

和性、あるいは機能的な多量体構造の安定性等に影響しうることを比較的短期間に明らかにした。解析結果は本体研究の実験結果をよく説明すること、さらには任意の HA あるいは NA 変異蛋白質について構造情報を取得できることから、本手法は、今後も本体研究で見出された変異のリスク評価の推進に有用と考えられる。

(3) 課題：一方で、本研究により、研究代表者が求める“機能的構造変化”の解明にはホモロジーモデリング法のみでは不十分であることもわかった。今回、同手法で得られた変異株のモデル構造を野生株のものと比較したところ、ペプチド主鎖に顕著な変化は検出されなかった。この結果は、これらの変異は蛋白質の折り畳みそのものにはあまり影響しないことを示唆する。その一方で、それではこれらの変異がどのようにしてウイルス蛋白質の性質を変えたのか、という点については未解決課題として残された。

これらの点については、以下の可能性が考えられた。まず、主鎖構造そのものが変化しなくても、変異によりアミノ酸側鎖のサイズや化学的性質が変化すれば、蛋白質の相互作用表面の物理化学的性質が変化し、結合親和性が変わる可能性がある。さらに、変異により、ホモロジーモデリング法では検出し得ない構造特性が変化している可能性もある。いずれの場合も、抗原性、抗体感受性、薬剤感受性等の変化に結びつく。

(4) 課題の克服にむけて-分子動力学法：ホモロジーモデリング法では検出し得ない構造変化を明らかにする手法として我々が最も注目している技術は、分子動力学法である。蛋白質は、水溶液中では溶質との衝突や自身の熱運動で常に揺らいでいることが知られている。特に、分子表面のループ領域の揺らぎは大きく、このため X 線結晶構造解析ではしばしば表面のループ構造が欠落する。蛋白質表面の揺らぎは、他分子との特異的な結合と解離を通じて多彩な生理機能を発現するために非常に重要な性質とされる。近年の酵素等の研究から、特にループ領域の揺らぎが蛋白質の特異的相互作用能の維持、ひいては機能の発現に必須であることがわかってきている。もし変異によ

りループ領域の揺らぎが変化すれば、相互作用表面のエントロピー変化を通じて基質や抗ウイルス因子（抗体や薬剤）の親和性の変化に結びつく。したがって、変異分子の機能的構造変化を理解するためには、蛋白質表面の動的構造の情報を得ることが必須と考えている。

水溶液中での蛋白質構造は極めて短時間 (f 秒) で揺らいでいると推定されており、その詳細を実験的に解析することは非常に難しい。また、静止状態での折り畳みと安定構造を探索するホモロジーモデリング法では解析できない。別種の解析法を必要とする。そこで我々が着目し、応用研究を重ねているのが分子動力学法 (Molecular Dynamics: MD) である。この技術は、近年、蛋白質科学・計算科学の境界分野で急速に進展している。これを用いると、水溶液中の生体高分子の構造動態を近似できる。MD 法はすでに HIV の薬剤・抗体耐性機構の解明に実績がある [1]。また、ウイルス酵素の構造機能研究、ウイルス粒子構造の研究、薬剤開発などへの応用が進んでいる [1]。我々も、これまでに、MD 法を用いて HIV の蛋白質の機能発現や薬剤・抗体逃避を可能とする構造特性を明らかにした [1]。

そこで今後は、ホモロジーモデリング法による分子モデリング技術（静止構造の取得）に加えて、MD 法の技術（動的構造の解明）を取り入れた解析系を構築していきたい。まず本研究で見出された薬剤耐性 NA 蛋白質をモデル分子として、薬剤耐性発現機構を解明するための技術基盤を作りたい。本研究により、B 型 IFV の NA 蛋白質では、薬剤結合部位から遠く離れた箇所が生じる未報告のアミノ酸置換により多剤耐性が発現することが判明した。しかし耐性発現の分子機序はまだ完全にはわかっていない。そこで今後は、分子動力学法を取り入れて溶液中での対象蛋白質の構造動態を解析し、変異による薬剤結合部位の動的構造の変化を明らかにすることで、薬剤耐性発現機構を解明していきたい。

References

- [1] Ode H, Nakashima M, Kitamura S, Sugiura W, Sato H. Molecular dynamics simulation in virus research. *Frontiers in Microbiology*. 3:258, 2012.

E. 結論

研究代表者らと共同で、IFV サーベイランスに蛋白質立体構造情報を活用する解析プラットフォームの構築を進めた。ホモロジーモデリング法により任意の変異型 IFV について比較的短期間でエンベロープ蛋白質多量体の立体構造情報を予測する環境を作った。構造情報に生物学的情報を取り入れることで、変異のリスクを構造レベルで考察することが可能となった。一方、本研究で構築した構造解析環境にはまだ不十分な点もあることも判明した。そこで分子動力学法を取り入れた新たな解析手法の研究を進めて解析系の向上を計る。これにより、より高品質の立体構造情報を提供する解析プラットフォームをつくり、ウイルスのリスク評価やインフルエンザ対策研究に役立てていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Obuchi M, Yokoyama M, Horimoto E, Obara M, Iwai M, Sato H, Sata T, Takizawa T. Low hemagglutinin-titer strains of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus circulated in Toyama Prefecture, Japan, during the 2009-2011 influenza seasons. *Jpn J Infect Dis.* 64(5):448-50, 2011.
- 2) Kishida N, Fujisaki S, Yokoyama M, Sato H, Saito R, Ikematsu H, Xu H, Takashita E, Tashiro M, Takao S, Yano T, Suga T, Kawakami C, Yamamoto M, Kajiyama K, Saito H, Shimada S, Watanabe S, Aoki S, Taira K, Kon M, Lin JH, Odagiri T. Evaluation of influenza A/H3N2 and B vaccines on the basis of cross-reactivity of post-vaccination human serum antibodies against influenza A/H3N2 and B viruses isolated in MDCK cells and embryonated hen eggs. *Clinical and Vaccine Immunology* 19:897-908, 2012.
- 3) Fujisaki S, Takashita E, Yokoyama M, Taniwaki T, Xu H, Kishida N, Sato H, Tashiro M, Imai M, Odagiri T. A single E105K mutation far from the active site of influenza B virus neuraminidase contributes to the reduced susceptibility to multiple neuraminidase inhibitor drugs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, in press.

2. 学会発表

- 1) 高下 恵美、江島 美穂、藤崎 誠一郎、金 南希、岸田 典子、徐 紅、菅原 裕美、伊東 玲子、土井 輝子、本村 和嗣、佐藤 彩、佐藤 裕徳、氏家 誠、小淵 正次、田代 真人、小田切 孝人、全国 地方衛生研究所：2009/10 シーズンにおける抗インフルエンザ薬剤耐性 pandemic A/H1N1 株の検出と新規薬剤ペラミビルに対する交叉耐性. 第58回日本ウイルス学会学術集会. 2010年11月7-9日(日-火)、東京.
- 2) 岸田 典子、徐 紅、高下 恵美、藤崎 誠一郎、菅原 裕美、伊東 玲子、土井 輝子、江島 美穂、金 南希、本村 和嗣、佐藤 彩、佐藤 裕徳、網 康至、須崎 百合子、小口 晃央、山崎 秀司、藤田 信之、小淵 正次、氏家 誠、田代 真人、小田切 孝人、全国地方衛生研究所：2009/10 シーズンのインフルエンザ流行株と平成 22 年度のワクチン株. 第58回日本ウイルス学会学術集会. 2010年11月7-9日(日-火)、東京.
- 3) 小淵正次、堀元栄詞、小原真弓、岩井雅恵、滝澤剛則、横山勝、佐藤裕徳、佐多徹太郎. 2010/11 シーズンに急増した低HA価のA(H1N1)2009ウイルス分離株について. 第25回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、2011年6月2日(木) - 4日(土)、2011年、富山
- 4) 岸田典子、藤崎誠一郎、横山勝、佐藤裕徳、齋藤玲子、池松秀之、徐紅、高下恵美、菅原裕美、伊東玲子、土井輝子、江島美穂、金南希、佐藤彩、田代真人、小田切孝人：インフルエンザワクチン接種後のヒト血清抗体の交叉反応性をもとに評価した2010/11シーズン A/H3 および B 型ワクチンの効果. 第15回日本ワクチン学会学術集会. 12月10-11、2011年、東京.
- 5) 藤崎誠一郎、今井正樹、高下恵美、谷脇妙、徐紅、岸田典子、横山勝、佐藤裕徳、江島美穂、金南希、佐藤彩、土井輝子、伊東玲子、菅原裕美、田代真人、小田切孝人：新しい薬剤耐性変異を持つB型インフルエンザウイルスの性状. 第60回日本ウイルス学会学術集会. 2012年11月13-15日(火-木)、大阪.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

(参考図)

図1. 赤血球凝集活性低下が示唆された A (H1N1) 2009 株 (A/Toyama/26/2011) の HA1 蛋白質三量体モデル
感染受容体結合部位近傍にアミノ酸置換 (A197T) が生じていた
(*Jpn J Infect Dis.* 64:448-50, 2011)

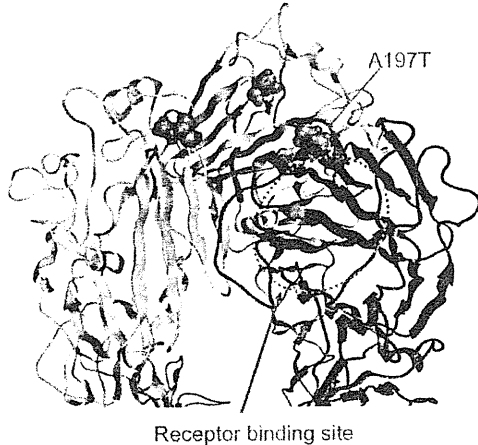
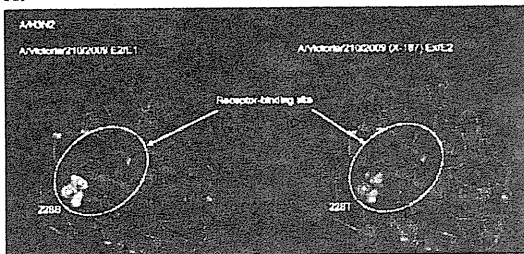


図2. 鶏卵馴化による抗原性の変化が示唆された A 型、B 型ワクチン株の HA 蛋白質構造モデル A. A/Victoria/210/2009 株 HA (右: 鶏卵培養株=感染受容体結合部位近傍にアミノ酸置換 (S228T) が生じている、左: ワクチン原株) B. Brisbane/60 E4/E4 株 HA (右: ワクチン原株、左: 鶏卵培養株=糖鎖付加部位が消失)

(*Clinical and Vaccine Immunology* 19:897-908, 2012)

A.



B.

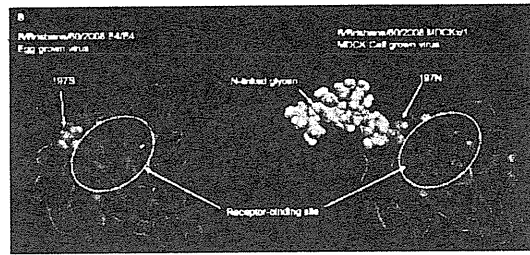
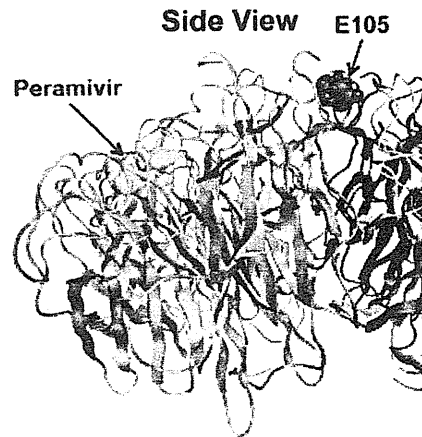


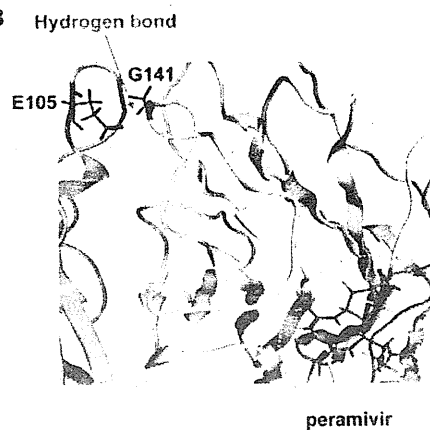
図3. Peramivir が結合した 2011 年 B 型 ヴィクトリア系統株の NA 蛋白質四量体モデル

A. 薬剤感受性株モデル. 薬剤耐性株では、NA 単量体が会合する境界面に位置するアミノ酸 (E105) にアミノ酸置換 (E105K) が生じていた。 B. E105 は隣接する NA 分子の G141 と水素結合を形成していた。薬剤耐性株では、この結合が消失していた。

A



B



遺伝子解析による変異検出と進化系統樹解析

研究分担者 藤田信之 製品評価技術基盤機構・バイオテクノロジーセンター

研究協力者 小口晃央、花巻朝子、山崎秀司（同上）

研究要旨

2009/2010 シーズンから 2012/2013 シーズン初期の間の分離株、および一部の参照株（計 886 株）について、重要セグメントの塩基配列を決定し、分子系統解析を行った。NA セグメントの解析からは、A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B のいずれの型においても、シーズンを追うごとに、特定のアミノ酸置換を持つグループへのシフトが見られた。いずれの型およびシーズンについても、NA セグメントの系統樹と HA セグメントの系統樹は樹形が概ね一致しており、亜型間もしくはクレード間の顕著な再集合は起こっていないと判断された。M セグメントはいずれの型においても特定の変異の増加傾向は認められなかった。薬剤耐性変異については、既知の NA 阻害剤耐性変異が散発的に検出されたものの、動向に大きな変化はなかった。それ以外にも、高リスクを疑わせる変異は検出されなかった。全 8 セグメント解析のためのプロトコルの整備を順次進めるとともに、次世代型シーケンサーを用いたプロトコルについても検討を行った。

A. 研究目的

シーズンを通してインフルエンザウイルスの重要セグメントの塩基配列を決定し、分子系統解析を行うことにより、薬剤耐性株、高リスク変異株等の早期発見に結びつける。全 8 セグメントを解析するためのプロトコルの整備を進めるとともに、重要な変異株が認められた場合には、8 セグメントの全ゲノム解析を実施し、病原性等に関係する遺伝学的因子やその由来等の解析を行う。

B. 研究方法

地研等を通して国立感染症研究所に集積されたインフルエンザウイルスの 5-10%を目処に、重要な遺伝子セグメントの塩基配列を決定する。初年度は NA セグメント（A 型および B 型）と M セグメント（A 型のみ）の全塩基配列を決定したのに加え、2 年目からはさらに HA2 領域（A 型および B 型）の配列決定を追加した。別途感染研インフルエンザセンターにおいて配列決定を行っている HA1 領域と合わせて、HA セグメントについても全長解析を行う体制を整えた。

塩基配列の決定は、(1) 全セグメント共通のユニバーサル・プライマーによる逆転写、(2) セグメントごとのプライマーによるPCR増幅、(3) 各セグメントにつき10-16個のプライマーによるサンガー法シーケンス、(4) Phred/Phrapによるアセンブル、の順序で行った。得られた塩基配列もしくはアミノ酸配列をもとに、近隣結合法および最尤法で分子系統解析を行い、薬剤耐性変異等の出現や変遷について分析を行った。

22年度はA(H3N2)型を対象に、23年度はB型を対象に、全8セグメントを解析するためのプロトコルの整備を行った。またA(H1N1)pdm09型については、パンデミック発生時に作成したプロトコルが、2010年以降の分離株にも適用可能であることを確認した。24年度は、新型のウイルスの出現も視野に、次世代型シーケンサーを用いたウイルス型に依存しない全8セグメント解析の手法について検討を行った。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報等、倫理面での配慮が必要な情報は提供を受けていない。また、データの公表(データベースへの登録)はすべて感染研インフルエンザセンターを通して行った。

C. 研究結果

1. 概要

22年度は8回、23年度は8回、24年度は7回(報告書作成時点)に分けて、計886件のRNAサンプルを受領し、A型についてはNA、M、HA2の各セグメント、B型についてはNA、HA2の各セグメントの中から必要なセグメントの塩基配列を決定し、概ね3-6日以内に結果を感染研に報告した。報告書作成時点までの解析実績を表1に示す(重複分を除く)。

表1 本事業での遺伝子解析の実績

| シーズン | 型・亜型 | 受入数 | 成功数 |
|-----------|------------|-----|-----|
| 2009/2010 | A(H1N1)pdm | 73 | 71 |
| | A(H3N2) | 38 | 37 |
| | B | 105 | 101 |
| 2010/2011 | A(H1N1)pdm | 75 | 73 |
| | A(H3N2) | 99 | 99 |
| | B | 130 | 126 |
| 2011/2012 | A(H1N1)pdm | 9 | 9 |
| | A(H3N2) | 186 | 183 |
| | B | 111 | 110 |
| 2012/2013 | A(H1N1)pdm | 6 | 6 |
| | A(H3N2) | 38 | 38 |
| | B | 16 | 16 |
| 合計 | | 886 | 869 |

参照株として前シーズン以前の株を一部含む

2. A(H1N1)pdm09の変異解析

NAセグメント

NAセグメント(ノイラミニダーゼ)のアミノ酸配列をもとに作成した最尤系統樹を図1に示す。比較のため、2009年度に感染研インフルエンザセンターとの共同事業で解析した流行初期の株を含めた。2009年秋の本格流行期以降に分離された株は1例(A/Taiwan/23/1010)を除いてすべてV106IおよびN248Dの変異を持つものであった。2011年の4月以降に限定すると、分離された19株はすべて、上記の2箇所の変異に加えてV241IとN369Kの変異をもっており、NAセグメントにおいて変異の蓄積が進んでいることが示唆された。これら4箇所の変異を持つグループは、HA1の最新の系統ではサブクレード6および7(論文6)に一致した。

2010/2011シーズン以前の分離株の中にはH275Yのオセルタミビル耐性変異を持つものが一部含まれていたが、2011/2012シーズン以降は、分離数が少ないこともあり、解析した株の中にH275Y変異を持つものは

なかった。

Mセグメント

M1 および M2 のアミノ酸配列は比較的均質であり、初期分離株からの際だった変異の蓄積は認められなかった。なお、事業期間中に解析した株のすべてが M2 に S31N のアマンタジン耐性変異を持っており、A/(H1N1)pdm09 は発生以来一貫してアマンタジン耐性を保持しているものと思われる。2010/2011 シーズン株の解析では M2 タンパク質のイオンチャンネル付近の 27 位に従来は見られなかった V27F のアミノ酸置換を持つ株が 3 株 (A/Osaka/60/2010 等) 認められ (図 2)、アマンタジンに対する感受性が変化している可能性が示唆されたが、それ以降はこの変異を持つものは見つかっていない。

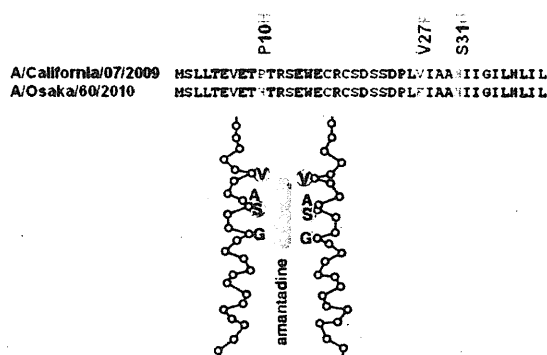


図 2 A(H1N1)pdm の M2 タンパク質の変異

3. A(H3N2)の変異解析

NAセグメント

NAセグメント (ノイラミニダーゼ) のアミノ酸配列をもとに作成した最尤系統樹を図 3 に示す。2010/2011 シーズン以降に分離された株は、2011/2012 シーズンまでのワクチン株であった A/Victoria/210/2009 を基準として、D127N、I307M、L338F、N342D のアミノ酸置換を持つグループと、S367N、K369T、I464L のアミノ酸置換を持つグループに大別された。2011/2012 シーズン以降は後者のグループにさらに L81P と N402D の変異が加わった株が大勢を占めた。特に

2012 年の 7 月以降に分離された 32 株はすべてこのグループに属し、1 株を除いてさらに D93G の変異を持っていた。ワクチン株からのシフトが次第に進んでいるものと思われる。このグループは HA1 の最新の系統樹ではサブクレード 3C に一致した。なお、2012/2013 シーズンは HA1 のサブクレード 3C に属する A/Victoria/361/2011 が新たなワクチン株に採用されている。

これまでに解析した 2009/2010 シーズン以降の株には、E119V、R292K の薬剤耐性変異を持つものは見つかっていない。

Mセグメント

全期間を通して、M1 には変異の蓄積はほとんど見られなかった。一方 M2 については、2009/2010 シーズンは V51A と N82S のアミノ酸置換のいずれかまたは両方を持つ株が全体の 30%を占めたが、2010/2011 シーズンは 15%、2011/2012 シーズンは 0.5%、2012/2013 シーズンは 0%と減少した。散発的な変異を除けば、HAセグメントおよび NAセグメントの場合と同様、2011/2012 シーズンの流行によってむしろ均質化が進んだと考えられる。

昨年度までに解析したすべての株が M2 に S31N のアマンタジン耐性変異を持っていたが、2012 年夏期の分離株のうち 1 株 (A/Taiwan/1057/2012) がこの変異を持っておらず、アマンタジンに対する感受性が変化していることが示唆された。

4. B型の変異解析

B型ではここ数年、Victoria 系統と Yamagata 系統の株が混ざって分離される状況が続いている。それぞれの系統について、NAセグメント (ノイラミニダーゼ) のアミノ酸配列をもとに作成した最尤系統樹を図 4 および図 5 に示す。Victoria 系統は 2010/2011 シーズンから 2011/2012 シーズンにかけて、流行株の顕著なシフトが観察

された。2011/2012 シーズンの後半以降の国内分離株は Brisbane/60/2008 に類似の株 (HA1 の最新の系統樹ではサブクレード 1a に相当) が大半を占めたが、その中でも N340D のアミノ酸変異を持つものが顕著に増加した。一方、Yamagata 系統は、HA1 の系統樹でクレード 2 とクレード 3 に相当するものに分かれたが、その中ではクレード 2 に属するものが 2011/2012 シーズンから 2012/2013 シーズンにかけて国内でも増加する傾向がみられた。I221T の薬剤耐性変異を持つものは、2011 年 7 月以降の分離株の中には見つかっていない。

5. 全ゲノム解析プロトコルの整備

高リスクが疑われる株が出現した際に迅速に全セグメントの塩基配列解析を行えるように、順次解析プロトコルを整備した。A(H1N1)pdm09 については、2009 年のパンデミック発生時にプロトコルを作成しているが、それ以降の流行株にも適用可能であるかを確認した (表 2)。各セグメントとも、初期流行株に比べて変異が蓄積しているものの、プロトコルは変更なく適用可能であった。22 年度は A(H3N2) 型を対象に、23 年度は B 型を対象に、全 8 セグメントを解析するためのプロトコルを作成し、それぞれ数株について全セグメント解析が可能であることを確認した。

表 2 A(H1N1)pdm09 の全セグメント解析

| | アミノ酸置換数* | | | | | | | | |
|----------------------|----------|-----|----|----|----|----|---|----|----|
| | PB2 | PB1 | PA | HA | NP | NA | M | NS | 計 |
| A/California/07/2009 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| A/Narita/1/2009 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| A/Hyogo/1/2009 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 9 |
| A/NewYork/13/2009 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 3 | 0 | 1 | 9 |
| A/Chiba/17/2010 | 2 | 4 | 2 | 6 | 5 | 7 | 0 | 2 | 28 |
| A/Shiga/28/2011 | 3 | 3 | 6 | 10 | 1 | 8 | 1 | 2 | 34 |

* A/California/07/2009からの置換数

23 年度は、ベンチトップ型の次世代型シーケンサーであるイルミナ社の MiSeq を用

いて、全セグメント解析を行うためのプロトコルの検討を行った。その結果、①SMART PCR による完全長二本鎖 cDNA の合成、②トランスポゾンのランダム挿入によるシーケンスライブラリーの作成、③MiSeq によるペアエンド・シーケンス、④レファレンス配列へのマッピングの手順で、4 日間で 20 株程度について、全セグメントの全長解析が可能な暫定プロトコルを作成した (図 6)。

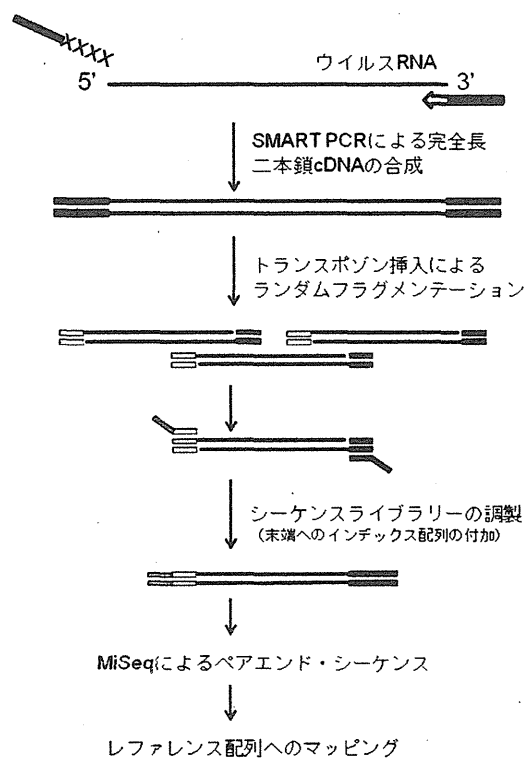


図 6 MiSeq による全セグメント解析の概要

D. 考察

A(H1N1)pdm09 亜型、A(H3N2) 亜型、B/Victoria 系統、B/Yamagata 系統のいずれにおいても、NA セグメントの配列シフトが進行していることが示された。引き続き流行株の遷移を注視する必要があると思われる。ただし、いずれの亜型、系統においても、NA セグメントの系統樹と HA セグメントの系統樹は樹形が概ね一致しており、亜型間もしくはクレード間の顕著な再集合は起こっていないと判断された。

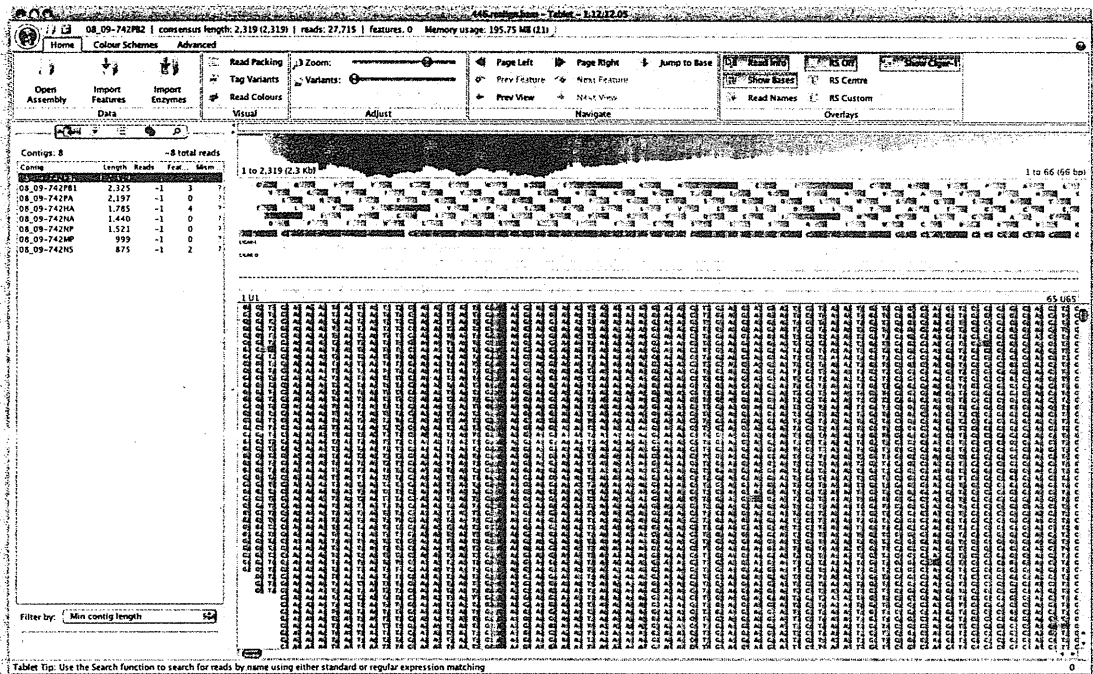


図7 MiSeq 配列のマッピング例

次世代型シーケンサーを用いた全セグメント解析は、各セグメントの末端に存在する共通配列のみに依存し、セグメント内部の塩基配列に依存しないため、新型のウイルスが出現した際にも即座に適用できる可能性が高い。また、得られる配列冗長度は、セグメント末端で数十、中心部で1,000以上と、従来法に比べて格段に高いため（図7）、同一株内での配列多型（薬剤耐性変異等）の定量的な解析にも使用できるメリットがある。データ処理の迅速化や解析費用の圧縮に向けた検討を行い、早期にプロトコルを完成させることが必要である

E. 結論

NA セグメントの解析からは、A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、Bのいずれの型においても、シーズンを追うごとに、特定のアミノ酸置換を持つグループへのシフトが見られた。ただし、いずれの型およびシーズンについても、NAセグメントの系統樹とHAセグメントの系統樹は樹形が概ね一致しており、亜型間もしくはクレード間の顕著な再集合は起こっていないと判断された。M

セグメントはいずれの型においても特定の変異の蓄積は認められなかった。薬剤耐性変異については、既知のNA阻害剤耐性変異が散発的に検出されたものの、動向に大きな変化はなかった。全8セグメント解析のためのプロトコルの整備を順次進めるとともに、次世代型シーケンサーを用いたプロトコルについても検討を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

〔研究課題に関連するもの〕

1. Ujike, M., Shimabukuro, K., Mochizuki, K., Obuchi, M., Kageyama, T., Shirakura, M., Kishida, N., Yamashita, K., Horikawa, H., Kato, Y., Fujita, N., Tashiro, M., Odagiri, T. and the Working Group for Influenza Virus Surveillance in Japan: Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1) during 2007-2009 influenza seasons, Japan. *Emerg. Infect. Dis.*, 16, 926-935, 2010.
2. Shiino, T., Okabe, N., Yasui, Y., Sunagawa, T., Ujike, M., Obuchi, M., Kishida, N., Xu, H., Takashita, E., Anraku, A., Ito, R., Doi, T., Ejima, M., Sugawara, H., Horikawa, H., Yamazaki, S., Kato, Y., Oguchi, A., Fujita, N., Odagiri, T., Tashiro, M. and Watanabe,

- H.: Molecular evolutionary analysis of the influenza A(H1N1)pdm, May-September, 2009: temporal and spatial spreading profile of the viruses in Japan. *PLoS One*, 5, e11057, 2010.
3. 岸田典子, 高下恵美, 藤崎誠一郎, 徐 紅, 伊東玲子, 土井輝子, 江島美穂, 金南希, 菅原裕美, 氏家 誠, 小淵正次, 小田切孝人, 田代真人, 本村和嗣, 佐藤 彩, 横山勝, 終元 巖, 佐藤裕徳, 小口晃央, 山崎秀司, 藤田信之, 地方衛生研究所インフルエンザ株サーベイランスグループ. 2009/2010 シーズンの季節性および新型インフルエンザ分離株の解析. 病原微生物検出情報月報, 31, 253-260, 2010.
 4. Ujike, M., Ejima, M., Anraku, A., Shimabukuro, K., Obuchi, M., Kishida, N., Hong, X., Takashita, E., Fujisaki, S., Yamashita, K., Horikawa, H., Kato, Y., Oguchi, A., Fujita, N., Tashiro, M., Odagiri, T. and the Influenza Virus Surveillance Group in Japan: Monitoring and characterization of Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus, Japan, 2009-1010. *Emerg. Infect. Dis.*, 17, 470-479, 2011.
 5. 岸田典子, 高下恵美, 藤崎誠一郎, 徐 紅, 伊東玲子, 土井輝子, 江島美穂, 金南希, 菅原裕美, 佐藤 彩, 今井正樹, 小田切孝人, 田代真人, 本村和嗣, 横山勝, 終元 巖, 佐藤裕徳, 小口晃央, 山崎秀司, 藤田信之, 地方衛生研究所インフルエンザ株サーベイランスグループ. 2010/11 シーズンのインフルエンザ分離株の解析. 病原微生物検出情報月報, 32, 317-323, 2011.
 6. 岸田典子, 高下恵美, 藤崎誠一郎, 徐 紅, 伊東玲子, 土井輝子, 江島美穂, 金南希, 菅原裕美, 佐藤 彩, 今井正樹, 小田切孝人, 田代真人, 小口晃央, 山崎秀司, 藤田信之, 地方衛生研究所インフルエンザ株サーベイランスグループ. 2011/12 シーズンのインフルエンザ分離株の解析. 病原微生物検出情報月報, 33, 288-294, 2012.
- [その他]
1. Fujisawa, T., Narikawa, R., Okamoto, S., Ehira, S., Yoshimura, H., Suzuki, I., Masuda, T., Mochimaru, M., Takaichi, S., Awai, K., Sekine, M., Horikawa, H., Yashiro, I., Omata, S., Takarada, H., Katano, Y., Kosugi, H., Tanikawa, S., Ohmori, K., Sato, N., Ikeuchi, M., Fujita, N. and Ohmori, M.: Genomic structure of an economically important cyanobacterium, *Arthrospira (Spirulina) platensis* NIES-39. *DNA Res.*, 17, 85-103, 2010.
 2. Takaki, Y., Shimamura, S., Nakagawa, S., Fukuhara, Y., Horikawa, H., Ankai, A., Harada, T., Hosoyama, A., Oguchi, A., Fukui, S., Fujita, N., Takami, H. and Takai, K.: Bacterial lifestyle in a deep-sea hydrothermal vent chimney revealed by the genome sequence of the thermophilic bacterium *Deferribacter desulfuricans* SSM1. *DNA Res.*, 17, 123-137, 2010.
 3. Nagata, Y., Ohtsubo, Y., Endo, R., Ichikawa, N., Ankai, A., Oguchi, A., Fukui, S., Fujita, N. and Tsuda, M.: Complete genome sequence of the representative \square -hexachlorocyclohexane-degrading bacterium *Sphingobium japonicum* UT26. *J. Bacteriol.*, 192, 5852-5853, 2010.
 4. Ichikawa, N., Oguchi, A., Ikeda, H., Ishikawa, J., Kitani, S., Watanabe, Y., Nakamura, S., Katano, Y., Kishi, E., Sasagawa, M., Ankai, A., Fukui, S., Hashimoto, Y., Kamata, S., Otoguro, M., Tanikawa, S., Nihira, T., Horinouchi, S., Ohnishi, Y., Hayakawa, M., Kuzuyama, T., Arisawa, A., Nomoto, F., Miura, H., Takahashi, Y. and Fujita, N.: Genome sequence of *Kitasatospora setae* NBRC 14216^T; An evolutionary snapshot of the family *Streptomycetaceae*. *DNA Res.*, 17, 393-406, 2010.
 5. Uchida, K., Moon-Sun, J., Ohnishi, Y., Horinouchi, S., Hayakawa, M., Fujita, N. and Aizawa, S.: Characterization of spore flagella in *Actinoplanes missouriensis*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 74, 641-645, 2010.
 6. Izumiya, H., Sekizuka, T., Nakaya, H., Taguchi, M., Oguchi, A., Ichikawa, N., Nishiko, R., Yamazaki, S., Fujita, N., Watanabe, H., Ohnishi, M. and Kuroda, M.: Whole-genome analysis of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium T000240 reveals the acquisition of a genomic island involved in multidrug resistance via *IS1* derivatives on the chromosome. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 55, 623-630, 2011.
 7. Awakawa, T., Fujita, N., Hayakawa, M., Ohnishi, Y. and Horinouchi, S.: Characterization of the biosynthesis gene cluster for alkyl-*O*-dihydrogeranyl-methoxyhydroquinones in *Actinoplanes missouriensis*. *ChemBioChem*, 12, 439-448, 2011.
 8. Shimada, T., Fujita, N., Yamamoto, K. and Ishihama, A.: Novel roles of cAMP receptor protein (CRP) in regulation of

- transport and metabolism of carbon sources. *PLoS One*, **6**, e20081, 2011.
9. Sakai, S., Takaki, Y., Shimamura, S., Sekine, M., Tajima, T., Kosugi, H., Ichikawa, N., Tasumi, E., Hiraki, A.T., Shimizu, A., Kato, Y., Nishiko, R., Mori, K., Fujita, N., Imachi, H. and Takai, K.: Genome sequence of a mesophilic hydrogenotrophic methanogen *Methanocella patudicola*, the first cultivated representative of the order Methanocellales. *PLoS One*, **6**, e22898, 2011.
 10. Yamamura, H., Hanawa, K., Kusunoki, M., Nakamura, K., Nakagawa, Y., Ishida, Y., Hamada, M., Otoguro, M., Tamura, T., Fujita, N. and Hayakawa, M.: Variation and predicted structure of the flagellin gene in *Actinoplanes* species. *FEMS Microbiol. Lett.*, **324**, 21–27, 2011.
 11. Akao, T., Yashiro, I., Hosoyama, A., Kitagaki, H., Horikawa, H., Watanabe, D., Akada, R., Ando, Y., Harashima, S., Inoue, T., Inoue, Y., Kajiwara, S., Kitamoto, K., Kitamoto, N., Kobayashi, O., Kuhara, S., Masubuchi, T., Mizoguchi, H., Nakao, Y., Nakazato, A., Namise, M., Oba, T., Ogata, T., Ohta, A., Sato, M., Shibasaki, S., Takatsume, Y., Tanimoto, S., Tsuboi, H., Nishimura, A., Yoda, K., Ishikawa, T., Iwashita, K., Fujita, N. and Shimoi, H.: Whole-genome sequencing of sake yeast *Saccharomyces cerevisiae* kyokai no. 7. *DNA Res.*, **18**, 423-434, 2011.
 12. Ogino, H., Azuma, Y., Hosoyama, A., Nakazawa, H., Matsutani, M., Hasegawa, A., Otsuyama, K., Matsushita, K., Fujita, N. and Shirai, M.: Complete genome sequence of NBRC 3288, a unique cellulose-nonproducing strain of *gluconacetobacter xylinus* isolated from vinegar. *J. Bacteriol.*, **193**, 6997-6998, 2011.
 13. Nagata, Y., Natsui, S., Endo, R., Ohtsubo, Y., Ichikawa, N., Ankai, A., Oguchi, A., Fukui, S., Fujita, N. and Tsuda, M.: Genomic organization and genomic structural rearrangements of *Sphingobium japonicum* UT26, an archetypal γ -hexachlorocyclohexane-degrading bacterium. *Enzyme Microb. Technol.*, **49**, 499-508 2011.
 14. Masai, E., Kamimura, N., Kasai, D., Oguchi, A., Ankai, A., Fukui, S., Takahashi, M., Yashiro, I., Sasaki, H., Harada, T., Nakamura, S., Katano, Y., Narita-Yamada, S., Nakazawa, H., Hara, H., Katayama, Y., Fukuda, M., Yamazaki, S. and Fujita, N.: Complete genome sequence of *Sphingobium* sp. strain SYK-6, a degrader of lignin-derived biaryls and monoaryls. *J. Bacteriol.*, **194**, 534-535, 2012.
 15. Nagashima, S., Kamimura, A., Shimizu, T., Nakamura-Isaki, S., Aono, E., Sakamoto, K., Ichikawa, N., Nakazawa, H., Sekine, M., Yamazaki, S., Fujita, N., Shimada, K., Hanada, S. and Nagashima, K.V.: Complete genome sequence of phototrophic betaproteobacterium *Rubrivivax gelatinosus* IL144. *J. Bacteriol.*, **194**, 3541-3542, 2012.
 16. Tamura, T., Matsuzawa, T., Oji, S., Ichikawa, N., Hosoyama, A., Katsumata, H., Yamazoe, A., Hamada, M., Suzuki, KI., Gonoi, T. and Fujita, N.: A genome sequence-based approach to taxonomy of the genus *Nocardia*. *Antonie Van Leeuwenhoek*, **102**, 481-491, 2012.
 17. Kawakoshi, A., Nakazawa, H., Fukada, J., Sasagawa, M., Katano, Y., Nakamura, S., Hosoyama, A., Sasaki, H., Ichikawa, N., Hanada, S., Kamagata, Y., Nakamura, K., Yamazaki, S. and Fujita, N.: Deciphering the genome of polyphosphate accumulating actinobacterium *Microclunatus phosphovorius*. *DNA Res.*, **19**, 383-394, 2012.
 18. Katano, Y., Fujinami, S., Kawakoshi, A., Nakazawa, H., Oji, S., Iino, T., Oguchi, A., Ankai, A., Fukui, S., Terui, Y., Kamata, S., Harada, T., Tanikawa, S., Suzuki, K. and Fujita, N.: Complete genome sequence of *Oscillibacter valericigenes* Sjm18-20^T (=NBRC 101213^T). *Stand. Genomic Sci.*, **6**, 406-414, 2012.
 19. Aroonsri, A., Kitani, S., Fujita, N., Takahashi, Y., Shin-ya, K., Komatsu, M., Ikeda, H. and Nihira, T.: Pleiotropic control of secondary metabolism and morphological development by KsbC, a butyrolactone-autoregulator receptor homologue in *Kitasatospora setae*. *Appl. Environ. Microbiol.*, **78**, 8015-8024, 2012.
 20. Komaki, H., Ichikawa, N., Oguchi, A., Hanamaki, T. and Fujita, N.: Genome-wide survey of polyketide synthase and nonribosomal peptide synthetase gene clusters in *Streptomyces turgidiscabies* NBRC 16081. *J. Gen. Appl. Microbiol.*, **58**,

- 363-372, 2012.
21. Yamamura, H., Ohnishi, Y., Ishikawa, J., Ichikawa, N., Ikeda, H., Sekine, M., Harada, T., Horinouchi, S., Otaguro, M., Tamura, T., Suzuki, K., Hoshino, Y., Arisawa, A., Nakagawa, Y., Fujita, N. and Hayakawa, M.: Complete genome sequence of the motile actinomycete *Actinoplanes missouriensis* 431^T (= NBRC 102363^T). *Stand. Genomic Sci.*, **7**, 294-303, 2012.
 22. Fukuhara, Y., Kamimura, N., Nakajima, M., Hishiyama, S., Hara, H., Kasai, D., Tsuji, Y., Narita-Yamada, S., Nakamura, S., Katano, Y., Fujita, N., Katayama, Y., Fukuda, M., Kajita, S. and Masai, E.: Discovery of pinoresinol reductase genes in sphingomonads. *Enz. Microbial Tech.*, **52**, 38-43, 2013.
 23. Ichikawa, N., Sasagawa, M., Yamamoto, M., Komaki, H., Yoshida, Y., Yamazaki, S. and Fujita, N.: DoBISCUIT: a database of secondary metabolite biosynthetic gene clusters. *Nucleic Acids Res.*, **41**, 408-414, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

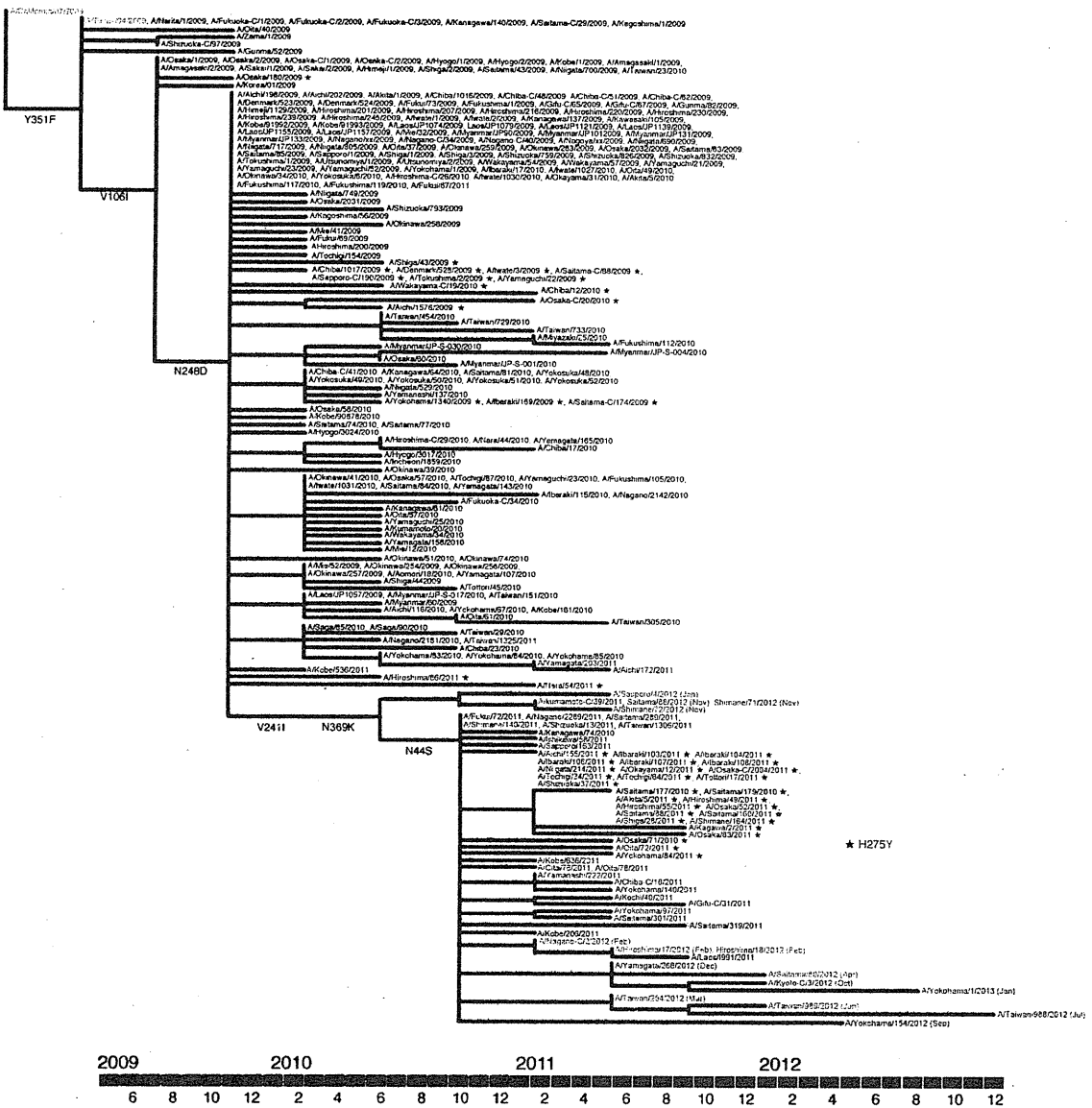


図1 A(H1N1)pdm09のNAセグメントアミノ酸配列に基づく最尤系統樹
(感染研インフルエンザセンター等で解析された株のデータを一部含む)

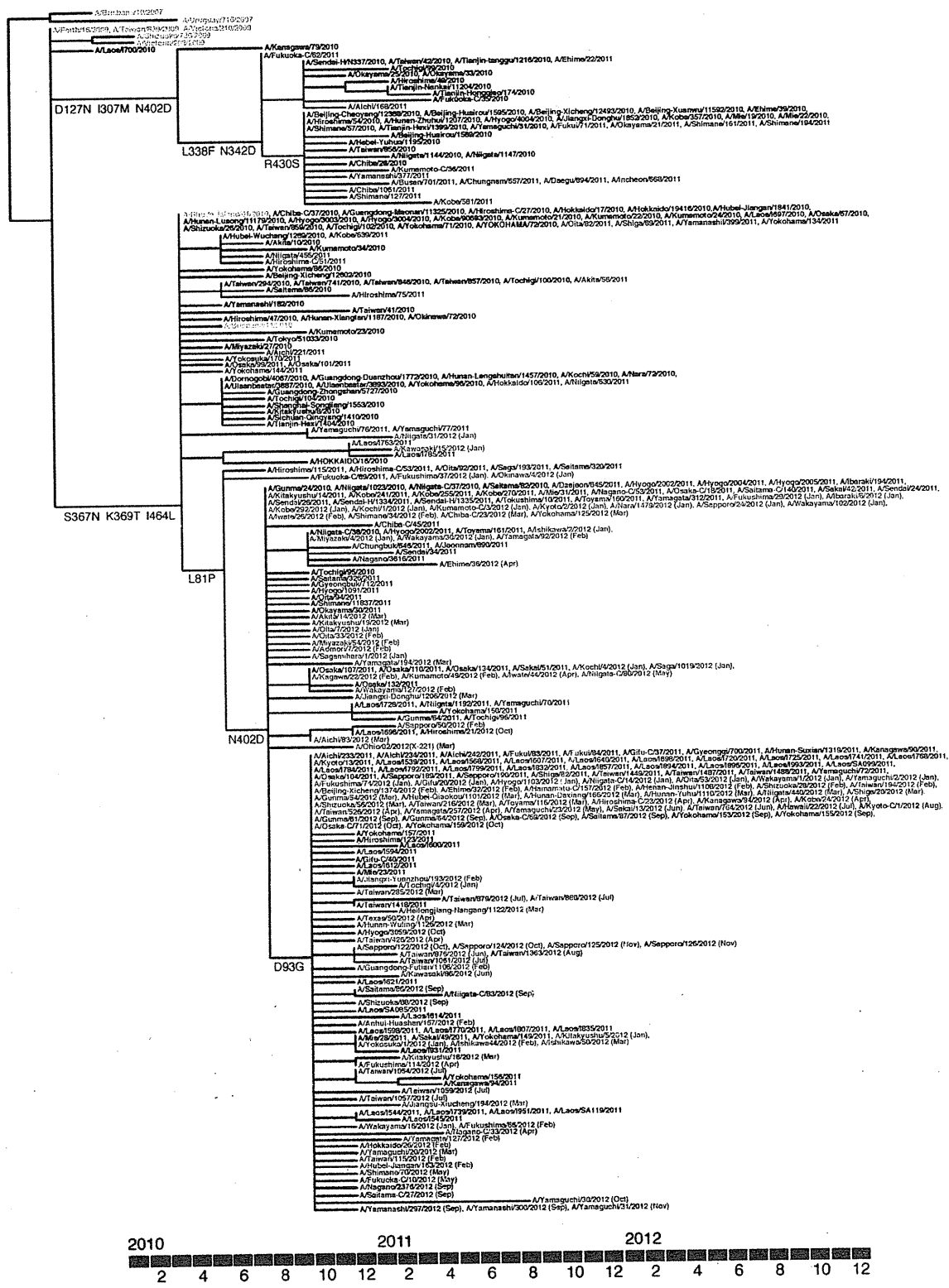


図3 A(H3N2)のNAセグメントアミノ酸配列に基づく最尤系統樹
(感染研インフルエンザセンター等で解析された株のデータを一部含む)

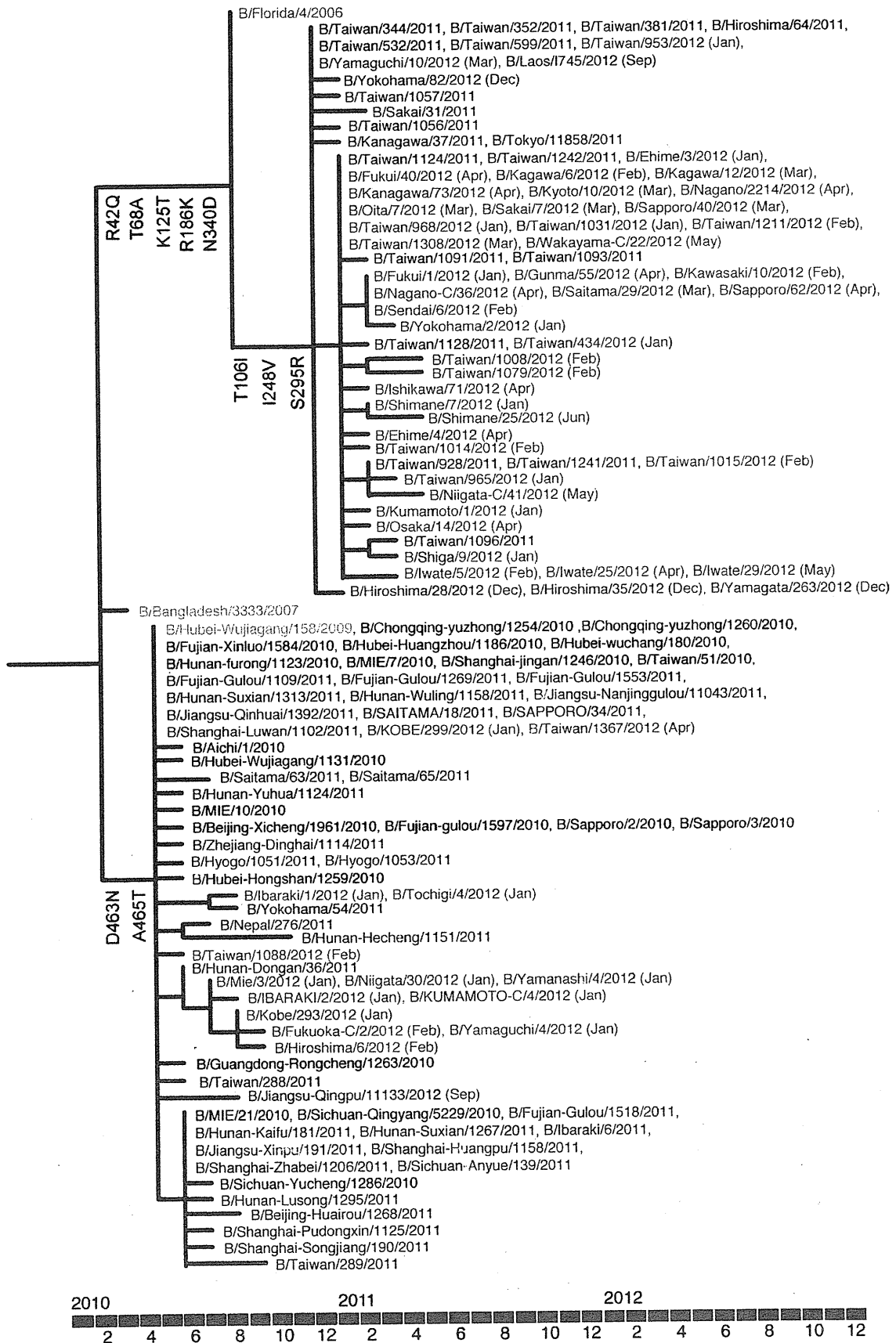


図5 B型 Yamagata 系統の NA セグメントアミノ酸配列に基づく最尤系統樹
(感染研インフルエンザセンター等で解析された株のデータを一部含む)

「地方自治体との連携による新型インフルエンザおよび高病原性インフルエンザ変異株、薬剤耐性株等の早期検出、検査診断系の改良および流行把握に関する研究」

研究分担者 齋藤 玲子 新潟大学大学院医歯学系・教授

研究協力者 菖蒲川由郷（新潟大学大学院医歯学系・助教）、鈴木宏（新潟青陵大学・看護福祉心理学科・教授）、樋熊紀男（女池南風苑・施設長）、高橋キイ子（女池南風苑・看護師長）、布施克也（新潟県立小出病院・院長）

研究要旨

2009-2010 シーズンの A(H1N1)pdm09 ウイルスの出現により、インフルエンザワクチンは従来のソ連型・季節性 A(H1N1) が A(H1N1)pdm09 に入れ代わり、A(H3N2)、B とあわせた三価ワクチンとなった。パンデミック終息後、A(H1N1)pdm09 は 2010-2011 には A(H3N2)、B との混合流行を引き起こした後、流行の主座から退き、2011-2012 シーズン、2012-2013 シーズンでは A(H3N2) と B が流行の主体となった。本研究では、このように毎年変化する流行株に対して、インフルエンザワクチンを接種することで、感染防御に有効な血清抗体価の上昇が得られているかについて、2010-2011、2011-2012、2012-2013 の 3 シーズンで成人 730 人、高齢者 144 人を対象にインフルエンザワクチン接種前後の抗体価を評価した。

それぞれのワクチンコンポーネントについて、総じて徐々に有効抗体価保有率が上昇する傾向であった。特に、2012-2013 シーズンでは、成人・高齢者とも接種後にはほぼ 90%以上の抗体保有率に上昇しており、ワクチン株の変更があつたにも関わらず、十分な効果が期待できる結果となった。

A. 研究目的

2009-2010 シーズンに A(H1N1)pdm09 ウイルスが世界的に拡散し流行した後、翌 2010-2011 には A(H1N1)pdm09 に加え A(H3N2) ウイルスが流行し 2011-12、2012-2013 シーズンにわたり A(H3N2) が流行の主流となった。一方で、B 型ウイルスについてもビクトリア系を中心に 2010-2011 シーズンから流行が続いている。2009-2010 シーズンの A(H1N1)pdm09 ウイル

スの出現により、インフルエンザワクチンは従来のソ連型・季節性 A(H1N1) が A(H1N1)pdm09 に入れ代わり、A(H3N2)、B とあわせた三価ワクチンとなった。本研究では、このように毎年のように流行株が変化する中で、成人・高齢者におけるインフルエンザに対する血清抗体価の変化と、インフルエンザワクチン接種前後の抗体価の上昇を評価する目的で 2010-2011、2011-2012、2012-2013 の 3 シーズンにわたり、毎年ほ

ば同じプロトコールによりワクチン接種前後血清抗体価を評価した。それぞれ、インフルエンザ流行前の 10-11 月にインフルエンザワクチンを接種し、その前後で採血を行い、血清抗体価を評価した。

2010-2011 シーズンはパンデミック終息直後のシーズンであり、A(H1N1)pdm09 ウイルスに対する抗体価の上昇が十分であったかどうか焦点となった。2011-2012、2012-2013 シーズンでは、パンデミック終息後の流行型は主に A(H3N2)と B であったため、これらのウイルスに対する血清抗体価の評価が重点となった。特に、2012-2013 シーズンでは A(H3N2)と B に対するワクチン株の変更があり、接種前後の抗体価に注目して解析した。

B. 研究方法

新潟県内の高齢者施設の医療従事者と入所者（2010-2011 シーズンは総合病院の医療従事者も含まれる）でインフォームドコンセントが得られたものに対してそれぞれ 2010 年、2011 年、2012 年の 10-11 月にデンカ生研社製の当該シーズンインフルエンザワクチン（三価）を接種し、その前後で血清採血を行い、同時に年齢、前シーズンのワクチン接種歴等について聴取した。ワクチン接種後採血はワクチン接種後 4 週間程度経過後に行った。

血清は検査まで -20°C にて新潟大学で保管し、モルモット赤血球と、デンカ生研社 A/H1N1pdm 抗原（3 シーズンとも A/California/7/2009）、H3N2 抗原（2010-2011、2011-2012 シーズンは A/Victoria/210/2009；2012-2013 シーズンは A/Victoria/361/2011）、B 抗原（2010-2011、2011-2012 シーズンは B/Brisbane/60/2008；2012-2013 シーズンは B/Wisconsin/1/2010）を用いて、定法にのっとり赤血球凝集抑制試験（HI）法に

て抗体価の測定を行った。

抗体価の解析は高齢者施設と総合病院の医療従事者を“成人群”とし、高齢者施設の入所者を“高齢者群”として、2 群に分けてそれぞれのシーズンにおいて抗体価の上昇について評価した。抗体価の評価にはワクチン接種前後の有意抗体保有率（40 倍以上 HI 抗体保有率）を用いた。

（倫理面への配慮）

患者には各医療機関で十分な説明を行い書式にて了解を得た。なお本調査は新潟大学医学部倫理委員会にて承認された。

C. 研究結果

対象者は、成人群 2010-2011 シーズン 532 名（ 42.1 ± 12.4 歳）、2011-2012 シーズン 101 名（ 42.4 ± 14.1 歳）、2012-2013 シーズン 97 名（ 41.1 ± 12.9 歳）の計 730 名であった。高齢者群は 2010-2011 シーズン 47 名（ 86.3 ± 7.9 歳）、2011-2012 シーズン 47 名（ 88.4 ± 8.3 歳）、2012-2013 シーズン 50 名（ 87.1 ± 7.6 歳）の計 144 名であった（表 1）。

A(H1N1)pdm09 に対する有効抗体価保有率（40 倍以上 HI 抗体価保有率）は成人で 2010-2011 シーズンの接種前が 26.7%と低く、接種後に 59.0%となるも、次シーズン接種前には 37.6%となり、接種後に 67.3%となっている。3 シーズン目となる 2012-2013 では接種前から 72.2%の有効抗体価保有率となっており、接種後には 91.8%まで上昇した（図 1）。高齢者においてもこの傾向はほぼ変わらず、2010-2011 シーズン接種前 25.5%が接種後には 46.8%に上昇し、次シーズン接種前に 27.7%に下降したが接種後に 61.7%となった。2012-2013 シーズンでは接種前より 74.0%の抗体保有があり、接種後には 94.0%となった（図 2）。

次に、A(H3N2)に対する抗体保有率の評価

は 2010-2011 シーズンに接種前 51.9%、接種後 77.6%あったものが、次シーズンの 2011-2012 には接種前 3.0%、接種後 4.0%と、著しく低下したように見えた。しかし、後述するが実際の抗体保有率を反映した値とは考えられず、測定材料等による影響の可能性が高い。2012-2013 シーズンではワクチン株の変更があったが、有効抗体価保有率は接種前 67.0%、接種後 86.6%と十分な値となっていた(図 1)。高齢者では、2010-2011 シーズン接種前 14.9%であったものが接種後 38.3%と成人と比較してやや低い値であった。2011-2012 シーズンには成人と同様に著しく低い有効抗体価保有率が測定され、接種前後とも 0%であった。2012-2013 シーズンでは接種前に 48.0%であったものが接種後に 86.0%に上昇しており、有効な防御が期待できる数値となった(図 2)。

最後に B 型ウイルスに対する有効抗体価保有率は成人において 2010-2011 シーズンでは接種前に 48.1%であったものが接種後に 67.5%へ上昇した。2011-2012 シーズンでは接種前 99.0%、接種後 100%と、ほぼ全ての個人において 40 倍以上の HI 抗体価を有するという結果となった。2010-2011 と 2011-2012 シーズンではワクチン株は Victoria 系統株であったが、2012-2013 シーズンでは Yamagata 系統株に変更となった。変更になって初めての 2012-2013 シーズン調査では、接種前 84.5%、接種後 99.0%と高い有効抗体価保有率を認めた(図 1)。一方で、高齢者群でもほぼ同様の結果であり、2010-2011 シーズンでは接種前 42.6%、接種後 59.6%と上昇し、2011-2012 シーズンでは接種前より 97.9%、接種後には成人同様 100%であった。ワクチン株が変更になった 2012-2013 シーズンでは接種前 80.0%、接種後 94.0%であった(図 2)。

D. 考察

高齢者施設と総合病院の医療従事者(成人)と高齢者施設の入所者(高齢者)について、2010-2011、2011-2012、2012-2013 シーズンのインフルエンザワクチン接種前後の A(H1N1)pdm、A(H3N2)、B に対する血清抗体価をそれぞれ測定し評価した。

A(H1N1)pdm09 については、成人・高齢者ともパンデミック直後の 2009-2010 シーズンで 25-26%程度の有効抗体価保有率にとどまっており、接種後に 50-60%程度に上昇したが、十分とは言えなかった。さらに、次シーズン接種前には 25-35%程度に減衰したことが確認された。しかし、今回の結果では毎年同じ株を接種することで、抗体価の上昇が観察された。3 年目となる 2012-2013 シーズンには接種前から 70%程度、接種後は 90%以上となり、十分な防御効果が期待できるレベルに上昇していた。A(H1N1)pdm09 ウイルスの大きな流行は 2010-2011 シーズン以降近年なく、パンデミック時に罹患した場合でも徐々に抗体価が低下する可能性が高い。一方で、今回の研究結果より、継続して 3 カ年接種することで、有効抗体価保有率が十分に高いレベルに上昇したと考えられ、今後いつ A(H1N1)pdm09 ウイルスの流行が再燃するか分からない現状においては、継続したワクチン接種が重要と考えられる。

続いて、A(H3N2) ウイルスに対する血清抗体価は 2010-2011 シーズンでは、成人に対する効果は接種後 77.6%と十分であったが、高齢者では接種後 38.3%と低い値であり、効果が十分であったとは言えない。2011-2012 シーズンの測定値は、成人・高齢者とも、ほぼ 0%という値であり、通常の数値としては解釈が難しい検査結果となった。検体の採取場所・採取方法については例年と全く同じ方法をとっており、検体の処理についても同じ技師が同じ条件で行っ

たものである。しかしながら、検査中に何らかの不備が起こった可能性があり、再検査が必要である。ワクチン株変更後の2012-2013シーズンでは成人・高齢者とも、接種後には80%を上回る有効抗体価保有率となっており、ワクチンによる相応の防御効果が期待される。A(H3N2)についても、2011-2012シーズンの結果の解釈を除けば、ワクチン接種後に明らかな抗体価の上昇が確認され、毎年のワクチン接種の防御効果が期待できる結果となった。特に、A(H3N2)感染における高齢者の二次感染や重症化のリスクを考慮すると、小児のみならず、高齢者でも積極的にワクチン接種を推奨する根拠となり得る。

最後にB型ウイルスに関する抗体価の評価であるが、2010-2011シーズンでは、接種前に40%台であった有効抗体価保有率は接種後に60-70%程度となり、いずれも国際的なワクチン基準（接種後40倍以上のHI抗体価保有率が成人で70%以上・65歳以上の高齢者で60%以上）をほぼ達成した。次シーズンには接種前よりほぼ100%の有効抗体価保有率となり、市中におけるB型の流行が影響している可能性が考えられた。ワクチン株がVictoria系統からYamagata系統に変更となった2012-2013シーズンの接種前の抗体価がすでに成人・高齢者とも80%台という高い結果であった理由は、過去の感染による免疫記憶の影響と考えられた。接種後では90%台に上昇し、数年流行が少なかったYamagata系統株に対する抗体が接種後に十分な防御が期待できる値に上昇していたことが確認できた。

E. 結論

それぞれのワクチンコンポーネントについて、3カ年の血清抗体価測定を行った

ところ、A(H3N2)の2シーズン目のテクニカルな問題と考えられるエラーはあったものの、徐々に有効抗体価保有率が上昇していく傾向が認められた。特に、2012-2013シーズンでは、成人・高齢者とも接種後にはほぼ90%以上の抗体保有率に上昇しており、ワクチン株の変更があったにも関わらず、十分な効果が期待できる結果となった。以上の研究結果より、インフルエンザの流行は年によって異なり、特にA型では抗原変異が頻繁であるが、インフルエンザワクチンを接種することで、抗体価の上昇が期待でき、毎年の接種を推奨する根拠を示すことができた。

謝辞：調査にご協力いただいた女池南風苑と新潟県立小出病院に感謝いたします。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 調査対象者

| 対象 | 高齢者群 (平均年齢) | 成人群 (平均年齢) |
|-----------|-----------------|-------------------|
| 2010-2011 | 47名 (86.3±7.9歳) | 532名 (42.1±12.4歳) |
| 2011-2012 | 47名 (88.4±8.3歳) | 101名 (42.4±14.1歳) |
| 2012-2013 | 50名 (87.1±7.6歳) | 97名 (41.1±12.9歳) |

図1. 成人群の40倍以上HI抗体価保有率

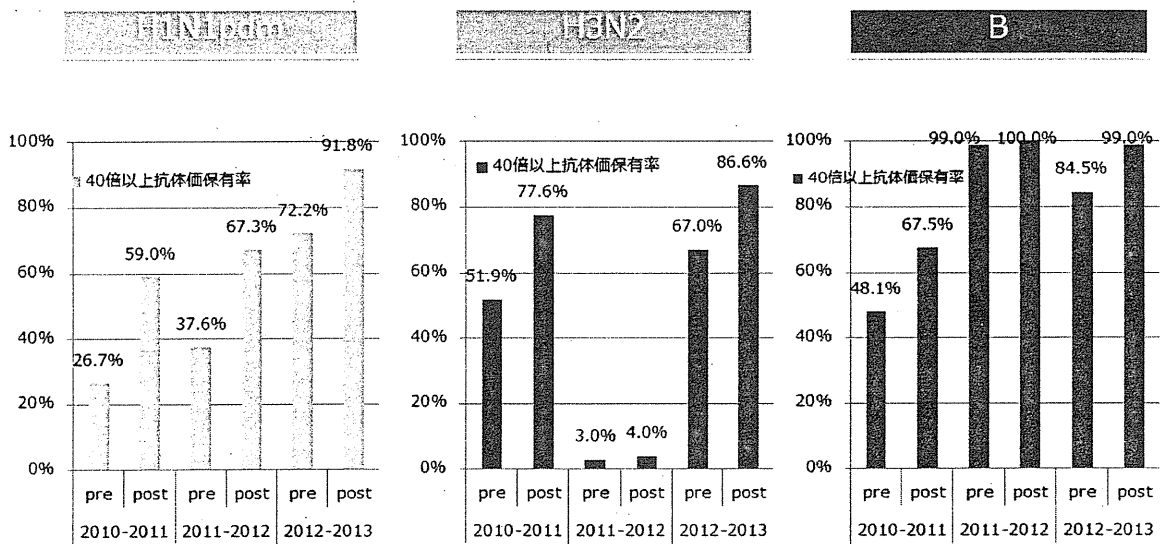


図2. 高齢者群の40倍以上HI抗体価保有率

