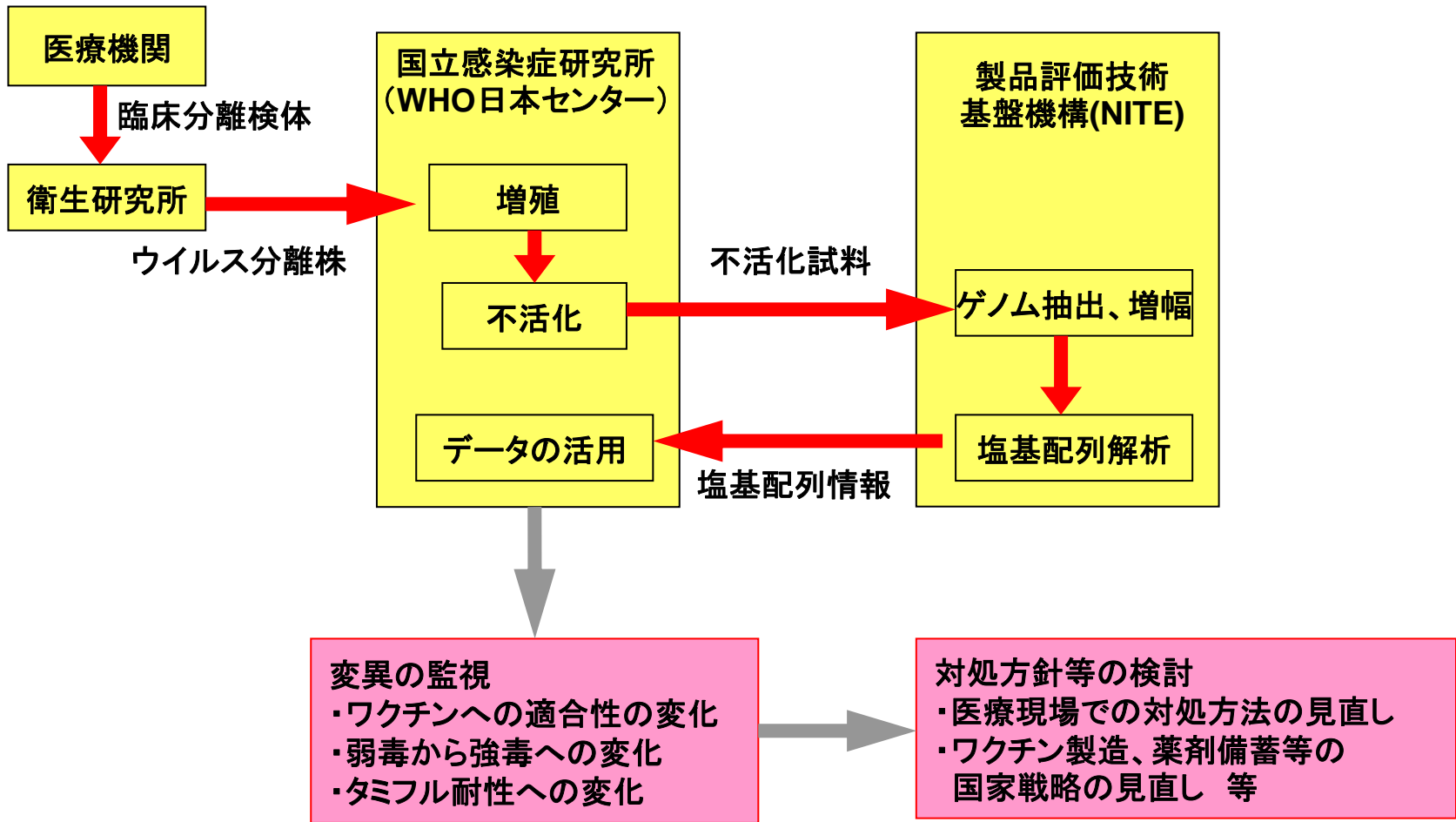


新型インフルエンザ解析(緊急のケース)におけるフロー

国内発生



■NITE と感染研の協力の概要■

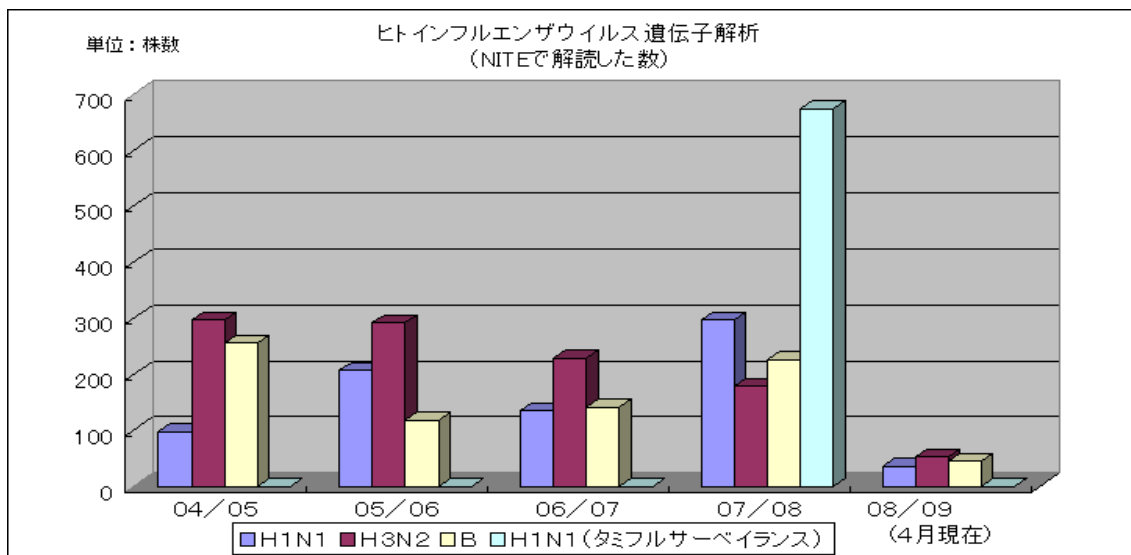
●独立行政法人製品評価技術基盤機構（本部：東京、理事長：安井 至、略称：NITE）と国立感染症研究所（所長：宮村 達男、略称：NIID）は、平成 18 年 7 月から共同事業により、ヒトインフルエンザウイルスの大規模な遺伝子塩基配列の解読を行ってきている。毎年、全国の地方衛生研究所から多数の臨床分離株が感染研に寄せられ、そのうち約 500-700 株の遺伝子塩基配列を NITE で解読し、感染研が分析することにより早期の流行株の予測やワクチン株の選定、薬剤耐性株の監視のための重要な情報として役立っている。

●感染研は、WHO（世界保健機構）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。一方、NITE は微生物の遺伝子情報解析に 10 年以上の経験を持ち、未知の微生物の遺伝子情報を多数解読してきている。突然変異を起こしやすいインフルエンザウイルスに対して、短期間で正確に遺伝子の塩基配列を解読できる国内では数少ない機関の一つである。

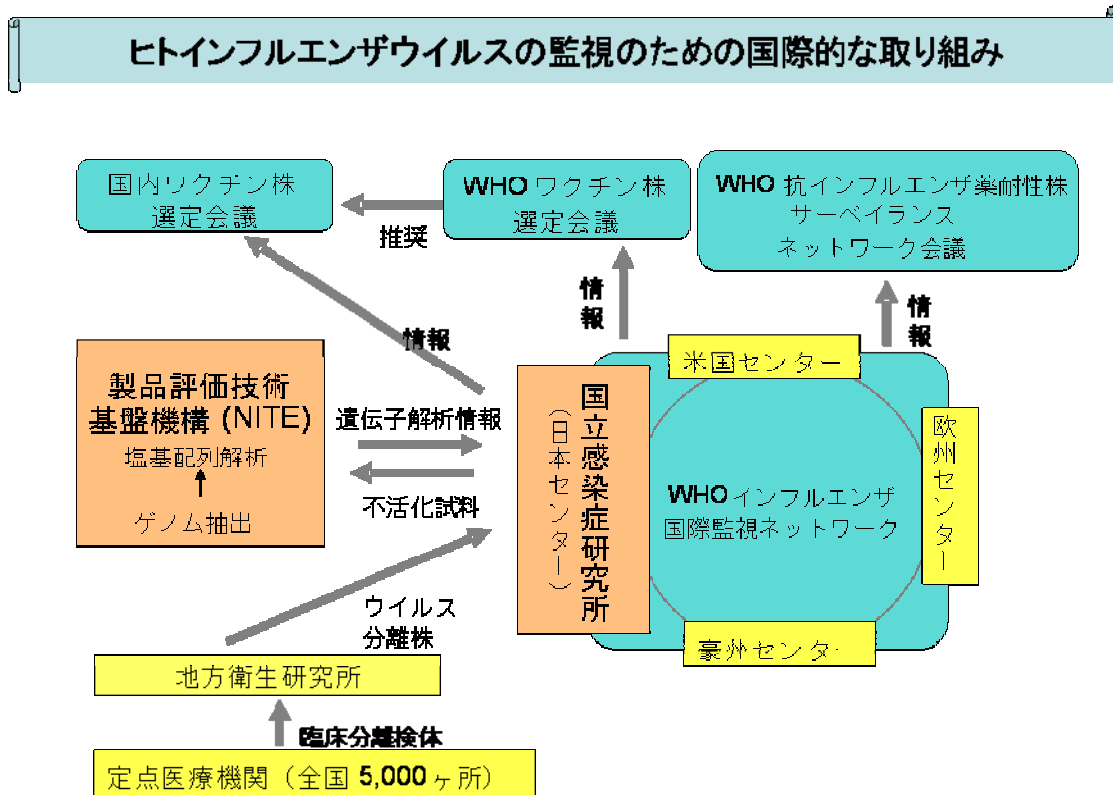
この両者が得意分野で協力し、これまで 4 年近く共同事業を継続している。これにより、それまで手薄だった遺伝子レベルでのインフルエンザウイルス監視体制が大幅に強化され、国際的なインフルエンザ対策への取り組みに日本として大きく貢献してきている。

●2007 年 11 月以降、ヨーロッパで高頻度にヒトインフルエンザウイルスのタミフル（オセルタミビル）耐性株が分離され、耐性株は世界中に広がりを見せた。世界最大のタミフル消費国である日本国内での発生状況が世界中から注目されるなか、WHO からの緊急要請を受けて、感染研は 2007/08 シーズン株について NITE と共同で緊急耐性株サーベイランスを実施し、この時は日本においてタミフル耐性株が高頻度には出現していないことを明らかにした。これによって、耐性株サーベイランス系が確立し、耐性株の迅速なモニタリングが可能となった。

《これまで解読した分離株数の推移》



■ 共同事業と国際的な監視体制の関係 ■



●WHO は、世界 4ヶ所（日本、米国、欧州、豪州）のインフルエンザ協力センターで集められたデータをもとに、翌シーズンの流行ウイルスの予測とワクチン株の選択・推奨を行っている。また、WHO は 2005 年のグローバルインフルエンザ事前対策計画発表やその後の多くの技術的勧告の発表など、インフルエンザ対策の国際的な取り組みを強化してきている。

●4 極の一つである感染研では、全国 76 地方衛生研究所および関連施設の協力のもとに、多数のウイルス株分離、スクリーニングを行い、詳細な抗原解析を行っている。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、抗原性の変化に加えて、抗原性を決めている HA（ヘマグルチニン遺伝子）および NA（ノイラミニダーゼ遺伝子）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必要がある。そこで、本共同事業において、感染研が分離株（約 500-700 株）の不活化処理を行い、NITE がその塩基配列を解読している。

その解析結果は、定期的で開催される WHO 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ているほか、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にも貴重な資料として提出されている。

●ルーチンサーベイランス以外に、耐性株緊急サーベイランスや今回の新型インフルエンザのサーベイランス強化が、国際的な枠組みのなかで求められてきており、本共同事

業が我が国の監視体制の重要な役割を担っている。

8つのヒトインフルエンザウイルス遺伝子の特徴

ウイルス遺伝子		長さ	特徴
HA	ヘマグルチニン遺伝子	1.7k	<ul style="list-style-type: none"> ・H1N1などとタイプ分けをするときのHに該当するもの。 ・抗原性の違いにより、16種類に分けられる。ヒト型はH1～H3。 ・ウイルスが細胞表面に取り付く時に働く。 ・後述のNAとともに、ウイルスの抗原性(免疫応答性)を決めている。よってワクチン株の選定に重要。 ・鶏のウイルス(H5)では、強毒か弱毒か(局所症状か全身症状か)を決めている。
NA	ノイラミニダーゼ遺伝子	1.4k	<ul style="list-style-type: none"> ・H1N1などとタイプ分けするときのNに該当するもの。 ・抗原性の違いにより、9種類に分けられる。 ・ウイルスがひとつの細胞から他の細胞に感染を広げる時に働く。 ・前述のHAとともに、ウイルスの抗原性(免疫応答性)を決めている。よってワクチン株の選定に重要。 ・抗ウイルス薬であるタミフル、リレンザのターゲット。この遺伝子の変異によって、薬剤に対する耐性が出現する。
MP	マトリクス蛋白遺伝子	1.0k	<ul style="list-style-type: none"> ・HA、NAとともに、ウイルスの表層(膜)に存在するタンパク質をコードしている。 ・ウイルスが細胞内に侵入する過程で働く。 ・ウイルスがA型かB型かC型かの判定に用いられる。 ・この遺伝子の変異によって、一世代前の抗ウイルス薬であるアマンタジンに対する耐性が出現する。 ・次世代型のワクチンのターゲットとして有望視されている。
PB2	RNAポリメラーゼ β 2サブユニット遺伝子	2.3k	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルスの増殖(複製)の過程で働く遺伝子群。 ・宿主細胞の機能と密接に関わるため、ウイルスの増殖性、宿主域(どの動物に感染するか)の決定、細胞毒性などに関係する。 ・変異の程度は少ないが、今回のような新型では、ヒトの細胞に順応していく過程で頻繁に変異がおこる可能性もあるため、(特に初期の間は)監視が必要。
PB1	RNAポリメラーゼ β 1サブユニット遺伝子	2.3k	
PA	RNAポリメラーゼ α サブユニット遺伝子	2.2k	
NP	核蛋白遺伝子	1.5k	
NS	非構造蛋白遺伝子	0.9k	

国内における新型インフルエンザウイルスに対する取り組み

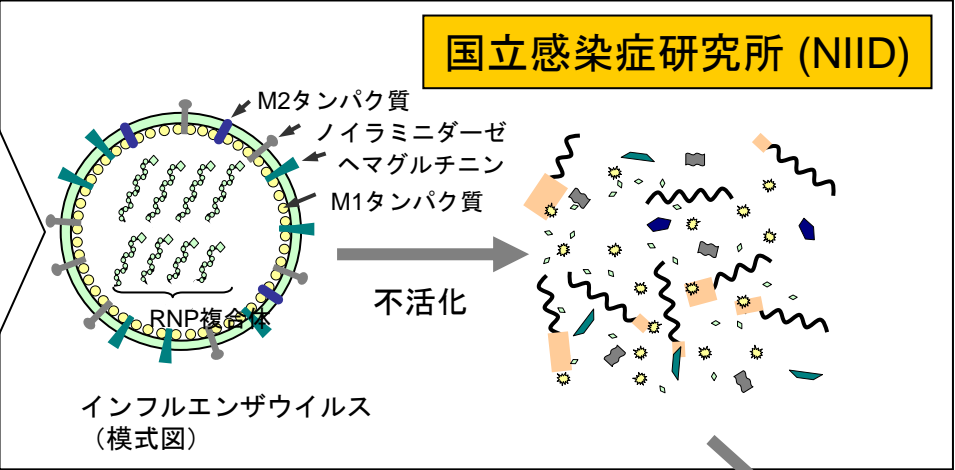
新型インフルエンザに感染しているかどうかの判断

遺伝子解析による、毒性や薬剤耐性に関する遺伝子変異箇所の確認

患者からのサンプル（鼻汁等）採取

RT-PCR法による診断
地方衛生研究所

新型確定



塩基配列解析

ゲノム

HA遺伝子
GGGTCTGTGGATATCATTTTATCCACAAAACAGATTTTCGACAAGTTTATCTACAGCTTG
TACACAAAATATAGGGATGTGAATATGTGGCAAGCACCAGAAGTTGTGTTTGTGGATAAG
TATGAAAAACCATTGATACCACGCTTTATATCTGTATCATGTTTTTGTGTTTGAAGCGT

NA遺伝子
TGGACAGATTCTTTTCCTATGTGTATGTCGTTACTCACAGGATTGAGGATAACAGTCTGCT
TTTTTCACTTCTACGAGCGGAATCCCTATATTTGACTTTTTTATCCACAGTCGCTTC
AAACGGCTGTGTTGACAATTAGGTACAACATAGTAGGTTTTTGCACTTTTTCTCGATCA

M2遺伝子
GGTTGGATGCAGCGATTAGCGAACTATGGCGAAAAGTACTCGCCAAAGATAGAAAAATCGC
TAAGCAAACCCAGTTTTGATACCTGGCTGAAGGCGACAAAGGCAACTACATTAGAAAGAGG

製品評価技術基盤機構 (NITE)

新型インフルエンザに対する対処方針の検討