

การสำรวจแนวความคิดและการวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ

เชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ เป็นเชื้อที่ทำให้เกิดโรกระบบทางเดินหายใจได้ทั้งในมนุษย์และสัตว์หลายชนิด โดยเชื้อนี้สามารถทำให้เกิดโรกระบบทางเดินหายใจรุนแรงและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในคนทั่วโลกถึง 500,000 คนต่อปี (Horimoto and Kawaoka, 2005) นอกจากนี้เชื้อไวรัสดังกล่าวยังเป็นสาเหตุทำให้เกิดการระบาดครั้งใหญ่ในมนุษย์ (pandemic influenza) ได้แก่ เชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอสายพันธุ์ H1N1, H2N2, และ H3N2 (Horimoto and Kawaoka, 2005) และล่าสุดในปีพ.ศ. 2552 (ค.ศ. 2009) พบว่ามีการระบาดครั้งใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ในคนคือ ไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 (H1N1) ซึ่งกำลังเป็นโรคที่สำคัญและเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขขณะนี้ (Smith et al., 2009) การที่มีเชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอติดเชื้อในสัตว์หลายชนิด ประกอบกับการมีการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่และไข้หวัดนกอย่างต่อเนื่องถึงปัจจุบัน อาจทำให้มีการเพิ่มโอกาสในการเปลี่ยนแปลงและการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัส หรืออาจเกิดไวรัสลูกผสมชนิดใหม่ของเชื้อไข้หวัดใหญ่ได้ในอนาคต

เชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ จัดอยู่ในตระกูล Orthomyxoviridae มีรูปร่างทรงกลม (spherical) หรือบางครั้งมีรูปร่างไม่แน่นอน (pleomorphic) มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 80-120 นาโนเมตร ซึ่งเป็นเชื้อไวรัสชนิดมีเปลือกหุ้ม (enveloped virus) และมีลักษณะสายพันธุกรรมเป็นแบบ single stranded RNA สายลบขนาดประมาณ 13,600 นิวคลีโอไทด์ ที่มีลักษณะเป็นท่อนสั้นๆ จำนวน 8 ท่อน โดยแต่ละท่อนมีหนึ่งยีนที่เป็นต้นแบบในการสร้างโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบต่างๆ ของเชื้อไวรัส ซึ่งยีนทั้ง 8 ท่อนสามารถถอดรหัสเป็นโปรตีน 10 ชนิดได้แก่ โปรตีน Polymerase Basic 1 and 2 (PB1) (PB2) โปรตีน Polymerase (PA) โปรตีน Hemagglutinin (HA) โปรตีน Nucleoprotein (NP) โปรตีน Neuraminidase (NA) โปรตีน Matrix (M) และ โปรตีน Nonstructure (NS) (Webster et al., 1992) เชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอสามารถแบ่งออกเป็นสายพันธุ์ต่างๆ (subtype) ขึ้นอยู่กับลักษณะของ glycoprotein ที่ผิวนอกของเชื้อไวรัสคือ โปรตีน Hemagglutinin (HA) และโปรตีน Neuraminidase (NA) โดยที่มี HA จำนวน 16 subtypes และ NA จำนวน 9 subtypes เชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอทุกสายพันธุ์สามารถพบได้ในนกน้ำ บางสายพันธุ์พบได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายชนิด เช่น สุนัข ม้า ลิง ปลาวาฬ มิงค์ และในมนุษย์ รวมทั้งในสัตว์ปีกหลายชนิด (Webster et al., 1992; Webster et al., 2006)

การเปลี่ยนแปลงและการกลายพันธุ์ของเชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ

เชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอสามารถทำให้เกิดการติดเชื้อข้ามสายพันธุ์ (species) ไปยังสัตว์ต่างชนิดได้ และสามารถพบได้บ่อยครั้ง อย่างไรก็ตามการที่เชื้อไวรัสสายพันธุ์หนึ่งจะคงวนเวียนอยู่ในสัตว์ชนิดหนึ่งแล้วเกิดการติดต่อแพร่กระจายไปยังสัตว์ชนิดอื่นเป็นไปได้ยาก ตัวอย่างเช่นในนกน้ำชนิดต่างๆ (aquatic bird) ซึ่งเป็นสัตว์รังโรคตามธรรมชาติของเชื้อไวรัส (Webster et al., 1992) โดยเชื้อจะเพิ่มจำนวนในระบบทางเดินอาหารและติดต่อผ่านทาง การขับถ่ายและการกิน (fecal-oral route) (Hinshaw et al., 1980) มักพบว่าเชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอจากนกน้ำนั้น สามารถเพิ่มจำนวนได้ไม่ดีในคนและ primate (Beare and Webster, 1991) ในทางกลับกันเชื้อไข้หวัดใหญ่จากคนไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ดีในสัตว์ปีกเช่นกัน (Hinshaw et al., 1983)

ดังนั้นเชื้อไวรัสดังกล่าวที่ติดเชื่อในนกน้ำจึงต้องมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางพันธุกรรมก่อนติดต่อไปยังสัตว์ชนิดอื่นได้

เนื่องจากเชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอมีสารพันธุกรรมที่มีลักษณะเป็นท่อน (segmented genome) จึงสามารถเกิดการแลกเปลี่ยนท่อนสารพันธุกรรมระหว่างระหว่างยีนโนมของเชื้อไวรัสด้วยกันได้ (genetic reassortment) โดยพบว่าเชื้อไข้หวัดใหญ่คนสามารถรับยีนจากเชื้อไข้หวัดนกผ่านทาง การแลกเปลี่ยนท่อนสารพันธุกรรม (reassortment) ในโฮสต์ตัวกลาง (intermediate host) ตัวอย่างเช่น เชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอที่แยกได้จากการระบาดในปีค.ศ. 1957 (Asian influenza virus) และปีค.ศ. 1968 (Hong Kong influenza virus) นั้นเกิดจากการแลกเปลี่ยนยีนระหว่างยีนของเชื้อไข้หวัดนกและไวรัสไข้หวัดใหญ่คน (Webster et al., 2002) นอกจากนี้เชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 (H1N1) ที่ทำให้เกิดการระบาดใหญ่ในคน เกิดจากการแลกเปลี่ยนยีนระหว่างยีนของเชื้อไข้หวัดใหญ่สุกร ไวรัสไข้หวัดนกและไวรัสไข้หวัดใหญ่คน (Smith et al., 2009) ปัจจุบันจึงมีแนวคิดว่าจะมีสัตว์ที่ทำหน้าที่เป็นโฮสต์ตัวกลาง (intermediate host) ในการผลิตไวรัสลูกผสม (reassortant virus) ซึ่งได้แก่สุกร (Castrucci et al., 1993) และนกกระทา (Perez et al., 2003b) โดยในสุกรพบว่าสุกรมีความไวต่อการติดเชื่อทั้งเชื้อไข้หวัดใหญ่คน ไวรัสไข้หวัดใหญ่สุกร รวมถึงไวรัสไข้หวัดนก (Choi et al., 2005) เนื่องจากในท่อนลม (trachea) ของสุกรนั้นมีตัวรับ (receptor) 2 ชนิดคือตัวรับ α -2,3 linkage sialic acid และตัวรับ α -2,6 linkage sialic acid ซึ่งจำเพาะต่อเชื้อไข้หวัดนกและไวรัสไข้หวัดใหญ่คนตามลำดับ (Ito et al., 1998) อย่างไรก็ตามจากเหตุการณ์การติดเชื่อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 จากสัตว์ปีกมาสู่คนได้โดยตรงโดยไม่ผ่านโฮสต์ตัวกลาง รวมถึงเหตุการณ์ที่เชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H9N2 ซึ่งระบาดอยู่ในสัตว์ปีกในทวีปเอเชียสามารถติดต่อสู่มนุษย์และสุกรได้ (Peiris et al., 1999) ซึ่งจากเหตุการณ์ทั้งสองนี้ทำให้มีความเป็นไปได้ว่าสัตว์ปีก (land-based poultry) สามารถทำหน้าที่เป็นโฮสต์ตัวกลางในการทำให้เชื้อไข้หวัดนกสามารถติดต่อข้ามสายพันธุ์ไปยังคนได้เช่นกัน (Peiris et al., 1999; Shortridge et al., 1998)

บทบาทของนกกระทาในการเป็นโฮสต์ตัวกลาง

ปัจจุบันมีความเชื่อว่านกกระทาสามารถทำหน้าที่เป็นโฮสต์ตัวกลางในการติดต่อข้ามสายพันธุ์ของเชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ เนื่องจากพบว่านกกระทามีตัวรับทั้งสองชนิดบนหลอดลมและทางเดินอาหาร (Wan and Perez, 2006) จากหลักฐานทางระบาดวิทยาที่ผ่านมาพบว่า เชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอในนกกระทามีรายงานครั้งแรกที่ประเทศอิตาลีในปีค.ศ. 1966 ถึง 1968 (Nardelli et al., 1970) ต่อมาได้มีการเพาะแยกเชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอหลายสายพันธุ์ได้จากนกกระทาในทวีปอเมริกาเหนือ ยุโรปและเอเชีย ได้แก่ เชื้อไวรัสสายพันธุ์ H5N2, H7N3, H9N2, และ H10N8 (Guan et al., 1999; Guo et al., 2000; Saito et al., 1993; Suarez et al., 1999) นอกจากนี้มีรายงานการวิจัยว่า นกกระทาสามารถติดเชื่อไข้หวัดนกชนิดรุนแรงสายพันธุ์ H5N9 โดยไม่แสดงอาการป่วยและสามารถติดต่อไปยังไก่และทำให้ไก่ตายได้ (Tashiro et al., 1987) และมีรายงานว่าเชื้อไข้หวัดนกในนกกระทามีลักษณะทางพันธุกรรมคล้ายคลึงกับเชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 และ H9N2 ที่ระบาดอยู่ในคนเช่นกัน (Guan et al., 1999) และเป็นที่น่าสนใจว่านกกระทาสามารถติดเชื่อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 และ H9N2 ได้โดยไม่แสดงอาการป่วย และสามารถปลดปล่อยเชื้อออกมาทางระบบทางเดินหายใจได้ในปริมาณสูง (Perez et al., 2003b) นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาพบว่านกกระทามีความไวต่อการติดเชื่อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 มากกว่าไก่ โดยเชื้อไวรัสสามารถเพิ่มจำนวนใน

ทางเดินหายใจของนกกระทาและติดต่อผ่านทางหายใจ เป็นการเพิ่มโอกาสที่จะทำให้เกิดการแพร่ระบาดของเชื้อได้ (Saito et al., 2009; Webster et al., 2002)

ข้อมูลงานวิจัยที่สนับสนุนบทบาทของนกกระทาในการเป็นโฮสต์ตัวกลางของเชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ ดังเช่น พบว่าเชื้อไข้หวัดนก 14 สายพันธุ์ (H1-14) จากนกน้ำสามารถเพิ่มจำนวนได้ในทางเดินหายใจของนกกระทาซึ่งเป็นตำแหน่งที่เชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอเพิ่มจำนวนในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม อีกทั้งยังพบว่าเชื้อไข้หวัดใหญ่สุกรและเชื้อไวรัสลูกผสมระหว่างสัตว์ปีกและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (avian / mammalian reassortant virus) ที่มียีน HA และ NA เป็นของไวรัสชนิดนกกระทาในขณะที่ก่อนพันธุกรรมอื่นๆ เป็นของไวรัสชนิดนกกระทาสามารถเพิ่มจำนวนและติดต่อแพร่กระจายในนกกระทาได้เช่นกัน (Makarova et al., 2003) ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่เชื้อไข้หวัดนกและไวรัสไข้หวัดใหญ่สุกรจะเกิดการแลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมกันในนกกระทา

เป็นที่น่าสนใจว่าเชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H9 ที่แยกได้จากนกน้ำไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้อย่างมีประสิทธิภาพในนกกระทา (Makarova et al., 2003) ทั้งที่เชื้อสายพันธุ์ H9 นี้ระบาดอยู่ในสัตว์ปีกและสามารถติดต่อสู่คนและสุกรได้ นอกจากนี้ยังพบว่าเชื้อสายพันธุ์ H9 สามารถจับกับตัวรับ α -2,6 linkage sialic acid ได้ (Matrosovich et al., 2001) จะเห็นได้ว่าการที่เชื้อไวรัสเพิ่มจำนวนและติดต่อในนกกระทาได้ จำเป็นที่เชื้อต้องมีการปรับตัวในนกกระทาก่อน ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่รายงานว่าเชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H2N2 ที่แยกได้จากเป็ดเมื่อมีการปรับตัว (adaptation) ในนกกระทาแล้วสามารถติดต่อไปยังไก่และทำให้ไก่แสดงอาการป่วยได้ (Perez et al., 2003b; Sorrell and Perez, 2007)

จากงานวิจัยที่ผ่านมาสรุปได้ว่านกกระทาสสามารถทำหน้าที่เป็นโฮสต์ตัวกลางในการทำให้เชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอจากสัตว์ปีกสามารถปรับตัวกลายเป็น *virus variant* และสามารถติดต่อข้ามสู่สัตว์ปีกชนิดอื่นได้ เนื่องจากนกกระทามีตัวรับที่จำเพาะต่อไวรัสทั้งไข้หวัดนกและไข้หวัดใหญ่สุกร ดังนั้นจึงมีโอกาสเป็นไปได้ที่เชื้อไวรัสทั้งสองชนิดจะเกิดการแลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมกันในนกกระทา และสามารถเกิดการติดต่อข้ามไปยังสัตว์ชนิดอื่นได้ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นที่จะศึกษาหาความสามารถในการรองรับการติดเชื้อและความสามารถในการแพร่กระจายของเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่มีต้นกำเนิดจากเป็ดและสุกรไปสู่นกกระทาดตัวอื่นๆ ต่อไป

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

มีสามประการหลักด้วยกันดังต่อไปนี้

1. ศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของเชื้อไข้หวัดนกชนิดไม่รุนแรง H3N2 และเชื้อไข้หวัดใหญ่สุกร H1N1 เพื่อยืนยันต้นกำเนิดพันธุกรรมของไวรัสที่ใช้ในการศึกษาทั้งสอง
2. ศึกษาความสามารถของนกกระทาในการติดเชื้อการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สุกร H1N1
3. ศึกษาความสามารถในการแพร่กระจายเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สุกร H1N1 ไปยังนกกระทาดตัวอื่น