

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07135

研究課題名（和文）インフルエンザウイルス感染に伴う抗原原罪現象の誘導機序解明

研究課題名（英文）Investigation of the mechanism of inducing the original antigenic sin phenomenon associated with influenza virus infection

研究代表者

新開 大史（SHINGAI, Masashi）

北海道大学・人獣共通感染症国際共同研究所・准教授

研究者番号：80421981

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：インフルエンザウイルスの感染モデルマウスを用いて、抗原原罪が実際に起こることを確認した。免疫グロブリンのレパトア解析を行ったところ、PR8感染群は非感染群に比べてレパトアの多様性が高いことがわかった。これは、感染によってより多様な免疫グロブリンが誘導されたことを示唆している。また、免疫グロブリンのCDRH3領域を解析した結果、インフルエンザウイルスに特異的なCDRH3のアミノ酸配列を発見した。現在、免疫グロブリンレパトア解析により、コントロールマウスと抗原原罪マウスで誘導される抗体のCDRH3配列パターンの違いを解析している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗原原罪現象がワクチン接種により誘導されると、ワクチンの効果が低下する可能性がある。本研究では、マウスをモデルとして抗原原罪現象を再現でき、抗原原罪現象の中で起こっている抗体レパトアを評価することができるようになった。抗体レパトアの継時的な解析により、ワクチン刺激により増加してくる抗体レパトアを検出することができる。抗原原罪現象の中で増加してくる抗体は、望まない免疫応答の一部であり、抗原原罪誘導メカニズムの解析は、安定した感染防御効果を付与できるワクチンの開発に寄与する。

研究成果の概要（英文）：Using a mouse model of influenza virus infection, we confirmed that the original antigenic sin does indeed occur. Repertoire analysis of immunoglobulins showed that the PR8-infected group had a higher diversity of repertoires than the non-infected group. This suggests that the infection induced a greater diversity of immunoglobulins. They also analyzed the CDRH3 region of immunoglobulins and found an amino acid sequence of CDRH3 that is specific to influenza viruses. We are now analyzing the differences in the CDRH3 sequence patterns of antibodies induced in control mice and the original antigenic sin mice by immunoglobulin repertoire analysis.

研究分野：ワクチン

キーワード：インフルエンザ ウイルス ワクチン 免疫 抗原原罪

1. 研究開始当初の背景

抗原原罪 (Original Antigenic Sin) は、初回に感染したインフルエンザウイルスと抗原性が異なるウイルスに感染した際に、初感染ウイルスに対する免疫反応が優位に起こり、当該ウイルスに対する免疫反応が抑制される現象である。この現象は 1953 年に Thomas Francis Jr.らにより初めて報告された (Davenport et al., 1953. J. Exp. Med. 98:641-656)。最初に刷り込まれた免疫記憶が、生涯にわたってその後の免疫反応に影響を与えることから、抗原原罪と名付けられた。

小児期の初期感染インフルエンザウイルスに対する免疫反応が、成人後の再感染に対して呼び起こされる。明らかに、生体防御を効率的に行うための免疫記憶に起因する現象である。インフルエンザウイルスとは異なり抗原変異を起こさない麻疹ウイルスにおいては、速やかな免疫記憶からの免疫反応は、効果的な感染防御をもたらす。麻疹には 2 度罹患しないと言われるように、終生免疫の成立である (実際には終生ではないが、強い免疫の成立である)。残念なことに、初感染ウイルスから抗原変異を起こしたウイルスが感染しても同様のことが起こる。結果として、2 度目以降の感染に対する免疫反応は弱くなる。これが抗原原罪現象だと思われる。この現象はデングウイルスや HIV-1 の感染においても認められている。したがって、抗原原罪はインフルエンザウイルス感染に特異的な現象ではなく、多様性を持つ抗原に対する生体の免疫反応として捉えることができる。また、この現象はマウス、フェレット、ウサギでも見られている。

抗原原罪説の提唱から 60 年以上が経過するが、その誘導機序と条件は不明のままである。ウイルス感染で見られる抗原原罪現象がワクチンによっても誘導されるか否かは不明であるが、ワクチン接種による抗原原罪誘導が感染ウイルスに対する免疫反応を低下させる可能性も否定できない。抗原原罪では、初回感染ウイルスに対する免疫反応が優位に誘導されることから、インフルエンザ未感染小児に対する最初のワクチン接種には注意を要する。抗原原罪の誘導機序と条件が解明できれば、インフルエンザワクチンの開発に重要な手掛かりとなる。

2. 研究の目的

季節性インフルエンザワクチン接種時に抗原原罪現象が起こることが懸念される。当該年度流行株のワクチンを接種しても、昔の流行株に対する免疫応答が誘導されてしまえば、効果が薄い。本研究の目的は、この現象の誘導機序をウイルス学と免疫学の双方の視点から明らかにし、効果的な季節性インフルエンザワクチンの開発や投与法の改善につなげることである。

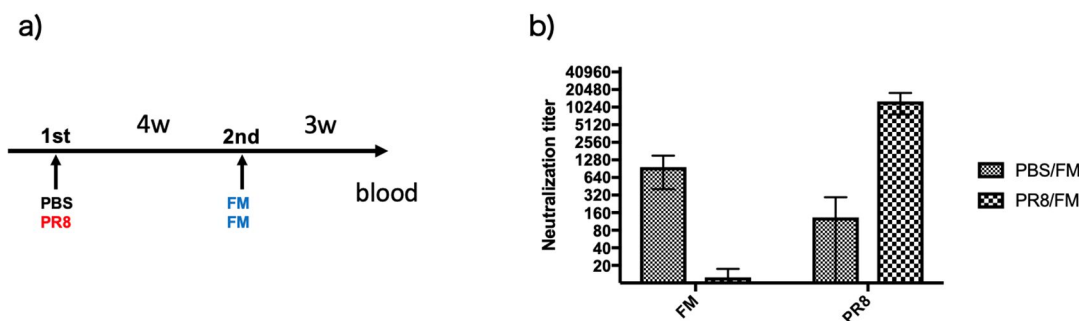
3. 研究の方法

1) 2 回に抗原性の異なるウイルスをマウスに接種し、中和抗体を測定することにより、抗原原罪現象が実際に起こるかを明らかにする。

2) 感染マウスの B 細胞イムノグロブリンレパトア解析を行う。B 細胞を感染マウスより分離し、次世代シーケンサーを用いて免疫グロブリン (Ig) 遺伝子の variable region (特に、最も多様性に富む抗原認識領域である相補性決定領域: CDR) の塩基配列を網羅的に決定する。

4. 研究成果

1) インフルエンザウイルス感染マウスモデルを用いた、抗原原罪現象の確認



6 週齢の C57BL/6 メスのマウスにインフルエンザ H1N1 PR8 株、もしくは PBS を経鼻感染させた。4 週間後に抗原性の異なるインフルエンザ H1N1 FM 株を感染させ、さらに 3 週間後に血中の

中和抗体価を測定した（図 a）。FM 株に対する中和抗体価は、初回 PBS 投与コントロールマウスでは 640 まで上昇した。一方、初回 PR8 株投与マウスでは、コントロールに比べて優位に抗体価が低かった（図 b）。これらのことは、これまでに抗原原罪現象で知られている状態に類似しており、マウスにおいて抗原原罪現象を確認することができたと考ええる。

2) インフルエンザ感染後の B 細胞レパトア解析

免疫グロブリンのレパトア解析を行ったところ、PR8 感染群は非感染群に比べてレパトアの多様性が高いことがわかった。これは、感染によってより多様な免疫グロブリンが誘導されたことを示唆している。また、免疫グロブリンの CDRH3 領域を解析した結果、インフルエンザウイルスに特異的な CDRH3 のアミノ酸配列を発見した。現在、免疫グロブリンレパトア解析により、コントロールマウスと抗原原罪マウスで誘導される抗体の CDRH3 配列パターンの違いを解析している。

現在、抗原原罪現象を起こしたマウスの抗体のパターンの違いを免疫グロブリンレパトア解析にて解析中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sekiya T, Mifsud EJ, Ohno M, Nomura N, Sasada M, Fujikura D, Daito T, Shingai M, Ohara Y, Nishimura T, Endo M, Mitsumata R, Ikeda T, Hatanaka H, Kitayama H, Motokawa K, Sobue T, Suzuki S, Itoh Y, Brown LE, Ogasawara K, Kino Y, Kida H.	4. 巻 37(15)
2. 論文標題 Inactivated whole virus particle vaccine with potent immunogenicity and limited IL-6 induction is ideal for influenza.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Vaccine.	6. 最初と最後の頁 2158-2166.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2019.02.057.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Masashi Shingai, Toshiki Sekiya, Marumi Ohno, Naoki Nomura, Takuji Daito, Hiroshi Kida.
2. 発表標題 Inactivated whole influenza virus particle vaccine showed balanced immunogenicity and safety.
3. 学会等名 The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masashi Shingai, Naoki Nomura, Toshiki Sekiya, Marumi Ohno, Takuji Daito, Saori Suzuki, Hideaki Ishida, Hirohito Ishigaki, Yasushi Itoh, Kazumasa Ogasawara, Hiroshi Kida.
2. 発表標題 Priming ability of inactivated whole influenza virus particle vaccine to naive cynomolgus macaques.
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inactivated whole influenza virus particle vaccine with balanced immunogenicity and safety as a radically effectual seasonal influenza vaccine.
2. 発表標題 Masashi Shingai, Toshiki Sekiya, Marumi Ohno, Naoki Nomura, Hiroshi Kida.
3. 学会等名 U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program. 22nd Acute Respiratory Infections (ARI) Panel Meeting; Viral Diseases. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	喜田 宏 (KIDA Hiroshi) (10109506)	北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・特別招へい 教授 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------