

A(H1N1)pdm09 および B/Victoria 系統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 および B/Victoria 系統の 2020/21 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、2019/20 シーズンに国内および海外（韓国、台湾、ネパール、ミャンマー、モンゴル、ラオス）から収集した A(H1N1)pdm09 および B/Victoria 系統分離株の抗原性解析をフェレット感染血清と 2019/20 シーズンインフルエンザワクチン接種者血清を用いて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 および B/Victoria 系統のいずれも、野外分離株は 2019/20 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。WHO は、A(H1N1)pdm09 については、183P-5A のグループで HA に 187A と 189E のアミノ酸を持つ A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019(H1N1)pdm09 類似株を、B/Victoria 系統については、HA に 3 アミノ酸欠損 (162-164) と 136E と 133R を持つ B/Washington/02/2019 類似株を北半球の 2020/2021 シーズン Egg-based Vaccine 推奨株とした。

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、それにともなっ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

2019 年 9 月から 2020 年 2 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（韓国、台湾、ネパール、ミャンマー、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。さらに 2019/20 シーズンの国内ワクチン接種者血清と流行株との反応性を HI 試験により調べた。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。

C. 研究結果

A(H1N1)pdm09 : 2019/20 シーズンの分離株は HA に 183P、129D、185I と 260D のアミノ酸を持つグループ 183P-5A が主流であった。2019/20 シーズンのワクチン製造株である高増殖性 A/Brisbane/02/2018 (IVR-190)(H1N1)pdm09 およびそのオリジナル株である A/Brisbane/02/2018 の

フェレット感染血清との反応性をみると、2019/20 シーズン分離株はいずれの血清ともよく反応し、9 割以上がワクチン類似株であった（図 1）。しかしながら、国内のワクチン接種者血清を用いた解析では、成人層と高齢者層血清ともにワクチン製造株 (IVR-190) に対する反応性に比べると、S183P-5A 及び 5B を持つ分離株に対して反応性が GMT で 2 倍程度低下した。

2019/20 シーズンの B 型インフルエンザの流行規模は前シーズンと同様に極めて小さかった。系統の割合は Victoria 系統が 99.4%、Yamagata 系統が 0.6%であった。

B/Victoria 系統 : 2020 年 4 月 20 日時点で、解析した 2019/20 シーズン分離株は全て、3 アミノ酸欠損株であった。2019/20 シーズンワクチン株 (B/Colorado/06/2017 類似、2 アミノ酸欠損) の細胞分離株で作製したフェレット血清に対する反応性の低下は 3 割の分離株で認められたが、ワクチン製造株で作製したフェレット血清に対しては反応性の低下を示した分離株は 9 割以上だった。2019/20 シーズンワクチン株 (B/Colorado/06/2017 類似、2 アミノ酸欠損) を接種したワクチン接種者血清は、B/Colorado/06/2017 卵分離株との反応性に比べると、3 アミノ酸欠損の野外分離株とは GMT で 4 倍程度反応性が低下していた。分離報告数がほとんどなかったため、B/Yamagata 系統分離株の抗原性解析データはない。

以上の結果は WHO の 2020/2021 北半球ワクチン選定会議に情報提供された。

D. 考察

A(H1N1)pdm09 : 2019/20 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、流行株とワクチン接種者血清との反応性をみると、ワクチン製造株と野外分離株で反応性が異なった。これには卵馴化の過程で生じた HA のレセプター結合部位に近接する Q223R のアミノ酸置換が抗原性に大きな影響を及ぼしていると考えられた。また、フェレット血清とワクチン接種者血清でワクチン株と野外分離株の抗原性の差は明らかにできなかったが、ほとんどの野外分離株が HA に持つアミノ酸置換 D187A、Q189E は抗原部位にあり、これらのアミノ酸置換はワクチン株との抗原性の違いに影響を及ぼす可能性がある。実際に海外からの報告では D187A と Q189E のアミノ酸置換を持つ株とこれらの置換を持たないワクチン株の抗原性の違いがワクチン接種者血清を用いた抗原性解析で報告されている。

B/Victoria 系統 : フェレット感染血清とワクチン接種者血清を用いた解析の両方で、2019/20 シーズンのワクチン株 (B/Colorado/06/2017 類似、2 アミノ酸欠損) と野外分離株の反応性が異なることが示された。これは、ワクチン株が 2 アミノ酸欠損株であるのに対して、実際の流行株は抗原性の異なる 3 アミノ酸欠損株だったことによる。以上から、A(H1N1)pdm09 及び B/Victoria 系統のいずれもワクチン効果の減弱が危惧された。

E. 結論

WHO は、A(H1N1)pdm09 については、183P-5A のグループで 187A と 189E のアミノ酸を持つ A/Guangdon-Maonan/SWL1536/2019(H1N1)pdm09 類似株を、B/Victoria 系統については、HA に 3 アミノ酸欠損 (162-164) と 136E と 133R を持つ B/Washington/02/2019 類似株を北半球の 2020/2021 シーズン Egg-based Vaccine 推奨株とした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takashita E, Ichikawa M, Morita H, Ogawa R, Fujisaki S, Shirakura M, Miura H, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Mitamura K, Abe T, Yamazaki M, Watanabe S, Hasegawa H, Odagiri T. Human-to-Human Transmission of Influenza A(H3N2) Virus with Reduced Susceptibility to Baloxavir, Japan, February 2019. *Emerg Infect Dis.* 2019, 11, 25(11), 2108-2111

2. 学会発表

- Kishida, N Fujisaki, S Shirakura, M Takahashi, H Asanuma, H Nakamura, K Konomi, N Saito, R Odagiri, T Watanabe, S CHARACTERIZATION OF INFLUENZA A (H1N1) PDM09 VARIANTS SELECTED WITH HUMAN ANTISERA COLLECTED IN THE 2017/18 SEASON Options X for The Control of Influenza Singapore Aug. 28-Sep. 1 2019.
- Kazuya Nakamura, Miki Akimoto, Seiichiro Fujisaki, Masayuki Shirakura, Hideka Miura, Noriko Kishida, Aya Sato, Tomoko Kuwahara, Emi Takashita, Hideki Hasegawa, Takato Odagiri and Shinji Watanabe Improved accuracy of antigenic characterization of recent influenza A/H3N2 isolates by modified focus reduction assay Options X for The Control of Influenza Singapore Aug. 28-Sep. 1 2019
- Tomoko Kuwahara, Emi Takashita, Seiichiro Fujisaki, Masayuki Shirakura, Kazuya Nakamura, Noriko Kishida, Hitoshi Takahashi, Kayoko Sato, Shinji Watanabe and Takato Odagiri Biological significance of neuraminidase of egg-adapted influenza A(H3N2) virus without amino acid substitutions in the antigenic sites of its hemagglutinin Options X for The Control of Influenza Singapore Aug. 28-Sep. 1 2019.
- Emi Takashita, Rie Ogawa, Hiroko Morita, Seiichiro Fujisaki, Masayuki Shirakura, Hideka Miura, Kazuya Nakamura, Noriko Kishida, Tomoko Kuwahara, Hiromi Sugawara, Aya Sato, Miki Akimoto, Keiko Mitamura, Takashi Abec, Masataka Ichikawa, Masahiko Yamazaki, Shinji Watanabe, Takato Odagiri*, The Influenza Virus Surveillance Group of Japan Human-to-human transmission of influenza A(H3N2) viruses exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA I38T substitution in Japan Options X for The Control of Influenza Singapore Aug. 28-Sep. 1 2019
- Watanabe S, Nakamura K, Kishida N, Fujisaki S, Shirakura M, Takashita E, Kuwahara T, Sato A, Akimoto M, Miura H, Ogawa R, Sugawara H, Watanabe K, Morita H, Mitamura K, Abe T, Ichikawa M, Yamazaki M, Odagiri T, Characterizations of circulating influenza viruses in the 2018/19 season and selection of vaccine viruses for the 2019/20 season The Influenza Surveillance Group of Japan 第67回日本ウイルス学会. 東京 2019年10月

- Kazuya Nakamura, Miki Akimoto, Seiichiro Fujisaki, Masayuki Shirakura, Hideka Miura, Noriko Kishida, Aya Sato, Tomoko Kuwahara, Emi Takashita, Hideki Hasegawa, Takato Odagiri and Shinji Watanabe Improved accuracy of antigenic characterization of recent influenza A/H3N2 isolates by modified focus reduction assay 第67回日本ウイルス学会. 東京 2019年10月
- Emi Takashita, Hiroko Morita, Rie Ogawa, Seiichiro Fujisaki, Masayuki Shirakura, Hideka Miura, Kazuya Nakamura, Noriko Kishida, Tomoko Kuwahara, Hiromi Sugawara, Aya Sato, Miki Akimoto, Keiko Mitamura, Takashi Abe, Masataka Ichikawa, Masahiko Yamazaki, Shinji Watanabe, Takato Odagiri, Hideki Hasegawa, The Influenza Virus Surveillance Group of Japan Human-to-human transmission of influenza A(H3N2) viruses exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA I38T substitution in Japan 第67回日本ウイルス学会. 東京 2019年10月