

研究種目：特別推進研究

研究期間：2006～2010

課題番号：18002014

研究課題名（和文） 新型インフルエンザウイルスの出現機構とその制圧

研究課題名（英文） Mechanism of emergence of new influenza viruses and their control

研究代表者 河岡 義裕 (KAWAOKA YOSHIHIRO)  
東京大学・医科学研究所・教授  
70135838

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：インフルエンザ、抗ウイルス薬、薬剤耐性ウイルス、レセプター、ウイルス粒子形成、タミフル

#### 1. 研究計画の概要

現在、アジアを中心に高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスが猛威を振るっている。今のところ H5N1 ウイルスは、ヒトからヒトへ効率よく伝播することが出来ないため、パンデミックには至っていないが、一度その様な能力を獲得するとスペイン風邪（世界中で 2 千万人以上が死亡）規模のパンデミックを引き起こすのは必至である。本研究では、パンデミックの危機に備えて、H5N1 鳥インフルエンザウイルスの生物学的性状を分子レベルで解析することを目的としている。

#### 2. 研究の進捗状況

(1)H5N1 インフルエンザウイルスの鳥 ヒトおよびヒト ヒト感染に関わる要因の解析

ヒトにおける H5N1 鳥インフルエンザウイルスの経口感染の可能性を示した。

H5N1 鳥インフルエンザウイルスのヒト型レセプター認識に、HA 蛋白質の 182 と 192 番目のアミノ酸が重要であることを示した。

H5N1 ウイルスがヒトからヒトへ伝播するために、PB2 蛋白質の 627 番目のアミノ酸が重要であることを示した。

ヒトの肺胞部および結腸部に鳥型シアル酸が発現していることを明らかにした。

ヒトから分離したウイルスは、鳥由来のウイルスよりもヒト細胞での増殖性が上がっていることを示した。

(2)抗インフルエンザ薬耐性ウイルス  
オセルタミビル耐性 B 型インフルエンザ

ウイルスをオセルタミビル服用前の患者から検出し、患者体内で耐性を得たのではなく、耐性ウイルスがヒトからヒトへ伝播していたことを明らかにした。

ヒト由来オセルタミビル耐性 H5N1 ウイルスの性状解析を行い、NA 蛋白質の 294 番目の Asn Ser の変異により病原性が弱まることを示した。

マウスを用いた実験により、H5N1 ウイルス感染時には、季節性ウイルス感染時より高濃度、長期間のオセルタミビル投与が必要であることを示唆した。

オセルタミビル、ザナミビル併用療法について検討し、耐性ウイルスの出現頻度は高まるが、有効であることを明らかにした。

#### (3)粒子形成機構

ゲノム分節のウイルス粒子への取り込み過程において、パッケージング・シグナルが選択的に相互作用することで遺伝子集合体が形成され、ウイルス粒子に取り込まれている可能性を示した。

ゲノムパッケージング機構を、7 本鎖ウイルスおよび HA 蛋白質欠損ウイルスを用いて解析し、効率よくパッケージングされるためには、8 種類すべてが必要であることを明らかにした。

A/WSN/33 株の NA および HA 分節に由来するモデル vRNA を作製し、ウイルス粒子に取り込まれる効率を解析したところ、NA、HA 両方の分節が存在するときに取り込み効率が増加することが明らかになった。

### 3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。

(理由)

本研究課題では、高病原性鳥インフルエンザウイルスによるパンデミックに備えて、鳥からヒトへの感染メカニズムや、耐性ウイルス出現のメカニズム解明に向けて多くの成果をあげている。また、分担研究者との連携も十分に取れており、ヒトでのレセプター解析や H5N1 ウイルスの経口感染の可能性なども実証し、当初予定していた以上の成果をあげている。マスコミなどからの注目度も高く、新聞報道などもされており、社会への貢献度も高い。

### 4. 今後の研究の推進方策

申請時、高病原性鳥インフルエンザの発生は、ほとんどアジアに限られていたが、今や、ヨーロッパ、アフリカにまで拡大し、ヒトでの感染・死亡者数が増加している。この広がりやすさは、申請時の予想を上回るものであり、感染したヒト、鳥、豚などから分離されたウイルスの数も、予想をはるかに上回っている。ウイルスの性状は刻々と変化しており、ヒトからヒトへ感染できるウイルスに変化する危険性も高まっている。より深刻化しているパンデミックの危機を防ぐためにも、これらの分離ウイルスの性状、特に哺乳類での病原性を一刻も早く解析しなくてはならない。そのため、フェレットやマウスを用いた哺乳動物での病原性解析や、ヒトへの感染の可能性についてさらなる解析を進めていく。さらに、抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの解析に関し、耐性機構の解明のみならず、効果的な治療法ならびに新たな抗インフルエンザ薬の効果判定も視野に入れ、研究を推進していく。

### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計44件、以下代表論文)

Watanabe T, Watanabe S, Shinya K, Kim JH, Hatta M, Kawaoka Y. Viral RNA polymerase complex promotes optimal growth of 1918 virus in the lower respiratory tract of ferrets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:588-592, 2009.  
Hao L, Sakurai A, Watanabe T, Sorensen E, Nidom CA, Newton MA, Ahlquist P, Kawaoka Y. Drosophila RNAi screen identifies host genes important for influenza virus replication. *Nature* 454:890-893, 2008.  
Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, Kiso M, Shimizu H, Kawakami C, Koike K, Mitamura K, Kawaoka Y. Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *JAMA* 297:1435-1442, 2007.

Kobasa D, Jones SM, Shinya K, Kash JC, Copps J, Ebihara H, Hatta Y, Kim JH, Halfmann P, Hatta M, Feldmann F, Alimonti JB, Fernando L, Li Y, Katze MG, Feldmann H, Kawaoka Y. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature* 445:319-323, 2007.

Hatta M, Hatta Y, Kim JH, Watanabe S, Shinya K, Kawaoka Y. Growth of H5N1 influenza A viruses in the upper respiratory tracts of mice *PLoS Pathog* 3:1374-1379, 2007.

Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440:435-436, 2006.

Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, Le MQ, Nidom CA, Sakai-Tagawa Y, Muramoto Y, Ito M, Kiso M, Horimoto T, Shinya K, Sawada T, Kiso M, Usui T, Murata T, Lin Y, Hay A, Haire LF, Stevens DJ, Russell RJ, Gamblin SJ, Skehel JJ, Kawaoka Y. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature* 444:378-382, 2006.

[学会発表](計15件)

[その他](新聞掲載9件)

読売新聞：平成18年10月20日朝刊

日経新聞：平成18年11月16日朝刊

毎日新聞：平成18年11月16日朝刊

読売新聞：平成18年11月16日夕刊

朝日新聞：平成18年12月1日夕刊

読売新聞：平成19年4月4日夕刊

朝日新聞：平成19年4月21日朝刊

毎日新聞：平成19年10月7日朝刊

朝日新聞：平成21年1月12日朝刊