

## 患者から分離されたゾフルーザ耐性インフルエンザウイルスの特性を解明

### 1. 発表者：

河岡 義裕（東京大学医科学研究所 感染・免疫部門ウイルス感染分野 教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆ ゾフルーザを処方された A 型インフルエンザ患者からゾフルーザ耐性ウイルスを検出した。さらに、薬剤未投与の A 型インフルエンザ患者からも耐性ウイルスを検出した。
- ◆ 患者から分離されたゾフルーザ耐性ウイルスはゾフルーザ感受性ウイルスと同等の病原性と増殖性を持っていること、効率よく空気伝播することを明らかにした。
- ◆ 本研究成果は、医療現場における適切な抗インフルエンザ薬の選択に役立つだけでなく、耐性ウイルスのリスク評価など行政機関が今後のインフルエンザ対策計画を策定、実施する上で、重要な情報となる。

### 3. 発表概要：

東京大学医科学研究所ウイルス感染分野の河岡教授らは、インフルエンザ患者からバロキサビル・マルボキシル（商品名：ゾフルーザ、注1）に対して耐性を示すウイルス（注2）を分離し、その基礎性状を明らかにしました。

本研究グループは、2018/2019 インフルエンザ流行シーズン（注3）に国内の医療機関を受診した A 型インフルエンザ患者から採取した検体を入手し、検体中のウイルス遺伝子を解析しました。その結果、ゾフルーザを服用した 12 歳未満の A 型インフルエンザ患者において、ゾフルーザ耐性ウイルスが高い頻度で出現することを明らかにしました。さらに薬剤未投与の A 型インフルエンザ小児患者からも耐性ウイルスを検出しました。これは耐性ウイルスが感染者から周囲の人々に感染伝播した可能性が高いことを示しています。

また、本研究グループは患者から分離した耐性ウイルスの性状をインフルエンザのモデル動物を用いて分析し、ゾフルーザ感受性ウイルスと比較しました。その結果、ゾフルーザ耐性ウイルスの哺乳類における増殖性と病原性は感受性ウイルスと同等であることが明らかになりました。さらに、これらの耐性ウイルスは哺乳類間を効率よく空気伝播することもわかりました。これらの成績はゾフルーザ耐性ウイルスが今後人から人へ広がる可能性があることを示唆しています。

本研究成果は、医療現場における適切な抗インフルエンザ薬の選択に役立つだけでなく、耐性ウイルスのリスク評価など行政機関が今後のインフルエンザ対策計画を策定、実施する上で、重要な情報となります。

本研究成果は、2019 年 11 月 25 日英国科学雑誌「*Nature Microbiology*」のオンライン速報版で公開されました。

なお本研究は、東京大学、国立感染症研究所、米国ウィスコンシン大学、米国マウントサイナイ医科大学が共同で行ったものです。

### 4. 発表内容：

#### ① 研究の背景・先行研究における問題点

2018 年 3 月に新規抗インフルエンザ薬、ゾフルーザの販売が日本において開始されました。販売承認後初めて本格的に使用された 2018/2019 のインフルエンザ流行シーズンでは、単回経

口投与で治療が完結するゾフルーザの利便性が支持され、その市場シェアは先発のノイラミニダーゼ（NA）阻害剤（注4）を抑えて4割を占めました（<https://www.mhlw.go.jp/content/000503548.pdf>）。しかしその一方で、同シーズンに国立感染症研究所が実施した薬剤耐性株サーベイランスでは、ゾフルーザに対して耐性を示す変異ウイルスが高い割合で検出されています（<https://www.niid.go.jp/niid/images/flu/resistance/20191004/dr18-19j20191004-1.pdf>）。先行研究では、耐性変異を持つ組換えインフルエンザウイルスが人工的に作出され、その増殖能が解析されました。その結果、この耐性ウイルスは野生型の感受性ウイルスよりも増殖能が大きく劣ることが示されました。しかし、患者から分離された耐性変異を持つウイルスがどのような病原性を有しているのか、また感染部位で効率よく増殖することができるのか、さらに周囲に感染伝播する能力を保持しているのか、その基本性状は明らかになっていませんでした。

## ② 研究内容

本研究グループは、2018/2019 シーズンに国内の医療機関を受診したインフルエンザ患者から採取した臨床検体を入手しました。検体中のウイルス遺伝子を解析したところ、薬剤未投与のA/H1N1pdm09インフルエンザ患者では、ゾフルーザ耐性ウイルスは検出されませんでした。一方、A/H3N2インフルエンザ患者では、2例の小児患者で耐性ウイルスが検出されました。そのうち1例の家族は、その小児患者が発症するおよそ1週間前にA/H3N2インフルエンザを発症しゾフルーザを服用していたことが判明しました。これは耐性ウイルスの感染伝播が同居家族内で起きた可能性が高いこと示しています。さらに本研究グループは、ゾフルーザを服用した患者の検体についても解析し、12歳未満のA/H1N1pdm09あるいはA/H3N2インフルエンザ患者において、耐性ウイルスが高い頻度で出現することを明らかにしました（**図1**）。

続いて、インフルエンザのモデル動物（ハムスター、マウス、フェレット）を用いて、患者から分離したA/H1N1pdm09あるいはA/H3N2耐性ウイルスの増殖性と病原性をそれぞれのゾフルーザ感受性ウイルスと比較しました。A/H1N1pdm09耐性ウイルスを感染させたハムスターとマウスでは体重減少が認められ、耐性ウイルス感染動物と感受性ウイルス感染動物との間で体重変化に違いは見られませんでした（**図2**）。また、この耐性ウイルスは肺などの呼吸器で効率よく増殖することもわかりました。A/H3N2耐性ウイルスを感染させたハムスターにおいても同様の成績が得られました。このようにゾフルーザ耐性ウイルスの増殖性と病原性は、感受性ウイルスと同等であることが明らかになりました。さらにフェレットを用いて、ゾフルーザ耐性ウイルスの伝播力を調べる実験を行いました。その結果、A/H1N1pdm09耐性ウイルスとA/H3N2耐性ウイルスは、いずれもフェレット間で効率よく空気伝播することが明らかになりました（**図3**）。

## ③ 社会的意義など

今回の研究から、患者から分離されたA/H1N1pdm09あるいはA/H3N2のゾフルーザ耐性ウイルスは哺乳類における病原性と増殖性が野生型の感受性ウイルスと同等であることが明らかになりました。また、耐性ウイルスは哺乳類間を効率よく空気伝播することが明らかになりました。これらの成績はゾフルーザ耐性ウイルスが人から人へ広がる可能性があることを示唆しています。

さらに本研究から、ゾフルーザ耐性ウイルスがゾフルーザを服用した小児患者において高い頻度で出現することがわかりました。インフルエンザウイルス感染の経験がない（あるいは少ない）小児患者ではウイルス排除に必要な免疫が十分に誘導されず、耐性ウイルスが発生しや

すい可能性があります。小児患者でのゾフルーザの使用については、耐性ウイルス出現のリスクを考慮した慎重な判断が望まれます。

本研究を通して得られた成果は、医療現場における適切な抗インフルエンザ薬の選択に役立つだけでなく、耐性ウイルスのリスク評価など行政機関が今後のインフルエンザ対策計画を策定、実施する上で、重要な情報となります。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：「*Nature Microbiology*」 11月25日オンライン版

論文タイトル：Influenza A virus variants with reduced susceptibility to baloxavir isolated from Japanese patients are fit and transmit through respiratory droplets

著者：今井 正樹\*、山下 誠、坂井（田川） 優子、岩附（堀本） 研子、木曾 真紀、村上 樹里佳、安原 敦洋、高田 光輔、伊藤 睦美、中島 典子、高橋 健太、Tiago J. S. Lopes、Jayeeta Dutta、Zenab Khan、Divya Kriti、Harm van Bakel、時田 章史、萩原 温久、泉田 直己、黒木 春郎、西野 多聞、和田 紀之、古賀 道子、安達 英輔、十菱大介、長谷川 秀樹、河岡 義裕\*

DOI 番号：10.1038/s41564-019-0609-0

## 6. 問い合わせ先：

<研究に関するお問い合わせ>

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門ウイルス感染分野  
教授 河岡 義裕（カワオカ ヨシヒロ）

<報道に関するお問い合わせ>

東京大学医科学研究所 管理課総務チーム

## 7. 用語解説：

（注1）バロキサビル・マルボキシル（商品名：ゾフルーザ）

インフルエンザウイルスゲノムの転写・複製を担う RNA ポリメラーゼの構成因子の一つである PA 蛋白質は、そのエンドヌクレアーゼ活性により宿主細胞 mRNA からキャップ構造を含む RNA 断片を切断する。この断片をプライマーとして、ウイルスのゲノム RNA (vRNA) を鋳型としたウイルス mRNA の伸張反応が開始する。バロキサビル・マルボキシルの活性体は、ウイルス mRNA の合成に必要な PA のキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を阻害することで、A 型および B 型インフルエンザウイルスの増殖を抑制する。

（注2）ゾフルーザ耐性インフルエンザウイルス

PA 蛋白質の 38 番目のアミノ酸に変異を持つインフルエンザウイルスはゾフルーザに対する感受性が低下することが明らかにされている。

（注3）2018/2019 のインフルエンザ流行シーズン

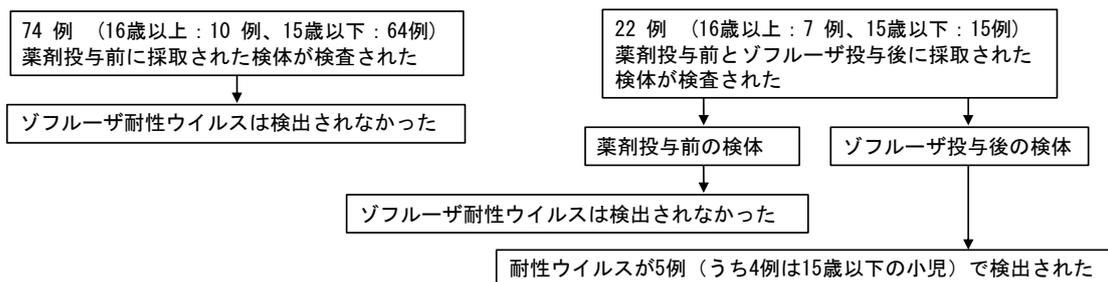
国内の 2018/2019 シーズンの流行の主流は、2009 年に出現したブタ由来 A/H1N1 ウイルス (A/H1N1pdm09) と香港型 A/H3N2 ウイルスであった。

(注4) ノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤

国内ではA型およびB型インフルエンザウイルスのNA活性を阻害する4薬剤(オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビル)が使用されている。NAは感染細胞で新しく作られた子孫ウイルス粒子が細胞表面から遊離する際に必要な酵素で、NA阻害剤はこの酵素活性を選択的に阻害することで、体内でのウイルス拡散・増殖を抑制する。

## 8. 添付資料:

### A/H1N1pdm09インフルエンザ患者



### A/H3N2インフルエンザ患者

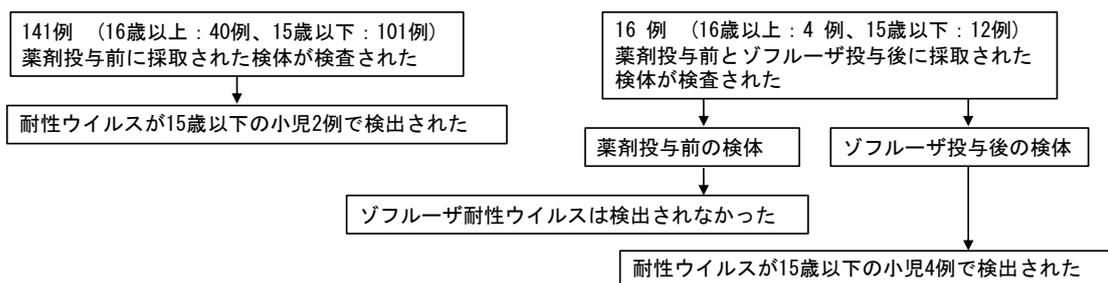
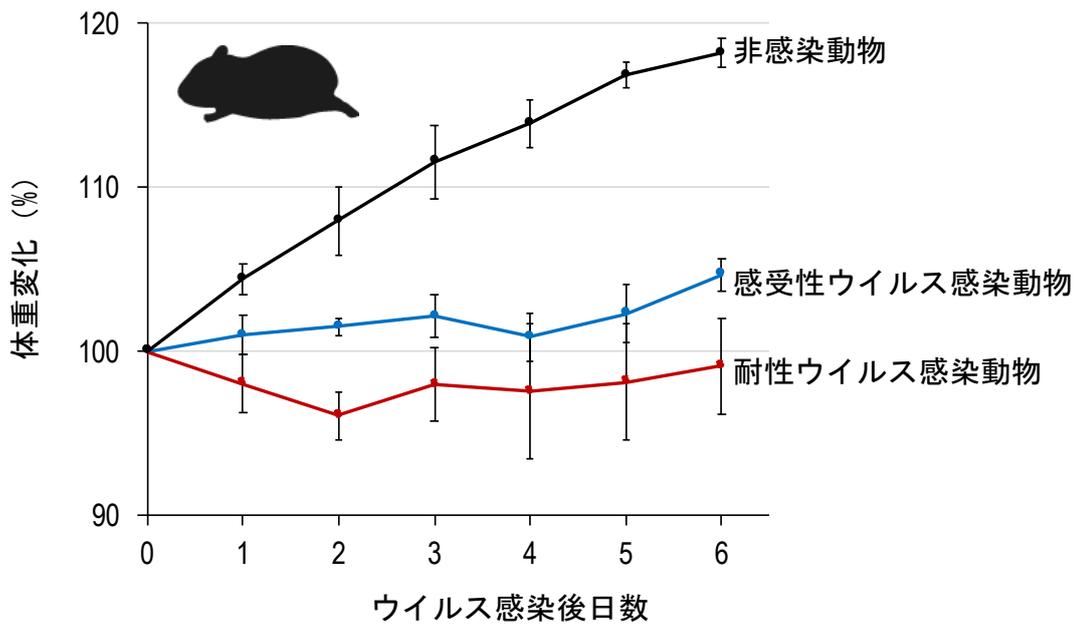


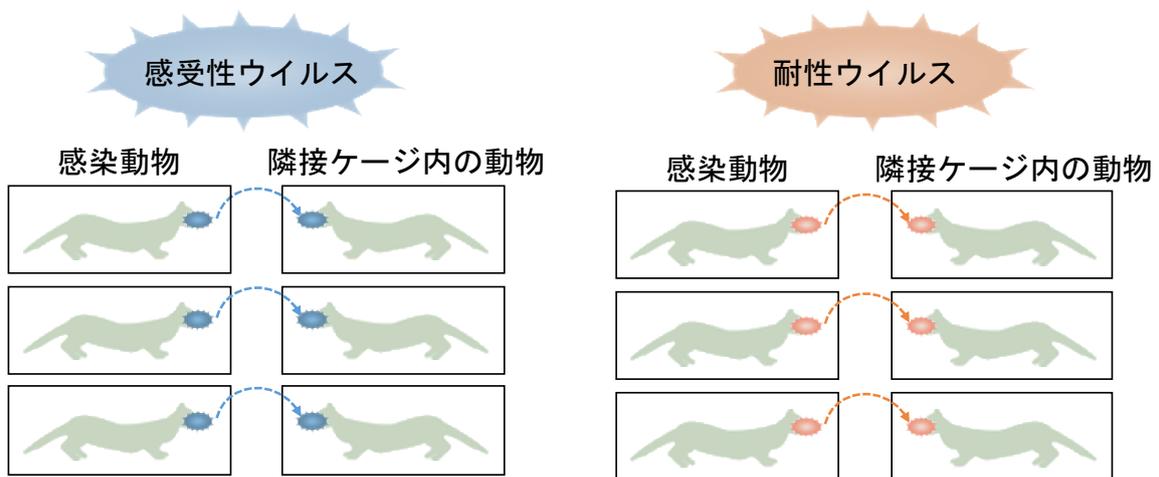
図1 A型インフルエンザ患者におけるゾフルーザ耐性ウイルスの検出

2018/2019インフルエンザ流行シーズンに国内の医療機関を受診したA型インフルエンザ患者から採取した検体中のウイルスを解析した。



**図2 ハムスターに対するウイルスの病原性**

ゾフルーザ感受性ウイルスあるいは耐性ウイルスをハムスターの鼻腔内に接種した。その後、非感染動物（対照群）と感染動物の体重を毎日測定した。対照群では体重が増加したが、感受性あるいは耐性ウイルス感染群では体重増加は認められなかった。



**図3 フェレット間におけるウイルス伝播**

ゾフルーザ感受性ウイルスあるいは耐性ウイルスをフェレットの鼻腔内に接種した。その後、感染動物の飛沫によってウイルスが隣接するケージ内の動物に伝播するのかどうかを調べた。3ペア中3ペアにおいて感受性ウイルスと耐性ウイルスが伝播した。