

## A(H1N1)pdm09 および B 型インフルエンザウイルスの赤血球凝集阻止試験をもちいた抗原性解析

研究分担者 岸田典子

国立感染症研究所・インフルエンザウイルス研究センター・主任研究官

### 研究要旨

A(H1N1)pdm09、B ビクトリア系統および B 山形系統の 2017/18 シーズンインフルエンザワクチン株の選定を行うことを目的とし、2016/17 シーズンに国内および海外（台湾、モンゴル、ラオス）から収集した A(H1N1)pdm09、B 山形系統および B ビクトリア系統分離株の抗原性解析を赤血球凝集阻止試験により実施した。解析結果から、A(H1N1)pdm09 分離株は 2016/17 シーズンワクチン株とは抗原性が異なることがわかった。B 型はいずれの系統の分離株も 2016/17 シーズンワクチン株に抗原性が類似していた。以上から、A(H1N1)pdm09 は 2017/18 シーズンのワクチン株を変更する必要があると考えられる。B 型についてはいずれの系統もめだった抗原性変異株の出現がなかったことから、ワクチン株の変更の必要性は低いと考えられた。

### A. 研究目的

インフルエンザウイルスは頻繁に遺伝子変異し、それにもなつて抗原性が変化するため、ワクチン株は毎年見直す必要がある。本研究課題では、国内外の A(H1N1)pdm09 および B 型の分離株について、赤血球凝集阻止 (HI) 試験を用いた抗原性解析を行い、その情報にもとづいて適切な季節性インフルエンザワクチン株の選定を行うことを目的とする。

### B. 研究方法

2016 年 9 月から 2017 年 3 月までの A(H1N1)pdm09 と B 型の分離株または臨床検体を国内と海外（台湾、モンゴル、ラオス）から収集し、フェレット感染血清をもちいた HI 試験による抗原性解析を行った。A(H1N1)pdm09 については A/California/7/2009 (X-179A) が含まれるワクチン接種者血清も HI 試験に用いた。このワクチン接種者血清は、72 検体から、HA の抗原部位に存在する K163Q のアミノ酸置換をもつクレード 6B 以降の流行株と反応性が低い血清 9 検体を選び、それらを混合して試験に用いた。国内株については、全国の地方衛生研究所から分離株、関東圏の病院から臨床検体の提供をうけた。

（倫理面への配慮）

### C. 研究結果

A(H1N1)pdm09：2016/17 シーズンのワクチン製造株である高増殖性 A/California/7/2009 (X-179A) およびそのオリジナル株である A/California/7/2009 のフェレット感染血清との反応性をみると、2016/17 シーズンの分離株はいずれの血清とも 4 倍以内の範囲でよく反応し、98%以上がワクチン類似株であった (図 1)。しかしながら、ワクチン接種者血清と流行株との反応性を調べると、ほとんどの流行株で 8 倍以上の反応性低下が認められた (図 2)。

図 1 抗A/California/7/2009血清  
9月/2016 - 2月/2017

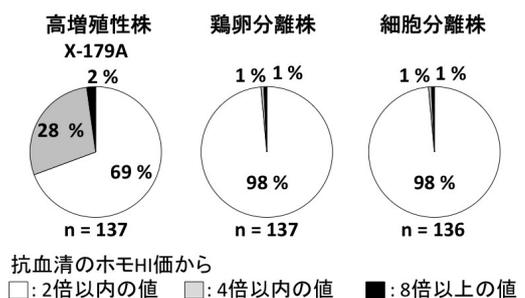
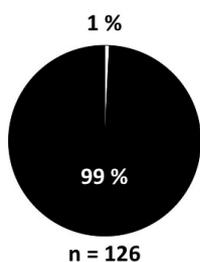


図 2 X-179Aを含むワクチン接種者の血清と流行株(9月/2016 – 2月/2017)との反応性

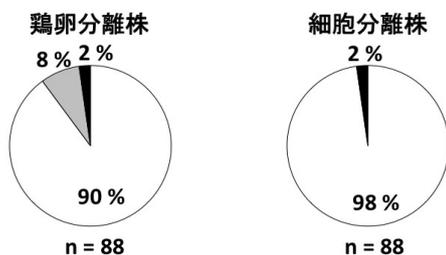


抗血清のホモHI価から  
□: 2倍以内の値 □: 4倍以内の値 ■: 8倍以上の値

B 型インフルエンザの流行は、2016/17 シーズンはビクトリア系統と山形系統の混合流行であった。その比率はおおよそビクトリア系統：山形系統=3：2であった。

B ビクトリア系統：2016/17 シーズンの流行株は、2016/17 シーズンのワクチン株 B/Texas/02/2013 の鶏卵分離株および細胞分離株いずれのフェレット感染血清とも 4 倍以内の値でよく反応し、98%がワクチン類似株であった(図 3)。

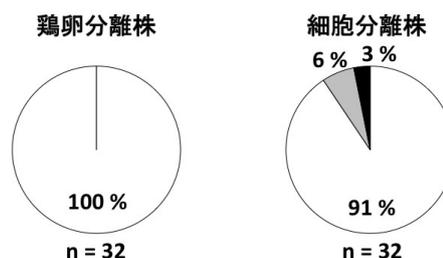
図 3 抗B/Texas/02/2013血清 9月/2016 – 3月/2017



抗血清のホモHI価から  
□: 2倍以内の値 □: 4倍以内の値 ■: 8倍以上の値

B 山形系統：2016/17 シーズンの流行株は、2016/17 シーズンのワクチン株 B/Phuket/3073/2013 の鶏卵分離株および細胞分離株のフェレット感染血清と 4 倍以内の値でよく反応し、97%以上がワクチン類似株であった(図 4)。

図 4 抗B/Phuket/3073/2013血清 9月/2016 – 3月/2017



抗血清のホモHI価から  
□: 2倍以内の値 □: 4倍以内の値 ■: 8倍以上の値

得られた結果は国内外のワクチン株選定会議に提供した。

#### D. 考察

A(H1N1)pdm09：2016/17 シーズン分離株はワクチン株のフェレット感染血清とよく反応したが、ワクチン接種者血清と流行株との反応性については、ほとんどの流行株で 8 倍の反応性低下が認められた。通常、フェレット感染血清を用いた HI 試験では、8 倍以上の反応性の低下を示す株を抗原性変異株と判定する。この反応性の低下に最も大きく影響を及ぼしているのは卵馴化により生じた HA レセプター結合部位に存在するアミノ酸置換 Q223R と考えられた。さらに、16/17 シーズンの流行の主流であるクレード 6B1 に属するウイルスの HA の特徴的アミノ酸置換 (K163Q, S162N) も影響を及ぼしていることが考えられた。これら 2 つのアミノ酸は抗原部位に位置し、さらに S162N のアミノ酸置換は糖鎖付加されることが予想され、抗原性の変化への影響が考えられる。一部のワクチン接種者の血清は、この抗原性の差を区別できるが、フェレット感染血清ではこの抗原性の差を区別できないと考えられる。以上から、16/17 シーズン分離株の抗原性はワクチン株 A/California/7/2009 (X-179A) から抗原性が異なることが明らかになった。

B ビクトリア系統と B 山形系統はいずれも 2016/17 シーズンの流行株はワクチン類似株が流行の主流であり、抗原性の変化は起っていないことがわかった。

## E. 結論

2016/17 シーズンのワクチン株と流行株の抗原性が異なっていた A(H1N1)pdm09 については、2017/18 シーズンのワクチン株を変更する必要がある。B 型についてはいずれの系統もワクチン株と流行株の抗原性が類似しており、めだつた抗原性変異株の出現も認められないことから、ワクチン株の変更の必要は低いと考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Shimazu Y, Shimomura T, Watanabe S, Odagiri T; Influenza Virus Surveillance Group of Japan., Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting enhanced cross-resistance to oseltamivir and peramivir due to a dual H275Y/G147R substitution, Japan, March 2016., Euro surveill., 21(24), 2016
- Nao N, Yamagishi J, Miyamoto H, Igarashi M, Manzoor R, Ohnuma A, Tsuda Y, Furuyama W, Shigeno A, Kajihara M, Kishida N, Yoshida R, Takada A., Genetic Predisposition To Acquire a Polybasic Cleavage Site for Highly Pathogenic Avian Influenza Virus Hemagglutinin., MBio., 8(1),pii-e02298-16, 2017

### 2. 学会発表

- Evaluation of efficacy of an inactivated high growth reassortant whole-virus A(H3N2) influenza vaccine in ferret Noriko Kishida, Masaki Imai, Akira Ainai, Reiko Saito, Kazuya Nakamura, Tomoko Kuwahara, Seiichiro Fujisaki, Emi Takashita Masayuki Shirakura, Yoshiko Kashiwagi, Masato Tashiro,

Takato Odagiri, Shinji Watanabe  
Options IX for the control of influenza  
24 - 28 August, 2016, Chicago

- Evaluation of efficacy of an inactivated whole-virus A/Victoria/361/2011 (IVR-165) (H3N2) influenza vaccine in ferret Noriko Kishida, Masaki Imai, Akira Ainai, Reiko Saito, Kazuya Nakamura, Tomoko Kuwahara, Seiichiro Fujisaki, Emi Takashita Masayuki Shirakura, Yoshiko Kashiwagi, Masato Tashiro, Takato Odagiri, Shinji Watanabe The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Virology 23 - 25 October,2016, Sapporo

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し