



インフルエンザの克服に向けて
-ヒトインフルエンザウイルスの大量遺伝子解析-

平成 18 年 10 月 20 日
独立行政法人製品評価技術基盤機構
国立感染症研究所

- 国立感染症研究所（NIID）と製品評価技術基盤機構（NITE）は、共同事業により、インフルエンザの流行を遺伝子レベルで大規模かつ迅速に監視する我が国はじめての試みに着手、2005/2006 シーズンに分離した約 500 株のウイルスの解析を開始した。



- 感染症対策の中心機関であるNIIDと微生物のゲノム解析においてクオリティーの高さで評価が高いNITEが省庁の枠組みを超えて連携し、これまで十分でなかった遺伝子レベルでの解析体制を強化することにより、ヒトインフルエンザウイルス流行株の早期予測^{注1)}、深刻な問題となりつつある薬剤耐性株^{注2)}の有効な監視体制の構築等、世界保健機関（WHO）を中心とする国際的な取り組みに、我が国として大きな貢献を果たすことが期待される。



- ・ 2005/2006 シーズン分離株の解析結果は、薬剤耐性株を監視するため今年から大幅に機能拡張されるWHOの抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスネットワーク会議（本年 10 月 23-25 日、於ジュネーブWHO本部）に提供されるとともに、毎年定期的に開催されているWHOのインフルエンザワクチン株選定会議および国内ワクチン株選定委員会に提供される。
- ・ 2005/2006 シーズン分離株の解析結果の概要は 11 月下旬に NIID から公表される予定。

注 1) ヒトインフルエンザウイルス流行株の早期予測

インフルエンザは我が国だけでも毎年 1,000 万人が罹患し、高齢者の肺炎等の合併による関連死者数は 3 万人に上ると推定されている。的確な流行株の予測とワクチンによる予防が有効に機能した場合、高齢者の肺炎等による合併症、入院、死亡の危険を大幅に低減できると試算されている。

注 2) 薬剤耐性株

長い間 A 型インフルエンザの第 1 選択薬として世界各国で使用されてきたアマンタジンに対する耐性株の比率がここ数年間で急激に上昇し、深刻な社会問題となっている（北米で 2004 から 2005 のわずか 2 年足らずの間に分離された株において、耐性株の割合が数%から 90%以上に急増）。現在、タミフルに対する耐性株の比率は低いものの、使用量の急激な拡大を背景として、最大のタミフル消費国（全世界消費量の 5 割以上）であるわが国において、世界的な薬剤耐性株の監視体制に貢献することが重要となっている。

■ 共同事業の概要 ■

- 独立行政法人製品評価技術基盤機構（本部：東京、理事長：御園生 誠、略称：NITE）と国立感染症研究所（所長：宮村 達男、略称：NIID）は、毎年大規模な流行を繰り返しているヒトインフルエンザウイルスについて、流行株の予測や薬剤耐性株の監視に役立てるため、毎年多数の分離株の遺伝子解析を行う共同事業を、今年度より開始した。
- NITE は 2005/2006 流行シーズンに我が国で収集された約 500 株の臨床分離株の解析を本年 8 月から実施している。今後も毎年 500-700 株について解析を継続する予定である。
- NIID は、WHO が指定する世界 4 ヶ所のインフルエンザ協力センターのひとつとして、日本を中心とする東アジア地区における流行株や薬剤耐性株についてのデータを集約する役割を担っている。
- NITE は微生物のゲノム解析に 10 年以上の経験を持ち、特にヒトインフルエンザウイルスの遺伝子解析に要求される短期間で大量解析に必要な技術と設備を有している国内では数少ない機関のひとつである。
- NITE と NIID が省庁の枠組みを超えて得意分野で協力し、手薄であった遺伝子レベルでの監視体制を大幅に強化することにより、インフルエンザの克服に向けた国際的な取り組みに対して、我が国として大きな貢献を果たすことができる。
- これまでの解析結果は、来週（10 月 23-25 日）ジュネーブ WHO 本部で開催される WHO の抗インフルエンザ薬剤耐性株サーベイランスネットワーク会議に資料として提出されるほか、今後の解析結果と合わせて、定期的に行われる WHO のインフルエンザワクチン株選定会議および国内ワクチン株選定委員会に順次提供される。

■ 共同事業の背景 ■

- インフルエンザ（流行性感冒）は北半球では毎年 11 月から 3 月頃に流行し、我が国だけでも毎年 1,000 万人規模で罹患する。インフルエンザそのものの致死性は高くないものの、高齢者の肺炎の合併等による関連死亡は 3 万人に上るとも推定されている。甚大な健康被害、社会的、経済的損失をもたらしているにもかかわらず、抜本的な予防法や治療法は確立されていない。
- インフルエンザの予防にはワクチンが用いられる。しかし原因ウイルスであるヒトインフルエンザウイルスには複数の型が存在するうえ、突然変異の蓄積によって少しずつ抗原性（ワクチンとの適合性）を変化させるため、毎年翌シーズンに流行するであろうウイルスを正しく予測して、それに適合するワクチン株を選定する必要がある。
- インフルエンザの治療薬としてタミフル（オセルタミビル）やアマンタジンが実用化されているが、使用量の拡大に伴って、耐性株が深刻な問題として浮上してきた。特に薬剤消費量の多い我が国では耐性株の監視体制を強化することが国際的にも求められている。

■ 共同事業の意義 ■

●NIID では、全国 76 地方衛生研究所および関連施設の協力のもとに、毎年多数のウイルス株を分離して詳細な抗原解析を行い、その結果を WHO および国内ワクチン株選定委員会における流行予測とワクチン株選定に役立ててきた。しかし、流行株を正確に予測し適切なワクチン株を選定するためには、抗原性の変化に加えて、抗原性を決めている HA 遺伝子および NA 遺伝子の塩基配列レベルの変化を長期にわたり経時的に追跡し、株間の系統的な関係を明らかにすることが必要であり、そのための遺伝子解析（塩基配列解析）については、これまでは小規模に行われているのみであった。今後は本共同事業によって毎年多数の株（年によって変動はありうるが概ね 500-700 株程度）の遺伝子解析情報が利用可能となる。一方、薬剤耐性の原因となる NA 遺伝子および M 遺伝子の変異については、これまで国内でまとめて解析された例はなく、本共同事業が初の成果となる。

●インフルエンザは我が国だけでも毎年 1,000 万人規模で罹患し、高齢者の肺炎の合併等による関連死亡は 3 万人に上るとも推定されている。ワクチン株の選定が正しく行われ、有効に機能した場合、高齢者の肺炎等の合併症、入院、死亡の危険を 1/3 から 1/5 に減らすことができると試算されている。本共同事業によって今後大量の遺伝子解析情報が蓄積されていくことにより、流行株の正確かつ迅速な予測が可能となり、ワクチンの予防効果が高まることが期待される。

●抗インフルエンザ薬アマンタジンに対する耐性株の比率はここ 1、2 年の間に急激に上昇し、世界的に深刻な社会問題となっている。タミフル（オセルタミビル）に対する耐性株の比率は比較的低いレベルを保っているものの、使用量の急激な拡大に伴ってアマンタジンと同様の事態を招くことが懸念されており、最大の消費国である我が国に対しても早急な対策が求められている。これらの事態を受けて WHO では、2001 年から開催してきた抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスネットワーク会議の機能を今年から大幅に拡充する。本共同事業によって多数の株についての詳細な遺伝子解析情報を提供することにより、薬剤耐性株が出現するメカニズムの解明、有効な監視体制の構築、耐性の出にくい薬剤の開発等に役立てることができると期待される。

■ 共同事業の内容 ■

●NIID は、全国 76 地方衛生研究所および関連施設の協力のもとに、ヒトインフルエンザウイルスの臨床分離株を収集し、詳細な抗原解析を実施する。

●NIID は、収集した株のうち年間 500-700 株について、ウイルス粒子を破壊し感染性を失わせる処理（不活化処理）を行ったのち、遺伝子解析試料として NITE に提供する。

●NITE は、不活化試料よりウイルスゲノムを取り出し、流行予測や薬剤耐性株の監視に必要な複数の遺伝子について塩基配列を決定する。当面、HA 遺伝子（ヘマグルチニン遺伝子；流行予測）、NA 遺伝子（ノイラミニダーゼ遺伝子；流行予測およびオセルタミビル耐性株の監視）、M 遺伝子（M2 膜タンパク質遺伝子；アマンタジン耐性株の監視）の 3 遺伝子を解析の対象とする。

●NIID は、NITE から提供された遺伝子解析情報とそれをもとにした系統解析等の結果を WHO の会議および国内ワクチン株選定委員会に提供し、流行株の予測、ワクチン株の選定、薬剤耐性株の監視強化等に役立てる。

■本件に関する連絡先■

独立行政法人製品評価技術基盤機構バイオテクノロジー本部計画課

植田 TEL: 03-3481-1933

国立感染症研究所ウイルス第三部第一室（インフルエンザウイルス研究室）

小田切 TEL: 042-561-0771

■参考資料■

●NITEにおける微生物ゲノム解析の実績

NITE では、黄色ブドウ球菌などの人の健康に直結する微生物や、麹菌、放線菌など身近なところで産業利用されている微生物等について、ゲノム解析(全遺伝情報の解読)を実施してきた。現在までに上記を含む9菌の解析結果をデータベースとして公開しているほか、近く公開予定のものを含めて20菌の解析が進行中である。詳しくは下記のURLを参照。

ゲノムデータベース：<http://www.bio.nite.go.jp/dogan/>

解析プロジェクト一覧：<http://www.bio.nite.go.jp/ngac/project.html>

●共同事業成果の公開

本共同事業の成果については、WHO インフルエンザワクチン株選定会議、WHO 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスネットワーク会議、および国内ワクチン株選定委員会等に資料として提供されるほか、病原性微生物検出情報として一般にも開示される。2005/2006 流行シーズンの分離株についての解析結果は、11月下旬に予定されている11月号の病原微生物検出情報 (IASR) 月報に掲載される。これは国立感染症研究所 感染症情報センターの web ページから見ることができる (<http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-j.html>)。

●高病原性トリインフルエンザとの関係

本共同事業は、その目的に照らして、既にヒトに定着し毎年のように流行を繰り返している型に属するウイルス株、具体的には現在ワクチンに使用されている型である香港型 (A/H3N2)、ソ連型 (A/H1N1)、B型を当面の対象としたものであり、高病原性トリインフルエンザウイルス (A/H5N1) は対象としていない。

トリインフルエンザウイルスについては、数年前より散発的なヒトへの感染例が報告され、今後ヒトからヒトへの感染性を得た新型ウイルスが世界的に大流行することが懸念されているため、国立感染症研究所を始めとする国内外の専門機関において精力的な研究や対策が進められている段階である。

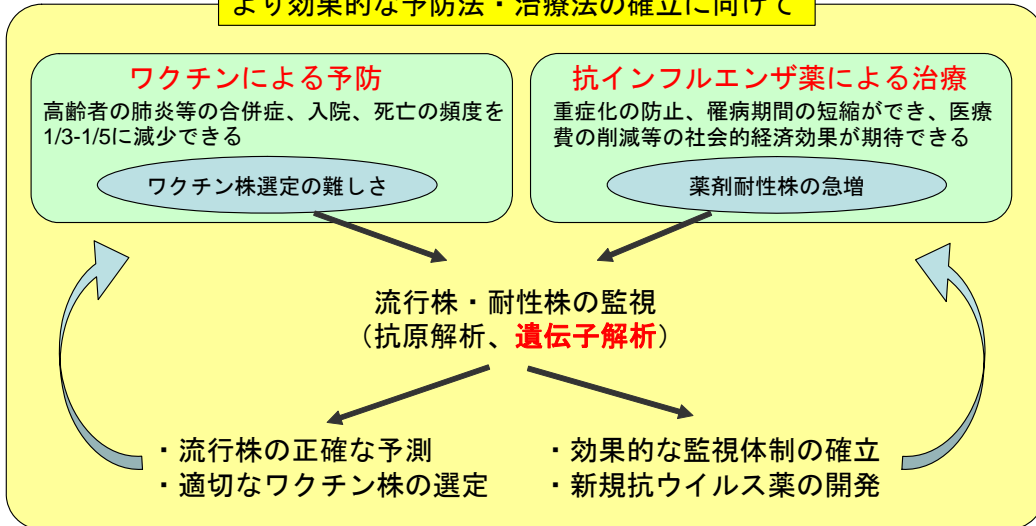
なお、新型ウイルス流行時の初期対策としては抗ウイルス薬の投与が最も有望視されていることや、抗ウイルス薬耐性株の出現はトリインフルエンザウイルスにも共通した問題であることから、本共同事業の成果が何らかの形で役立てられることが期待される。

インフルエンザとは

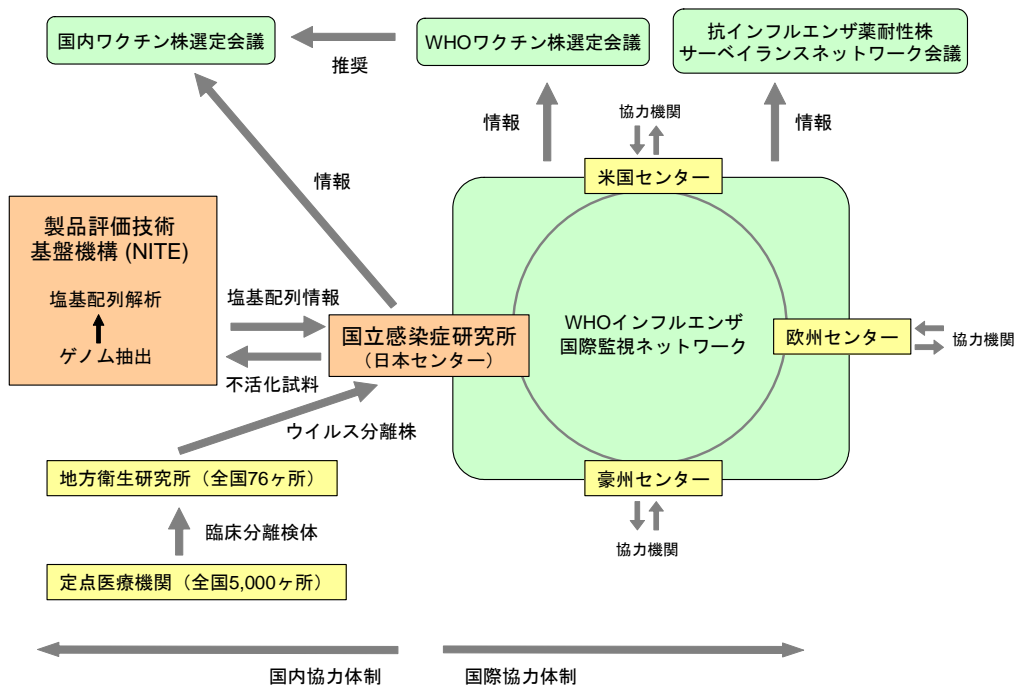
- ・インフルエンザA型およびB型ウイルスによるウイルス性疾患。
- ・日本では毎年11-3月頃に流行し、約1,000万人が罹患。
- ・肺炎の合併等で約3万人の関連死亡が出ることが推定。

甚大な健康被害、社会的、経済的損失

より効果的な予防法・治療法の確立に向けて



ヒトインフルエンザウイルスの監視のための国際的な取り組み



ヒトインフルエンザウイルスの遺伝子解析

