

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460562

研究課題名(和文)モデル動物を用いたインフルエンザウイルス感染動態に関わる研究

研究課題名(英文)the dynamics of influenza virus infection using animal model

研究代表者

木曾 真紀(Kiso, Maki)

東京大学・医科学研究所・特任助教

研究者番号：00624602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では免疫不全モデルとしてヌードマウスを用い、抗ウイルス薬の効果と薬剤耐性ウイルス出現メカニズムの解析を目的とした。その結果、マウス馴化A/California/04(pdH1N1)株をヌードマウスに接種した場合、長期間に渡り肺にウイルスが持続することが明らかとなった。さらに、ウイルスを接種したヌードマウスに抗ウイルス薬を投与し続けた場合、マウスは長期間生存可能となったが、肺には薬剤感受性の低下したウイルスが出現していることが判明し、免疫不全の場合の効果的な薬剤使用について考慮すべきであることが判明した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we used nude mice as an immune-compromised model and analyzed the effect of antivirals and the mechanism of antiviral resistance.

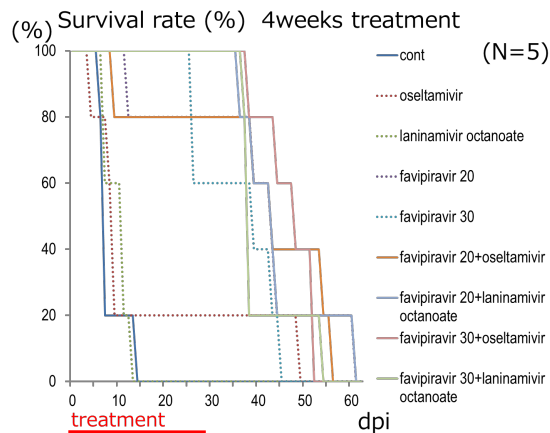
We infected nude mice with a mouse adapted A/California/04(pdH1N1) virus and treated with anti-influenza drug. The virus replicated in the lung of nude mice for a long term regardless with or without antiviral treatment. Though the survival rate of nude mice were improved by long term treatment, drug resistant viruses were frequently appeared by such a treatment. These findings are useful for the better understanding the emergence and properties of antiviral-resistant viruses in clinical settings.

研究分野：医歯薬学

キーワード：インフルエンザ



与を受けたマウスからは薬剤感受性が低下したウイルスが多く分離され、また既知の薬剤耐性変異をもったウイルスが出現していることが明らかとなった。



Lung Virus titer (log<sub>10</sub>pfu/g) (5days treatment)

| Day | cont     | ose      | lani     | favi 20  | favi 30  | favi 20+ose | favi 20+lani | favi 30+ose | favi 30+lani |
|-----|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| 3   | 7.7 ±0.3 | 8.0 ±1.0 | 7.9 ±0.1 | 6.6 ±1.4 | 5.6 ±0.4 | 5.0 ±0.4    | 6.9 ±0.4     | 7.0 ±0.3    | 7.1 ±0.3     |
| 7   | 7.1 ±0.2 | 6.9 ±0.4 | 7.7 ±0.5 | 6.9 ±0.3 | 7.0 ±0.2 | 5.3 ±0.4    | 4.2 ±0.4     | 4.5 ±0.2    | 7.2 ±0.3     |
| 14  | 6.7 ±0.3 | 6.4 ±1.0 | 6.8 ±0.3 | 7.3 ±0.3 | 7.1 ±0.5 | 6.6 ±0.3    | 7.2 ±0.3     | 6.6 ±0.3    | 7.0 ±0.1     |
| 21  | n.d      | n.d      | 6.9, 7.1 | 4.7, 7.1 | 6.8 ±0.1 | 6.7         | 6.8 ±0.8     | 6.6 ±0.4    | 7.0 ±0.4     |
| 28  | n.d      | n.d      | n.d      | n.d      | n.d      | n.d         | n.d          | 7.4         | 7.3, 7.2     |

Lung Virus titer (log<sub>10</sub>pfu/g) (4wks treatment)

| Day | cont     | ose      | lani     | favi 20  | favi 30  | favi 20+ose | favi 20+lani | favi 30+ose | favi 30+lani |
|-----|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| 3   | 7.7 ±0.3 | 8.0 ±1.0 | 7.9 ±0.1 | 6.6 ±1.4 | 5.6 ±0.4 | 5.0 ±0.4    | 6.9 ±0.4     | 7.0 ±0.3    | 7.1 ±0.3     |
| 7   | 7.4 ±0.2 | 6.7 ±0.7 | 7.6 ±0.5 | 5.1 ±1.0 | 6.1 ±0.6 | 5.4 ±0.7    | 6.3 ±0.3     | 6.2 ±0.2    | 6.3 ±0.1     |
| 14  | 6.9 ±0.5 | n.d      | 6.1      | 6.2 ±0.2 | 6.3 ±0.1 | 6.2 ±0.4    | 4.7 ±0.4     | 4.7 ±1.7    | 5.7 ±0.5     |
| 21  | n.d      | n.d      | n.d      | 6.2 ±0.2 | 5.8 ±0.5 | 6.6 ±0.6    | 5.8 ±0.4     | 5.8 ±0.3    | 6.6 ±0.9     |
| 28  | n.d      | n.d      | n.d      | 5.9 ±0.8 | 6.3 ±0.2 | 6.1 ±0.9    | 6.1 ±0.8     | 6.3 ±0.9    | 6.2 ±0.2     |

薬剤を投与したマウスから経時的に採取した肺からウイルスを分離し、薬剤感受性および遺伝子解析を試みた。その結果、長期間投

## 5. 主な発表論文等

(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 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

木曾真紀、ヌードマウスにおける抗インフルエンザ薬の治療効果と薬剤耐性ウイルスに関する解析、5th Negative strand Virus Japan Symposium、2016年1月27日、沖縄県恩納村

木曾真紀、マウスにおける H5N1 高病原性インフルエンザウイルスに対する抗インフルエンザ薬オセルタミビルと T-705 の併用効果、日本獣医学会、2014年9月9日~9月12日(北海道札幌市)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

木曾 真紀 (Kiso, Maki)  
東京大学・医科学研究所・特任助教  
研究者番号：00624602

(2)研究分担者 ( )

研究者番号：

(3)連携研究者 ( )

研究者番号：