



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



平成 28 年 5 月 18 日

東京大学 医科学研究所
Tel : 03-5449-5601（総務チーム）
国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）
Tel : 03-6870-2245（経営企画部
企画・広報グループ）
国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）
Tel : 03-5214-8404（広報課）

季節性インフルエンザウイルスの抗原変異を予測する新規技術を開発 ～より有効なワクチン製造が可能に～

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：

- ◆ 季節性インフルエンザウイルスの抗原は頻繁に変異するが、その変異を高い精度で予測する技術は確立していなかった。
- ◆ 自然界で起こる季節性インフルエンザウイルスの抗原変異を先回りして予測する技術を開発した。
- ◆ この予測技術によって、実際に流行するウイルスとワクチンの製造で使われるウイルスとの抗原性が一致しないリスクが低減され、より有効なワクチンの製造が可能になる。

3. 発表概要：

東京大学医科学研究所感染・免疫部門ウイルス感染分野の河岡教授らの研究グループは、季節性インフルエンザウイルス（注 1）の抗原変異を高い精度で予測する技術の開発に成功しました。

季節性インフルエンザに対するワクチンは、その発症や重症化を防ぐ効果がありますが、ワクチン製造で使われるウイルス（ワクチン株）と実際に流行したウイルスとの間で、ウイルスの主要抗原であるヘマグルチニン（HA、図 1）の抗原性が一致しないと、ワクチンの予防効果が弱まります。そのため、頻繁に抗原変異が起こる季節性ウイルスに対しては、毎年のようにワクチン株を見直す必要があります。しかし、現行の技術では、抗原変異の予測を誤ることがあり、ワクチンの予防効果が十分に発揮されないことがあります。

本研究では、本研究グループが 1999 年に開発した「リバーシジェネティクス法」（注 2、図 2）を用いて、多様な抗原性を持つ季節性ウイルス株の集団（ウイルスライブラリー）を人工的に作出しました。そして、季節性ウイルスに対する抗血清を用いて、ウイルスライブラリーからさまざまな抗原変異株を単離し、それらの遺伝子性状および抗原性状を分析することにより、将来起こる季節性ウイルスの抗原変異を、従来よりも高い精度で予測できる技術を開発しました。

本研究の成果によって、実際の流行株とワクチン株の抗原性が一致しないリスクが低減され、より有効なワクチンの製造が可能になります。

本研究成果は、2016 年 5 月 23 日（米国東部時間 午前 11 時）、英国科学雑誌「Nature Microbiology」のオンライン速報版で公開されます。

なお本研究は、東京大学、米国ウィスコンシン大学、英国ケンブリッジ大学が共同で行ったものです。本研究成果は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業、日本医療研究開発機構（AMED）（平成27年度以降）革新的先端研究開発支援事業、文部科学省感染症研究国際ネットワーク推進プログラムなどの一環として得られました。

4. 発表内容：

① 研究の背景・先行研究における問題点

季節性インフルエンザワクチンを皮下または筋肉内に注射すると、血液中にウイルスのHAに対する中和抗体（注3）が産生され、それによってインフルエンザの発症や重症化を防ぐことができます。しかし、ワクチン製造で使われるウイルス（ワクチン株）と実際に流行するウイルスとの間でHAの抗原性が一致しないと、ワクチンの予防効果が弱まることが知られています。そのため、頻繁に抗原変異が起こる季節性ウイルスに対しては、毎年のようにワクチン株を見直す必要があります。

ワクチンを製造するには少なくとも半年程度の期間を要するため、実際の流行が始まる半年前には適切なワクチン株を選定しておく必要があります。世界保健機関（WHO）は、世界各国のサーベイランス機関が収集した流行株の抗原性状を分析して、翌年に流行するウイルスの抗原性状を予測し、その情報に基づいて翌年の流行シーズンのためのワクチン株を選定・推奨しています。しかし、年によっては選定されたワクチン株と実際に流行したウイルスとの間でHAの抗原性が一致せず、ワクチンによる予防効果が十分に発揮されないことがあります。そのため、季節性ウイルスで起こる抗原性状の変化を、高い精度で予測する技術の開発が望まれています。

② 研究内容（具体的な手法など詳細）

本研究グループは、変異をもつインフルエンザウイルスを人工的に作出することができる「リバースジェネティクス法」を世界に先駆けて開発しています。この手法を用いて、インフルエンザウイルスのHA遺伝子にさまざまな変異（ランダム変異）を導入し、多様な抗原性状を持つウイルス株の集団（ウイルスライブラリー）を人工的に作出しました。

本研究では、将来流行する季節性ウイルスの抗原性状を予測するため、2009年に世界的な流行を引き起こしたウイルス（A/H1N1pdm）をもとに作られたウイルスライブラリーからさまざまな抗原変異株を分離し、その遺伝子性状および抗原性状について流行株と比較しました（図3）。まず、A/H1N1pdmの感染者あるいは感染動物から採取した血清とウイルスライブラリーを混合した後、培養細胞に接種し培養しました。その後、抗体による中和を回避することで増えてきた変異株を回収しました。回収された変異株の遺伝子性状を解析したところ、HAの抗原決定領域（注4）に複数の変異が生じていることがわかりました。また、変異株は流行株に対する血清との反応性が低いことが赤血球凝集抑制（HI）試験（注5）によって確認されました。このHI試験で得られたデータを抗原地図法（注6）で解析し、抗原変異のパターンを分析することによって、今後A/H1N1pdmで起こる抗原変異を予測しました。

本研究で同定された変異を持つウイルス（16-1/4変異株）が今後自然界で流行するのかどうかを検証するために、2009年にヒトから分離されたA/H1N1pdmの流行株（CA04株）に対する抗体を持つフェレットを準備し、そのフェレットにCA04株あるいは16-1/4変異株を感染させました。その結果、CA04株を感染させたフェレットからはウイルスは全く検出されませんでした。それに対して、16-1/4変異株を感染させたフェレットからは大量

のウイルスが検出されました（図4）。これは、このような変異を持つ A/H1N1pdm ウイルスが今後自然界で流行する可能性があることを示しています。

さらに、本研究グループは、香港型 A/H3N2 ウイルスのライブラリーから単離された抗原変異株の分析によって、実際のインフルエンザ流行シーズンに起きた抗原変異を事前に予測することに成功しました。

③ 社会的意義・今後の予定など

本研究で開発した予測技術によって、将来流行するウイルスの抗原性状と一致するワクチン株を先回りして準備することが可能になります。すなわち、実際の流行株とワクチン株との抗原性が一致しないリスクが低減され、より有効なワクチンの製造が可能になります。本研究で得られた成果は、季節性インフルエンザの流行拡大阻止や発症・重症化予防に貢献すると期待されます。

今後は、さらに精度の高い予測技術の開発を進めるとともに、B 型インフルエンザウイルスで起こる抗原変異を予測する技術も開発する予定です。

5. 発表雑誌：

雑誌名 Nature Microbiology 5 月 23 日オンライン版

論文タイトル：Selection of antigenically advanced variants of seasonal influenza viruses

著者：河岡義裕*

DOI 番号：10.1038/nmicrobiol.2016.58.

6. 注意事項：

日本時間 5 月 24 日（火）午前 0 時（米国東部時間：23 日（月）午前 11 時）以前の公表は禁じられています。

7. 問い合わせ先：

＜研究に関するお問い合わせ＞

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 教授

Tel：03-5449-5310（海外出張中のため、なるべくメールでお問い合わせください。）

E-mail：kawaoka@ims.u-tokyo.ac.jp

＜報道に関するお問い合わせ＞

東京大学医科学研究所 総務チーム

Tel：03-5449-5601

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）

経営企画部 企画・広報グループ

Tel：03-6870-2245

国立研究開発法人科学技術振興機構（JST） 広報課

Tel：03-5214-8404

<AMED の事業に関するお問い合わせ>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

戦略推進部 医薬品研究課

革新的先端研究開発支援事業 (インキュベートタイプ) 担当

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

Tel : 03-6870-2219 Fax : 03-6870-2244

E-mail : iyaku-leap@amed.go.jp

<JST の事業に関するお問い合わせ>

国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 戦略研究推進部

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's 五番町

Tel : 03-6380-9130 Fax : 03-3222-2066

E-mail : suishinf@jst.go.jp

8. 用語解説 :

(注 1) 季節性インフルエンザウイルス

2009 年に出現したブタ由来ウイルス (A/H1N1pdm) の大流行に伴い、それまで流行していたソ連型ウイルス (A/H1N1) が消滅した。2016 年 4 月現在、A/H1N1pdm、香港型 A/H3N2、B 型の 3 種類が季節性ウイルスとして流行している。

(注 2) リバースジェネティクス法

8 つのインフルエンザウイルス遺伝子を発現するプラスミドと 4 つのインフルエンザウイルスタンパク質を発現するプラスミドを細胞に導入することで、感染性を持つウイルスを産生させる方法。プラスミドには自由に変異を導入することが可能であるため、人工的に変異を導入したウイルスを作出することができる。

(注 3) 中和抗体

ウイルスの細胞への感染を阻止できる抗体。

(注 4) 抗原決定領域

抗体は抗原のある特定部位を認識して結合するが、その部位のことを抗原決定領域と呼ぶ。インフルエンザのヘマグルチニン (HA) 分子には、中和抗体が結合する主要な抗原決定領域が存在する。流行株の HA タンパク質の抗原決定領域に変異が起きると、その流行株に対する中和抗体は結合できなくなることがある。

(注 5) 赤血球凝集抑制 (HI) 試験

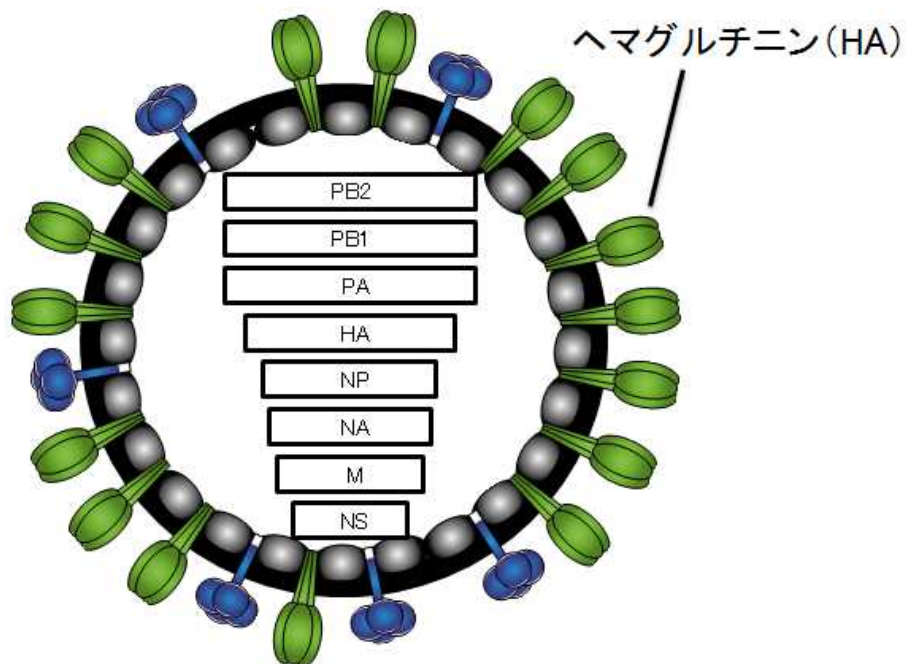
ウイルスは肉眼では確認することができないが、赤血球同士がウイルスを介して結合すると肉眼でも確認できるほどの大きな凝集塊を形成する。これを赤血球凝集反応という。赤血球とウイルスが結合する前に、ウイルスに対する特異的な抗体を加えると、抗体はウイルスの赤血球への結合を阻害するので、凝集塊は形成されない。これを赤血球凝集抑制 (HI) 反応という。

(注 6) 抗原地図法

赤血球凝集抑制（HI）によって解析されたウイルス株間の抗原性の違いを二次元の地図上に示す方法。これにより、抗原変異のパターンを明らかにすることができる。

9. 添付資料：

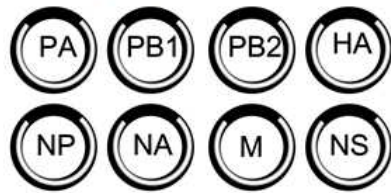
図1 インフルエンザウイルスの模式図



インフルエンザウイルスは8本の遺伝子を持ち、ウイルスの主要抗原であるヘマグルチニン(HA)に覆われている

図2 リバースジェネティクス法

インフルエンザウイルス遺伝子を
を発現するプラスミド



インフルエンザウイルスタンパク質
を発現するプラスミド



8本のウイルス遺伝子を発現するプラスミドと4本のウイルスタンパク質を発現するプラスミドを細胞に導入すると感染性を有するウイルスを産生させることができる。プラスミドは簡単に変異を導入することが可能なため、自由に人工的に変異を持つウイルスを作出することが可能である。

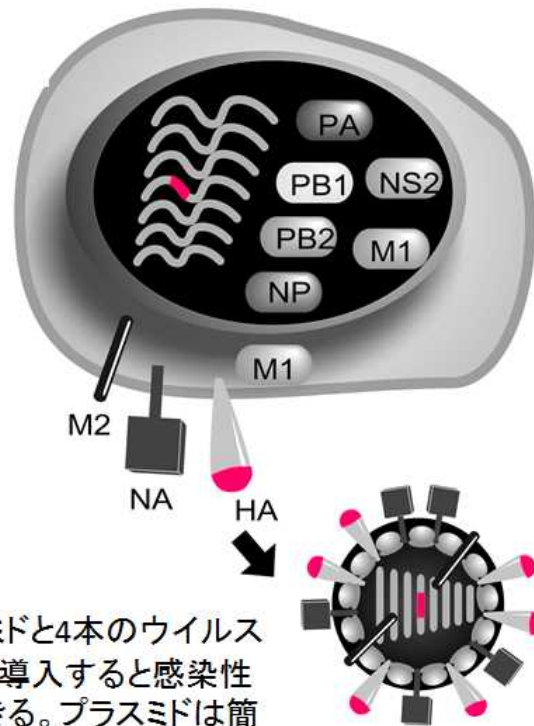
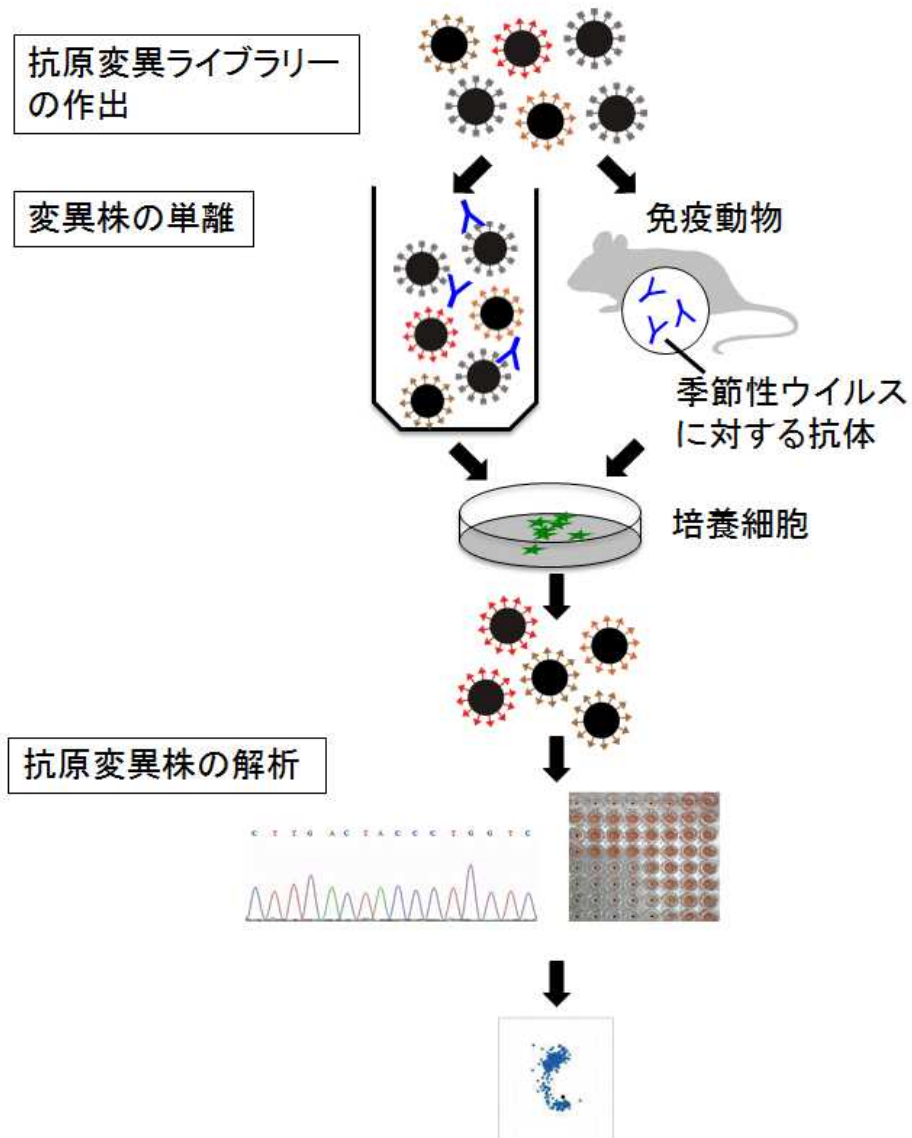
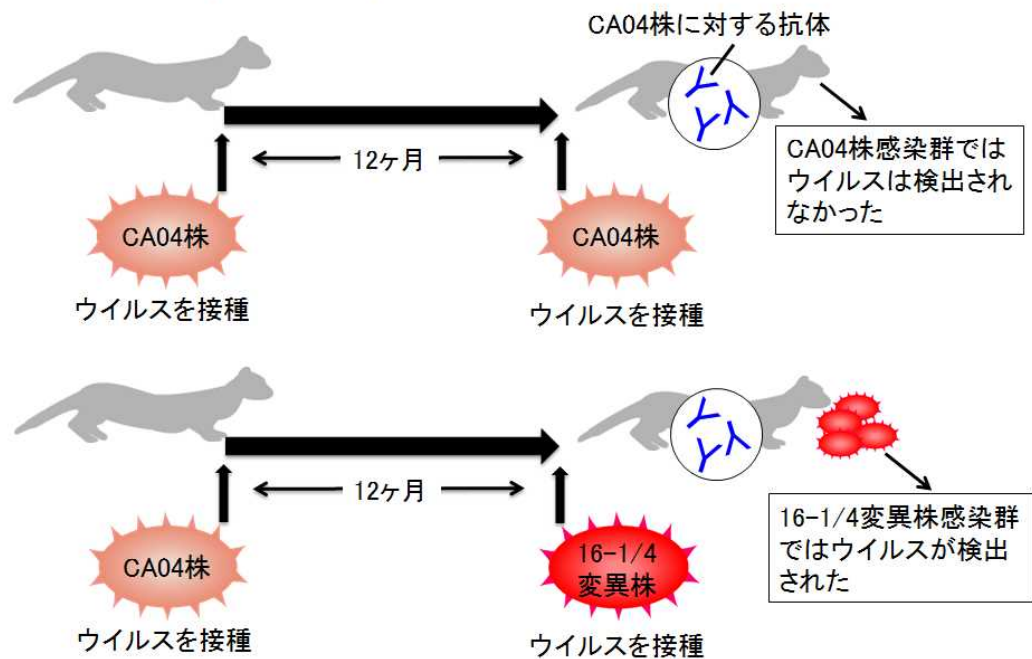


図3 多様な抗原性を持つウイルスライブラリーからの抗原変異株の単離



季節性インフルエンザウイルスの感染者あるいは感染動物から採取した血清とウイルスライブラリーを混合した後、培養細胞に接種して、増えてきた変異株を回収した。また、ウイルスを免疫したマウスにウイルスライブラリーを感染させて、増えてきた変異株を回収した。回収された変異株の抗原性状は、赤血球凝集抑制試験と抗原地図法で分析された。発表論文のFigure 1より改変して掲示。

図4 自然界での抗原変異株の流行の検証



流行株のCA04株をフェレットに感染させた。12ヶ月後、フェレットがCA04株に対する抗体を保有しているのを確認した後、CA04株あるいは16-1/4変異株を再び感染させた。CA04株感染群からはウイルスは全く検出されなかったが、16-1/4変異株感染群からは大量のウイルスが検出された。