



平成 25 年 7 月 8 日
科学技術振興機構 (JST)
Tel : 03-5214-8404 (広報課)
東京大学 医科学研究所
Tel : 03-5449-5601 (管理課)

中国で多くの患者が発生した H7N9 鳥インフルエンザウイルスの特性を解明

ポイント

- 鳥インフルエンザはヒトに感染しにくいと考えられていたが、H7N9 で多数の患者が発生。
- H7N9 は哺乳類間で伝播すること、ヒトはH7N9 の免疫を持たないことが分かった。
- ウイルスの特性が明らかになったことで、今後のインフルエンザ対策に役立つ。

JST 課題達成型基礎研究の一環として、東京大学 医科学研究所の河岡 義裕 教授らは、H7N9 鳥インフルエンザウイルス^{注1)} (以下、H7N9 ウイルス) の特性を明らかにしました。

2013 年 4 月、世界保健機構 (WHO) は中国でヒトにおける H7N9 ウイルスの感染者が 3 名確認されたと発表しました。その後も、感染者は増えており、死亡した例や重症の肺炎を起こした例が確認されています。

H7N9 ウイルスは、季節性のインフルエンザウイルスとは異なり、簡単にはヒトへの感染を起こしません。しかし、今回 H7N9 ウイルス感染による死亡例や重症化した例が多数確認されたことから、H7N9 ウイルスがどのような性質を持つのか明らかにすることは、今後のインフルエンザ対策のために緊急に取り組まなければならない課題となっています。

研究グループは今回、中国の患者から分離された H7N9 ウイルスに関する性状解析を行いました。その結果、哺乳類でよく増殖できる能力を持つこと、フェレットの間で限定的ながらも空気伝播することが分かりました。また、ヒトは H7N9 ウイルスに対する免疫を持たないこと、および患者から分離された H7N9 ウイルスは現在臨床で用いられているノイラミニダーゼ阻害剤^{注2)} に対する感受性が低いことも動物実験で明らかとなりました。従って、H7N9 ウイルスによるパンデミック (世界的な大流行) が起これば、甚大な被害をもたらす可能性が高いと予想されます。

今回明らかにされた H7N9 ウイルスの性状は、治療方法やワクチン開発、新規抗ウイルス薬の開発を含めた今後の対策を考える上で、重要な発見です。

本研究は、東京大学、国立感染症研究所、北海道大学、スクリプス研究所、ウィスコンシン大学、宮崎大学、動物衛生研究所、鹿児島大学、京都大学との共同研究です。

研究成果は、2013 年 7 月 10 日 (英国時間) に英国科学雑誌「Nature」のオンライン速報版で公開されます。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 ERATO 型研究

研究プロジェクト：「河岡感染宿主応答ネットワークプロジェクト」

研究総括：河岡 義裕 (東京大学 医科学研究所 教授)

研究期間：平成 20 年 10 月～平成 26 年 3 月

本プロジェクトでは、インフルエンザをモデルに、ウイルス感染症の発症とその病態に影響を及ぼす宿主応答を解明すると同時に、予防・治療戦略の新たな基盤の創出を目指しています。

<研究の背景と経緯>

2013年4月、WHOは、中国において、H7N9鳥インフルエンザウイルス感染者が3名発生したと発表しました。その後も感染者は増え続け、中国および台湾の発表によると、7月4日現在、感染者は133人であり、そのうち43人が死亡しています。現時点では、感染経路は不明ですが、鳥からヒトに感染した可能性が高いと考えられています。一般的に、鳥インフルエンザウイルスはヒトに感染しにくく、感染したとしてもヒトからヒトへの伝播が起こりにくいため、これまでのところパンデミックの発生には至っていませんが、感染源が確認され制御されるまでは、今後もこのウイルスの感染者が増えることが予想されます。

インフルエンザウイルスの感染や伝播には、ウイルスが宿主細胞に吸着し侵入する時の効率が大きく関わっています。そのような性質を決めるのが、ウイルス粒子表面にあるHAたんぱく質^{注3)}（以下、HA）です。すなわち、ヒト型のレセプター（受容体）^{注4)}を認識するHAを持つウイルスは、ヒトで効率よく感染し、伝播する可能性が高くなります。実際、これまでに世界的に大流行した1918年から1919年のスペイン風邪（H1N1）ウイルス、1957年のアジア風邪（H2N2）ウイルスおよび1968年の香港風邪（H3N2）ウイルスにおいて、もとはトリ型レセプターを認識していたHAが、ヒト型レセプターを認識するようになったため、ヒトでパンデミックを起こしたことが知られています。ヒトから分離されたH7N9ウイルスの遺伝子解析の結果から、H7N9ウイルスのHAには、ヒト型レセプターを認識する変異があることが明らかとなりました。さらに、ウイルスの増殖に大きな役割を担っているウイルスポリメラーゼたんぱく質に、H7N9ウイルスが哺乳類細胞で増えるために重要なアミノ酸変異があることも分かりました。

このように今回、ヒトから分離されたH7N9ウイルスが、ヒトに適応するために重要な変異を既に持っていることを考えると、このウイルスがヒトでパンデミックを起こす危険性が高いといえます。現に、同一家族内で複数の患者が発生した事例が3件報告されており、限定的なヒト-ヒト間感染が起こった可能性があります。従って、このH7N9ウイルスの感染性や病原性を調べることは急務です。

<研究の内容>

本研究グループは、中国の患者から分離されたH7N9ウイルス（A/Anhui/1/2013; Anhui/1）（図1）の*in vitro*（試験管内の細胞）と*in vivo*（生体内）における性状解析を行いました。マウスおよびカニクイザルを用いた実験により、このウイルスは2009年にパンデミックを起こしたH1N1ウイルス（A/California/04/2009; CA04）と同じくらいの病原性を示すことが分かりました。

次に、インフルエンザ感染のモデル動物であるフェレットを用いて、このウイルスの感染性および伝播性を調べる実験を行いました。その結果、フェレットの上部気道で良く増えることが分かりました。また、フェレットの体内で増殖する時、いくつかのアミノ酸変異が生じフェレット間で限定的な空気伝播を起こすようになることを明らかにしました（図2）。また、レセプターの特異性を調べたところ、このウイルスはヒト型のレセプターを強く認識していました。

日本で採取したヒトの血清について血清学的調査を行ったところ、検査した500人全員がH7N9ウイルスに対する中和抗体^{注5)}を持っていないことが分かりました。従って、このウイルスが一度ヒトからヒトへ効率よく伝播するようになると、大流行を起こす可能性が高いことが示唆されました。

さらに、既存または未認可の抗インフルエンザ薬に対する感受性を調べたところ、この

ウイルスは、既存のノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性がマウスを用いた実験では比較的低いことが明らかとなりました（図3）。それに対して、現在臨床試験中の未認可の抗ウイルス薬はウイルスの増殖を抑制しました。

＜今後の展開＞

今回の研究から、中国でヒトから分離されたH7N9ウイルスが、1) 哺乳類で良く増殖できる能力を持つこと、2) フェレット間で限定的ながらも空気伝播すること、3) ヒトはH7N9ウイルスに対する免疫を持たないこと、4) 動物実験ではこのウイルスが既存のノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性が低いことが明らかとなりました。そのため、ひとたびパンデミックが起これば、甚大な被害を引き起こす可能性が高いと予想されます。今回明らかにされたウイルスの性状は、治療方法やワクチン開発、新規抗ウイルス薬の開発を含めた今後の対策を考える上で、重要な発見となります。

<参考図>

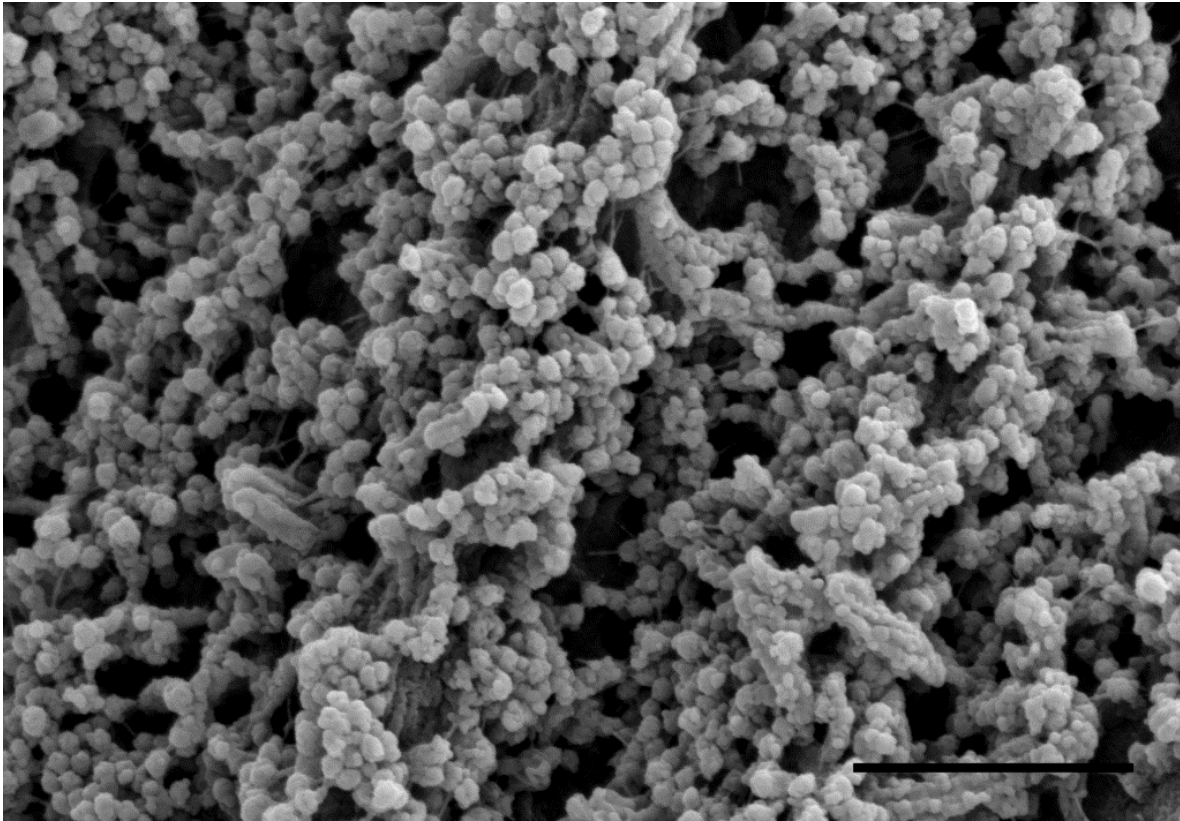


図1 ヒトから分離されたH7N9鳥インフルエンザウイルスの電子顕微鏡写真

発育鶏卵に感染させた、H7N9鳥インフルエンザウイルス (A/Anhui/1/2013) の形状を走査型電子顕微鏡にて観察しました。写真中の黒いバーは1 μ m (マイクロメートル) の大きさを示します。

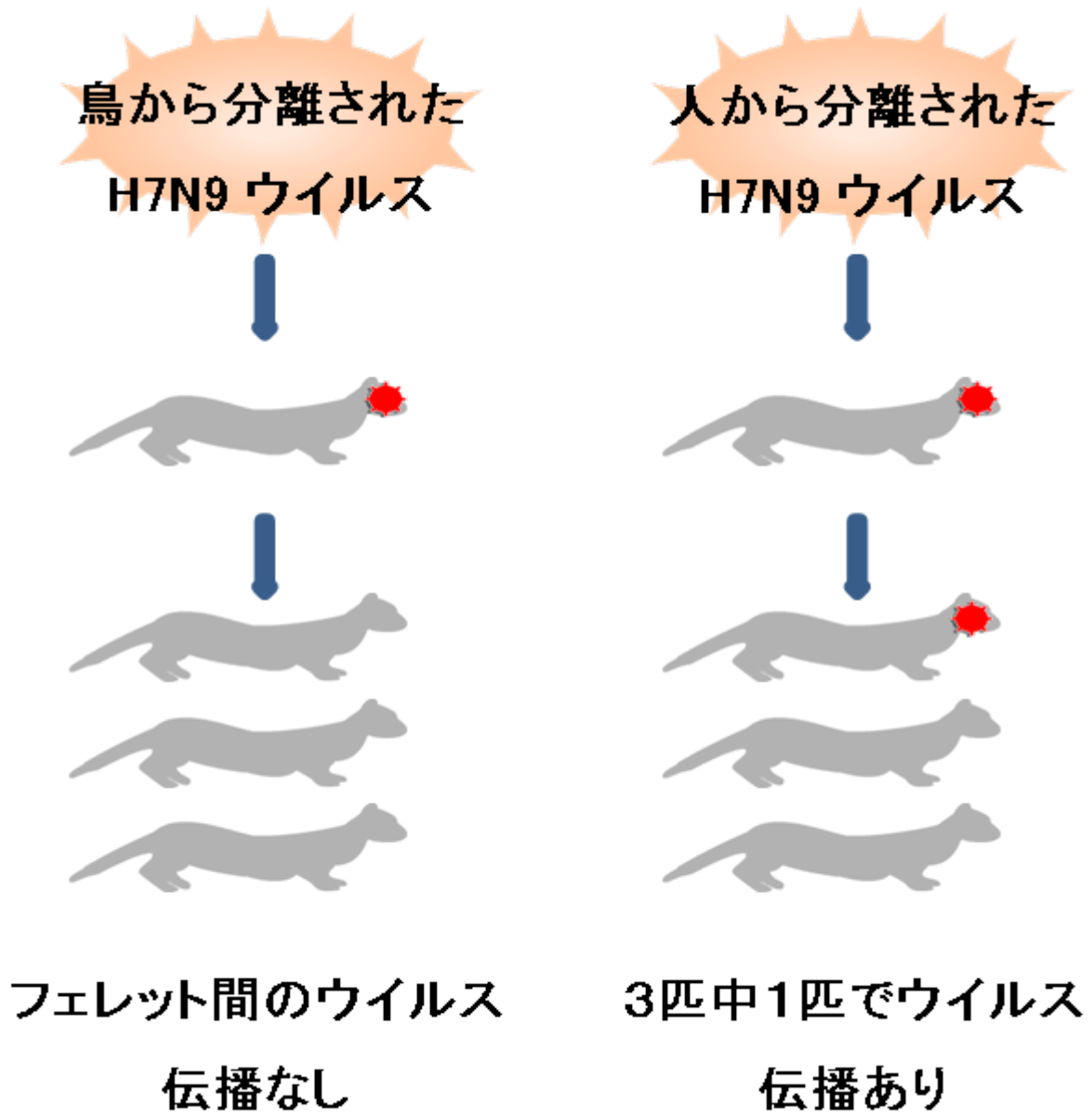


図2 フェレットを用いたウイルス伝播実験

鳥から分離されたH7N9ウイルスと今回ヒトから分離されたH7N9ウイルスを用いて、フェレットにおけるウイルスの伝播実験を行いました。鳥から分離されたH7N9ウイルスはフェレット間での伝播は見られませんでした。ヒトから分離されたH7N9ウイルスはフェレット3匹中1匹においてウイルスの伝播が確認されました。

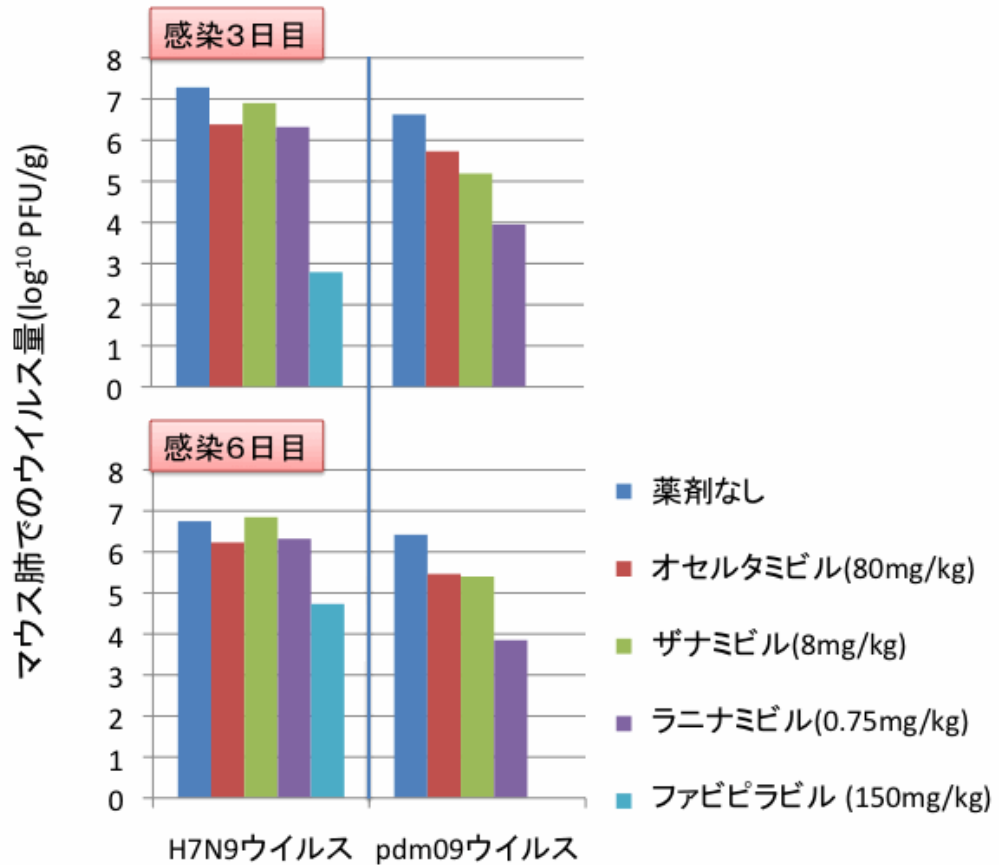


図3 ヒトから分離されたH7N9鳥インフルエンザウイルスに対する抗インフルエンザ薬の効果

H7N9ウイルス、および、2009年のH1N1パンデミックウイルス（pdm09ウイルス）をそれぞれマウスに感染させ、2時間後に抗インフルエンザ薬を投与し、感染3日目および6日目のマウスの肺におけるウイルス量を測定しました。H7N9ウイルスは、既存のノイラミニダーゼ阻害薬であるオセルタミビル、ザナミビル、およびラニナミビルに対して低い感受性を示しましたが、未認可のRNAポリメラーゼ阻害剤であるファビピラビルには感受性を示しました。

<用語解説>

注1) H7N9鳥インフルエンザウイルス

A型、B型、C型と大きく3種類に分かれるインフルエンザウイルスの中で、ウイルスが変化しやすく過去に何度か世界的流行を起こしてきたA型インフルエンザウイルスは、ウイルス膜表面にある2つの糖たんぱく質、ヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)の抗原性(抗体物質と結合することができる性質)の違いにより、さらに細かく亜型が分類されています。現在までに、HAでは17種類(H1からH17)、NAでは10種類(N1からN10)の亜型が報告されています。H7N9というのは、H7亜型、N9亜型に分類されるインフルエンザウイルスのことです。

注2) ノイラミニダーゼ阻害剤

インフルエンザウイルス粒子表面にある糖たんぱく質ノイラミニダーゼ(NA)の機能を阻害する薬剤のことで、インフルエンザウイルスの増殖を抑制します。ノイラミニダーゼ阻害剤には、オセルタミビルのほか、ザナミビルやラニナミビルなどがあります。

注3) HAたんぱく質

ウイルス膜表面たんぱく質の1つで、HA(ヘマグルチニン)が動物細胞の表面にあるレセプター(受容体)と結合することで、ウイルス粒子が細胞に取り込まれ、感染が開始されます。

注4) レセプター(受容体)

一般に、外界からの刺激や情報を受け取るための細胞表面にある分子、またはその複合体のことをいいます。インフルエンザウイルスは、レセプターとして細胞表面にあるシアル酸と結合します。

注5) 中和抗体

インフルエンザウイルスの増殖を阻害する抗インフルエンザウイルス抗体を示します。

<論文タイトル>

“Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans”
(ヒトから分離されたH7N9鳥インフルエンザウイルスの性状解析)

<お問い合わせ先>

<研究に関すること>

河岡 義裕(カワオカ ヨシヒロ)

東京大学 医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス感染分野

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

Tel : 03-5449-5310 Fax : 03-5449-5408

E-mail : kawaoka@ims.u-tokyo.ac.jp

(海外出張中のためメールでお問い合わせください)

<JSTの事業に関すること>

坂本 祥純(サカモト ヨシズミ)

科学技術振興機構 研究プロジェクト推進部

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町

Tel : 03-3512-3528 Fax : 03-3222-2068

E-mail : eratowww@jst.go.jp