

C型・D型インフルエンザウイルスに対する 抗インフルエンザ国内承認薬の有効性の評価

研究分担者 高下恵美

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

インフルエンザウイルスはA型・B型・C型・D型に分類される。A型・B型インフルエンザの治療あるいは予防には、抗インフルエンザ薬が広く使用されている。C型・D型インフルエンザウイルスはA型・B型インフルエンザウイルスと同様に人獣共通感染症を引き起こすと考えられているが、抗インフルエンザ薬の有効性に関する情報は極めて限定的である。そこで本研究では、C型・D型インフルエンザウイルスの抗インフルエンザ薬感受性試験系を新たに確立し、代表株に対する国内承認薬の有効性を評価した。その結果、RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬バロキサビルおよびファビピラビルはC型・D型インフルエンザウイルスに対して有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

インフルエンザウイルスはA型・B型・C型・D型に分類される。日本国内において、季節性A型・B型インフルエンザの治療あるいは予防には、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ (NA) 蛋白質を標的とするNA阻害薬 (オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビルおよびラニナミビル) ならびにRNA依存性RNAポリメラーゼを構成するPA蛋白質を標的とするエンドヌクレアーゼ阻害薬バロキサビルが承認されている。また、PA蛋白質とともにRNA依存性RNAポリメラーゼを構成するPB1蛋白質を標的とするファビピラビルは、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対して条件付きで承認されている。C型・D型インフルエンザウイルスはA型・B型インフルエンザウイルスと同様に人獣共通感染症を引き起こすと考えられているが、抗インフルエンザ薬感受性に関する解析は世界的にもほとんど行われておらず、C型およびD型インフルエンザウイルスに対する抗インフルエンザ薬の有効性に関する情報は極めて限定的である。そこで本研究では、C型・D型インフルエンザウイルスの抗インフルエンザ薬感受性試験系を新たに確立し、代表株に対する国内承認薬の有効性を評価した。

B. 研究方法

C型・D型インフルエンザウイルスはNA蛋白質を持たないため、NA阻害薬は無効である。

一方、RNA依存性RNAポリメラーゼは、A型・B型・C型・D型インフルエンザウイルス間で高度に保存されており、RNAポリメラーゼ阻害薬バロキサビルおよびファビピラビルは、C型・D型インフルエンザウイルスに対しても有効であると考えられる。そこで本研究では、C型・D型インフルエンザウイルスを対象として、A型・B型インフルエンザウイルスと同様のFocus reduction assayを確立し、6系統 (C/Taylor、C/Yamagata、C/Sao Paulo、C/Aichi、C/Kanagawa、C/Mississippi) のC型インフルエンザウイルスおよび4系統 (D/OK、D/660、D/Yama2016、D/Yama2019) のD型インフルエンザウイルスの代表株について、バロキサビルおよびファビピラビルに対する感受性試験を実施し、IC₅₀値を算出した。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

解析したすべてのC型・D型インフルエンザウイルス分離株は、バロキサビルおよびファビピラビルに対してA型・B型インフルエンザウイルスと同様のIC₅₀値を示した。これらの結果から、両薬剤がC型・およびD型インフルエンザウイルスに対しても有効である可能性が示唆された。

D. 研究発表

1. 論文発表

- Takashita E, Murakami S, Matsuzaki Y, Fujisaki S, Morita H, Nagata S, Katayama M, Mizuta K, Nishimura H, Watanabe S, Horimoto T, Hasegawa H. Antiviral Susceptibilities of Distinct Lineages of Influenza C and D Viruses. *Viruses*. 2023 Jan 15;15(1):244. doi: 10.3390/v15010244.
- Takashita E, Watanabe S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Are twindemics occurring? *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 Jan;17(1): e13090. doi: 10.1111/irv.13090.
- Takashita E. Assays for Determining the Sialidase Activity of Influenza Viruses and Monitoring Influenza Virus Susceptibility to Neuraminidase Inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2022; 2556:287-302. doi:10.1007/978-1-0716-2635-1_19.
- Govorkova EA, Takashita E, Daniels RS, Fujisaki S, Presser LD, Patel MC, Huang W, Lackenby A, Nguyen HT, Pereyaslov D, Rattigan A, Brown SK, Samaan M, Subbarao K, Wong S, Wang D, Webby RJ, Yen HL, Zhang W, Meijer A, Gubareva LV. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2018-2020. *Antiviral Res*. 2022 Apr; 200:105281. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105281.

2. 学会発表

- 高下恵美。COVID-19 流行下における小児のライノウイルス感染リスクの上昇。第 125 回日本小児科学会学術集会。2022 年 4 月。福島。
- 川上千春、清水耕平、小澤広規、宇宿秀三、大久保一郎、高下恵美、藤崎誠一郎、岸田典子、中村一哉、渡邊真治。2021/22 シーズンに横浜市で分離した AH3 インフルエンザウイルスの解析。第 35 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム。2022 年 7 月。Web。
- Emi Takashita, Noriko Kinoshita, Seiya Yamayoshi, Yuko Sakai-Tagawa, Seiichiro Fujisaki, Mutsumi Ito, Kiyoko Iwatsuki-Horimoto, Shiho Chiba, Peter Halfmann, Hiroyuki Nagai, Makoto Saito, Eisuke Adachi,

David Sullivan, Andrew Pekosz, Shinji Watanabe, Kenji Maeda, Masaki Imai, Hiroshi Yotsuyanagi, Hiroaki Mitsuya, Norio Ohmagari, Makoto Takeda, Hideki Hasegawa, Yoshihiro Kawaoka. Efficacy of therapeutic monoclonal antibodies and antiviral drugs against SARS-CoV-2 variants. *OPTIONS XI for the Control of Influenza*. 2022 年 9 月。Belfast, UK.

- 高下恵美。SARS-CoV-2 に対する COVID-19 治療薬の効果について。第 89 回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会。2022 年 10 月。Web。
- 高下恵美。新型コロナウイルス感染症治療薬の効果。第 69 回日本ウイルス学会学術集会。2022 年 11 月。長崎。
- Emi Takashita. SARS-CoV-2 resistance to antibodies and protease inhibitors. The 2nd isirv Antiviral Group Webinar Series. 2023 年 1 月。Web。

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

F. 健康危険情報

なし