

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月11日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21406014

研究課題名（和文） アジアにおけるインフルエンザウイルスの疫学解析ネットワークの構築

研究課題名（英文） Establishment Influenza Epidemiology Network in Asia

研究代表者

鈴木 陽 (SUZUKI AKIRA)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：20443989

研究成果の概要（和文）：熱帯のフィリピンおよび亜寒帯のモンゴルおよび温帯の日本を結んだアジアにおけるインフルエンザ研究ネットワークを形成した。フィリピンでは2009年5月の新型インフルエンザ流行後、断続的にインフルエンザウイルスが検出されたが、モンゴルでは9月になり初めて患者が検出されたと同時に爆発的に流行した。気候、人の国内外への移動の頻度、インフルエンザと同様な呼吸器症状をきたす感染症の同時流行の有無により、インフルエンザサーベイランスの方法を調整する必要がある事が明らかになった。

研究成果の概要（英文）：We have established the influenza-network with tropical climate, the Philippines, and subarctic climate, Mongolia. After the global spread of influenza in May 2009, the pandemic influenza was spread out the Philippines, and later detected sporadically. On the other hand in the Mongolia, pandemic virus spread throughout Mongolia in October 2009 despite of intensive surveillance. The influenza surveillance should be tailored based to the climate, frequency of domestic and international transportation, and the virus that may cause similar symptoms and circulate simultaneously.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2010年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2011年度	3,100,000	930,000	4,030,000
年度			
年度			
総計	10,600,000	3,180,000	13,780,000

研究分野：医歯薬学 A

科研費の分科・細目：ウイルス学

キーワード：ウイルス、感染症、微生物、ネットワーク、国際協力

## 1. 研究開始当初の背景

新型インフルエンザの出現が懸念されていたが、いつどこで発生するかを予測する事

は非常に困難である。一方、インフルエンザワクチンはインフルエンザ対策にとって非

常に重要であるが、ウイルスの変異に対応するために次の流行株を可能な限り正確に予測することが必要となる。そのような中、ヒトで流行するインフルエンザウイルスが熱帯アジアから世界各国に広まっていくとする“Sink Theory”が発表された。“Sink Theory”が正しいとすると、アジア諸国のインフルエンザをモニタリングすることで、日本での次シーズンの流行株を予測することができる。感染症は我々の予想を超えるスピードで国境を越える事より、近隣諸国が情報を共有していくスタンスが不可欠である。そこで、本研究では、アジアの熱帯であるフィリピン、温帯として日本、亜寒帯としてモンゴルを結んだネットワークを構築し、複数の地域におけるインフルエンザウイルスをリアルタイムに解析し、インフルエンザウイルスの地域間での移動および遺伝子多様性を観察する事を目的とした。

## 2. 研究の目的

熱帯、温帯、亜寒帯とアジアの異なる地域に設定した研究サイトにおいて、それぞれの場所でのインフルエンザの拡散パターンと季節性、インフルエンザウイルスの変異をモニタリングし、東南アジアから世界にインフルエンザウイルスが広がって行くとする“Sink Theory”の検証を行なう。

### (1) 【研究ネットワークの構築】

アジアの熱帯であるフィリピン、温帯として日本、亜寒帯としてモンゴルのインフルエンザの検出を行っている研究機関を結び、独自のインフルエンザ研究ネットワークを構築する。

### (2) 【ウイルス学：インフルエンザウイルスの解析】

異なる気候的・社会的条件の下で、遺伝子の多様性があるインフルエンザウイルスがどのように遺伝子を選択するのかを観察し、

流行するウイルスを予測するアルゴリズムを提唱する。

### (3) 【感染症疫学：インフルエンザウイルスの流行把握／予測】

ウイルスの変異が、ウイルス伝播、流行の規模、発症率、超過死亡率等の疫学的測定項目にどのように影響与えているかを考察し、各地域の特性に適したインフルエンザ対策を提唱する。

## 3. 研究の方法

初年度の平成 21 年 5 月より新型インフルエンザが中米より報告されると同時に、瞬く間に世界的流行へと繋がった。そこで、本研究課題では新型インフルエンザに焦点を絞った。

### (1) 【研究ネットワーク構築】

本研究課題は多施設共同研究であるため、共通の研究プロトコールを作成しインフルエンザ研究ネットワークの確立を行い、検査方法の共通化および情報の共有を行う事とした。

### (2) 【ウイルス学：インフルエンザウイルスの解析】

各施設では本研究課題が開始される以前より全国規模のインフルエンザサーベイランスを施行しており、ウイルスを分離する技術は持っていた。そこで、各地域で分離された新型インフルエンザウイルスの抗原性 (HA 遺伝子) および薬剤耐性 (NA 遺伝子) について遺伝子レベルで解析を行った。

### (3) 【感染症疫学：インフルエンザの流行】

①フィリピンでのインフルエンザサーベイランス：フィリピン・レイテ島にて行っているインフルエンザサーベイランス (Influenza-like illness surveillance) のデータ解析を行った。

②モンゴルでのインフルエンザサーベイランス (Influenza-like illness surveillance) :

NCCD が行っているモンゴルにおけるインフルエンザサーベイランスのデータをもとに、現地における新型インフルエンザの流行パターンの解析を行った。

③モンゴルにおけるインフルエンザの地域内伝播：インフルエンザ流行時期にモンゴル・セレンゲ地区の住民を対象としたインフルエンザの罹患状況調査を行い、インフルエンザの発生率の推定を行った。

④モンゴルでのインフルエンザ抗体調査(血清疫学調査):新型インフルエンザの流行にあわせて、モンゴルにおいてインフルエンザワクチンの導入を行った。ワクチン接種前後の抗体価を赤血球凝集阻止試験および中和試験にて測定し、通常のワクチン保有率およびワクチン効果の判定を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 【研究ネットワークの確立】

東北大学医学系研究科微生物学分野を中心とし、フィリピンの熱帯医学研究所 (Research Institute for Tropical Medicine, 以下 RITM) およびモンゴル国立感染症センター (National Center for Communicable Disease; 以下 NCCD) を結んだインフルエンザ研究ネットワークを形成した。両施設とも、WHO が認定する国家インフルエンザ研究拠点に (National Influenza Center) に認定されており、研究実績がある。

##### (2) 【ウイルス学：インフルエンザウイルスの解析】

###### ①フィリピン：新型インフルエンザウイルスの抗原性の変化

フィリピンにおいて、新型インフルエンザは2009年5月の新学期開始と同時に各地で流行が確認された。そこで、フィリピン全土をカバーしているインフルエンザサーベイランスを通じて検出されたウイルス 60 株を対象に、抗原性を決定している HA 全遺伝子の解

析をおこなった。系統樹解析より、今回の新型インフルエンザはウイルスがフィリピン各地で流行を繰り返しながら国内を移動するのではなく、複数のウイルスが同時に持ち込まれ、それらが各地で独立して流行していた事がわかった。また、季節性インフルエンザと比較して、ウイルスの変異するスピードが遅かった。新型インフルエンザが中米より発生し世界各地に広がった事より、新しいインフルエンザウイルスが熱帯から発生するとする” sink theory” は必ずしも当てはまらない事がわかった。海外との交流が盛んな国において、国際空港がある大都市のみならず地方都市でも早期からインフルエンザが流行し得る事が明らかになった。今後、この新型インフルエンザウイルスが「季節性インフルエンザウイルス」となる事が予想されるが、このウイルスがどのように遺伝子変異を蓄積しながら地域間を移動するのかを観察することで重要となってくる。

###### ②フィリピン：インフルエンザウイルスの薬剤性の確認

インフルエンザウイルスに有効な抗ウイルス剤が複数存在する。季節性インフルエンザにおいては、約1年で世界中のウイルスが感受性株から耐性に変化した。このような背景を踏まえ、新型インフルエンザ対策として積極的に抗ウイルス薬を使用する事で耐性ウイルスの蔓延が助長される事が危惧された。フィリピンにおいても新型インフルエンザの流行を機に抗インフルエンザ薬であるタミフルが使用されるようになった。そこで、フィリピン国内で検出された新型インフルエンザについて薬剤耐性遺伝子のスクリーニングをおこなったが、対象 60 検体中全例耐性遺伝子が陰性と耐性ウイルスを確認できなかった。一方、抗ウイルス薬の処方が世界で一番多い日本でも同様な検討 (213 株)

行ったが、耐性株は検出されなかった。インフルエンザウイルスは抗インフルエンザ薬であるアマンタジンに耐性を一次保有していたが、その進化の過程で耐性遺伝子を排除し感受性に移行した。これは、ウイルスにとって薬剤感受性よりも更に大きな要素が、ウイルスの選択圧となっているからだと考えられている。本研究のように、処方量に大きな差がある地域において耐性ウイルスの出現頻度をモニターする事は、耐性ウイルス蔓延の機序をあきらかにするために必要となる疫学データであると考えられる。

#### 【感染症疫学：インフルエンザの流行】

##### ①モンゴルでのインフルエンザサーベイランス

NCCD 実施しているモンゴル全土をカバーするインフルエンザサーベイランスをもとに、新型インフルエンザの流行パターンを解析した。モンゴルにおける新型インフルエンザは、日本やフィリピンのように 2009 年 5 月から 8 月の小流行に後に大流行を来すパターンではなく、10 月以降各地で大規模な流行を認め翌年 3 月に終息していた。この特異な流行パターンは、モンゴルが他の国々（日本やフィリピン）と比較して国内外の人の移動が少ない事に起因していると考えられる。

##### ②モンゴルでのインフルエンザ抗体調査(血清疫学調査)

モンゴルにおいては、2009 年 10 月に新型インフルエンザが国内に持ち込まれると同時に、一気に感染が広まった。そこでモンゴルのセレンゲ地区において 2009 年の新型インフルエンザ流行前後に採取された血清中における抗体価測定を行い、新型インフルエンザ罹患状況を調査した。研究対象者 310 人中、264 人からペア血清を採取できた。新型インフルエンザの推定罹患率は、赤血球凝集阻止試験で 23.7%(5090/21460)、中和試験で

35.2%(6473/21460)であった。これは、人口が分散しているため、流行によるインフルエンザウイルスの維持が困難であると想定されたモンゴルにおいても新型インフルエンザ流行した事を示していた。一方、2 歳から 9 歳までの小児の罹患率が高く、欧米の結果と異なっていた。これは、モンゴルでは共働きが多く、2 歳以降から保育園に預けられる。そのため、保育園に通っている子供を介して新型インフルエンザ感染が広まっていったと考えられる。このように、インフルエンザの流行には社会学な背景も重要である事が明らかになった。

##### ③フィリピンでのインフルエンザサーベイランス

フィリピン・レイテ島のタクロバン周辺地域で行っていたインフルエンザサーベイランスのデータ解析を行った。2009 年 12 月から 2012 年 3 月までに施行したインフルエンザ様疾患サーベイランスでは、温帯である日本とは異なり断続的にインフルエンザウイルスが検出されていた。新型インフルエンザの二次的な地域的大流行が予想されたが、そのような患者数の増加は確認されてなかった。一番多く検出されたのが RS ウイルス (n=157 例、10.8%) であり、それに次いで A 型インフルエンザウイルス (n=113 例、7.8%) および B 型インフルエンザウイルス (n=106 例、7.3%) が検出された。これは病院をインフルエンザ様疾患で受診した研究対象者の多くが小児であったため、その年齢層が罹患し易い RS ウイルスが検出されたと考えられる。

##### ④流行規模調査について(モンゴルとフィリピンの比較)

インフルエンザ対策において流行調査を効率良く行う事が、資源が限られている途上国において非常に重要な課題である。温帯の日本や欧米では冬期の超過死亡率がもちい

られる。しかし、インフルエンザの季節性がはっきりしない熱帯においては、超過死亡率が使えない事がわかっている。そこで、熱帯と亜寒帯におけるインフルエンザサーベイランスのあり方について検討を行った。

まず、モンゴルにおけるインフルエンザ様疾患サーベイランスにおいて、2008/2009 および 2009/2010 のインフルエンザシーズンのインフルエンザ罹患率は、全年齢層と(2008/2009=9/千、2009/2010=41/千人)比較して、1 から 4 歳の小児が高い事(2008/2009=46/千人、2009/2010=128/千人)が明らかになった。この年齢層は、他の呼吸器感染症にも罹患しやすいため、検査データをもとに病原体の特定をおこなうことで、より精度の高いデータが得られると考えられる。

一方、フィリピンでの 2009 年 12 月から 2012 年 3 月までに施行したインフルエンザ様疾患サーベイランスでは、RS ウイルスが一番多く検出された。フィリピンにおいては、この症候定義でサーベイランスを行ったとしても、RS ウイルス罹患者が多いためインフルエンザの流行を把握する事が困難である事が明らかになった。

よって、インフルエンザ以外に類似症状をきたす他の呼吸器感染症の同時流行の有無が、インフルエンザ様疾患サーベイランスの感度を規定していると考えられた。資源が許すのであれば、地域で流行し得る RS ウイルスの鑑別も行う事が望ましい。

#### 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 3 件)

- ① Nukiwa-Souma N, Burmaa A, Kamigaki T, Od I, Bayasgalan N, Darmaa B, Suzuki A, Nymadawa P, Oshitani H. Influenza Transmission in a Community during a Seasonal Influenza A(H3N2) Outbreak

(2010-2011) in Mongolia: A Community-Based Prospective Cohort Study. PLoS One. 2012 Mar 13;7(3):e33046. (査読有り)

- ② Burmaa A, Tsatsral S, Odagiri T, Suzuki A, Oshitani H, Nymadawa P. Cumulative incidence of pandemic influenza A (H1N1) 2009 by a community-based serological cohort study in Selenghe Province, Mongolia. Influenza Other Respi Viruses. 2012 Feb 13;6(3):00334. doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00334.x. (査読有り)
- ③ Furuse Y, Suzuki A, Shimizu M, Kishi M, Sawayama R, Saito M, Fuji N, Nukiwa N, Oshitani H. Reassortment between amantadine-resistant and -sensitive H1N1 influenza A viruses generated an amantadine-sensitive virus during the 2007-2008 season. J Infect Dis. 2009 Dec 1; 200(11):1766-73. (査読有り)

[学会発表] (計 1 件)

- ① Jemimah Bajara, 鈴木陽. Molecular Characterization of AH1N1 Virus among Filipinos. 4<sup>th</sup> Postgraduate Course on the Laboratory Diagnosis of Infectious Disease. Mar 18, 2010. Manila, Philippine.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 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 0 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

鈴木 陽 (SUZUKI AKIRA)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：20443989

### (2) 研究分担者

押谷 仁 (OSHITANI HITOSHI)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80419994

神垣 太郎 (KAMIGAKI TARO)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：80451524

齊藤 麻理子 (SAITOH MARIKO)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：80404234  
(H21～H22)

玉記 雷太 (TAMAKI RAITA)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：40507919  
(H21～H22)

### (3) 研究協力者

Socorro Lupisan  
Research Institute for Tropical Medicine  
副所長

Hazel Galang  
Research Institute for Tropical Medicine  
ウイルス部門責任者

Kwai Peng Chan  
Singapore General Hospital  
ウイルス部門責任者

P. Nymadawa  
National Center for Communicable Disease  
所長

古瀬 祐気 (FURUSE YUKI)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生

藤 直子 (FUJI NAOKO)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生

島袋 梢 (SHIMABUKURO KOZUE)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生

貫和 奈央 (NUKIWA NAO)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生

佐山 祐輔 (SAYAMA YUSUKE)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生

今川 稔文 (IMAGAWA TOSHIFUMI)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生

五江渕 景明 (GOEBUCHI KAGEAKI)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生

小田切 崇 (ODAGIRI TAKASHI)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生

大野 歩 (OHNO AYUMU)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生

岡田 貴志 (OKADA TAKASHI)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生