

科学研究費補助金（特別推進研究）公表用資料  
〔研究進捗評価用〕

平成18年度採択分

平成21年4月30日現在

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



研究の概要： 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インフルエンザウイルスが異なる動物種に伝播し、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、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。

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. 研究開始当初の背景

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おり、本ウイルスはヒトにも感染し多数の死亡者が確認されている。今のところ H5N1 ウイルスはヒトからヒトへは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、一度そのよう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。

2. 研究の目的

(1) 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。得られた情報は H5N1 ウイルスのリスク評価に役立つ。

(2) H5N1 オセルタミビル耐性ウイルスの出現頻度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。

(3) 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。

3. 研究の方法

本研究課題では、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ために、下記3項目から構成されている。

(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：ヒトの各種臓器における鳥ウイルスレセプター分布を解析する。H5N1 ウイルス感染者から分離したウイルスを分子生物学的に解析し、なぜヒトに感染するようになったのかを明らかにする。

(2) 抗インフルエンザ薬耐性ウイルス：季節性のインフルエンザ罹患者から分離したウイルスを解析し、耐性ウイルスの出現状況を解析する。さらに、ヒトから分離した耐性ウイルスについて、実験動物を用いて病原性を解析する。

(3) 粒子形成機構：ウイルスゲノム分節の粒子への取り込み機構を解析するために、分子生物学的解析および超微形態学的解析により、粒子形成機構を調べる。

4. これまでの成果

(1)H5N1 インフルエンザウイルスの鳥→ヒト

#### 〔4. これまでの成果 (続き)〕

トおよびヒト→ヒト感染に関わる要因の解析

- ① 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。また、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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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

- ① 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。
- ② 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ともに、ザナミビル (リレンザ) 耐性であることを明らかにした。
- ③ 耐性ウイルス出現に備えて、タミフルおよびリレンザを用いた併用療法について検討したところ、耐性ウイルスは出現するが、患者の予後に影響はないことが明らかとなった。

#### (3) 粒子形成機構

- ① 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。
- ② 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 種類すべての遺伝子分節が必要であることを明らかにした。

#### 5. 今後の計画

豚インフルエンザの発生を踏まえ、鳥→ヒト間のウイルス伝播メカニズムのみならず、本新型ウイルスの病原性および伝播メカニズムについても解析を進める。また、抗ウイルス薬耐性ウイルス発生メカニズムやウイルス粒子形成機構についても、当初計画通りに解析を進めると同時に、豚インフルエンザウイルス感染拡大阻止への応用研究を行う。

#### 6. これまでの発表論文 (44 報、以下代表論文) (受賞等も含む)

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Ozawa M, Maeda J, Iwatsuki-Horimoto K, Watanabe S, Goto H, Horimoto T, **Kawaoka Y**. Nucleotide sequence requirements at the 5' end of the influenza A virus M RNA segment for efficient virus replication. *J Virol* (in press).
9. 河岡義裕 「文部科学大臣表彰 科学技術賞」平成 18 年 4 月
10. 河岡義裕 「ロベルトコッホ賞」平成 18 年 11 月
11. 新矢恭子 「杉浦奨励賞」平成 19 年 10 月
12. 河岡義裕 「武田医学賞」平成 19 年 11 月
- 13.

ホームページ等

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/virology/index.html>