人が死亡した。今、世界の衛生状態は当時よりずっと改善されており、その効果はあるはずだ。しかし、世界的に流行する株が、もしも現在の H5N1 ウイルスが示しているきわめて高い病原性をもっていたら、1918 年と同程度の数の犠牲者が出ることもありえないことではない。

Nature 2005 年 5 月 26 日号は、特集 (News Feature) と論評 (Commentary) のページを、鳥インフルエンザの危険性とそれに対処するための準備がどれだけできているかの詳細な考察にあてた。*Nature* の記者たちは、世界的流行を引き起こす株に対するワクチンの各国の生産能力と、抗ウイルス薬の世界的備蓄が適切かを検討している。その報告は深刻な状況を伝えている。

国際社会は世界的流行の脅威に対する準備ができていないと、繰り返し警告されてきた。しかし、その警告は真剣に受け止められてこなかった。このため、私たちは特集の冒頭で、フィクションを使って問題のありのままの姿を浮き彫りにすることにする。具体的には、騒動のまっただ中にいる 1 人の架空のジャーナリストのブログという形で近い将来の世界的流行のようすを描く。これはフィクションだが、単なる空想ではない。そのプロットは、実際に明日にもウイルスの蔓延と闘うことになるかもしれない専門家の助言を得て練られた。

論評の欄では、このむずかしい問題と取り組んでいる専門家たち 5 人の意見を取りあげている。その中から*Nature Digest* では、ロックフェラー大学の David Ho による論評を紹介する。彼は、2003 年の SARS (重症急性呼吸器症候群) 発生の経験をふまえ、中国は新しい微生物の脅威にうまく対処できるようになったのか、あるいはそうとはいえないのかを検討している。

もし私たちが幸運なら、こうした *Nature* からのメッセージを理解してもらう時間はまだ残っているのかもしれない。世界の指導者たちが、この警告を真しに受け止めてくれることを願う。 ■

Peter Aldhous は、*Nature* のニュースと特集担当のチーフエディター。
Sarah Tomlin は、論評担当のエディター。

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

http://www.nature.com/news/2005/050523/full/435400a.html

The flu pandemic: were we ready?
フィクションで描く世界的流行：準備はできていたって？

HOME 26.12.05 28.12.05 29.12.05 30.12.05 31.12.05 25.01.06 02.02.06 18.02.06 20.02.06 27.02.06 17.05.06 LINKS

ワシントン DC を拠点とするフリージャーナリスト、サリー・オライリーのブログ。インフルエンザの世界的流行に対する備えについて本を書くために取材を重ねてきたが、ウイルスに備えるための時間はもはやなくなったことを伝えたい。

Nature Vol.435(400-402)/26 May 2005

・2005 年 12 月 26 日　「非常事態だ」と当局が宣言

ROGER L. WOLLENBERG/UPI

ブッシュ大統領がたった今、ホワイトハウスのイーストルームで報道陣への演説を終えた。これがその演説内容の写しだ。「さきほど、世界保健機関（WHO）が、カンボジアとベトナムで人から人への感染が 2 週間以上にわたって続いたことをふまえ、インフルエンザの世界的流行について最高レベルの警報を出した。以前、インフルエンザが米国内で流行したときには、多数の人が病気になり、治療を求め、入院し、死亡した。私の指示により、国土安全保障省（DHS）と保健社会福祉省（DHHS）は本日、わが国の『インフルエンザの世界的流行に対する対応・準備計画』を実行に移した。これは、私たちが一国家として、そして保健衛生をすすめる世界の一員として、この世界的流行にどう対処するかについての指針となるものだ。私たちの準備はできている。ありがとう。そして、わが国に神のご加護のあらんことを」

準備はできているだって？　ばかな。私は鳥インフルエンザについて、ほぼ 10 年にわたって報道してきた。ブッシュ大統領の演説を聞いて私がまっさきにしたことは、携帯電話で夫のジョナサンに連絡をとることだった。そして、カバンに荷物を詰め、子供たちをフロリダの私の母の家へ連れていく準備をするように彼に言った。「鳥インフルエンザが米国で流行することについて、私があなたに話したことを思い出して。それが今、まさに起ころうとしていると思うの」

・2005 年 12 月 28 日　発生地への旅

ベトナム、ハノイ。すごく疲れた。口の中には、「国境なき医師団」を乗せた飛行機の中に噴霧された消毒剤の味がまだ残っている。私は今、バックマイ病院にいる。3 週間前、「ハノイ指針症例」とよばれている患者が病気になったのがこの病院だった。患者は商用で来ていたマレーシア人で、香港の病院へ移送され、そこで死亡した。WHO の世界インフルエンザ監視ネットワークの研究室に送られた試料は、患者が H5N1 鳥インフルエンザウイルスに感染していたことを示した。しかし、彼が感染したウイルスは以前に分離されたウイルスとは異なっていた。ウイルスは変異していたのだ。

しかし、彼がこの突然変異した株の最初の患者だったというわけではないだろう。はやくとも 10 月までにはベトナム南部の地方で数百人が H5N1 ウイルスに感染したとされるが、そのうち症例報告されたのは数件。ほとんどは衛生当局に気づかれないままだった。ベトナムにおけるインフルエンザ患者の監視は不完全で、DNA 診断は信頼できない。WHO はさらに多くの国際的資金を求めたが、無視された。ウイルスはこの 3 か月間で広がり、突然変異を起こして、人から人へ感染する力がさらに強くなった。

不思議なことに、ここでは最近、鶏での鳥インフルエンザ発生の宣言がなかった。もちろん、養鶏家が必ずしも感染を積極的に報告するとは限らない。鳥インフルエンザ根絶に向けた農家の協力を援助し、その経済的損失を補償するための国際基金を設立しようという話し合いはもたれていた。しかし、役には立たなかった。もしかするとウイルスはアヒル由来なのかもしれない。アヒルは、ウイルスに感染しても症状を示さない可能性があるから。

・2005 年 12 月 29 日　マスクに守られて

今日は、WHO の「世界的流行警戒対応ネットワーク」の 15 人の国際チームに加わった。彼らは、あの猿のウイルスを描いた映画『アウトブレイク』の出演者のようだ。チームには、ロンドン大学インペリアルカレッジと米エモリー大学の数学的モデル作製者、パリのパスツー

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

http://www.nature.com/news/2005/050523/full/435400a.html

ル研究所とドイツのロバートコッホ研究所のウイルスハンター、米国疾病管理予防センター（CDC）の疫学者がいる。彼らの使命は、現地の病院が感染の広がりを防ぐのを助け、感染者発生の監視を強化することだ。カンボジアでも別のチームが同じことを行っている。世界中で各国の衛生当局は監視を強めており、発生地域から入国した患者をできる限り早く見つけて隔離しようとしている。衛生当局は、民間航空機の発生地域への飛行を往復便ともすべて禁止した。混乱は SARS（重症急性呼吸器症候群）のときよりもずっとひどい。

ハノイでの 2 度目の夜だ。今一番いやなのは、WHO が私たちに着用するようすすめた N95 というフェースマスク。メガネがすぐ曇るし、窒息死しそうな感じがする。マスクをはずすのは、食べたり飲んだりするときだけ。チームはジュネーブの WHO 本部と広帯域幅衛星回線を使ってテレビ会議を行った。WHO の伝染病監視対応局は国際的な対応を調整している。でも大変そう。局の職員はほんのひと握りの人数しかいないんだから。

最新の統計が読み上げられる。カンボジアで 1,800 人、ベトナムで 1,100 人。そして、なんと東京とヨハネスバーグ（南アフリカ）でも感染の疑いのある患者が 6 人。航空機の飛行禁止措置の効果はその程度のものだ。全体としての死亡率は 9%。ひどい。1918 年よりも悪い。しかし、症状のない感染者がおそらくたくさんいるはずなので、死亡率に関しては今後下がると思う。

研究室ではウイルスの配列決定が終わり、H5N1 ワクチンの鋳型はできている。しかし、ワクチンの作製にはまだ数か月間かかるだろう。このため、WHO は当面、「標的抗ウイルス予防法」といういちかばちかの方法を試している。

要するにこの方法は、指針症例の患者やその家族、それにすぐ近所の住人全員に、タミフルなどの抗ウイルス薬を投与して「じゅうたん爆撃」するもの。コンピューターモデルによると、この方法で世界的流行を発生現場で食い止めることができるかもしれないという。しかし、十分なシミュレーションを行ったわけではなく、私たちは今、実地に実験を行っているというわけだ。

しかし、私たちが持っている限られた供給量のタミフルをどう振り向け、薬が効果を現すまでにどれだけの治療期間を必要とするのかを知るためには、シミュレーションを続けることが不可欠だ。WHO の国際備蓄はわずか 12 万カプセルしかないということを、ジュネーブの本部が知らせてきた。WHO の職員は今日一日中、国家備蓄を持っている国に電話をかけ続けていた。

政治家たちは、世界的流行を防ぐにはその発生地域で食い止めるのが最もよい方法であることを知っている。しかし、薬の提供は避けたい。もし食い止めが失敗したら、自国民が使える薬が少なくなってしまうからだ。米国に頼んでもむだだ。米国は人口の 1%分の薬しか持っていない。英国とフランスは人口の 4 分の 1 をカバーする量を持っている。じゃあ、いくらか分けてくれるだろうか。もちろんそんなわけにはいかない。

・2005 年 12 月 30 日　敵を知り始める

WHO は、「最新の疫学研究によると、このウイルスの基本増殖率（R_0）は 1.4 から 2.0 の間とみられる」と発表した。つまり、平均すると 1 人の患者がウイルスをうつす相手は 1 人か 2 人だけだということになる。数学的モデルによると、患者を早く見つけ、患者と患者が接触した人を治療することができれば、だいたいの場合ウイルスを抑え込むことができる。少なくとも、世界的な流行を遅らせ、ウイルスを数か月にわたって発生地域に閉じ込めることができるかもしれない。そうすれば、ワクチンを開発するための時間がかせげるだろう。しかし、私たちが使える時間は残り少ない。時がたつにつれてウイルスは人の間を伝染するのがより上手になり、R_0 は上昇するはずだ。もし、R_0 が 3 を超えたら、抑え込む方法はない。

カンボジアからの最新のニュースには元気づけられた。新しい患者の発生が衰え始めたという。カンボジアではウイルスを抑え込みつつあるようだ。しかし、ここベトナムでは話は別だ。この人口密度の高い都市で患者が接触した人を見つけ、隔離することは容易ではない。

このインフルエンザは潜伏期間がわずか 2 日なので、SARS よりもずっと速く広がる。感染した人々は体調を崩す前日にウイルスをまき散らし、外見上は症状のみられない感染者を増やす。タミフルは、症状が出て 2 日以内に投与しなければ意味がない。

今日の午後、通りを歩いてみたが、状況はよいようには見えなかった。せきをし、つばを飛ばしながら、ハノイを歩き回る人々。学校は閉鎖された。それは正しい措置だが、子供たちが何をしているのかといえば、繁華街をぶらぶらして思いがけない休日を楽しんでいる。

・2005 年 12 月 31 日　ワクチンまで 6 か月！

ワクチンに関するテレビ会議が行われた。企業関係者、規制者、科学者など 125 人が参加し、それぞれが課題・議題を抱えている。これではどうしようもない。長時間話し合われたのは、なんらかのワクチンを準備するのに現在必要とされている 6 か月という時間を短縮できるか、という点だった。科学者たちは、ワクチン用のウイルスを培養するのに、卵の代わりに大きなバットで培養する動物細胞を使う方法を研究してきた。この方法を使うと、ワクチンの準備にかかる期間を 3 か月に短縮できるかもしれない。しかし、米国食品医薬品局（FDA）がこの細胞系の安全性に懸念を抱いており、実現が遅れている。ともかく、既存のワクチン工場の製造方法が切り換えられるには、おそらく少なくとも 2 年はかかるだろう。

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

http://www.nature.com/news/2005/050523/full/435400a.html

だから、今は卵を使うしかない。H5N1 ワクチンの FDA の認可は特急コースで進んでいる。幸い、米国の保健社会福祉省は昨年、すでに得られていた株の抗原で作ったプロトタイプの H5N1 ワクチンをテストするため、サノフィパスツール社に資金を提供している。だから、世界的に流行し始めている今回の株用のワクチンについて認可手続きを最初から行う必要はない。これで私たちはいくらか時間をかせいだ。

しかし、米国の生産能力（1 工場）は最大で 9000 万人分にすぎない。状況は、欧州連合（EU）のほうがまだましだ。EU では、その 4 億 5000 万人の人口の 30％分を生産することができる。ワクチンを生産できる国では、まず自国民に供給するために供給を国営化したというニュースが報じられることが予測される。「持たざる国」はワクチンを手にすることはできないだろう。

ワクチンのテレビ会議では、これまでの経緯に対する反省と非難が渦巻いた。米国は標準的な投与量でしか、ワクチンをテストしていなかった。免疫を高めるアジュバント（免疫賦活剤）を含んだワクチンをテストしていれば、ワクチンを 8 倍に薄めて使うことができたかもしれない。そうなれば、現在の世界の生産能力でも、世界人口の半分に投与するのに十分な 72 億回分のワクチンを生産できただろう。だが、今となっては遅すぎる。

・2006 年 1 月 25 日　地獄からの脱出

更新が遅れてごめんなさい。ここ数週間は大混乱のなかにいた。WHO のチームとともに夜明けから日暮れまで出かける毎日。彼らは、流行を薬で鎮圧しようと試みたがだめだった。ハノイのいたるところで住民は病気になり、50 人に 1 人が死んだ。最も症状の激しい人たちの多くは、朝は元気だったのにお昼ごろまでには死亡した。顔は青ざめ、空気を求めてあえぎながら。込み合った病院で、衰弱し倒れ、肺液がたまって息ができず、鼻や目から血が流れ出す犠牲者たち。もっと長く苦しむ人も多く、ウイルスに脳を冒されて脳炎に苦しめられたり、多臓器不全で苦しんだりしていた。パニックに陥った当局は、トラックで死体を野原へ運び、屋外の薪の上で焼いた。

P. BRONSTEIN/GETTY IMAGES

WHO はなんとか流行を鎮圧しようと、見込みのない最後の試みだったが、残っているあらゆる薬を使って都市部で感染が最も深刻な区域全体の住民をやみくもに治療した。軍は患者の隔離を担当するはずだったが、兵士の多くもやはり病気か、都市から脱出する人の列に加わる者さえいた。当然だが、都市を離れる人たちは地方に病気を広げた。

数日後には、ベトナムはテト、つまり旧正月を迎える。テトには鶏を食べるのが習わしだ。しかし今年は無理だろう。私は、今夜の飛行機で飛び立つ。まるで地獄から脱出するかのような気持ちだ。

・2006 年 2 月 2 日　世界に広がる

今日はメリーランド州ベセズダにある米国立衛生研究所（NIH）の記者会見に出た。CDC の職員の 1 人は、巨大なスクリーンに投影された、赤い点がたくさん打たれた世界地図を指差した。「ウイルスは過去の流行のように最大で 8 か月の間を置いて 2 回、あるいはそれ以上の回数にわたって流行するかもしれない、と CDC はみていた」と彼は説明した。最初の流行を起こす H5N1 株の感染力は低く、より高い感染力を身につけた後でふたたび襲って来るのではないかと CDC は考えていたという。そうなれば、2 回目の流行までにはワクチンが用意できているかもしれなかった。しかしそれは予測にすぎず、そしてまちがっていた。

1968 年の比較的穏やかだった流行は、世界中に広がるまでにほぼ 1 年かかった。今回の流行はおそらく、10 月ごろに始まったと考えられる。それからほぼ 4 か月。それがあの地図だ。飛行機で移動する人が大きく増加したため、ウイルスはすでに地球上の 38 都市に広がっている。アジアの輪郭は、たくさんの赤い点の下にかろうじて見えるだけだ。

ウイルスは現在、南米の東西の沿岸都市にまで広がっている。ヨーロッパは 2 週間前に襲われ、ウイルスはパリ中をわずか 11 日で荒々しく通過した。パリだけで患者数は 250 万人。うち 5 万人が死亡した。ある意味でこれは予想どおりではある。感染率 25％、死亡率 2％という数字は、1918 年の世界的流行と近い。こうした数字から推定すると、世界中で 3000 万人を超える人が死亡することになる。インドのように貧しく、人口密度の高い国では、さらに悪いかもしれない。

「次にウイルスが広がるのはどこか」と質問した。航空機の乗客に関するデータ（航空会社に無理を言って聞き出さねばならなかったという）にもとづいて、ある疫学者が快く推測してくれたところによると、「2 週間以内にここへ広がる」と言う。そして地図上を、サンディエゴからロサンゼルス、サンフランシスコへと指差した。さらに 3 週間から 4 週間たてば、今度は東海岸の都市圏の番だろう。

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

http://www.nature.com/news/2005/050523/full/435400a.html

・2006年2月18日　ここはアメリカなのか

米国は、目前に迫った嵐に備えている。政府は、公共の場所に集まることを禁止した。過去の流行では、こうした指示はうまくいかなかった。しかし、早い時期にそうした対策をとれば、ウイルスの広がりを遅らせられるかもしれないと、疫学者たちは言っている。シミュレーションも、学校や大学の閉鎖は特に重要だということを示している。10代の少年少女や若い成人たちは、最も被害の大きいグループの一つだからだ。さらに、彼らがどこかほかのところに集まったりするのをやめさせなければならない。テレビは「家で過ごしましょう」と繰り返していた。

CNNでは24時間態勢の報道が続いている。画面の下には「世界的流行」という赤い帯が流れ続けている。夫のジョナサンがイライラして叫ぶ。「今は21世紀だ。なのに、手をどういうふうにきちんと洗えばよいか、『呼吸のエチケット』はどう実行すればいいか、テレビはそんなことばかり言っている。どうして薬がないんだ。ワクチンがないなんて信じられない。こんなことがアメリカで起こっているなんて、ありえないよ！」

・2006年2月20日　非常時の街

米国の制服着用の衛生専門家部隊である公衆衛生総局任命部隊（コミッションドコア）が動員された。軍の対応を担当しているのは北方軍だ。兵士たちは、病院の救急処置室や遺体安置所があふれることを予測して、「治療優先度選別センター」を設置している。テレビニュースでは、ニューヨーク市のセントラルパークにテントの町ができているようすの映像が流れている。学校や教会に病室が設けられた。通りには装甲機動部隊がいる。今朝方、軍の司令官は「社会不安が起こる恐れがある」と電話で教えてくれた。

J. S. APPLEWHITE/AP

CDCは、米国のインフルエンザ監視を担当しているが、今や対処しがたい状況となった。今は従来のインフルエンザも最も勢力をふるう時期で、そのため、誤った警報やパニックが起きている。供給量の乏しいタミフルは、救急医療にあたる人たちと、生活に不可欠な公益事業にたずさわっている人たちのために使わずに残してある（おかげで現金自動預け払い機に現金を補充することは「不可欠な公益事業」だということを知った）。

薬局では略奪行為が頻発しているが、むだなことだ。薬の輸送は、軍のジープが前後に護衛についた車両部隊が行っている。たった1ドルのマスクが街角では20ドルで売られている。私のメールの受信ボックスは、偽物の薬の広告メールでいっぱいになってしまった。

・2006年2月27日　生き延びるために

私は比較的安全な、集落からは離れた母の家にとどまり、社会が大混乱に陥るようすをそこから見た。人々は都市から郊外へ向かい、車の赤い尾灯が水平線へと蛇行するのが見えた。医師の半数は職場に現れなかった。多くは自分が病気になるか、家族の面倒をみているのだ。

人工呼吸器を使えるかどうかが、生死を分ける場合もある。少数の人工呼吸器をだれが使うべきなのだろう。一番若い者だろうか。あるいは、生き延びる可能性が最も大きいと思われる人たちだろうか。軍の大佐はCNNで「命を救うための資源は限られている。優先順位をつけることは酷だが、国のリーダーは決定を計画的に行わなければならない」と説明した。

・2006年5月17日　嵐が過ぎて

今日、インフルエンザの世界的流行は終わったと宣言された。H5N1ウイルスは、冬期にはやる既存のインフルエンザ株に取って代わってしまった。だから、来年かあるいはそれより早く、ふたたび流行するだろう。しかし、今回の流行で感染して回復した人は免疫を持っているはずだ。そして、ワクチンも用意できているだろう。インフルエンザの世界的流行の広がりは速く、各国政府の対応や、お役所仕事の国際協力では追いつかなかった。そして、対応にかかった費用は、もしも初期発生地のアジアで鳥インフルエンザにきちんと対処し、また、インフルエンザ研究に投資していた場合にくらべて、数千億ドル（数十兆円）も多い。数百万世帯にのぼる家庭では、お金にはかえられないものを失った。

通りでたくさんの軍の武器や装備を見たことで、考えさせられた。私たちは製薬会社に報奨金や適度の補助金を提供すれば、革新的なワクチンを作らせることができたのではないかと考えていた。しかし、軍が戦闘機を必要としても、ロッキードマーチン社やボーイング社に報奨金を与えることはしない。軍は調達部署を通じて企業にお金を支払い、注文に応じたものを開発してもらうのだ。

私たちは準備ができていただろうか。「準備」？　とんでもない。

「サリー・オライリーのブログ」の執筆は、*Nature* のシニア記者 Declan Butler（パリ）が担当した。

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

ワクチン開発、これが最善？

Is this our best shot?

A. WONG/GETTY IMAGES

Nature Vol.435(404-406)/26 May 2005

Erika Check

インフルエンザの大流行に対抗するワクチンをつくる手だては既にある。
しかし、資金や研究、そして政治をめぐる意見の相違は対策を手遅れにしかねない。Erika Check が報告する。

4 月初旬のある火曜日の昼下がり。濃い緑色の目をした若い女性が、ニューヨーク州ロチェスター市にある病院の検査室を訪れた。その細い腕から小さじ 2 杯半ほどの血液採取が済み、ひじの注射跡を丸めた綿で抑えながら、女性は苦手な注射を受けた理由を語ってくれた。29 歳のオクサナ（仮名）は、鳥インフルエンザから人々の命を救えるかもしれないワクチンの試験を受けていた。「インフルエンザの蔓延を止めるためには、私たちひとりひとりが可能な限りの協力をしなければならないと思います」と彼女は言う。

「20 世紀には 3 度の大流行があった。今世紀中に 1 度もないと考えない理由はない」— Klaus Stöhr

オクサナは、H5N1 鳥インフルエンザウイルスに対するワクチンの有効性を調べる臨床試験に協力するひとりだ。この試験は米国立衛生研究所（NIH）の資金で実施されており、オクサナを始めとする 450 人のボランティアが参加している。しかし彼らの努力も、衛生関係の当局者や各国の首脳、研究者や企業が、多岐にわたる難問に対する答えを迅速に見つけない限り徒労に終わる恐れがある。資金の問題、政治、そしてワクチン製造工程におけるさまざまな課題が、インフルエンザの流行を防ぐためのワクチン開発を停滞させてしまうかもしれない。

これまで長く人類に感染してきた一般的なインフルエンザウイルスに対するワクチン接種は、今に始まった話ではない。2003 年には製薬企業各社が、季節的なインフルエンザに対する 2 億 9200 万人分のワクチンを販売している [1]。しかし、鳥類から種を越えて広がる流行性ウイルス株は、一般的なインフルエンザウイルスとはかなり異なり、人を対象とする従来のワクチンによって生じる免疫応答は役に立たない可能性もある。

H5N1 株などの危険性の高い鳥インフルエンザウイルスは、二つの経路で流行性ウイルスへと姿を変えることが知られている。一つは、ウイルスが変異を起こして人間どうしで伝染する経路。もう一つは、その遺伝子を一般的なヒトインフルエンザウイルス株と交換する経路である（コラム「死のコンビネーション」参照）。ひとたび流行株が出現すれば、研究者たちは有効なワクチンをつくるため必死の競争に入る。

だが、ワクチンの製造には数か月かかり、その間に流行性ウイルスが地球を一回りしてしまうこともあり得る。このため研究者たちは現在、鳥インフルエンザのなかでも最も危険性の高い二つの株である H5N1 と H9N2 に対するヒト用ワクチンの試験を急いでいる。仮に流

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

行株がどちらかのウイルスから進化すれば、現在検討が進められているワクチンでは完全には対応できないかもしれない。しかしそれでも、ある程度の防御にはなるワクチンが得られる可能性がある。

今年、少なくとも 10 件の同様の臨床試験の実施がオーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、日本で計画されている。タイとベトナムでは試験計画書の作成が進む。また米国では既に、オクサナたちボランティアの協力を得て臨床試験が開始されている。

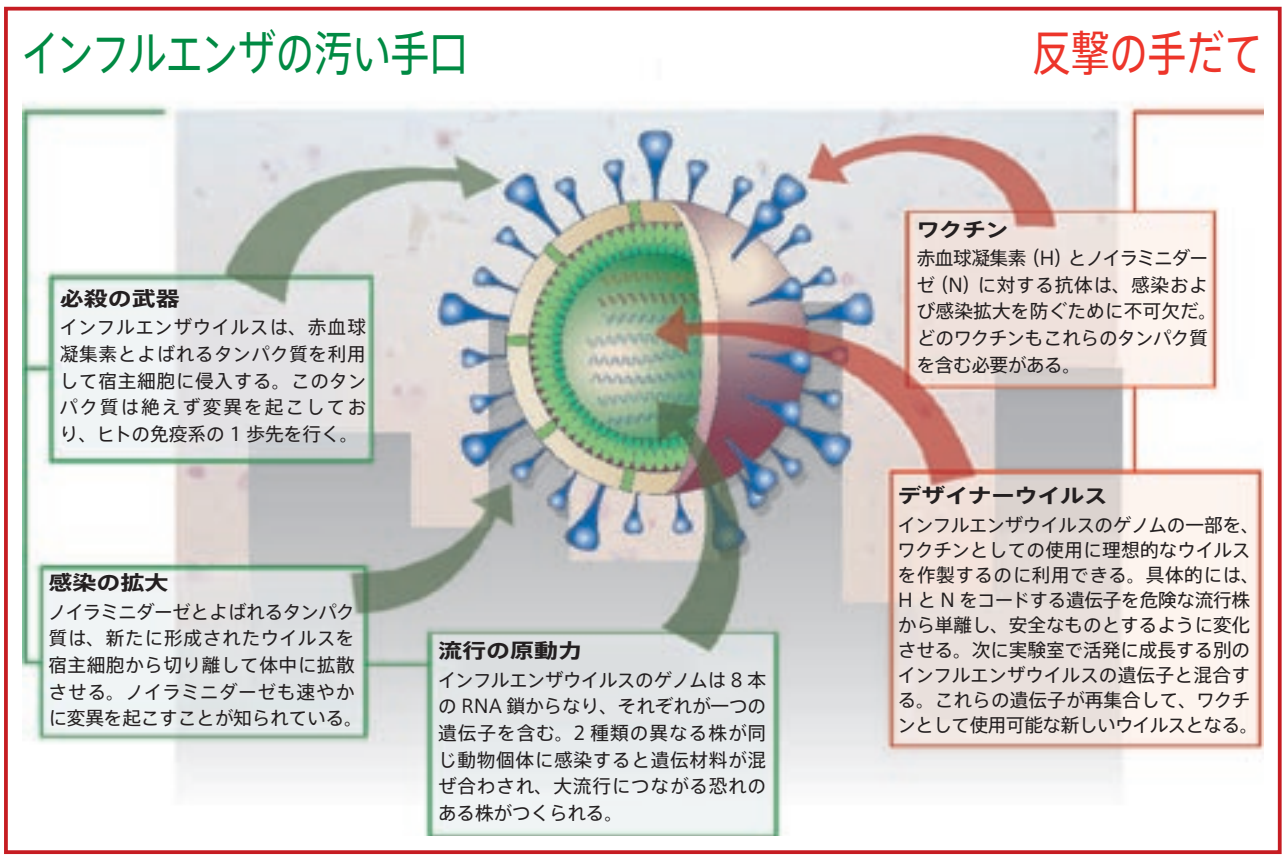
これは明るい知らせだ。わずか 7 か月前には、世界保健機関（WHO）のインフルエンザウイルス対策専門集団のチーフ、Klaus Stöhr が、世界はあたかも居眠り運転をしているような状態にあるとの警告を発していた。当時は、鳥インフルエンザに対するヒト用ワクチンの臨床試験を計画していたのは 2 か国に過ぎず、WHO は問題の重大さを呼びかけるために、ワクチンメーカーと政府当局者による会議を開催した。「今日、流行性インフルエンザのワクチンを開発しようという動きはほとんどありません」と、ジュネーブで開催された会議の席上で Stöhr は訴えた。「20 世紀には 3 度の大流行を経験しました。今世紀中は 1 度もないと考える理由はどこにもありません」

ワクチンを作る

H9N2 ウイルスワクチンに関して行われた初期の小規模臨床試験の結果、鳥インフルエンザワクチンに対するヒトの免疫系は、「アジュバント」とよばれる成分による追加的な刺激を加えると良好に応答する可能性があることがわかった[2-4]。アジュバントは免疫系を「刺激して」、対ワクチン応答を劇的に強める化学的な添加物である。しかし大半の国々では、インフルエンザワクチンにアジュバントを添加することが認められていないため、さらなる検討が必要だ。このためさらに時間がかかることになる。米国政府は、アジュバントによって増強された対 H5N1 株ワクチンの試験にも予算を配分すると表明している。しかし今のところは、オクサナが参加しているアジュバントを含まないワクチンの臨床試験が唯一の試験である。

インフルエンザワクチンを製造する際には一般に、ウイルスをニワトリの受精卵に注入し、ウイルスの自己複製を待ち、その後に化学物質でウイルスを死滅させてゆく。だがその前に、ウイルスが卵の中で充分成長するように修飾を施す必要がある。これは従来、受精卵に 2 種類のインフルエンザ株を感染させることで行われていた。一つは、疾患の原因となる「野生」のウイルスで、もう一つは、ニワトリの受精卵の中で活発に成長する実験用ウイルスである。すべてが計画通りに進めば、2 種類のウイルスは互いの遺伝子を交換し、再集合後に、野生型ウイルスに対して作用するワクチン株となる。ただし、成功するためには時間と運が必要である。運がなければワクチンの製造は予定より数か月も遅れることもある。

現在、インフルエンザウイルスの作製は、



©2005 NPG Nature Asia-Pacific

5 年前に完成されたばかりの「リバース・ジェネティクス」とよばれる手法で時間を短縮することが可能だ[5]。この手法では、インフルエンザウイルスの遺伝子を切り出して、プラスミドとよばれる環状 DNA の中に組み入れる。こうして作られたプラスミドは、完全な形状のウイルス粒子を実験室のなかで再構成していく。リバース・ジェネティクス法を用いることで研究者たちは、自然の力による遺伝子の再集合をただ期待して待つことなく、必要な型のウイルスを正確に作れるようになった。

このリバース・ジェネティクス法で既に、H5N1 ウイルスに対する候補ワクチンが作られている[6,7]。個々のインフルエンザウイルスは、その外被を構成する、赤血球凝集素（haemagglutinin; H）とノイラミニダーゼ（neuraminidase; N）の 2 種類のタンパク質の型によって命名されている（**図**「インフルエンザの汚い手口」参照）。これらのタンパク質をコードする遺伝子は絶えず変異を起こしており、結果として多種多様なウイルスが出現することになる。H5N1 ウイルスに対するワクチンをつくるためには、最初に H5N1 に由来する赤血球凝集素の遺伝子を変化させて致死性の低い株をつくり、次にリバース・ジェネティクス法で遺伝子がモザイク状のワクチン株をつくる。

「大流行の発生後には、多くの研究者が、流行を防ぐために何をして何をしなかったかということに関して説明責任を求められることになるだろう」— Michael Osterholm

オクサナが参加している臨床試験では、セント・ジュード小児研究病院（テネシー州メンフィス）のチームがこの手法で開発したワクチンの一つが検討されている。一方 NIH では、Kanta Subbarao と Brian Murphy 率いる研究グループが、H5N1 や H9N2 を始めとする多様な鳥インフルエンザ株に対する一連のワクチンの作製を進めている。これらのワクチン接種は、死んだウイルスを注射する一般的なインフルエンザワクチンとは違い、弱毒化した生ウイルスを鼻腔内スプレーすることで行われる。研究者たちは、こうした方法で、より強力な免疫応答が生じることを期待している。

原点に戻る

しかし、流行株が検討済みのワクチン株と大きく異なってしまった場合、新たなワクチンをまたゼロから作らなければならない。セント・ジュード研究病院の研究者たちは、流行株のサンプルを入手してから 4 週間もあればワクチン株を作れるだろうと語る[8]。ただし、ここに問題がある。リバース・ジェネティクス法は特許の対象で、ワクチンを作ろうとする企業は特許権所有者にその使用料を支払わなければならない。企業は当然二の足を踏むが、研究者たちによれば、業界は現状を何とか打開しようとしているという。

たとえ知的所有権の問題が解決しても、流行を抑えるために十分な数のワクチンの生産態勢を整えるためには非常にむずかしい問題がある。ワクチンメーカーは現在、毎年 3 億人分のインフルエンザワクチンを製造している。流行時には数十億人分が必要となるだろう。どうしてワクチンメーカーはこのギャップを埋めようとしないのか。

その答えは金にある。インフルエンザワクチンは、大ヒット薬剤で莫大な利益を得られるという製薬企業にとって利益が上がるばかりのビジネスではない。またワクチン事業には大きなリスクが伴う。健康な人に注射して、効果よりも有害な作用が現れてしまったら、コストの大きい法廷闘争と、企業としての評判の下落が待ち受けている。もっと言うと、インフルエンザの流行はそもそも起こらないかもしれない。そういう状況で経営者たちは、使用されないかもしれない新たな工場への資金投入に踏み切れないでいる。

こうした状況から現在、ワクチンメーカーは製造能力を抑えている。また製造能力は、研究用の標準的なニワトリ受精卵の供給量によっても制限される。培養細胞液を満たした金属製の巨大な培養槽内でウイルスを増やすことができれば、ニワトリの卵を使う方法より作業は迅速に進むだろう。しかし、工場の設備を一新するためには莫大な費用がかかる。「流行というのはまったく予想できない非常にまれな現象なので、ワクチンのような準備型事業に企業としてかかわることは困難です」と、グラクソスミスクライン社のワクチン製造部門（ドイツ・ドレスデン）の責任者 Norbert Hehme は語る。

AFP/ 時事

運だのみ：ニワトリの卵でウイルスを増やすインフルエンザワクチン製造法は失敗する率が比較的高い。

政府は、一般的な非流行性インフルエンザに対するワクチンの使用機会を増やすことで、製薬企業に対してワクチンビジネスに立ち返るように説得できるかもしれない。たとえばカナダのオンタリオ州では、標準的なインフルエンザワクチンによる予防接種が全住民を対象に毎年実施されている。また昨年 8 月には米国政府が、すべての乳児を対象に推奨するワクチンリストにインフルエンザの予防接種を加えた。こうした措置は、自社製品を使用する人々が必ずいることから、企業側を後押しする。米国保健社会福祉省のワクチンプログラム室の代表を務める Bruce Gellin は、さらに多くのメーカーが流行株に対するワ

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

CDC

死のコンビネーション

致死性の高い鳥インフルエンザウイルスがその遺伝子を一般的なヒトウイルス株の遺伝子と交換し、何百万人もの命を奪う恐れのあるウイルスが出現するかどうかを評価するために、イヌの腎臓細胞は有用な材料だとされている。現在、イヌの細胞を用いて、ジョージア州アトランタにある米国疾病対策予防センター（CDC）のウイルス学者たちは、H5N1 鳥インフルエンザウイルスと一般的なヒトインフルエンザウイルス株の遺伝子のさまざまな組み合わせを対象に検討を進めている。

今年 1 月、CDC のウイルス学者たちは厳しい管理の下で、リバース・ジェネティクス法（本文参照）を用いて、自然界における遺伝子の「混ぜ合わせ」を模倣する実験をはじめた。具体的には H5N1 株を土台として使用し、H3N2 ヒトインフルエンザウイルスの 8 個の遺伝子とのさまざまな組み合わせを作製している。

254 通りの組み合わせが考えられるが、初期の実験ではまず、哺乳類で生き残れるかどうかを基準に単純に選別される。イヌの細胞を使用する理由はここにある。「系統的に検討を進めています」と CDC のインフルエンザ部門の責任者 Nancy Cox は説明する。

今秋 Cox の研究チームは、どの組み合わせの株が生き残り、伝染力が高いかを確認するため、生きた動物を対象に、さらに踏み込んだ実験を予定している。この実験は、流行株がどのような姿になるのか下見することを目的としている。研究者にとっては、特に脅威となるだろう新しいウイルスを探索するための出発点となる。

エラスムス大学（オランダ・ロッテルダム）のウイルス学者 Albert Osterhaus は、同様の研究を開始するための当局の承認を待っているところだ。今後 2 か月以内には承認が得られると期待する Osterhaus は、動物実験が最大の難関となるだろうと語る。「伝染力を調べる実験は難しいことで有名です。人がおかれる通常の条件を再現しなくてはならないからです」

Osterhaus はまた、H7N7 などの他のウイルス株の伝染力を調べる研究も実施したいと考えている。H7N7 ウイルスはオランダで 2003 年に鳥類から人へと伝染し、結膜炎を含む症状が現れ、死者も 1 人出た。「H5 が注目されるのは当然ですが、他の鳥インフルエンザウイルスが同様の脅威となることを忘れてはなりません」と Osterhaus は語る。

こうした研究には反対意見も根強い。なぜなら、バイオテロリストに大惨事を引き起こすためのレシピを渡すことになりかねないからだ。Cox と Osterhaus は、使用するリバース・ジェネティクス法は大半のテロリスト集団の手には追えないものだと指摘する。「ただし、我々が真に危険なウイルスの出現を目撃した場合は、得られた情報は開示しないことになるでしょう」と Cox は付け加えた。

さらに憂慮されるのは、自然界の仕事のほうが早く、こうした危険なウイルスができあがってしまうかもしれないことだ。Cox と Osterhaus は、勝利の予想が立たない時間との競争のただ中に自分たちがいることを承知している。Osterhaus によれば、「いつ流行株が現れるか、それはまったくわからない」のである。 Roxanne Khamsi

Nancy Cox は、流行株となる可能性の高いインフルエンザウイルスを探している。

クチンの製造の可能性を検討中だと話す。「メーカーが関心を寄せているという事実は、市場が現在、より魅力あるものとなりつつあるということです」

しかし、企業が利益を追求していくなかで、一部の国はこの動きから取り残されると考えられる。2003 年には、日本や米国をはじめとする裕福な 9 か国が世界のインフルエンザワクチンの 62% を使用した[1]。しかし、鳥インフルエンザの流行が激しい地域は、ワクチンを多くは買えない貧しい国々だ。ベトナムやタイは、インフルエンザワクチンの臨床試験を計画しているが、予備的な試みに留まる。このため流行の発生地と思われる国々では、初期の段階ではまったく無防備のままとなる可能性が高い。

こうした状況は、関係国にとって、引いては世界のすべての人々にとって悲劇となるだろう。仮に裕福な国々が備蓄ワクチンの供給を制限し、東南アジアにおける流行性インフルエンザの拡大を見過ごすことにでもなれば、世界的な流行は速まるだろう。公衆衛生の専門家たちは、各国政府が備蓄ワクチンを共有することを直ちに誓約すべきであると発言している。しかし、公式の話し合いがもたれる予定はない。「ワクチンを共有するしくみに関する案はいくつかありますが、現実には、ワクチンの製造能力を持つ国が何らかの提案をしたことはありません」と Stöhr は語る。

手遅れにならないうちに、こうした問題に速やかに取組まなければならないと専門家は指摘する。ワシントン DC ではこの 4 月、米国医学研究所が召集した専門家であふれた会議で、ミネソタ大学の Michael Osterholm が問題提起を行った。「大流行が起これば、9・11 後のような委員会が開かれることになるだろう」と、2001 年のテロ攻撃に対する準備状況について調査を担当した米国政府高官の委員会に言及して Osterholm は語った。「多くの研究者が、流行を防ぐために何をして何をしなかったかということに関して、委員会に対して説明責任を求められることになると思われる」。有効なワクチンの製造能力を抑えたままの政府と企業もまた、同じことが問われるに違いない。 ■

Erika Check は、*Nature* の生物医学部門担当記者（ワシントン）。

1. Fedson, D. S. *J. Pub. Health Pol.* **26,** 4–29 (2005).
2. Hehme, N., Engelmann, H., Kunzel, W., Neumeier, E. & Sanger, R. *Med. Microbiol. Immunol.* **191,** 203–208 (2002).
3. Stephenson, I. *et al. Lancet* **362,** 1959–1966 (2003).
4. Wood, J. M. & Robertson, J. S. *Nature Rev. Microbiol.* **2,** 842–847 (2004).
5. Hoffmann, E., Neumann, G., Kawaoka, Y., Hobom, G. & Webster, R. G. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **97,** 6108–6113(2000).
6. Subbarao, K. *et al. Virology* **305,** 192–200 (2003).
7. Lipatov, A. S., Webby, R. J., Govorkova, E. A., Krauss, S. & Webster, R. G. *J. Infect. Dis.* **191,** 1216–1220 (2005).
8. Webby, R. J. *et al. Lancet* **363,** 1099–1103 (2004).

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

薬の備えは万全か？

What's in the medicine cabinet?

ロシュ社の倉庫に山積みされている抗インフルエンザ薬：しかし世界的な流行があれば、これだけでは需要を満たせない。

ROCHE

Nature Vol.435(407-409)/26 May 2005

Alison Abbott

インフルエンザが世界的に流行した際に犠牲者の数を減らせる薬は確かに存在する。とはいえ、各国の備蓄量はあまりにも少なく、また、危機が目前まで迫っている国々での備えが最も遅れているのが現状だ。Alison Abbott が報告する。

抗インフルエンザ薬オセルタミビルを「タミフル」という商品名で販売するための認可を受けた 1999 年当時、製薬メーカーのロシュ社はタミフルに巨額の収益を期待してはいなかった。インフルエンザは日常的に起こる病気で、医者が処方するのはアスピリン、それに熱いレモン水と安静と相場が決まっていた。ほとんどの国では今でも同じ処方がなされ、インフルエンザ薬は、高齢者のような感染しやすい人々のために取り置かれている。

ところが、ここ 1 年ほどの間に、ロシュ社でのタミフルの生産能力が 4 倍に増えた。いつ起きても不思議ではないインフルエンザの世界的流行の脅威に備えて、先進国が薬剤の備蓄を始めたからだ。効果的なワクチンを短期間で製造するのはむずかしく、薬の備えこそが最初の防衛方法なのだ。ロシュ社はタミフルの増産に動いたが、それでも各国の備蓄量は極めて不十分だと専門家は言う。

それどころか、肝心の重要論点に答えられる者がどこにもいない。抗ウイルス

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

薬は何人の命を救えるのか。インフルエンザの流行拡大をどの程度抑えられるのか。数理モデルの研究者が一部で主張するように、インフルエンザを発生当初の段階で根絶することはできるのか。「不確定要素が数多くある。だからといって、それが薬の使用を計画しないことを正当化する理由にはならない」と語るのは、ハーバード大学公衆衛生学部（米国ボストン）で感染症疫学を研究するMarc Lipsitch だ。

D. MACKINNON/GETTY IMAGES

マスクで無知を覆い隠す？

2003 年に SARS（重症急性呼吸器症候群）がアジアの各都市を襲ったとき、ある製品に人々が殺到した。N95 マスクだ。

この茶碗の形をしたマスクは心地よく顔にフィットし、直径が数百ナノメートル以下の小さな粒子をも取り除く。インフルエンザウイルス自体はさらに小さいが、咳やくしゃみの際に大きな飛沫として体外に飛び出す。だが N95 マスクにインフルエンザの予防効果があるかどうかについての公式通知は、控えめに言っても、わかりにくいものだ。

世界保健機関（WHO）は、感染の危険が最も高い人々（医療従事者とインフルエンザ感染者の家族）が N95 マスク（市価で約 1 ドル）を着用するよう勧告している。数多くの国の保健行政担当官庁は、この勧告に従っている。インフルエンザが主に飛沫によって感染を拡大させることから、N95 マスクには何らかの価値があると考えられる、と WHO のインフルエンザ専門家集団のチーフ、Klaus Stöhr は語る。これに対して、米国保健社会福祉省は反対の立場だ。2004 年 8 月に発表された米国のインフルエンザの世界的流行に対する準備計画には、「N95 呼吸マスクは空気感染する結核のような感染症に推奨されるが、インフルエンザには必要がない」と記されている。

インフルエンザウイルスとほぼ同じ大きさで、同じような方法で伝播すると考えられる SARS ウイルスの経験によれば、N95 マスクは完全には信頼できないとされる。カナダの研究者は、9 人の医療従事者が、マスクとその他の推奨感染対策手順[5]をとったにもかかわらず、同じ 1 人の患者から感染し、SARS を発症したことを報告した。

一部の専門家は、1 個数セント程度の単純なポリプロピレン外科手術用マスクではなく、N95 マスクを強調するのは的外れだと懸念している。SARS 発生時の医療従事者に関する研究のリーダーだったクイーンメアリー病院（香港）の Wing Hong Seto は、一連の感染対策の一環として、ウイルスの伝播防止には安価な外科手術用マスクの方が役立ったと発表している[6]。

もしマスクを再利用したり、慎重な廃棄を怠ったりすると、すべてのマスクが感染の脅威になる、と Seto は警告する。「マスクには飛沫が付着している可能性があり、それが手に移る。マスクは 1 回で使い捨てにするのが望ましい」。貧困国では、安い外科手術用マスクの方が、使い捨てを励行するためにはより実施可能な方法なのかもしれない。

David Cyranoski

各国の防衛体制

インフルエンザは世界的規模での流行が考えられるにもかかわらず、その防衛計画は、これまでのところ各国の国内レベルにとどまっている。主に世界保健機関（WHO）の尽力で、約 50 か国が世界的流行病に対する準備計画を策定した。非常に大ざっぱなものがほとんどだが、計画には抗ウイルス薬の備蓄戦略も含まれている。この準備計画を法制化しているのは英国、カナダなど数か国だけで、米国では法制化されていない。

心配なのは、世界的流行を引き起こすようなウイルス株出現の可能性が最も高いアジアで、比較的準備が進んでいるといえる国がほとんどないことである。これまでも WHO は、世界的流行病に対する準備計画を立てるように各国を説得してきたが、富裕国を説得することすら困難を極めた。多くの政権政府は、自らの任期中には使われない可能性もある薬剤の備蓄を予算化することに消極的だった。H5N1 鳥インフルエンザウイルスについて警鐘が鳴らされている今になって、ようやく各国政府が本腰を入れるようになったのが現状である。

現在、4 種類の抗インフルエンザ薬が市販されているが、その中でタミフルが最もすぐれているという点で専門家の見方は一致する。治療 1 クール当たりにかかる価格は 10 ～ 30 米ドル（約 1,050 ～ 3,150 円）だが、各国の備蓄担当者は、交渉によって安めの価格で調達している。ロシュ社は、タミフルの有効成分を粉末にしたものを錠剤より安い価格でも販売している。この粉末は、必要な時に水に溶かして飲むことができる。味はまずいが、同じ効果が得られ、水に溶かした状態で数日間は安定している。

タミフルや、化学的に関連しているザナミビル（グラクソスミスクライン社が「リレンザ」の商品名で発売中）は、ノイラミニダーゼ阻害薬という種類の薬だ。インフルエンザウイルスを除去するのではなく、ウイルスの極めて重要な酵素を阻害することによって感染細胞か

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

らのウイルスの放出量を減らす。薬を飲むのは症状が現れた後で、早ければ早い方が良いが、48 時間以内に飲めば、持続する症状を少なくとも 1 日分は短縮できる[1,2]。また非流行性のインフルエンザの場合に、重症にならずにすむことが明らかになっている。急性の気管支炎や肺炎による死者数も減る[1]。流行性のウイルス株に対しても同じ効果があれば朗報となるだろう。患者が咳をしなくなれば、ウイルスの拡大が抑えられるからだ。

リレンザの場合は、吸入器を使って服用しなければならないため、タミフルほどは役に立たない。呼吸障害を起こした患者にとって、吸入器は、あまり実用的な方法とはいえないだろう。薬剤耐性の点では、タミフルもリレンザも、これまでのところ問題は少ない。インフルエンザウイルスの突然変異で耐性が生じるケースはまれで、むしろ一般的にはウイルスの力を弱めるようだ[3]。(ただし、1人のベトナム人患者から採取されたH5N1 ウイルスの試料を調べたところ、タミフルの影響を受けにくいことが最近明らかになったため、専門家は現状に満足していない)。また、副作用も弱く、製造から 10 年経っても、その有効性は低下しない。

これよりも古く、特許がすでに切れたアマンタジンとリマンタジンは、ノイラミニダーゼ阻害薬とは別の種類の薬で、M2 というウイルスタンパク質を阻害して、ウイルスが目的の細胞に侵入できないようにする。臨床効果はノイラミニダーゼ阻害薬と同等のようだが、非常に急速に耐性が生じ、精神病的症状などの憂慮すべき副作用が起こる場合がある。このような反応が出るのは稀だが、インフルエンザが世界的に流行してパニック状態に陥った段階では、できるだけ避けたいところだろう。

公平な扱いを受けられるか？

感染症の世界的流行に備えた計画を策定する人々にとって、社会不安の可能性が大きな心配の種であることは確かだ。そしてタミフルに対する需要が問題を悪化させる可能性がある。この希少で貴重な薬剤を使った治療を誰が受けられて、誰が受けられないのだろうか。「簡単には決められません。全員に行き渡らないことはわかっています」とカナダ公衆衛生局の Theresa Tam は言う。準備の最も進んだ国の一つである英国では、人口の約 25％分に行きわたる量のタミフルを発注している。カナダでは、人口の 5％強程度に投与できる量を備蓄しているが、米国の現在の備蓄量は、人口の 1％をカバーすることもできない。

実際には、インフルエンザの流行の波が過ぎ去るまでの最大 2 か月間に備蓄量のかなりの部分が医療従事者の予防用に使われ、患者の治療に使う分が減らされる可能性がある。「良い状況とは言えない」と WHO のインフルエンザ専門家集団のチーフ、Klaus Stöhr は語る。カナダでは、医療従事者が自分の身ばかりを守ろうとしているという国民からの反発を警戒して、汎発性インフルエンザ委員会のメンバーに倫理学者を加えた。

WHO の勧告では、抗ウイルス薬を「感染リスクの最も高いグループの人々」と「生活の要職についている者（essential worker）」の早期治療と予防のために使用することが推奨されている。しかし、これらの人々をどうやって定義するのか、その人数と利用可能な薬剤の量をどう見合わせるかはむずかしい。

結局のところ、何を達成したいかが戦略の中身を左右する、とバージニア大学（米国シャーロッツビル）で臨床ウイルス学を研究する Fred Hayden は言う。ほとんどの国は、死者の数をできるだけ抑えることを目標としているが、経済の維持がそれ以上の優先事項になるかもしれない国もある。そこで「生活の要職についている者」の定義には幅が生じてくる。要職についていないと見なされた者は、保護マスクをつけるぐらいのことしかできないだろう。でも、それでは身の安全は保証されない（コラム「マスクで無知を覆い隠す？」参照）。

しかし準備計画のなかで常に最大の難題となっているのが、内在する生物学的不確実性の問題だ。つまりは、世界的に流行するウイルスはいったいどの程度危険なのかという問題である。「解明されていない点がとても多い。年齢層別にどれだけの人々が感染するのか、症状の重篤度、ウイルスの伝播の速さなど。そのため、治療を受けるべき者の優先順位を決める最良の方法を断言するのがむずかしい」と Hayden は言う。

もちろん、備蓄量が多ければ多いほど治療対象者の選択は楽になるだろう。だからこそ WHO は説得に力の限りを尽くし、各国政府がいま治療薬を注文するよう迫っているのだ。いったん世界的流行が始まれば、もう手遅れである。ロシュ社は、インフルエンザの世界的流行が起きても製品の値上げによって暴利をむさぼらないことを約束している。ただし、問題は単に金銭的なものにとどまらない。ロシュ社には予備の生産能力がなく、まとまった量のタミフルをつくるには最大で 1 年かかるとされる。

専門家は、備蓄の奨励に加えて、抗ウイルス薬の供給を増やすための別の方法を模索している。たとえば、非流行性のインフルエンザに対する抗ウイルス薬の広範な処方を強く主張している。「こうすることで、赤字の心配をすることなく、製薬メーカーは通常の生産能力を増強できるようになる」と Stöhr は言う。全世界で 1 年間に処方されるタミフルの 4 分の 3 が日本で使われており、各国が日本の例にならうべきだ、と彼は主張する。残り 4 分の 1 のほとんどは米国で処方されており、他の国々で処方されたタミフルは全体の 3％にすぎない。

「インフルエンザが世界的に流行する前に、各国の医師が治療薬の投与をしておくことは非常に良い経験となり、最良の治療法を学べるだろう」と Hayden もこの考えに同調する。患者にとっては、早めに薬を飲むことが重要だと彼は言う。ただし、医師は臨床経験があって初めて、この考え方を受け入れるかもしれ

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

ないのだ。毎年インフルエンザが流行する時に抗ウイルス薬の投与を増やせば、製薬メーカーに新薬の開発を促すことにもつながるだろう。現在のところ、抗ウイルス薬の開発は製薬業界の優先事項ではない。市場規模が小さすぎるのだ。

実際のところがわからない

タミフルの薬理についての理解を深めるためには、今後も研究を相当に重ねていく必要がある。「我々の知識には埋めるべき空白部分があり、それが埋まれば、インフルエンザの世界的流行を迎えた際に医師が今よりも有効にタミフルを利用できるようになるだろう」と Hayden は言う。たとえば、タミフルは、1 歳未満の乳児への処方は認可されていない。このような乳児を対象とした治験には倫理的な問題があるからだ。しかし 1918 年に強力なインフルエンザが流行した際には、1 歳未満の乳児の感染率が並外れて高かったのも事実である。

苦い薬：政府は、誰にタミフルを手渡すか、苦渋の決断を迫られるだろう。

B. BRANCH-PRICE/AP

薬理学の研究者は、現在アジア各地で発見されている H5N1 ウイルスに感染してタミフルによる治療を受けた患者に関する、より多くの生物学的データを求めている。これは投与計画の最適化に役立つと考えられる。研究者は、これまでにタミフルを投与された経験のある、まだ比較的少ない数である患者のデータ収集に対する努力が十分に行われていないと不満を漏らす。動物実験も役に立つと思われるが、これも政府レベルでは優先事項になっていない。

動物モデルは、タミフルを含む複数の薬剤を投与するケースを調べる際に利用できる。薬剤の複合投与は、薬剤耐性の問題を避ける上で役立つ可能性がある。インフルエンザの世界的流行に備えるための計画立案者は、アマンタジンとリマンタジンを予備として備蓄することを考えている。これらの薬剤には欠点もあるが、安価であり、1968 年に軽めのインフルエンザが世界的に流行した時にはある程度の予防作用が認められた[4]。今こそ主要な二つのタイプの抗インフルエンザ薬を併用するメリットについて研究を始めるべきだと Hayden は言う。

さらに専門家は、新たな複数の新薬候補について、理想的な薬剤には見えない場合でも真剣に検討すべきだ、と強く主張している。たとえば、ノイラミニダーゼ阻害薬の一種であるペラミビルが、バイクリスト・ファーマスーティカルズ社（米国アラバマ州バーミンガム）によって開発されたが、注射薬としてしか使えないために開発プロジェクトは中止された。それでも体内での半減期が非常に長いため、週に 1 回か 2 回の投与で足り、予防用として役に立つ可能性がある。

一方、ほとんどの開発途上国では、治療薬の国家備蓄をしようとすれば、財政破綻を引き起こすことになってしまう。そのため、タミフルを国際的に備蓄して、インフルエンザが世界的に流行する恐れが生じた時に WHO の主導によって利用できるようにする制度を提唱する専門家もいる。エモリー大学（米国ジョージア州アトランタ）で生物統計学を研究する Ira Longini の未発表論文では、約 12 万人分の治療に使えるタミフルを迅速に活用して患者の治療とその家族の感染予防を実施し、その住居を厳重に隔離すれば、インフルエンザの世界的流行を発生地において食い止めることさえできるとした試算が示されている。

このようにしてインフルエンザの発生を抑え込む考え方は「調べてみる価値がある」と Stöhr は考えている。しかし Longini のモデルは、誤っているかもしれないウイルス伝播率と初期死亡率に関する仮定に基づいたものだ。それに世界的流行を引き起こすインフルエンザウイルスが出現する可能性が最も高いアジアの国々の多くは、インフラが十分に整備されていないため、このような対策を実際に行うのはむずかしいかもしれない。懐疑的な態度を示す政府に対して、計画に投資するよう説得する努力を始める前に、この計画が機能する可能性に対する信頼度をかなり高めなければならない、と Stöhr は言う。

残念ながら、不確実性というものがインフルエンザの世界的流行の本質にあるのは避けられない。そこに最初の防衛ラインを築く方法を編み出そうとする人々が直面する問題は、勝算があるかどうかわからない、あるいは自分が現在のポストにとどまっているうちに事が起きるかどうかわからないようなことに大金を使うことを嫌う政治家の姿勢にある。■

Alison Abbott は *Nature* のヨーロッパ担当シニア記者。

1. Treanor, J. J. *et al. J. Am. Med. Assoc.* **283,** 1016–1024 (2000).
2. Cooper, N. J. *et al. Br. Med. J.* **326,** 1235–1239 (2003).
3. Zambon, M. & Hayden, F. G. *Antivir. Res.* **49,** 147–156 (2001).
4. Hayden, F. G. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **356,** 1877–1884 (2001).
5. Fowler, R. A. *et al. J. Am. Med. Assoc.* **290,** 367–373 (2003).
6. Seto, W. H. *et al. Lancet* **361,** 1519–1520 (2003).

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

C. S. XINHUA/AP

中国は微生物の脅威に対する用意ができているか？

Is China prepared for microbial threats?

Nature Vol.435(421-422)/26 May 2005

David Ho

中国にとっても世界にとっても、微生物によって急速にもたらされる脅威の中で、インフルエンザの世界的流行をしのぐものはない。そして、この万が一の事態に対する準備は、今すぐに行わなければならない。中国は今、何をなすべきか。米ロックフェラー大学の David Ho が検討した。

SARS（重症急性呼吸器症候群）の発生は、明らかに中国の目を覚ます警報となった。SARS のアウトブレイクは中国の保健当局にとっては不意打ちだった。中国の疾病監視システムが SARS を認識して報告するまでには時間がかかり、そして脅威の大きさは当初、十分に理解されていなかった。急速に広がる伝染病への対処には情報公開が必要だったのに、保健当局は初めのうち、十分に情報を公開しなかった。そのため事態は悪化した。流行を芽の段階でつみ取る機会は失われ、その結果は中国にとっても、世界のほかの国々にとっても悲惨なものになってしまった。

SARS は 2003 年初めに、中国南部の広東省から北京や香港などの中国のほかの地域へ、急速に広がった。空路によっても広がり、ベトナムやシンガポール、台湾、カナダなどでもすぐに患者が現れた。SARS は、香港の医療専門家とベトナムで活動していた国際保健機関の職員によって、新しい病気と認定された。原因病原体は前例のない速さで見つけ出され、未知の種類のコロナウイルスと同定された。

幸い、中国は状況の再検討を行い、2003 年 4 月までに方針を変更した。最終的には、この伝染病を終息させるという政治的決意は印象的であり、隠し立てせずに対処しようとする姿勢は清新だった。中国は隔離などの厳しい措置を含め、公衆衛生上のあらゆる取り組みを始め、だれが予測したよりも早く、SARS を抑え込んだ。流行は同年の夏までに終息した。この成功は称賛に値するだけでなく、中国は、ひとたび方針が明確になれば臨機応変に問題に対処できるということの証明となった。しかし、中国も世界の国々も高い代償を払った。都市は数か月にわたって麻痺し、数十億ドルが失われ、8000 人を超える

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

人が SARS に感染し、そのうち約 800 人が死亡した。

残る欠陥

中国は今、SARS が再び発生してもうまく対応できると確信している。しかし、近い将来に出現して広がる可能性のある他の微生物による脅威に対して、中国は十分に準備ができているだろうか。中国の伝染病監視システムは、国家、省、地方の各レベルにある疾病センターからなる大規模なネットワークを備えており、書類上は適切であるようにみえる。しかし、SARS の流行で露呈した欠陥の多くがまだ残っている。

中国の疾病監視システムには、2003 年に相当量の資金が投入されたものの、まだきわめて資金不足であり、十分な人材と技術力を欠いている。伝染病から人々を守るために必要な数の専門家を訓練することに、十分な資金を配分しなければならない。現在、中国の保健衛生従事者のうち、伝染病を防ぐための訓練をきちんと受けている人はあまりに少ない。当局の医療と公衆衛生部門の幹部は、米国の疾病対策予防センター（CDC）の疫学情報部やフランス・リヨンの世界保健機関（WHO）などによる特別プログラムで正式な訓練を受けなければならない。訓練を受けた人が今度は周囲の人を指導するといったやり方で、訓練された人を十分に増やしていけば、中国の疾病監視ネットワークを現代的なものに変えることができるかもしれない。

また、中国の疾病警報システムも改善しなければならない。中国が抱えるぼう大な数の診療所と病院のネットワークを使って、これまでに知られていない病気や特定の伝染病の集団発生を発見して報告する、迅速で自動化されたしくみが必要だ。中国が情報通信技術（IT）分野でみせた優秀な能力を、そうしたしくみ作りに応用すべきだ。臨床検査室で特定の病原微生物が同定された場合も、そのようなシステムに警報を伝えるべきだ。世界中で感染症の発生を追跡している「ProMED（Program for Monitoring Emerging Diseases、新興感染症モニタリングプログラム）」のメーリングリストは、そのモデルとなるかもしれない。

また、中央の中国疾病対策センターが情報を受け取ったら、徹底的かつ迅速に対処できる病気の専門家にその対応をゆだねなければならない。気になる情報はすべて、内科医や公衆衛生の専門家たちに迅速に伝え、同種の病気や感染に対して彼らが警戒できるようにするべきだ。そして、場合に応じて、政府の指導者やメディア、国際的な保健機関にも伝えるべきだ。SARS のような惨事がふたたび起きることを防ぎ、あるいは起きても被害を小さくするために、感染症の発生を早期に見つけて警報を伝える、より効率的で透明性の高い手段を、中国はすぐにも準備しなければならない。

微生物の大きな脅威に対する中国の備えを改善するためには、次の二つの基本的な問題にも取り組まなければならない。第一に、中国は、国の研究計画の中で微生物の脅威に対する備えを最優先課題にしなければならない。学術的な研究所や政府の研究部門で働く微生物学者に、もっと多くの研究資金を与えるべきだ。こうした措置によって、国の技術水準はより高くなり、その能力はいかなる深刻な微生物の発生においても役立つはずだ。専門家の数が増えれば、伝染病と闘う際に必要な戦略的アドバイスや診断ツールが得られるかもしれないし、微生物の脅威を終息させるための治療やワクチンの開発にも寄与するかもしれない。第二に、中国政府は健康管理のインフラ整備を何年も軽視してきたために、中国の内科医の技量はかなり低い。内科医たちは感染症に対する防御の第一線にいる。技量が低いがために、ある伝染病を早期に発見する機会を逃してしまう可能性がある。

目の前の危機

次のインフルエンザの世界的流行は、短期間に引き起こされる微生物の脅威の中で最も深刻なものだ。2000 万人を超える人が死亡した 1918 年から 1919 年にかけてのスペイン風邪など、20 世紀には世界的流行が 3 回あり、世界の国々は甚大な被害を受けた。次回の世界的流行は避けられないだけでなく、もはやいつ起こってもおかしくない。病原性の高い H5N1 鳥インフルエンザウイルスが、ここ 2 年にわたって、中国などアジアの 10 前後の国で鳥に損害を与え続けている。万が一の事態に今すぐに備えなければならない。

この変異体のウイルスは、鶏とアヒルにとって致命的だ。鳥と直接接触して感染した約 40 人の人間も死亡した。幸いなことに、このウイルスは、人から人へ感染する能力をまだ獲得していない（少数の例外はあるが）。そうでなければ、私たちはすでに世界的流行に直面していることだろう。しかし、現在の状況は深刻だ。中国の科学者たちは既に、豚の鼻の分泌物から H5N1 ウイルスを分離している。豚の体内では、鳥のインフルエンザウイルスと人のインフルエンザウイルスの両方が増殖する。宿主である豚の中で、H5N1 と人のインフルエンザウイルスが混ざり、遺伝子を交換して、人から人へ感染できる新しいウイルスが生まれるのは時間の問題だ。つまり現在、新たなインフルエンザの世界的流行を起こすために必要な要素が、すべて、しかるべきところに揃っているような状態だ。しかも、流行は東南アジアか中国から始まる可能性がもっとも高い。

中国を含めて世界の国々は、次の世界的流行が今すぐにも起こりうるという前提で対応しなければならない。米国政府は 2004 年 8 月、政府が行う対策を概説した「インフルエンザの世界的流行に対する準備計画」を発表した。そこでは、隔離などの公衆衛生措置を実行することのむずかしさを含め、さまざまな

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

問題点が挙げげられた。米国は技術面で進んでいるにもかかわらず、適切なワクチンの製造と抗インフルエンザ薬の備蓄において大きな問題に直面している。次の世界的流行で米国では、8万9000人から20万7000人が死亡すると見積もられている。中国での死者数は、いったいどれくらいになるのだろうか。

中国が最近SARSと闘った経験は、インフルエンザの世界的流行への対策に大きな強みとなるだろう。しかし、この強みを相殺してしまう要素も多くある。インフルエンザの世界的流行が始まれば、中国は最初か初期に襲われる可能性が高い。中国の疾病監視システムと国全体の健康管理インフラは不十分である。また、中国の保健当局は、世界的流行に対処するための詳細な戦略的準備計画をまだ策定していない。そして、世界的流行と闘うワクチンと治療薬を作るための技術的資源は中国では限られている。今後数年間のうちにインフルエンザの世界的流行が起こったら、中国が深刻な危機に頻することはほとんど疑う余地はない。中国は自国民と世界の人々に対して、この状況をできる限り早く改善する倫理的義務を負っている。

SARSとの闘いのあと、中国は自国の保健衛生面の課題の多くを新たな目で見直した。なかでも顕著なものは、もうひとつの伝染病であるエイズ問題だ。エイズウイルス（HIV）は1980年代半ばに中国に入ったが、中国南西部の雲南省で1989年、注射器を使う麻薬使用者の間に急速に広がり始めた。HIVはヘロイン使用者を中心に、雲南省に隣接した広西チワン族自治区や四川省、さらに中国北西部の新疆ウイグル自治区へ広がった。さらに1990年代には、河南省と近隣の省で別のエイズの爆発的流行が起こった。非衛生的な血液の採取が行われ、無数の貧しい農民が感染したのだ。

現在、中国にはHIV陽性者が100万人近くいる。しかし、10人のうち9人は自分が感染していることに気づいていない。中国の人口の約半分はエイズについてほとんど、あるいはまったく知らない。国連合同エイズ計画（UNAIDS）は、2010年までに中国の感染者は1000万人に達すると予測し、この流行を「中国最大の危機」と強調した。しかし比較的最近まで、この問題に対する中国政府の反応はやや鈍かった。

次の脅威：北京の家禽農場で、鳥インフルエンザに感染していないか鶏を検査している。

AFP/時事

SARS流行の経験は、そうした中国の姿勢を変えさせるのに効果があった。中国はゆっくりだが着実に、SARS問題でみせた闘う姿勢をエイズに対してもみせ始めている。現在は、エイズの流行に対処するための組織が中央にあり、十分な政治的意志と影響力を備えている。

改善できることはまだたくさん残っているが、最近の中国のエイズ問題に対する政策は正しい方向に向かっている。例えば中国政府は、HIV検査と抗レトロウイルス治療を無料で提供し始めた。また、いくつかの省で大規模なHIVの感染監視をスタートさせた。コンドームの普及促進や配布、メサドン維持療法（ヘロイン中毒治療の一つで、代用麻薬としてメサドンを与える）、注射針や注射器の交換などの予防措置がとられ始めた。こうした将来をみすえた取り組みを、インフルエンザの世界的流行の準備計画でも行うべきだ。

中国のこれから

この20年間、中国は進んだ技術をもち、経済的に強い国家になるという意志を明確にし、世界の人々は畏敬の念とともに中国を見てきた。この間の中国の経済成長は先例のないものだった。生産力は急激に向上し、中国は発展途上国から脱皮しようとしている。中国は、経済発展の隠れた必要経費の一つである国民の健康を、より重視すべき時期に来た。そして、国民の健康を尊重するのであれば、結局、中国の伝染病監視システムを大きく改善することが不可欠だ。20世紀にはっきりしたように、新しい感染症が今後も出現することは避けられない。中国は、微生物の深刻な脅威によってもたらされる災難に対処するため、備えなければならない。つまるところ、国民の健康がなければ国の繁栄はないのだから。 ■

David Hoはロックフェラー大学アーロン・ダイアモンド・エイズ研究センターに所属している。

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

GETTY IMAGES

日本が進める対策とは？

鶏の最終処分作業：2004 年 1 月、山口県阿東町の養鶏場で、鳥インフルエンザに感染して死んだ鶏を入れた袋が隣接地に掘削した穴へ投入された。

2003 年 12 月に、山口県の養鶏場で高病原性の鳥インフルエンザが発生したことは記憶に新しい。さらに 2005 年 6 月には、茨城県でも弱毒性だが鳥インフルエンザが発生した。日本とっても、鳥インフルエンザはもはや「対岸の火」ではない。出現を目前に、わが国が進めている対策について報告する。

西村尚子（サイエンスライター）

「鳥インフルエンザから、新型の人のインフルエンザが出てくるかもしれない」。2004 年秋、世界中が厳戒態勢の中でインフルエンザのシーズンを迎えた。幸い、昨シーズン内に新型が登場することはなかったが、日本では、ふつうの B 型インフルエンザが大流行。患者は、学校に通う生徒だけでも約 40 万人にのぼった。

日本でも 2003 ～ 2004年に発生

もし、新型インフルエンザが日本で流行したら、その被害は昨シーズンの比ではない。今のところ、新型に変異するのではないかと危惧されている高病原性の H5N1 鳥インフルエンザウイルスは、まだ鳥の間でのみの流行で、発生地域はベトナムやタイなどの東南アジアや中国に限られている。人の感染者や死者も散発的に発生しているが、いずれも感染した鳥と濃厚に接触したことが原因といわれている。

といっても、日本にとって鳥インフルエンザはもはや「対岸の火」ではない。2003 年 12 月から 2004 年 1 月にかけて、山口県のある養鶏場で、実に 79 年ぶりに鳥インフルエンザが発生したことは記憶に新しい。その後、鳥インフルエンザは大分県や京都府でも確認された。その大半が高病原性の H5N1 ウイルスによるものであった。いずれの県でも、家畜伝染病予防法に基づいて、養鶏場の消毒、周辺の移動制限、疫学調査の実施などの措置がとられ、作業にあたる人には予防的にインフルエンザ治療薬のリン酸オセルタミビル（商品名タミフル）が投与されたために、被害が人に拡大することはなかった。

しかし、鳥インフルエンザウイルスがどこから国内に入り込んだのかは謎のままだ。山口県から遠く離れた大分県でも鳥インフルエンザが発生したことに対し、農林水産省家禽病小委員会委員長の喜田宏北海道大学教授は「両者に関連はなく、別ルートで感染したとみるべきだ」と指摘した。「日本全体が、海外からの鳥インフルエンザウイルスの侵入の危機にさらされている」。専門家の多くが、そう警告した。

このような中で、可能性として指摘されているのは、中国や東アジアの水鳥が日本にウイルスを運んできたとする説で、特にカモへの疑いが濃厚になっている。別々の場所で発生したウイルスが同一源のものかどうかは、その DNA を調べることで可能だが、「野生生物であるカモが運んできたとしたら、ルートの確定はほぼ不可能」との指摘もある。

新型に対する厚生労働省の対応方針

「ルートの確定が困難」ということは、

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

次の発生がいつ、どこで起きるか予想できないということだ。しかも、次に入ってくるのは鳥だけではなく、人へも感染し、人から人へ感染が拡大していく新型インフルエンザウイルスかもしれない。現状でできることは、それほど多くはない。おおざっぱにいえば、「鳥インフルエンザの人への感染に対する厳密な監視」、「インフルエンザ治療薬の備蓄」、「高病原性インフルエンザウイルスのワクチン開発」、「法整備や対策マニュアルの充実」の四つだ。

一つめの「鳥インフルエンザの人への感染の監視」は、世界保健機関（WHO）の附属機関であるGlobal Influenza Program（GIP）が行っているが、各国の政情などにより、世界中をまんべんなく監視できているとはいいがたい。

二つめ以降の日本の対策は、厚生労働省が平成16年8月にまとめた『新型インフルエンザ対策報告書』にしたがって進められている。インターネット版で40ページにも及ぶこの報告書では、出現のシナリオや被害予測、法整備、インフルエンザ治療薬の備蓄と留意点、新しいワクチン開発などについて、詳細に述べられている。

このうち、最も気がかりな被害予測については、新型インフルエンザの発生状況をA（平常時）からFまでの6ランクに分け、状況Fのいわゆる「パンデミック（世界的流行）」が起きた場合には、国内で1300万～1700万人の患者が発生、7万～17万人が死亡すると試算している。もし、今の状態のままパンデミックに襲われたら、日本国中がパニックに陥ることは目にみえている。

一方、報告書には、昨シーズンに1420万人分のタミフルが確保されたこと、通常のインフルエンザに対するワクチン製造も1481万本に増産されたことが明記されている。しかし、新型インフルエンザにも有効とされているタミフルは、海外の一社（ロシュ社）による特許製造販売が行われており、国内ではまったく生産されていない。パンデミック時に予防薬として用いることも考えると、十分な供給が保証されているとはいえないだろう。また、通常のインフルエンザワクチンについては、新型には無効だとされている。

新技術を用いたワクチン開発

こうした状況において、新型インフルエンザ対策の本命はワクチンにあると考えられる。ただし、H5N1のような鳥インフルエンザウイルスは毒性が強すぎるために、従来の製法でワクチンを作ることができない。そこで現在、WHOと連携し、国立感染症研究所ウイルス第三部の田代眞人博士らが、新しい手法によるワクチン開発を急いでいる。手法としてはすでにほぼ確立したが、薬事法の縛りがあるため、新ワクチンとして認可されるまでにはまだ1～2年かかると思われる。

新しい手法のかぎとなる技術を開発したのは、東京大学医科学研究所感染・免疫大部門の河岡義裕教授らのグループだ。1999年、河岡教授らは「リバース・ジェネティクス法」とよばれる方法で、8本に分かれているインフルエンザウイルスのRNAをcDNAに置き換えてプラスミドにつなぎ、培養細胞中で人工的にウイルスを作らせることに成功した[1]。

さらに河岡教授らは、2001年に、H5N1ウイルスが高病原性を示すための重要なメカニズムの解明にも成功[2]。インフルエンザウイルスが細胞に感染するには、ウイルスが作り出す「HAタンパク質」とよばれるタンパク質が、細胞中のある酵素で二つに開列されなければならない。ふつうのインフルエンザウイルスのHAタンパク質は、呼吸器や消化器の細胞のみがもつ酵素によって切断されるために、主に呼吸器や消化器に症状があらわれる。しかし高病原性のウイルスでは開列部位が変異しており、そのために全身の細胞がもつ酵素で切断されるようになっていたという。

国立感染症研究所による新しいワクチン開発には、2004年1月にベトナムの患者から分離されたH5N1ウイルスが使われている。そのRNAはcDNAに置き換えられた後で弱毒化するために、高病原性を示すHA遺伝子の開列部位が削り取られている。

効果や安全性、摂取量や摂取対象など、検討すべき事項はまだたくさんあるが、田代博士は「認可されるまでに新型インフルエンザが流行する事態が起きれば、政治的判断でワクチンを作ることもありえる」という。

自治体レベルでの備え

厚生労働省の報告書によって、人への感染に対する対策の方向性は打ち出された。しかし、「具体的な計画にはなっていないので、地方自治体の動きにつながっていない」との指摘もある。

2005年5月末に行われた朝日新聞社の調査によると、「新型インフルエンザ対策の指針を作成している」としたのは宮崎、広島の2県のみで、「現在、策定中」と答えたのが東京や大阪など9都府県、残りの36道県は「未定」との回答だったという。同紙は、「治療薬の備蓄も決まっていない。財政的な裏付けがない計画を作っても意味がない」とする栃木県や、「県レベルで作っても意味がない」とする三重県の事例も紹介。現実に「備え」がまだまだ不十分なことが浮き彫りになった。国立感染症研究所感染症情報センターの谷口清洲博士も、「仮に日本で患者が出た場合、現状で隔離や治療がスムースに行えるとは思えない」と話す。

「出現することは、ほぼまちがいない」とされる新型インフルエンザ。1918年に、今ではごくありふれたタイプになっているH1亜型が「スペイン風邪」として登場したとき、世界中で数千万人もの命が奪われた。現在は交通網の整備により、ウイルスが地球をめぐる速さは桁ちがいに速くなっている。人類は、次なるインフルエンザを克服することができるのか？　予断を許さない状況が続く。■

1. Hoffmann, E., Neumann, G., Kawaoka, Y., Hobom, G. & Webster, R. G. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **97,** 6108–6113(2000).
2. Hatta, M., Gao, P., Halfmann, P., Kawaoka, Y., *Science* **293,** 1840-1842 (2001).

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

光を感じない光時計

Light-insensitive optical clock

Thomas Udem

トラップされた中性原子間の相互作用は、これまで光時計の究極的な周波数標準として使うことができなかった。うまいトラップの方法が見つかればこの問題を回避でき、計時の限界をさらに広げることができるかもしれない。

Nature Vol.435(291)/ 19 May 2005

ほとんどすべての時計は二つの基本的な要素からなる。周期的に事象を発生させる「発信器」とその事象を追跡する「カウンター」である。例えば、最も古いと思われる時計、つまり日時計は地球の回転を発信器として使い、人をカウンターとして使う。クリスチャン・ホイヘンスが1656年に初めて作った振り子時計は、振り子発信器と時刻を表示する自動式の機械カウンターからなる。最近実現したものでは、*Nature* 2005年5月19日号のp.321で、高本らが計時に関する最新の技術革新について述べている[1]。

現代の時計は周波数の高い発信器と電子カウンターを用いる。1920年代に開発されたクォーツ時計では、小さな水晶を励起して、一般的に1秒あたり約1万回の振動を発生させる。原子時計では、原子核が原子中の電子の作る磁場によって歳差運動をする。セシウム原子時計は標準的な検出方法でこの歳差運動を追跡し[2]、生じた振動の信号を電子カウンターに送って、正確に9,192,631,770サイクルごとに時計の秒針を進める。このかなり半端な値は、セシウム133原子の基底状態の二つのエネルギー準位間の遷移周波数に対応しており、1967年から時間の国際単位の定義となっている。現代のセシウム原子時計は10^{15}分の1の精度があり、これは時間が群を抜いて最も正確に測定できる物理量であることを意味している。

時計の不安定性（時計の「チクタク」あるいは表示時間の流れの変動）は発信器の周波数を増やすことで減らせるので、今日の最も正確なセシウム時計ですら、さらに改善する方法があるのは明らかだ。つまり、セシウムを光発信器に置き換えればよい。このような光発信器の典型的な周波数はおよそ100THz、あるいは1000THzにすらなり（1秒あたり10^{14}あるいは10^{15}サイクル）、この振動は光の形で放射（あるいは吸収）される。長い間、この種の発信器の製作は対応する高速の光カウンター、あるいは時計機構よりずっと容易であった。1960年代初頭に超高速カウンター製作への取り組みが始まったが、可視光の周波数に手が届くカウンターは、1995年にようやく開発された[3]。しかしながら、このような繊細で複雑なカウンターは多数のレーザーを必要とし、複数の大きな実験室を占有するため、一般的には時計機構の選択肢として真剣に考慮されることはなかった。

1999年にフェムト秒（10^{-15}秒）パルスレーザーが出現する[4]と事情が変わった。この小型デバイスは何日も連続作動できるので、光振動のカウントが簡単になり、最初の実験的な光学時計が登場した[5]。すぐれた光発信器には、ノイズが少なく外部からの摂動に影響されない強力な信号を得るために、鋭い遷移が必要である。ここ数年間、主に次の二つの線に沿って最適な発信器が探し求められてきた。

最初の方法では、単一イオンを電場にトラップし、レーザー冷却によって静止させる。トラップの方法とイオンを適切に選べば、クロック遷移はトラップ電場によって大きな摂動を受けず、きわめて安定したクロックレーザーによって誘発される。このクロックレーザーの周波数は光学式カウンターによって計測される。さまざまなイオンが研究対象となっていて、これまでにすばらしい結果がもたらされている（例えば参考文献6参照）。しかし、信号

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

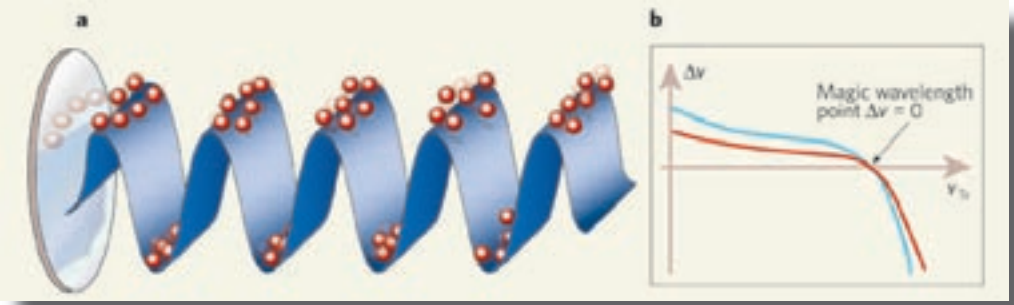


図 1　高本らが発表した光発信器の詳細 [1]。**a,** ストロンチウム原子（赤）は、鏡で反射されて自分自身の上に戻るレーザーが形成する定在波（青）の波頭にトラップされ、二つめのレーザービーム（図示されていない）がクロック遷移を計測する。**b,** トラップレーザーの周波数 ν_{Tr} を適切に選ぶことによって、クロック遷移の摂動 $\Delta\nu$ を除去できる。このグラフは $\Delta\nu$ を強度の高いトラップレーザー（青）と強度の低いトラップレーザー（赤）の ν_{Tr} の関数として示している。「魔法波長」では、トラップレーザーの強度とは無関係に、要求される精度に管理することがむずかしいクロック遷移の摂動が消失する。

はたった 1 個のイオンから発生し、長期間にわたって平均されなければならない。そのため、一定ではあるが原因のわかっていない系の周波数変動（いわゆる系統的な不確かさ）の影響を、トラップされたイオンがおおむね受けないにもかかわらず、十分に安定した計測ができないのである。そして、大きな周波数変動を伴わずに、多数のイオンをトラップすることはこれまで不可能である。

2 番めの方法では、数百万個の中性原子からなる原子雲を使ってずっと強力な信号を発生させ、非常にすぐれた安定性を実現している。しかしながら、原子間衝突によって周波数に制御できない変動が生じる。すなわち、単一イオン標準は統計的な不確かさが大きく、系統的な不確かさが小さいのに対して、中性原子標準は統計的にはすぐれているが系統的な特性は不十分である。

高本ら [1] は、これらの原子標準双方の長所を結びつける方法を実証した。ストロンチウムの中性原子雲を、レーザーで作った定在波の波頭（波腹）に形成した別種のトラップに保持した（**図 1a**）。これまでの試みでは、中性原子を定位置に保つのに必要なレーザーの強度は、遷移周波数に大きな摂動を起こした。トラップレーザーの強度を計測することでこのマイナスの効果を補う方法は、周波数や時間とちがって、強度が十分正確に計測できないためにうまくいかない。そのかわりに、高本らはトラップレーザーの周波数を調整して、クロック遷移の最高エネルギー準位と最低エネルギー準位を正確に同じ量だけ変動するようにし、クロック遷移周波数の変動を抑えた（**図 1b**）。トラップレーザーの周波数は、クロック遷移への影響をクロック周波数 429THz で 0.001Hz 以下に抑えるのに十分な値である 1MHz 以内に調整された。

全光学式時計は 10^{-18} 以上の相対精度で、時を刻むと予想される。このような時計によって、基本的な物理理論をこれまでにないレベルで確かめることができるかもしれない。一般相対性理論や量子電気力学の検証、一部の理論で予想されている基礎定数のゆっくりとした変動の検出には、最も正確な時計がたのみの綱である。10^{-18} のレベルの精度で、地球の中心からの距離が 1cm だけ異なる二つの時計の重力赤方変位を計測できるようになるだろう。さらに、電波を用いる超長基線干渉計に相当する、光を用いる計測器が実現可能になり、遠く離れた望遠鏡で集めたデータを組み合わせることによって、より分解能の高い天文画像が得られるかもしれない。また、このような時計は、衛星ナビゲーションやブロードバンド・ネットワークの同期といった、正確な計時を基盤とする技術の向上にも役立つかもしれない。 ■

マックスプランク研究所（独）、Thomas Udem

1. Takamoto, M., Hong, F.-L., Higashi, R. & Katori, H. *Nature* **435,** 321–324 (2005).
2. Ramsey, N. F. *Phys. Rev.* **78,** 695–699 (1950).
3. Schnatz, H. *et al. Phys. Rev. Lett.* **76,** 18–21 (1996).
4. Udem, Th. *et al. Nature* **416,** 233–237 (2002).
5. Diddams, S. A. *et al. Science* **293,** 825–828 (2001).
6. Margolis, H. S. *et al. Science* **306,** 1355–1358 (2004).

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

植物ホルモン、オーキシンの作用

Auxin action

Judy Callis

植物ホルモンであるオーキシンが植物の成長に影響を及ぼす性質は、農業や園芸の分野でずっと以前から便利に使われてきている。なかなか正体のわからなかったオーキシン受容体が見つかり、植物細胞がこのホルモンタンパク質を「認識」し、それに応答するしくみが浮かびあがってきた。

Nature 435 (436-437)/26 May 2005

植物生物学の研究には125年の歴史があるというのに、この無邪気なマザーグースの歌の問いかけに我々はいまだに答えられずにいる。

カラス麦やエンドウ豆や大麦が育つ
カラス麦やエンドウ豆や大麦が育つ
あなたか私か誰か、知っている？
カラス麦やエンドウ豆や大麦はどうやって育つ？

答えられない理由の一つとして、植物の生育には少なくとも8群の化学物質がかかわっており、これらが生育や発達、環境への応答を調整していることがあげられる。その1群であるオーキシン類（この名は「育つ」を意味するギリシャ語の*auxein*に由来）の働きはなかでも抜きん出ている。オーキシンを生合成できない植物はこれまで見つかっていないため、オーキシンは植物が生きていくうえで欠かせないものだと考えられている[1]。これらのタンパク質は植物で細胞の成長や分裂、専門化に作用することでさまざまな生育プログラムを制御している。だが、作用の標的となる細胞がオーキシンの存在を「感知」するしくみはいまだによくわかっていない。長年の研究にもかかわらず、オーキシンの直接の受容体が見つかっていなかったからだ。Dharmasiriのチーム[2]とKepinskiとLeyserの2人組[3]は*Nature*2005年5月26日号のp. 441とp. 446で、これまで知られていなかった受容体が関与するオーキシン感知機構を突き止めて報告している。

植物がオーキシンにどうやって応答するのかという疑問は1880年からすでにもたれており、チャールズ・ダーウィンはこの年、植物体内を移動する成長促進物質が存在することを報告している[4]。1930年代になって、この物質がインドール-3-酢酸（IAA）であることが突き止められた[1]。IAAは現在、オーキシン類の中で最も広く存在する物質だと考えられている。しかし、オーキシンの働くしくみがわからなくても、農業分野では安全かつ有効な除草剤として、また園芸分野ではたとえば挿し木の根の発達を促進させる物質として長く使われてきた（**図1**）。除草剤にする場合、まさしく「過ぎたるは及ばざるがごとし」で、オーキシン濃度が高すぎると植物は死んでしまう。

20年前に植物のオーキシン結合タンパク質（ABP1）が発見され[5]、これにより植物のオーキシン感知機構の解明が大きく前進した。ABP1を欠く植物は発育中に細胞が正常に伸長せず、基本的な植物体構造をつくりあげることができずに、やがて萎縮してしまう[5]。とはいえ、こうした植物でも細胞分裂は起こっていることから、細胞分裂を制御するオーキシン経路はまだ働いていることになる。精力的な探索の果て、ついに今回、意外なオーキシン感知機構が見つかった[2,3]。これに関与する重要なタンパク質は数年前からすでに研究されていたものだが、今回やっと、オーキシンを直接「感知する」という予想外の能力をもつことがわかった。

オーキシンは遺伝子発現に急速な変化を引き起こすが、この応答ではオーキシン応答因子（ARF）とAux/IAAタンパク質という2群のタンパク質がすでに見つかっている[6]。Aux/IAAタンパク質をコードする遺伝子は当初、「初期応答遺伝子」の性質に当てはまるように思われた。

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

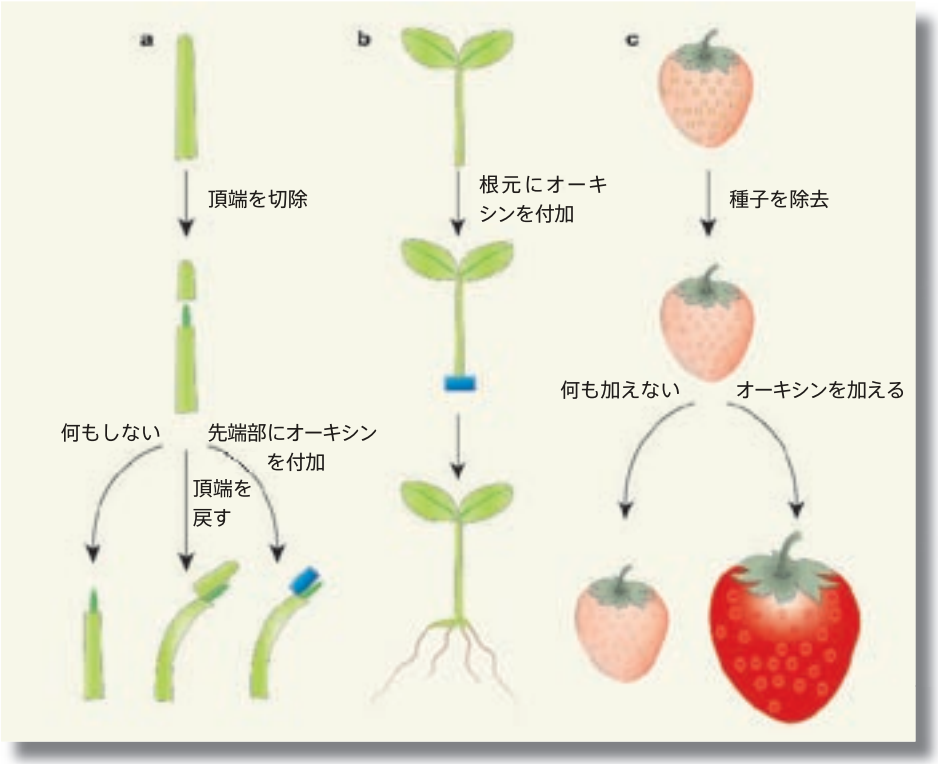


図 1　苗条（びょうじょう）、根、果実 ── 植物の生育にオーキシンが及ぼす作用。a、イネ科草本の実生には子葉鞘とよばれる鞘があり、最初に出る葉を包んでいる。子葉鞘の成長は頂端に依存しており、頂端を取り除くと成長が止まる。頂端を非対称な形に戻すと、成長促進作用は下方に働くが横方向には働かず、片側が他方の側より速く成長するため実生は屈曲する。オーキシンは頂端に代わって、この作用を及ぼせる。**b、**オーキシンによって切り枝に根を生やすことができる。**c、**イチゴの実の拡大と成熟は、形成中の種子が作り出すオーキシンに依存している。種子を取り除くと、実はほとんど成長しない。オーキシンを使うと成長を正常に回復できる。

オーキシンにさらすと、Aux/IAA タンパク質遺伝子の発現が急速に増すからだ。このモデルからすると Aux/IAA タンパク質は、細胞分裂や成長に直接かかわる因子類をコードする「後期応答遺伝子」の発現を調節していることになる。ところが、Aux/IAA タンパク質は実際にはオーキシンが誘導する遺伝子発現を抑制すること[7]や、オーキシンが高濃度だと Aux/IAA タンパク質の破壊が加速されること[8,9]が明らかになった。だとすると、Aux/IAA タンパク質は単に応答下流への正の伝達物質として働くだけでなく、負の調節因子としても働き、オーキシンが感知される場合に Aux/IAA タンパク質の存在量は少なくとも最初は低くなければならない。では、オーキシンは Aux/IAA タンパク質の破壊の変化にどう関与しているのだろうか。

この応答経路の一成分であることがすでに明らかになっていた「輸送抑制因子応答 1」タンパク質（TIR1）が今回、応答経路のきわめて重要なつなぎ目にあたることが実証された[2,3]。TIR1 は以前、オーキシンへの応答異常を示す変異植物を探す遺伝的スクリーニングで単離されている。TIR1 のタンパク質アミノ酸配列には「F-box」というモチーフが 1 個あることから、その機能が示唆された。この短いアミノ酸配列は、SCF という名（3 つのサブユニットである SKP1、cullin、F-box タンパク質の頭文字をとったもの）のタンパク質複合体の一部を構成するタンパク質群で見つかっている。SCF 複合体はタンパク質にユビキチン分子を共有結合的に付加する反応を触媒し、これらのタンパク質を破壊へと導く。このユビキチン経路は生物種間で高度に保存されており、すべての動物、菌類、植物で見つかっているが細菌にだけはない。綿密な生化学的研究から、TIR1 が実際に、植物で Aux/IAA

©2005 NPG Nature Asia-Pacific

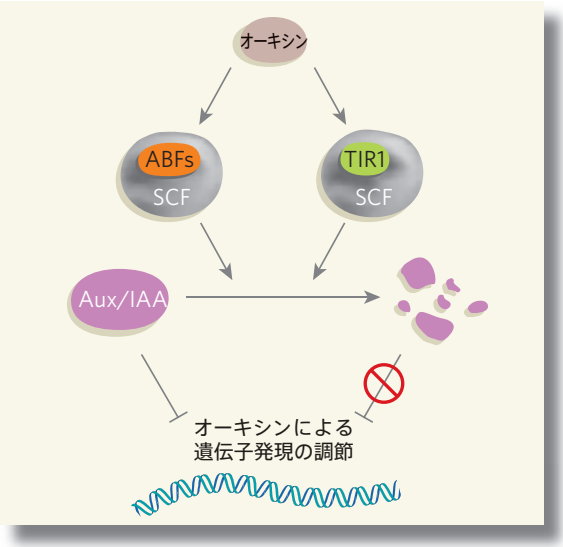


図 2　オーキシンの作用のモデル。オーキシンは、輸送抑制因子応答 1（TIR1）かそれとよく似たオーキシン結合因子（ABFs）のどちらかを含む SCF 複合体に直接作用する。この SCF が、オーキシン応答を行う遺伝子類を直接抑制している Aux/IAA タンパク質の破壊反応を触媒する。このようにして Aux/IAA の抑制作用が取り除かれ、オーキシン応答が可能になる。

タンパク質と相互作用する[8] SCF 複合体の一部を構成することが確認されている[10]。では、オーキシンは SCF 複合体とどんなやり取りをして Aux/IAA タンパク質の破壊に変化を起こすのだろうか。動物や菌類の系で SCF 活性を制御するために確立された過去の例は、どれも利用できそうになかった。

Dharmasiri のチーム[2]と Kepinski と Leyser の 2人組[3]は、Aux/IAA タンパク質の存在下でオーキシンが簡単に TIR1 に結合し、ともかく TIR1 活性を変化させることを示した。植物の TIR1 を昆虫[2]またはカエル（アフリカツメガエル）[3]などの動物細胞で作らせると、オーキシンはやはり Aux/IAA の存在下で TIR1 に結合する。これは、TIR1 もしくは TIR1 と Aux/IAA の組み合わせだけで、この経路でのオーキシン感知に必要十分な成分であることを意味する。したがって、オーキシン感知機構は SCF が関与する経路の中でも特異な存在だ。標準的な SCF 経路では、標的タンパク質の共有結合的な修飾により SCF 複合体との相互作用が促進される。オーキシン応答では標的タンパク質の修飾がみられない。むしろ Aux/IAA タンパク質の破壊を増加させる原因は、TIR1 を含む SCF 複合体に非共有結合的にオーキシンが結合することによって複合体が変化することにある（図 2）。

今後取り組むべき課題は多い。SCF - オーキシン - Aux/IAA の相互作用の生化学的性質や、SCF によるオーキシン感知と ABP1 によるオーキシン感知との関係は、さらに研究を続ける値打ちが確実にある。オーキシンと SCF の相互作用から、生育過程で起こる多種多様なオーキシン応答を説明できるだろうか。冒頭のわらべ歌に遠からず答えられるようになることを願おう。「そうさ、あなたも私も知ることができる、カラス麦とエンドウ豆と大麦がどうやって育つかを！」 ■

カリフォルニア大学（米）、Judy Callis

1. Woodward, A. W. & Bartel, B. *Ann. Bot.* **95,** 707–735 (2005).
2. Dharmasiri, N., Dharmasiri, S. & Estelle, M. *Nature* **435,** 441–445 (2005).
3. Kepinski, S. & Leyser, O. *Nature* **435,** 446–451 (2005).
4. Darwin, C. *The Power of Movement in Plants* (Murray, London, 1880).
5. Napier, R. M., Davis, K. M. & Perrot-Rechenmann, C. *Plant Mol. Biol.* **49,** 339–348 (2002).
6. Hagen, G. & Guilfoyle, T. *Plant Mol. Biol.* **49,** 373–385 (2002).
7. Tiwari, S. B., Wang, X. J., Hagen, G. & Guilfoyle, T. J. *Plant Cell* **13,** 2809–2822 (2001).
8. Gray, W. M., Kepinski, S., Rouse, D., Leyser, O. & Estelle, M. *Nature* **414,** 271–276 (2001).
9. Zenser, N., Ellsmore, A. & Callis, J. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **98,** 11795–11800 (2001).
10. Gray, W. M. *et al. Genes Dev.* **13,** 1678–1691 (1999).

©2005 NPG Nature Asia-Pacific