

1. 研究課題名：新型インフルエンザウイルスの出現機構とその制圧

2. 研究期間：平成18年度～平成22年度

3. 研究代表者：河岡 義裕（東京大学・医科学研究所・教授）

#### 4. 研究代表者からの報告

##### (1) 研究課題の目的及び意義

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、世界的な流行（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、インフルエンザウイルスがパンデミックを起こすのに必要なウイルスの変異を同定することにより、どのようなメカニズムで鳥インフルエンザウイルスがヒトに伝播し、パンデミックを起こすようなウイルスに変化するのかを明らかにする。また、これまでに私たちは、H5N1 ウイルス感染者から分離されたウイルスが、抗ウイルス薬（オセルタミビル）耐性を示すことを明らかにしているが、この H5N1 オセルタミビル耐性ウイルスの出現過程ならびに性状を解析することにより、H5N1 ウイルスがパンデミックを起こした際に、有用な情報を集積する。さらに、インフルエンザウイルス粒子形成の詳細、特にウイルスゲノム分節が、細胞内でどのように集合し、その集合体がどのようにウイルス粒子に取り込まれるのかを解明する。得られた情報は、新規抗インフルエンザ薬開発に役立つ。

##### (2) 研究の進展状況及び成果の概要

本研究は、高病原性鳥インフルエンザによる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おり、3つの項目から構成されている。当初の計画通り研究を推進している。以下は、その進捗状況である。

- 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唆した（鳥取大学の新矢恭子准教授との共同研究）。
  - ・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 番目のアミノ酸変異が重要であることを解明した。
- ② 抗インフルエンザ薬耐性ウイルス
  - ・タミフル耐性 B 型インフルエンザウイルスをタミフル服用前の患者から検出し、ウイルスが患者の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。
  - ・フェレットを用いたヒト由来 H5N1 タミフル耐性ウイルスの性状解析を行い、NA 蛋白質 294 番目の Asn →Ser のタミフル耐性変異は、親ウイルスと比較して病原性が弱まっていると共にザナミビル（リレンザ）感受性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 種類全ての遺伝子分節が必要であることを明らかにした。

#### 5. 審査部会における所見

##### A（現行のまま推進すればよい）

研究代表者は、世界で初めてインフルエンザの完全人工合成に成功し、これまでに高病原性インフルエンザウイルスの独創的かつ広範な研究を展開し世界をリードしてきた。本研究課題は、高病原性鳥インフルエンザによるパンデミックの危機に備えて、動物種を超えた H5N1 インフルエンザウイルスの増殖・伝播、抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの出現機構、さらにインフルエンザ粒子形成の分子機構を解明すべく推進されている。研究分担者・共同研究者との有機的連携により、H5N1 ウイルスの経口感染の可能性を実証し、又、ヒトからヒトへの伝播に関連するウイルスの重要な変異を同定するなど、期待された成果を上げている。さらにウイルスの人工合成法と超微形態学的解析法を駆使して、ウイルスゲノム分節のパッケージング機構の研究に顕著な進展がみられた。ここ1年余りの成果ではまだ決定的な結論を得るには至っていないが、研究はほぼ予定通りに進展している。一方、抗インフルエンザ薬耐性ウイルスに関する研究においては、耐性機構の解明にとどまらず、耐性とヒトでの増殖・伝播との関連を解明することにより公衆衛生的な貢献を果たす事を目指しているが、研究戦略の一層の工夫によってさらなる展開を期待したい。