

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 および B 型の 2021/22 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 2020/21 シーズンに国内から収集した A(H1N1)pdm09 および B 型分離株の抗原性解析をフェレット感染血清と 2020/21 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。2020/21 シーズンはインフルエンザウイルスの流行がほとんど見られず、抗原性解析を実施できた分離株の数は極めて少なかった。解析結果から、A(H1N1)pdm09 の 183P-5A1 の遺伝子グループの野外分離株は 2020/21 シーズンワクチン株とは抗原性が一致していた。しかしながら、183P-5A2 遺伝子グループの株に対してはワクチン株で作製したフェレット感染血清とワクチン接種者血清ともに反応性が大きく低下していたことから、WHO は A(H1N1)pdm09 については、HA に 156K のアミノ酸を持つ 183P-5A2 のグループの A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 類似株を北半球の 2021/2022 シーズン Egg-based Vaccine 推奨株とした。B 型については流行株の抗原性に前シーズンから変化が認められなかったことからワクチン株の変更はなく B/Washington/02/2019 類似株と B/Phuket/3073/2013 類似株を引き続き北半球の 2021/2022 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

2020 年 9 月から 2021 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の地方衛生研究所から提供を受け、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 2020/21 シーズンの国内ワクチン接種者血清と国内外の流行株との反

応性を HI 試験により調べた。

（倫理面への配慮）

なし

C. 研究結果

A(H1N1)pdm09 : 2021 年 4 月 15 日時点で地方衛生研究所において分離され当室で解析が実施できた 2020/21 シーズンの国内分離株は長崎/8/2020 のみであった。2020/21 シーズンのワクチン製造株である Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (CNIC-1909) および同じ遺伝子グループに属する細胞分離株沖縄/93/2019 のフェレット感染血清と長崎/8/2020 株はよく反応しワクチン類似株であった。遺伝子的には HA に 183P、129D、185I、260D、D187A 及び Q189E のアミノ酸を持つグループ 183P-5A1 に属した。国内のワクチン

接種者血清を用いた解析では、ヒト血清は同じ遺伝子グループ 183P-5A1 に属する細胞分離株ともよく反応した。しかしながら、2019/20 シーズンに比較的大きく流行した HA に 156K を持つ遺伝子グループ 183P-5A2 に属する分離株に対して反応性が GMT で 2 倍程度低下した。

前シーズンの B 型インフルエンザの流行規模も極めて小さかったが、2020/21 シーズンはほとんど流行が見られなかった。4 月 15 日時点で地方衛生研究所から B 型分離株は報告されていない。

B/Victoria 系統：2020/21 シーズンのワクチン株 (B/Victoria/705/2018 (BVR-11)、3 アミノ酸欠損) を接種したヒト血清は、2019/2020 シーズンに分離された同じ 3 アミノ酸欠損の細胞分離株とは GMT で 2 倍程度反応性が低下していた。

B/Yamagata 系統：前シーズンに続いて分離解析できた株はなかった。2020/21 シーズンワクチン株 (B/Phuket/3073/2013) を接種したヒト血清を用いた解析では、2019 年の野外分離株とは GMT で 2 倍程度反応性が低下していた。

以上の結果は WHO の 2021/22 北半球ワクチン選定会議に情報提供された。

D. 考察

A(H1N1)pdm09：2020/21 シーズン分離された遺伝子グループ 183P-5A1 に属する長崎/8/2020 株はワクチン株のフェレット感染血清とよく反応した。しかしながら、フェレット血清とワクチン接種者血清ともに 183P-5A2 に属する分離株に対しては反応性が大きく低下した。抗原部位の 156K のアミノ酸置換が影響していると考えられる。ビクトリア系統及び山形系統ともにワクチン接種者血清と細胞で分離された野外株の反応性は低下しており、卵馴化による HA のアミノ酸置換の影響と考えられた。

以上から、A(H1N1)pdm09 は 183P-5A2 のグループに属する株に対してはワクチン効果が減弱する可能性が考えられた。また B 型については卵馴化にともなった変異によるワクチン効果

の減弱が危惧された。

E. 結論

WHO は、A(H1N1)pdm09 については、156K のアミノ酸置換を有する 183P-5A2 のグループの A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 類似株を、B/Victoria 系統と B/Yamagata 系統については、変更なく、B/Washington/02/2019 類似株と B/Phuket/3073/2013 を北半球の 2021/22 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, Yasui Y, Nagata S, Morita H, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Kaido T, Watanabe S, Hasegawa H; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Detection of a Peramivir-Resistant Influenza B/Yamagata-Lineage Virus Imported from Indonesia in Aichi, Japan, March 2019. *Jpn J Infect Dis.* 2020 9, 73(5), 386-390
- Huddleston J, Barnes JR, Rowe T, Xu X, Kondor R, Wentworth DE, Whittaker L, Ermetal B, Daniels RS, McCauley JW, Fujisaki S, Nakamura K, Kishida N, Watanabe S, Hasegawa H, Barr I, Subbarao K, Barrat-Charlaix P, Neher RA, Bedford T. Integrating genotypes and phenotypes improves long-term forecasts of seasonal influenza A/H3N2 evolution. *Elife.* 2020 9, 9, e60067
- Takashita E, Fujisaki S, Yokoyama M, Shirakura M, Morita H, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Sato H, Doi I, Sato Y, Takao S, Shimazu Y, Shimomura T, Ito T, Watanabe S, Odagiri T, The Influenza Virus Surveillance Group Of Japan. In Vitro Characterization of Multidrug-Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses Carrying a Dual Neuraminidase Mutation Isolated from Immunocompromised Patients. *Pathogens.* 2020 9, 9(9), 725

- Takashita E, Abe T, Morita H, Nagata S, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Mitamura K, Ichikawa M, Yamazaki M, Watanabe S, Hasegawa H, Influenza Virus Surveillance Group of Japan, Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E23K substitution detected from a child without baloxavir treatment. Antiviral Res. 2020 8, 180, 104828

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし