

常城朱乃 学位論文審査要旨

主 査 千 酌 浩 樹
副主査 藤 井 潤
同 景 山 誠 二

主論文

Reduced replication capacity of influenza A(H1N1)pdm09 virus during the 2010–2011 winter season in Tottori, Japan

(鳥取県における2010–2011年冬季のインフルエンザウイルスA(H1N1)pdm09増殖能の低下)
(著者：常城朱乃、板垣朝夫、土江秀明、徳原美聡、岡田隆好、奈良井栄、笠木正明、
田中清、景山誠二)

平成25年 Journal of Medical Virology 85巻 1871頁～1877頁

参考論文

1. Frequent isolations of influenza A viruses (H1N1) pdm09 with identical hemagglutinin sequences for more than three months in Japan

(日本において3ヶ月以上同一のヘマグルチニン遺伝子配列であるインフルエンザA(H1N1)pdm09の度重なる分離)

(著者：吉田優、常城朱乃、板垣朝夫、土江秀明、岡田隆好、奈良井栄、笠木正明、
田中清、井東朗子、領家和男、景山誠二)

平成27年 Yonago Acta medica 58巻 165頁～171頁

2. Possible HIV transmission modes among at-risk groups at an early epidemic stage in the Philippines

(フィリピンにおける早期流行段階でのリスク集団内で起こりうるHIV伝播様式)

(著者：Elizabeth Freda O. Telan、Genesis May J. Samonte、Noel Palaypayon、
Ilya P. Abellanos-Tac-An、Prisca Susan A. Leaña、常城朱乃、景山誠二)

平成25年 Journal of Medical Virology 85巻 2057頁～2064頁

学 位 論 文 要 旨

Reduced replication capacity of influenza A(H1N1)pdm09 virus during the 2010–2011 winter season in Tottori, Japan

(鳥取県における2010–2011年冬季のインフルエンザウイルスA(H1N1)pdm09増殖能の低下)

2009年3月にヒトの間で新型のブタ由来インフルエンザウイルスA(H1N1)pdm09が出現し、17ヶ月間で全世界のインフルエンザ関連死亡者は285,000人になった。

A(H1N1)pdm09の進化率と選択圧は速く、変異と選択により初期の流行段階で、2つの異なるクラスター(IとII)に分かれた。クラスターIは2009年の終わりまでに消失したが、クラスターIIは翌年も流行し続けた。また、2つの異なる亜型による同時流行事例が、いくつか報告されているが、そのメカニズムは十分に解析されていない。

本研究では、A(H1N1)pdm09の増殖能を細胞培養系におけるウイルス産生量で評価した。さらに、ウイルス遺伝子クラスターの分類と流行傾向について検討した。

方 法

2009年から2011年に鳥取県の医療機関を受診したインフルエンザ患者(1,038例)の鼻汁よりMDCK細胞を用いてウイルスを分離し、型・亜型を判別した。さらに、A(H1N1)pdm09のヘマグルチニン遺伝子配列(1,744塩基)を決定し、系統樹上に展開した(288株)。

2009–2010年の20株と2010–2011年の20株について 10^4 copies/mLのウイルスをMDCK細胞に曝露させ、72時間後のウイルス産生量をインフルエンザAウイルスのマトリックス遺伝子をターゲットとしたリアルタイムRT-PCR法で算定し、増殖能を評価した。

結 果

2009–2010年に得た48検体のうち46検体からは、A(H1N1)pdm09のみ分離された(96%)。残り2検体には、A(H1N1)pdm09とA(H3N2)、B型全てが混在していた(4%)。

2010–2011年の最初の流行ピークには、68検体のうち34検体が、A(H1N1)pdm09のみで構成されていた(50%)。その他の単一感染例には、B型が1例あり(1%)、A(H3N2)は見られなかった(0%)。その他、A(H1N1)pdm09がA(H3N2)やB型と重複感染した事例が多かった(49%、33/68)。2010–2011年の2回目の流行ピークには、A(H1N1)pdm09の単一流行例が減少した(8%、5/65)。一方、A(H3N2)単一流行例(6%)とB型単一流行例(14%)が目立った。また47株の同時感染例が

見られ(72%)、最初の流行時と比較して同時感染例の割合が高かった。

2009-2010年と2010-2011年に流行したA(H1N1)pdm09(それぞれ共に144株)は、系統樹上で大きく分かれて位置し、遺伝的に明らかに異なった。

2009-2010年と2010-2011年に流行したA(H1N1)pdm09のそれぞれ20株について増殖能を比較すると、2009-2010年株に比べ2010-2011年株の増殖能は、明らかに低かった($P < 0.05$)。また、24時間毎の増殖能を比較したところ(11株)、2つの増殖パターンが見られ、72時間後の増殖能は 10^8 copies/mLを境に、高増殖能型と低増殖能型に分類できた。

考 察

A(H1N1)pdm09には、異なった増殖能を持つ多種多様な株があり、他の亜型と一緒に流行し得る。A(H1N1)pdm09は、アウトブレイク時に優先的に流行したが、増殖能が低下するとともに、他の亜型と同時流行し始めた。このような複数の亜型の同時流行例は、中国やフランスでも報告されている。

2009-2010年に顕著であった高増殖能型株の流行は、2010-2011年には消失した。2010-2011年にA(H1N1)pdm09の増殖能が急速に衰えた原因について、2009-2010年の流行によって高増殖能型株に特異的な強い免疫が産み出され、高増殖能型株が伝播しにくい環境が作られ、低増殖能型株が優勢に流行できるようになったと推測している。

抗原連続変異によりヘマグルチニンのアミノ酸置換が起こり、レセプター結合活性が変化したという報告があるが、K142NとN156Kのアミノ酸置換は高増殖能型株にも低増殖能型株にも見られなかった。しかし、低増殖能型株は高増殖能型株に比べ、アミノ酸配列の多様性が少なかった。上記のとおり、低増殖能型株は免疫の影響を受けずに生き残っていると推測しているが、そのメカニズムは不明である。

結 論

A(H1N1)pdm09の増殖能は、2010-2011年に低下した。A(H1N1)pdm09への強い集団免疫が後の低増殖型が優位になる状況、さらには他の型・亜型との混合感染を容易にする状況をもたらしたと推測している。これらの事実は、増殖能の評価がインフルエンザ流行の解析のために必要不可欠であることを示唆している。