話題 インフルエンザ

順天堂医学. 2009, 55
P. 236 ~ 239

インフルエンザの構造と薬剤耐性

堀 賢*
SATOSHI HORI

インフルエンザは、もっともポピュラーな流行性ウイルス性呼吸器疾患です。この特効薬としてはオセルタミビルやザナミビルなどの抗インフルエンザ薬、およびアマンタジンなどが知られています。しかしながら、最近の新型インフルエンザに関連した脅威から、これら薬剤についての耐性株の出現の可能性が危惧されるようになりました。実際にわが国の2008年～2009年シーズンの季節性インフルエンザA型では、オセルタミビル耐性株が流行しました。本稿ではインフルエンザの構造と感染機序を紹介し、これらの薬剤がどの段階で作用し、どのように耐性化するのかについてそのメカニズムを解説します。

キーワード：季節性インフルエンザ、新型インフルエンザ、オセルタミビル、ザナミビル、
薬剤耐性

はじめに

インフルエンザといえば、季節性インフルエンザを指していましたが、昨今の新型インフルエンザの注目の集まり具合から、新型と季節性を分けて考えるようになってきています。本稿では、インフルエンザの流行の歴史をたどりつつ、ウイルスの構造と耐性メカニズムについて触れて解説します。

インフルエンザウイルスの流行の歴史

インフルエンザウイルスは、ヒトでは気道上皮を中心に感染し、強い肺局所の炎症を引き起こします。分類上はオルトミクソウイルス科に属し、マイナス鎖の一本鎖RNAウイルスでエンベロープは持っています。自然界には多種多様な宿主が存在しA型～C型のインフルエンザウイルス (influenza virus A-C) の3型がありますが、このうちヒトに病気を起こすのは、A型とB型です。インフルエンザは、有史以来数々の大規模な流行を繰り返しておりますが、その高い死亡率と伝染力の強さから人類にとって今なお脅威であり続けています。流行には定期的なサイクルがあり、数十年に一度の世界的大流行を起こしていますが、その合間には毎年冬季に小規模な流行 (epidemic) を繰り返しています。20世紀中には4度のインフルエンザA型の世界的流行があり (表-1)、1918年～1919年にかけての流行はスペインかぜと呼ばれ、数ヶ月の流行期間に全世界で2千万～4千万人が死亡しました。これは第一次世界大戦で死亡した人数より多数にのぼりました (図-1)。

INFLUENZA PANDEMIC MORTALITY IN AMERICA AND EUROPE DURING 1918 AND 1919

図-1 1918年から1919年にかけてのスペインかぜの死者数の推移

1918年10月から11月にかけて、ニューヨーク、ロンドン、パリ、ベルリンにおいて死者が急増しています。

表-1 過去に発生した代表的なパンデミックと抗原性の一覧

西暦	俗称	インフルエンザA型の亜型
1918～1919	スペインかぜ	H1N1
1957	アジアかぜ	H2N2
1968	香港かぜ	H3N2
1977	ソ連かぜ	H1N1

* 順天堂大学大学院医学研究科感染制御科学
[July 23, 2009 原稿受領]

図-2 インフルエンザの構造の模式図と電子顕微鏡写真
左は文献5から、右は文献6から転載。インフルエンザウイルス粒子の表面には、ヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)が突出しており、それぞれの多様性が抗原性の多様性を反映しています。

インフルエンザウイルスの抗原性と変異

インフルエンザの抗原性は、H(haemagglutinin;ヘマグルチニン)抗原とN(neuraminidase;ノイラミニダーゼ)抗原によって決定されています。A型ウイルスでは、H抗原は1~14まで、N抗原は1~9まであり、理論上126通りの組み合わせがあります。

世界的なパンデミック(pandemic)は、インフルエンザの抗原性の主要変異(antigenic shift)によりH抗原やN抗原の大規模な抗原性変化を起こしたときに発生します。過去のインフルエンザパンデミックの多くは中国から発生し、アジア、ヨーロッパ、アメリカなどに順次伝播していく傾向がありました。また抗原性の小変異(antigenic drift)もランダムな点突然変異により毎年数多く発生していますが、主要変異とは異なり、すでに過去に類似の抗原性をもったウイルスを経験しているために、集団の中である程度の抗原保有率が保たれており、小規模な流行(epidemic)に止まることとなります。このような小変異が蓄積すると、やがてはH抗原やN抗原のアミノ酸配列の大規模な変化を来し、汎流行株に変異すると考えられています¹⁾。

インフルエンザウイルスは、ヒトに限らず他の動物(アヒル、ニワトリ、ブタ)からも分離されていますが、元来カモなどの水鳥を自然宿主として、その腸内に感染するウイルスであったものが、異種の宿主に感染を繰り返すうちに遺伝子組み換えを起こし、ヒトへの感染性と病原性を獲得したと考えられています¹⁾。実際に1918年に世界的な流行を起こし2千万~4千万人の死者を出したスペインかぜ(A型・H1N1亜型)では、H3N2型のウイルスがブタの体内でカモ由来のH1N1型のウイルスと交雑し、発生したものと考えられています。その後も、1957年のアジアかぜ(A型・H2N2亜型)と1968年の香港かぜ(A型・H3N2亜型)に大きな変異を起こして世界的大流行が発生し、また1977年にはスペインかぜと類似したA型・H1N1亜型のソ連かぜが流行を起こしました。今後も新型イン

図-3 最近、合衆国で発病したH1N1ブタインフルエンザのゲノムタイプの比較。

今回の新型インフルエンザの流行前と流行中に患者から分離された triple reassortant (3種遺伝子再集合体)を同定した。HAはhaemagglutinin遺伝子、MはMタンパク遺伝子、NAはneuraminidase遺伝子、NPはnucleo-protein遺伝子、NSはnonstructural protein遺伝子、PAはpolymerase PA遺伝子、PB1はpolymerase PB1遺伝子、PB2はpolymerase PB2遺伝子である(文献4より転載)。

フルエンザウイルスが出現することが予測されており、世界的規模で警戒が続いています。一部のインフルエンザウイルスは、家禽類(ニワトリなど)に感染し畜産業に甚大な被害を与えますが、このうち1997年に香港の家禽に発生したA型・H5N1型²⁾がパンデミックを起こすと、感染症法で2類感染症に指定されている高病原性トリインフルエンザとなります。このウイルスによる感染症は致死率が60%程度と高率であるため、国際的には経済的にも、社会的にも大きな影響があると懸念されています³⁾。トリインフルエンザウイルスに対する治療薬やワクチンも開発されていますが、RNAウイルスの特性である変異のしやすさや、ひとたび流行したときの被害の大きさから、医学上継続的に監視されているウイルスの一つです。

ブタインフルエンザ由来、 新型インフルエンザA型・H1N1型について

2009年4月末から流行が始まった今回の新型インフルエンザA型・H1N1型は、当初はカナダアルバータ州の養豚場で、ブタインフルエンザを検出したことに端を発し、後にこのブタ群は、メキシコから帰国したカナダ人から曝露された結果であることが判明しました。これにより、メキシコにおけるインフルエンザのアウトブレイクが世界に知られるところとなり³⁾⁴⁾、合衆国、

図-4 インフルエンザの構造とライフサイクル

気管上皮細胞に取り込まれたウイルスは、脱殻を経て、宿主の生体機能を利用しながら増殖し、再び上皮細胞外に放出されます。理化学研究所 Neuraminidase Structure DB (http://protein.gsc.riken.jp/jp/Research/index_na.html) より転載。

カナダ、スペイン、日本などへ次々に飛び火し、以降急速に世界中に拡散を続け、ついには6月11日に世界保健機構がパンデミックフェーズを6に引き上げる事態に至りました。このウイルスは、ブタとトリとヒト由来のインフルエンザウイルスの triple reassortant (3種遺伝子再集合体)であったことが報告されています⁴⁾ (図-3)。北米では2005年から triple reassortant のブタインフルエンザが家畜で流行していたものの、これらとは全く異なる新しい遺伝子配列をしています。最近の東京大学医科学研究所の河岡らの報告⁵⁾では1918年以前に出生した人、および米国疾病センターから⁶⁾は、65歳以上の1%に今回のH1N1型ウイルスに対して幾ばくかの交差免疫をもっていることが示唆されていることから、過去のウイルスとの関連が注目を集めています。

インフルエンザの感染成立機序と 抗ウイルス薬の作用点

ウイルスはエンベロープをもち、表面にはヘマグルチニンとノイラミニダーゼが突出しているのは前述のとおりですが、その隙間を縫うように、M2タンパクが細胞質膜を貫いて存在しています(ただしM2タンパクはB型インフルエンザには見られません)。ヒトの気管上皮細胞内に接触したインフルエンザウイルスは、エンドサイトーシスによって取り込まれ、エンドソームを形成します。その後、M2タンパクの作用により脱殻を起こし、ウイルスゲノムが細胞内に放出されます(図-4)。アマンタジンはM2タンパクのHイオン

ンチャンネル作用をブロックし脱殻を阻害します⁷⁾。細胞内に放出されたウイルスゲノムは、宿主の生体機能(RNAポリメラーゼなど)を利用しながら増殖し、再び上皮細胞外に放出されます(出芽)。このときノイラミニダーゼが、宿主の細胞膜からウイルス粒子を切り離す役割があります。オセルタミビルやザナミビルは、このノイラミニダーゼを阻害し、ウイルスの出芽を抑制します。新薬として大正富山医薬品が開発中のT-705は、細胞内で活性体である三リン酸体に変換され、インフルエンザウイルスの複製酵素であるRNAポリメラーゼを選択的に阻害してウイルスの増殖を直接阻止します。この新薬は、インフルエンザだけでなく、他のRNAウイルスによる疾患への治療も期待できるために、各国で治験開発中です。わが国でも近いうちに承認がとれるようです。

抗インフルエンザ薬の耐性ウイルスの出現と耐性機序

アマンタジン耐性機序は、M2タンパクのイオンチャンネルを構成する膜貫通部位のアミノ酸26L、27V、30A、31S、38Lなどに変化が生じるためにHイオンチャンネル作用のブロックができなくなると考えられています⁸⁾。この耐性化は非常に高頻度に発生し、内服開始から速やかに30%の人に耐性株が現れるという報告があります⁷⁾。ノイラミニダーゼ阻害剤の耐性化率は、オセルタミビル oseltamivir とザナミビル zanamivir で若干異なります⁹⁾。オセルタミビルでは、成人で1~2%¹⁰⁾、小児では5~6%¹¹⁾です。ザナミビルは、吸入投与であることから小児でのデータはありませんが、

5000人の治療例での調査ではザナミビル耐性株は認められなかったとの報告があります。耐性機序もノイラミニダーゼの突然変異によるものですが、変異する場所が異なります。実際に、オセルタミビルとザナミビルに臨床上問題になるような交差耐性はないと広く認識されています。

今般の新型インフルエンザウイルス(A型・H1N1型)においても、海外でオセルタミビル耐性の出現報告が相次いでおり¹²⁾、7月にはわが国でも確認された¹³⁾ので、今後の耐性ウイルスの動向には注意が必要です。今のところ高病原性トリインフルエンザであるH5N1では、オセルタミビル耐性を与える変異は見つかっていませんが、そもそもサイトカインストームによる多臓器不全が主要死因ですので、これに対するオセルタミビルの評価はまだ定かではありません。

終わりに

インフルエンザへの備えは、季節性と新型では大きく異なります。抗ウイルス薬による予防効果は服用期間に限られますし、副作用や耐性ウイルスの問題もあります。季節性インフルエンザではワクチン接種により多くは予防可能であるし、新型が流行したときには区別がつきませんので、なおのこと発病の可能性を少しでも低く抑える努力をすべきです。またインフルエンザ関連死を防ぐ意味でも、せっかく定着した毎冬のインフルエンザワクチン接種は、今後ともさらに継続をおし進める必要があります。また、今後出現が予測されているH5N1などの新型ウイルスによる第一波では、人類が遭遇したことのないウイルス株であるために、有効なワクチンが存在しません。この場合には抗ウイルス薬の備蓄が必要ですが、オセルタミビルだけに偏るのではなく、ザナミビルとバランスをとった備蓄が必要です。また将来では新薬も備蓄のバリエーションに加え、対応により柔軟性を与えるべきと考えます。

文 献

- 1) Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, *et al*: Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev*, 1992; **56**: 152~179.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Isolation of avian influenza A (H5N1) viruses from humans—Hong Kong, May–December 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Dec 19, 1997; **46**: 1204~1207.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection—Mexico, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. May 8, 2009; **58**: 467~470.
- 4) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*, 2009; **360**: 2605~2615.
- 5) Swine flu shares some features with 1918 pandemic. *Nature News* (13 July 2009) doi : 10.1038/news.2009.680.
- 6) Old seasonal flu antibodies target swine flu virus. *Nature News* (21 May) doi : 10.1038/news.2009.503.
- 7) 武内可尚: 抗A型インフルエンザ薬: アマンタジン—作用機序, 適応と使用上の留意点—日本臨床, 2003; **61**: 1967~1974.
- 8) Shiraishi K: High frequency of resistant viruses harboring different mutations in amantadine-treated children with influenza. *J Infect Dis*. Epub 2003; **188**: 57~61.
- 9) Reece PA: Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses. *J Med Virol*. 2007; **79**: 1577~1586.
- 10) Jackson HC, Roberts N, Wong ZM, *et al*: Management of influenza: use of new antivirals and resistance in perspective. *Clin Drug Invest*, 2000; **20**: 447~454.
- 11) Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, *et al*: Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; **20**: 127~133.
- 12) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update : drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; **58**: 433~435.
- 13) 厚生労働省健康局結核感染症課: 大阪府におけるオセルタミビル(商品名: タミフル)耐性を示す遺伝子変異が検出された新型インフルエンザウイルスについて, Press Release 平成21年7月2日.