

インフルエンザウイルス分離株についての遺伝子解析

研究分担者 藤崎 誠一郎

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

2018/19, 2019/20 シーズンのインフルエンザウイルス分離株について遺伝子解析を実施した。A(H1N1)pdm09 ウイルスは全て 6B.1A クレード内の 183P-5 サブクレードに属した。A(H3N2)ウイルスはほとんどがクレード 3C.2a1 に属し、更に複数の集団に分岐した。B 型では、Yamagata 系統はクレード 3 が流行し、Victoria 系統はクレード 1A.3 が主流であった。A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B Victoria 系統ウイルスの遺伝子が多様化し一部は抗原性部位を含むことから、引き続きウイルス伝播の動向に注意が必要である。

A. 研究目的

国内外から流行株を収集し、それらの遺伝子配列に基づいた進化系統樹解析、抗原性および薬剤耐性アミノ酸の検出を行う。これらの結果から、特定のアミノ酸が抗原性や薬剤耐性に与える影響を解析し次シーズンの流行予測および適切なワクチン株の選定に役立てる。

B. 研究方法

2018/19, 2019/20 シーズンに国内および海外（ラオス、台湾、モンゴル、韓国、ミャンマー、ネパール）から収集した分離株について遺伝子配列を決定し、アミノ酸解析、進化系統樹解析を実施した。具体的には、2018/19 シーズンには A(H1N1)pdm09 を 537 株、A(H3N2) を 380 株、B 型を 211 株、2019/20 シーズンには A(H1N1)pdm09 を 218 株、A(H3N2) を 92 株、B 型を 55 株、解析を行った（2020 年 4 月時点）。

（倫理面への配慮）
該当なし。

C. 研究結果

A(H1N1)pdm09 ウイルス：HA 遺伝子系統樹上で、近年の流行株は 6B.1（アミノ酸置換：S84N, S162N, I216T、代表株：A/Singapore/GP1908/2015）内の 6B.1A（S74R, S164T, I295V）に属し、さらに S183P を含む複数の群 [183P-1：N451T, 183P-2：L233I, 183P-4：N129D+A141E, 183P-5：N260D, 183P-6：T120A, 183P-7：K302T+I404M] を形成する。2018/19,

2019/20 シーズンの分離株はほとんどが 183P-5 に属した。NA タンパク質に H275Y 置換を有するオセルタミビル耐性株は散発的に検出されているが、耐性株の流行は確認されていない。A(H3N2)ウイルス：ほとんどの株が HA 遺伝子系統樹上の 3C.2a（L3I, N144S, K160T, N255D, Q311H, F159Y、代表株：A/Hong Kong/4801/2014）内サブクレード 3C.2a1（N171K+I406V+G484E、代表株：A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016）に属し、ごく一部の株が 3C.2a2（T131K+R142K+R261Q）と 3C.3a（L3I+S91N+N144K+F193S+D489N）に属した。3C.2a1 内では多くが、3C.2a1b（N121K+K92R+H311Q）にて分岐した 3C.2a1b+135K（E62G+T135K+R142G）、3C.2a1b+131K（E62G+R142G+T131K+V529I）に属した。

B 型ウイルス：Yamagata 系統は、分離株は HA タンパク質に S150I, N165Y, N202S, S229D を持つクレード 3（代表株：B/Phuket/3073/2013）に全て属した。Victoria 系統の分離株は近年、HA タンパク質に N75L, N165K, S172P アミノ酸を持ち、B/Brisbane/60/2008 株を代表とするサブクレード 1A に属する。1A 内に 1A.1（2 アミノ酸（162,163 位）欠損+I180V+R498K、代表株：B/Maryland/15/2016）、1A.2（3 アミノ酸（162-164 位）欠損）、1A.3（3 アミノ酸（162-164 位）欠損+K136E）が形成されており、ほとんどの株は 1A.3 に属した。

D. 考察

2019/20 シーズンは、A(H1N1)pdm09 ウイルスが流行の主流であった。以前から遺伝子変異の蓄積が注視されていた A(H3N2)ウイルスに加え、A(H1N1)pdm09 ウイルスと B Victoria 系統ウイルスでも遺伝子変異により抗原部位のアミノ酸置換が蓄積され、多様な集団が形成され続けている。フェレット血清で検出可能な抗原性の変化には限界もあるが、遺伝子情報から示唆されるウイルス性状の変化を敏感に捉えることは重要と考えられる。今シーズンは新型コロナウイルスの影響からかインフルエンザウイルスの流行は小規模であった。この状況が来冬におけるインフルエンザウイルスの流行にどのような変化をもたらすのか、通年のウイルス解析が必要である。

E. 結論

A(H1N1)pdm09 ウイルス、A(H3N2)ウイルス、B 型 Victoria 系統ウイルスの遺伝子が多様化し抗原性が異なる集団も存在するため、来シーズンへ向けての流行ウイルスの監視が必要である。

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
- Nakauchi M, Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Ogawa R, Morita H, Miura H, Saito S, Watanabe S, Odagiri T, Kageyama T. Rapid detection of an I38T amino acid substitution in influenza polymerase acidic subunit associated with reduced susceptibility to baloxavir marboxil. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020, 2 doi: 10.1111/irv.12728
- Takashita E, Daniels RS, Fujisaki S, Gregory V, Gubareva LV, Huang W, Hurt AC, Lackenby A, Nguyen HT, Pereyaslov D, Roe M, Samaan M, Subbarao K, Tse H, Wang D, Yen HL, Zhang W, Meijer A. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir,

2017-2018. *Antiviral Res.* 2020, 3, 175, 104718

2. 学会発表

- 中内 美名、高下 恵美、藤崎 誠一郎、白倉 雅之、齊藤 慎二、渡邊 真治、小田切 孝人、影山 努
I38T 変異の迅速検出法
第 67 回日本ウイルス学会学術集会、2019 年 10 月、東京
- 中村 一哉、秋元 未来、藤崎 誠一郎、白倉 雅之、三浦 秀佳、岸田 典子、佐藤 彩、桑原 朋子、高下 恵美、長谷川 秀樹、小田切 孝人、渡邊 真治
フォーカス減数試験改良法によるインフルエンザ A/H3N2 亜型分離株抗原性解析の精度改善
第 67 回日本ウイルス学会学術集会、2019 年 10 月、東京
- 渡邊 真治、中村 一哉、岸田 典子、藤崎 誠一郎、白倉 雅之、高下 恵美、桑原 朋子、佐藤 彩、秋元 未来、三浦 秀佳、小川 理恵、森田 博子、菅原 裕美、小田切 孝人、長谷川 秀樹、インフルエンザ株 サーベイランスグループ
2018/19 シーズンにおけるインフルエンザ流行株の性状と 2019/20 シーズンのワクチン株選定について
第 67 回日本ウイルス学会学術集会、2019 年 10 月、東京
- 高下 恵美、森田 博子、小川 理恵、藤崎 誠一郎、白倉 雅之、三浦 秀佳、中村 一哉、岸田 典子、桑原 朋子、菅原 裕美、佐藤 彩、秋元 未来、三田村 敬子、安倍 隆、市川 正孝、山崎 雅彦、渡邊 真治、小田切 孝人、長谷川 秀樹、全国 地方衛生研究所
パロキサビル耐性変異インフルエンザ A(H3N2)ウイルスのヒトヒト感染
第 67 回日本ウイルス学会学術集会、2019 年 10 月、東京