

# 平成 26 年度・衛生研究所研究費事業報告

## インフルエンザウイルス薬剤耐性調査

(計画年度：平成 26 年度～平成 27 年度)

### 研究代表者

ウイルス担当 鈴木典子

### 共同研究者

ウイルス担当 小川泰卓 内田和江 棚倉雄一郎 富岡恭子 貫洞里美 篠原美千代  
副所長兼感染症室長 岸本剛

### 目的

現在、抗インフルエンザ薬はインフルエンザの治療には欠かせないものになっており、新型インフルエンザ対策としても大量のオセルタミビルが備蓄されている。薬剤耐性株の出現については以前から懸念されていたが、2007年にはAソ連型 (A/H1N1) ウイルスのオセルタミビル耐性株が世界各地で検出され、国内でもその出現頻度が2007-2008シーズンには2.6%であったものが、2008-2009シーズンには99.6%となり、わずか半年余りで劇的に増加した。日本は世界一のオセルタミビル使用国で、流行ウイルスが薬剤耐性を獲得しているか否かは、大きな関心事となっている。

埼玉県における抗インフルエンザ薬に対する薬剤耐性調査は、国からの通知を受け「A (H1N1) 2009ウイルスの抗インフルエンザ薬剤耐性サーベイランス」を実施している。しかし、A香港型やB型ウイルスにおいても、A/H1N1ウイルスのように耐性株が出現し、急速に流行する可能性は否定できないにもかかわらず、これらのウイルスに関してはサーベイランスの体制は整っていない。そこで、A香港型、B型ウイルスの薬剤耐性調査を実施することで、流行しているすべてのインフルエンザウイルス型についての薬剤耐性株の発生動向を把握することを目的とし、調査を実施した。

### 成果概要

2013-14 シーズンに感染症発生動向調査として当所に搬入されたインフルエンザ検体から MDCK 細胞で分離した 97 株 (A 香港型 36 株, B 型 61 株) を調査対象とした。MDCK 培養上清から RNA を抽出、RT-PCR を行いダイレクトシーケンス法によりノイラミニダーゼ (NA) タンパク質をコードする遺伝子領域 (A 香港型 1407bp, B 型 1398bp) の塩基配列を決定した。塩基配列をアミノ酸に変換後、文献等でこれまでに NA 阻害薬に対して耐性に関与すると報告のあった変異部位について、変異の有無を調査した。

調査対象とした変異部位は、A 香港型は、E41G, E119A/D/G/I/V, Q136K, R152K, I222V, R224K, Q226H, G248R, K249E, H274N/Y, E276D, R292K, N294S, R371K の 14 か所、

B型は、E119A/D/G/V, R152K, D198E/N, I222L/T/V, S250G, H274Y, R292K, N294S, R371K, G402Sの10か所とした (H3N2亜型ウイルスのNAタンパク質のアミノ酸番号をもとにした表記法)。A香港型では、D151A/E/G/N/Vも耐性変異の報告があるが、最近のA香港型はMDCK細胞で分離すると151番目のアミノ酸が変異する傾向があると報告されており、今回の調査でも、36株中、20株で151番目のアミノ酸に何らかの変異が認められた。この変異の認められた20株中2株について、臨床検体から抽出したRNAを用いて、同様の方法で塩基配列を調べたところ、151番目のアミノ酸には変異がみられなかったことから、151番目の変異は、MDCK細胞で分離したことによる影響と考えられた。よって、D151A/E/G/N/V変異は今回の調査から除外した。

調査の結果、すべての株で耐性に関与する変異は認められなかった。

### 自己評価

平成26年度に予定していた検討内容については、すべて終了した。

### 展望

平成27年度は2014-2015シーズンの分離ウイルスを用いて、平成26年度と同様に調査を進め、薬剤耐性変異部位は必要に応じて見直す。2013-2014シーズンはA (H1N1) 2009が流行の主流であったが、2014-2015シーズンはA香港型が主体で、埼玉県ではA (H1N1) 2009の検出はなかったため、国の通知に基づく薬剤耐性調査は1検体も実施していない。よって、本研究でA香港型とB型の薬剤耐性調査を実施することが重要である。

### 公表等

感染症トピックス (Saitama Infectious Agents Surveillance Report:SIASR) に調査結果を掲載し、ホームページに公開することで医療機関への情報提供を実施した。