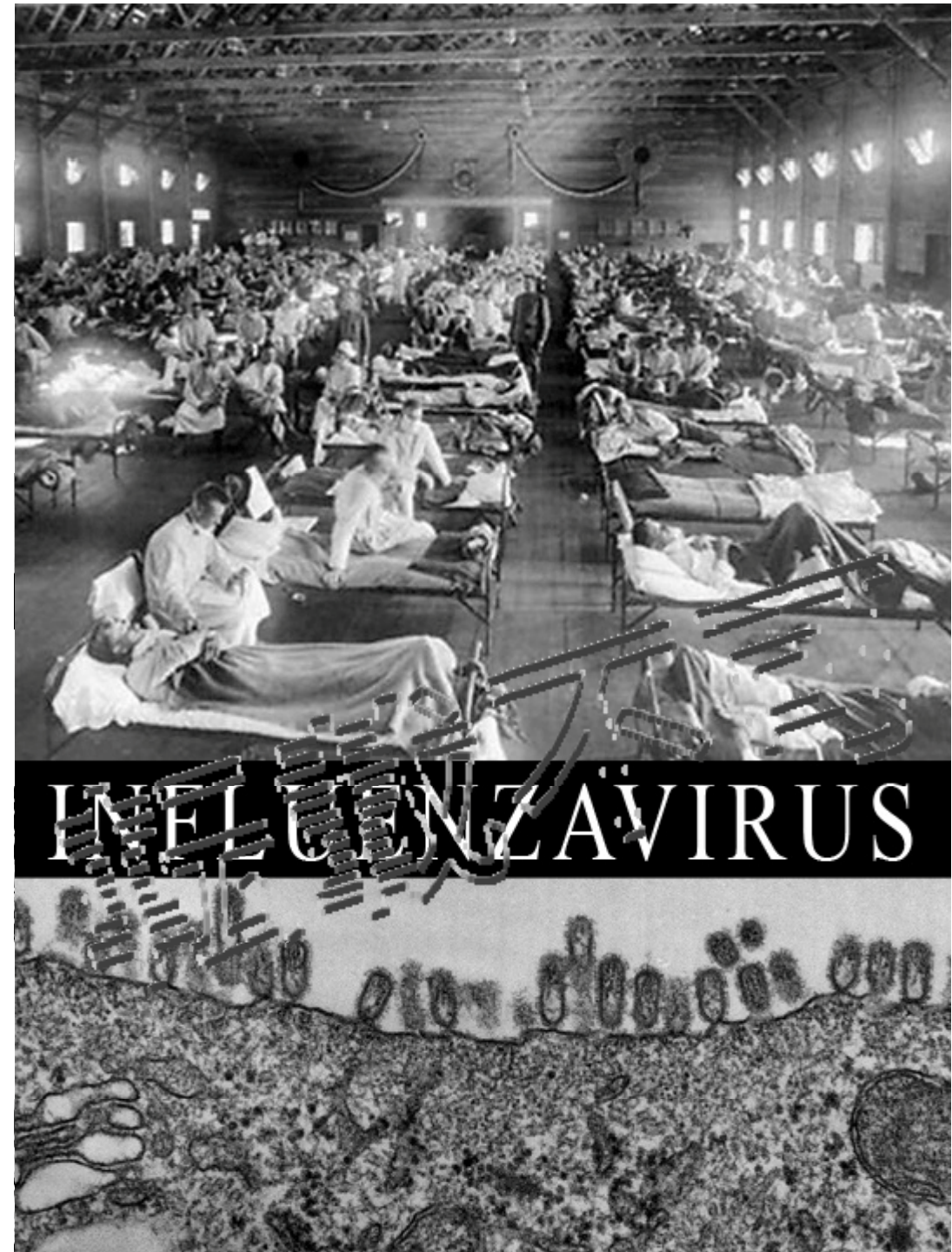
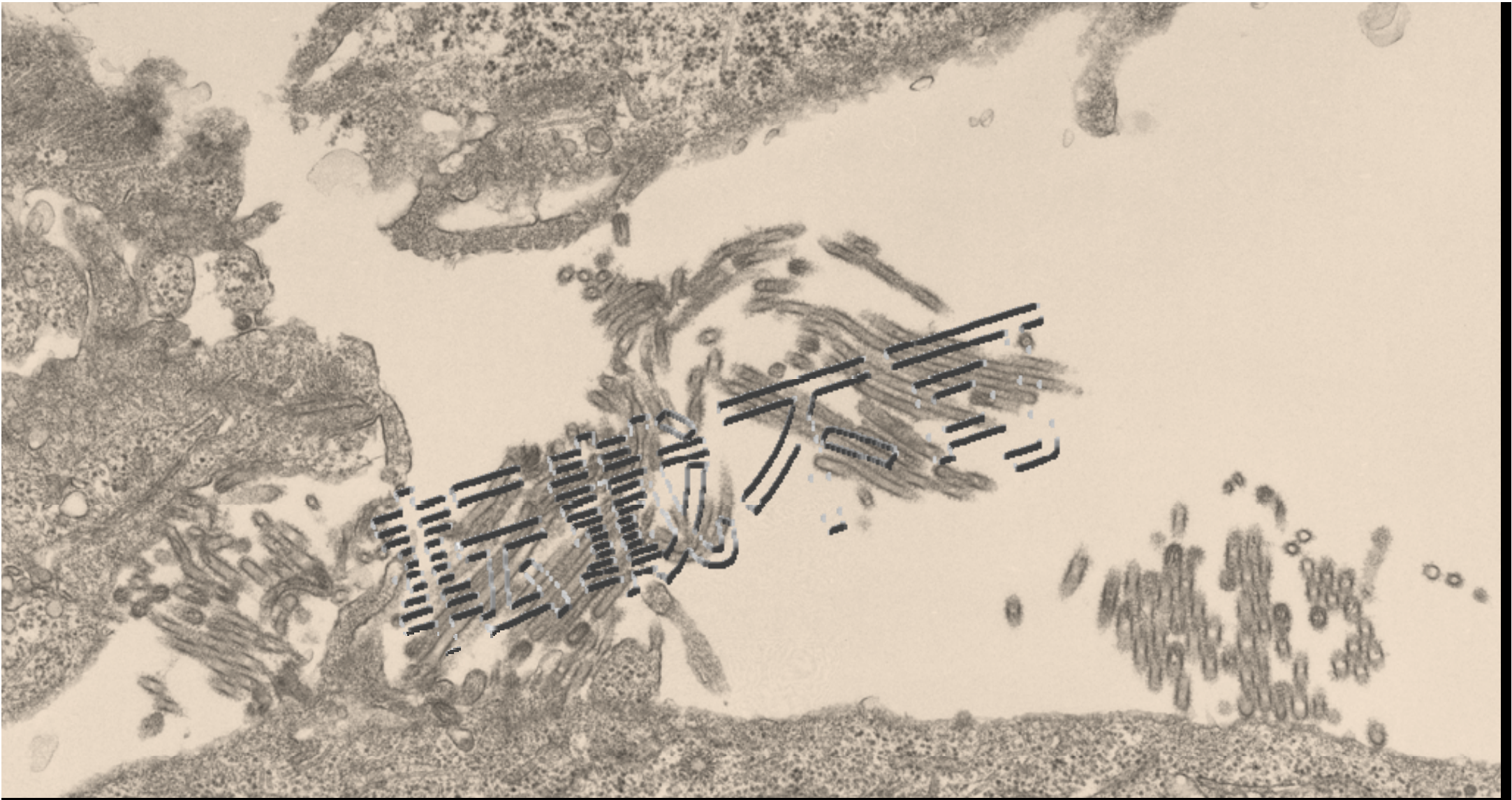


エマージングウイルスの ワクチン

東京大学医科学研究所

河岡義裕





Pandemic 2009

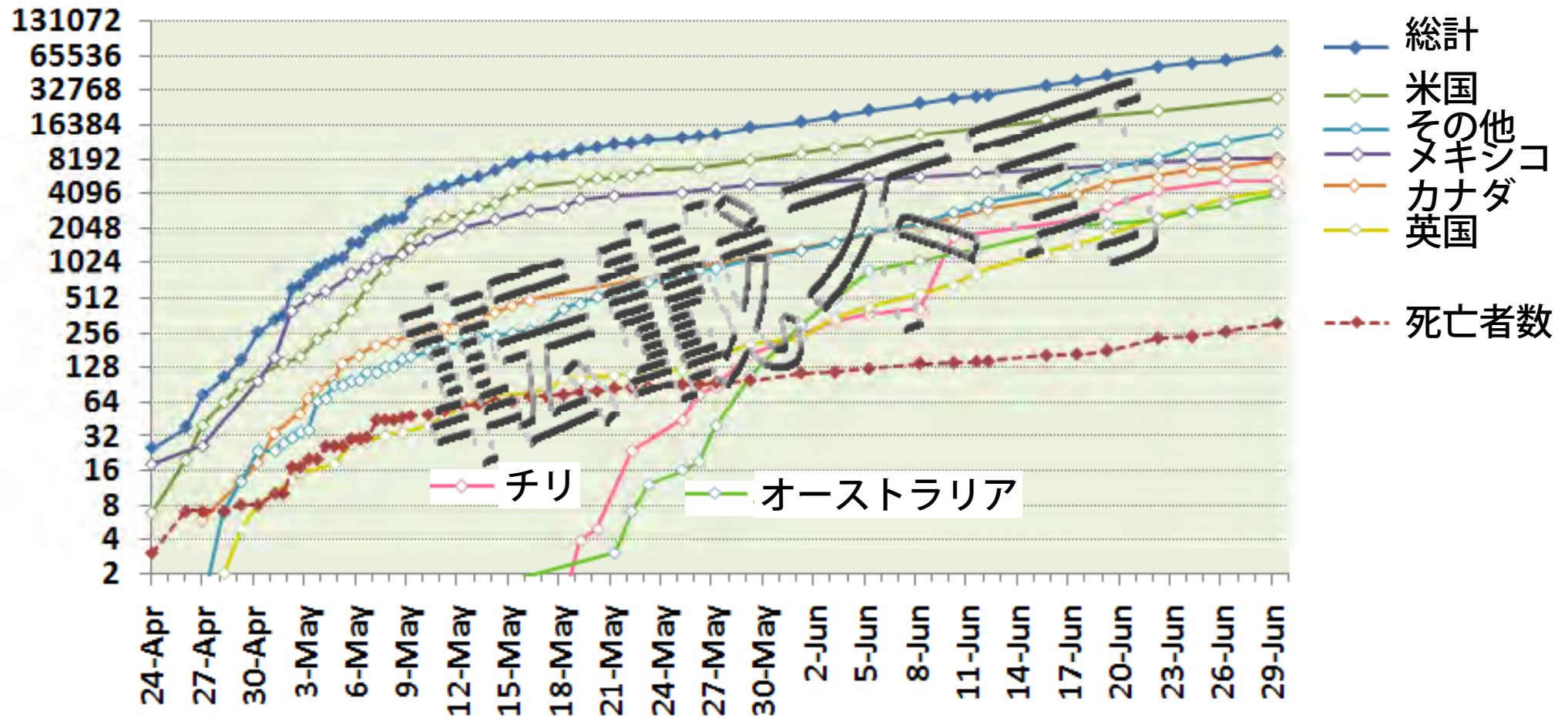
2009

好戲不絕

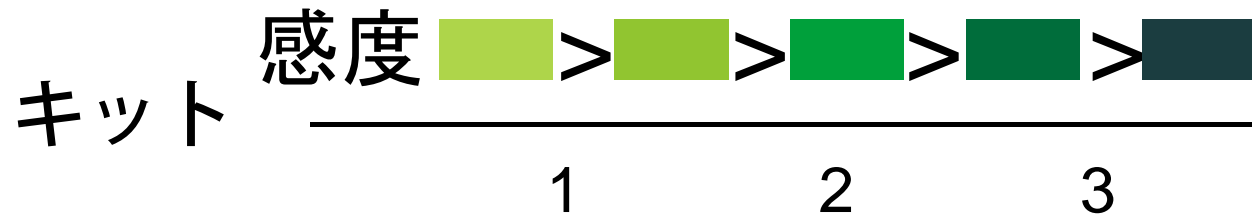


2009 pdmインフルエンザ感染者数・死亡者数

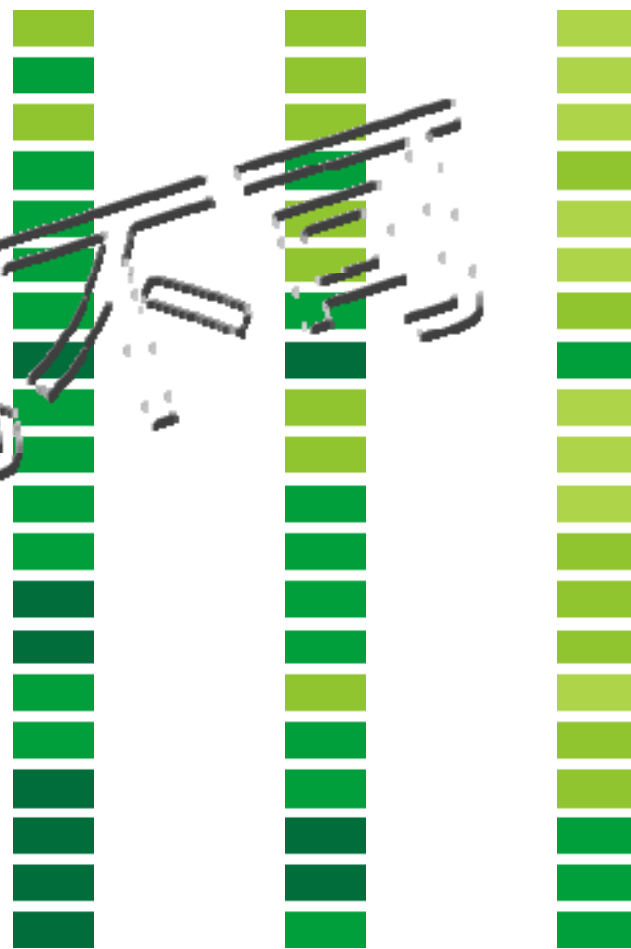
Cases



2009 pdm ウイルス

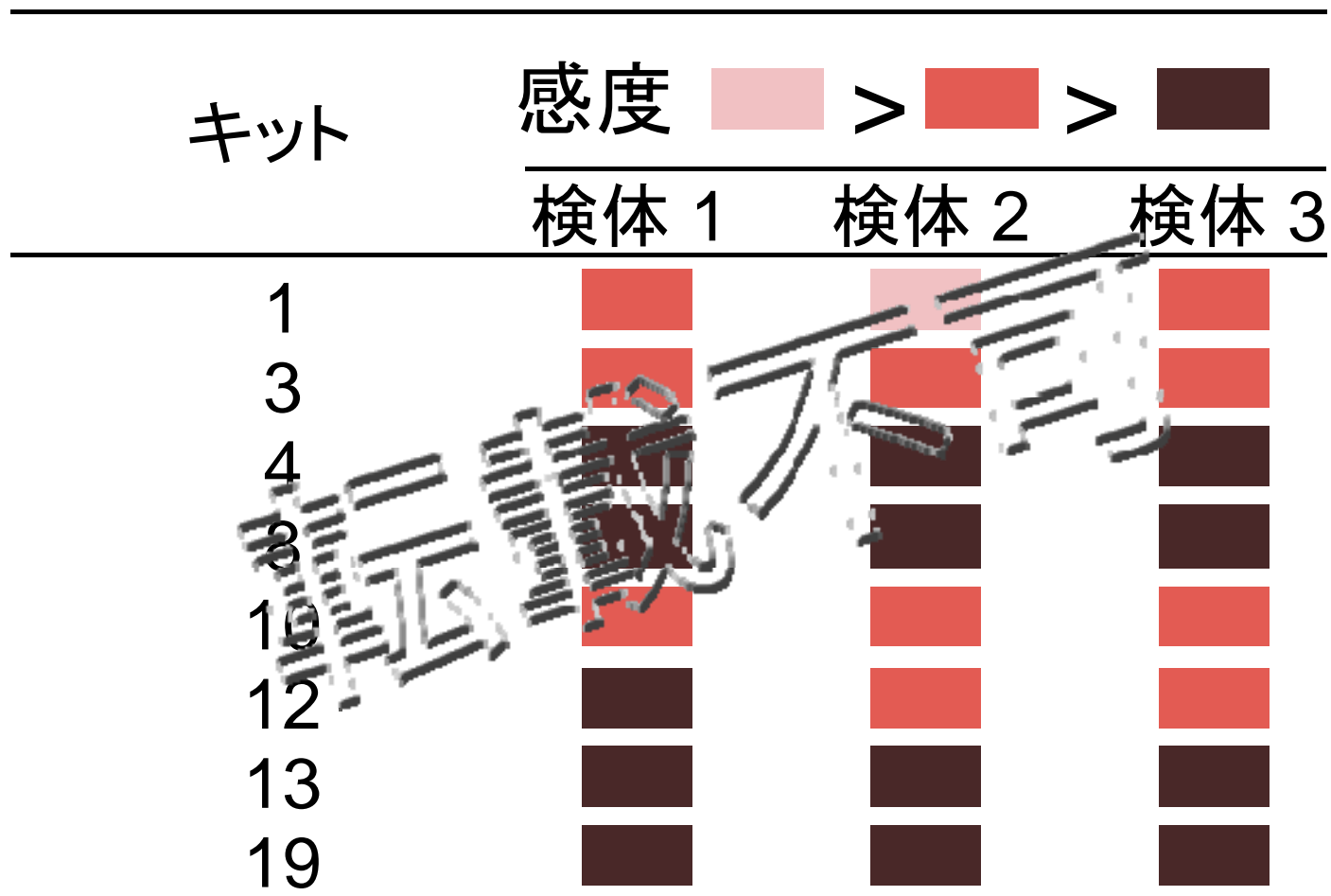


1
2
3
4
5
6
7
8
9
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20



転載不可

2009 pdm ウイルス – 患者検体



Acknowledgements

Centers for Disease Control

Wisconsin State Laboratory of Hygiene

David Warshauer
Peter Shult

大阪府公衆衛生研究所

高橋和郎

滋賀医科大学

小笠原一誠
伊藤 靖

北海道大学

喜田 宏
迫田義博 岡松正敏

神戸大学

新矢恭子 牧野晶子

新潟大学

鈴木宏
齋藤玲子

永寿総合病院

三田村敬子

けいゆう病院

菅谷憲夫

富山化学工業株式会社

古田要介

第一三共株式会社

山下誠

ウイスコンシン大学

Rebecca Brockman-Schneider

James Gern

M. Suresh

渡辺登喜子

八田正人

今井正樹

渡辺真治

八田寧子

小澤真

Shengjun Li

Sabi Neumann

Martha McGregor

Rebecca Moritz

Krisna Wells

Anthony Hanson

東京大学医科学研究所

堀本泰介

五藤秀夫

下島昌幸

田川-坂井 優子

岩附-堀本 研子

木曾真紀

野田岳志

藤井健

村本裕紀子

伊藤睦美

山田晋也

角川学士

村上晋

今井博貴

田村大介

坂部沙織

高橋慧

高野亮

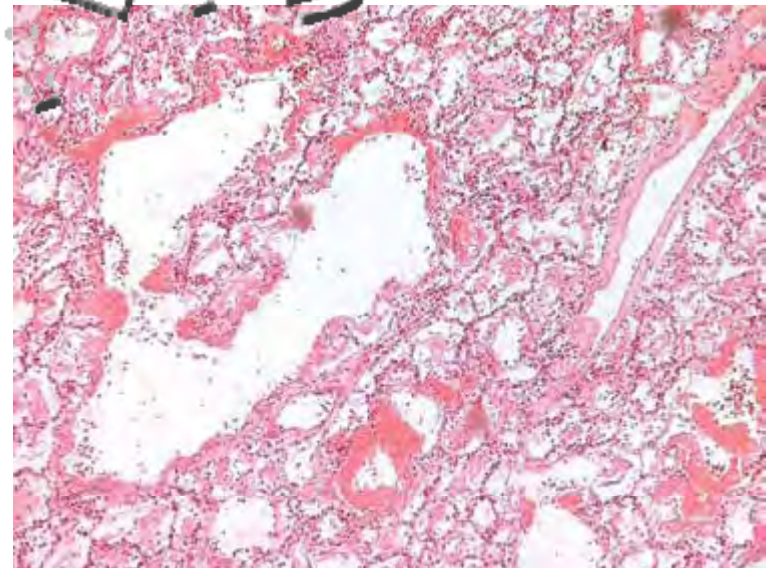
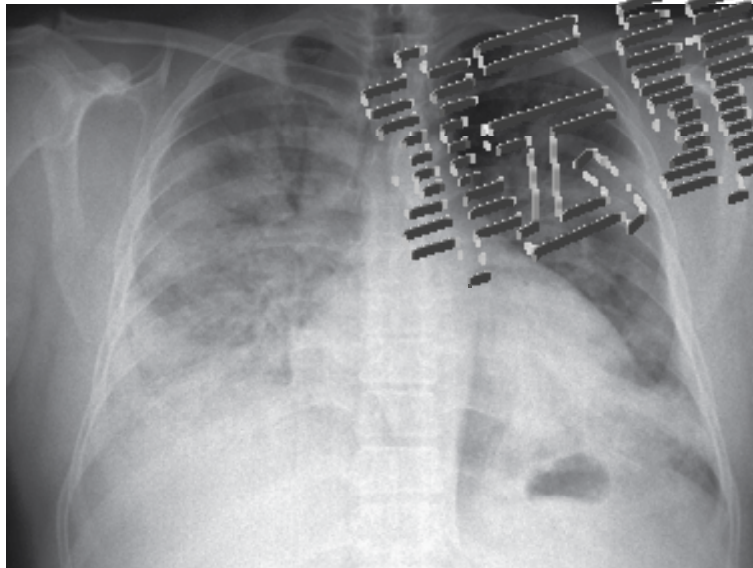
ORIGINAL ARTICLE

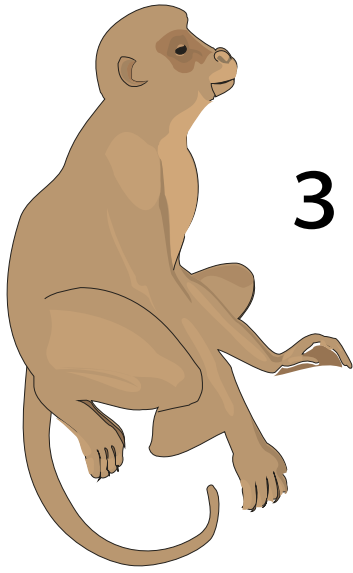
Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico

Rogelio Perez-Padilla, M.D., Daniela de la Rosa-Zamboni, M.D.,
Samuel Ponce de Leon, M.D., Mauricio Hernandez, M.D.,
Francisco Quiñones-Falconi, M.D., Edgar Bautista, M.D.,
Alejandra Ramirez-Venegas, M.D., Jorge Rojas-Serrano, M.D.

Christopher E. Ormsby, M.Sc., Ariel Corrales, M.D., Anirath Loganathan, M.D.,
Edgar Miralanda, M.D., Ann M. Hens, M.D., M. Gabriela Lopez-Gatell, M.D.,
for the Mexican Respiratory Virus Group

ほとんどがウイルス性肺炎で細菌による肺炎ではない



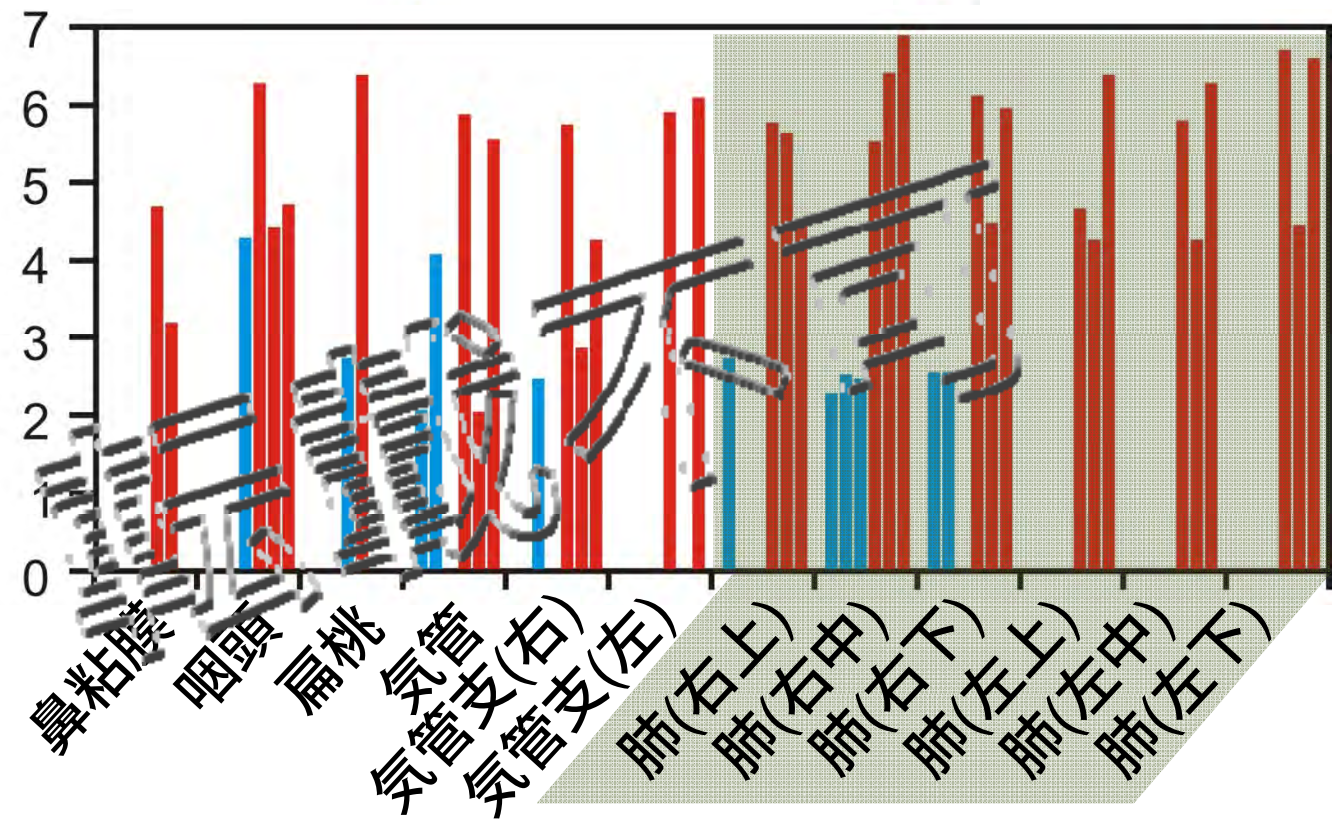


3日目

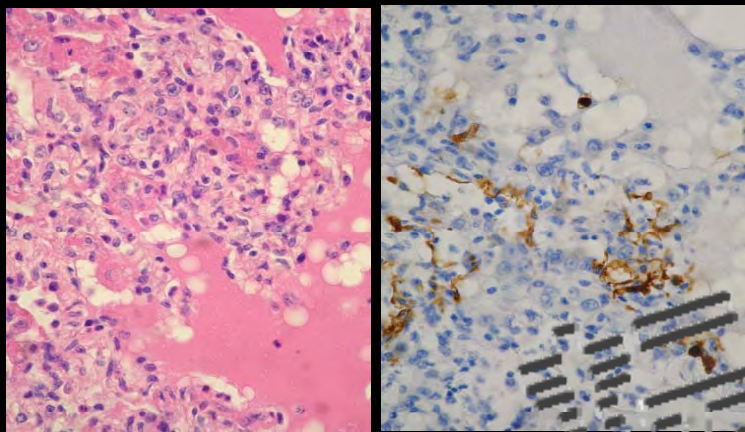
● 新型

● 季節性

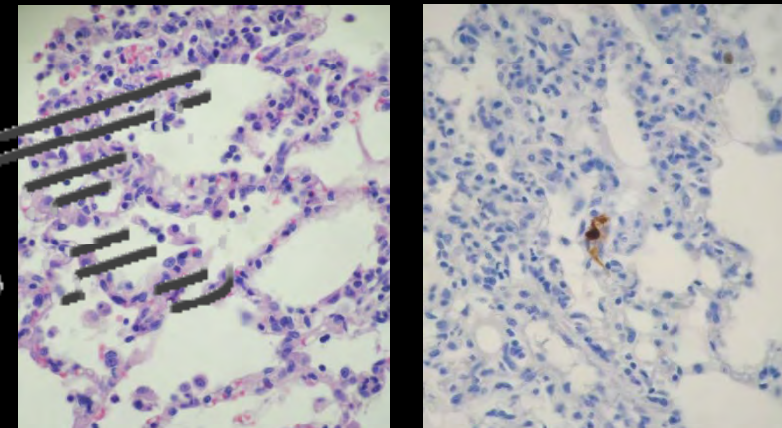
ウイルス価 (Log₁₀ pfu/g)



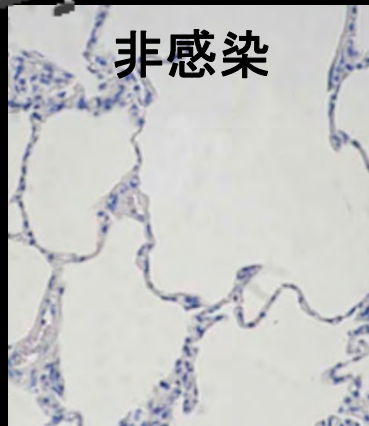
新型



季節性



非感染



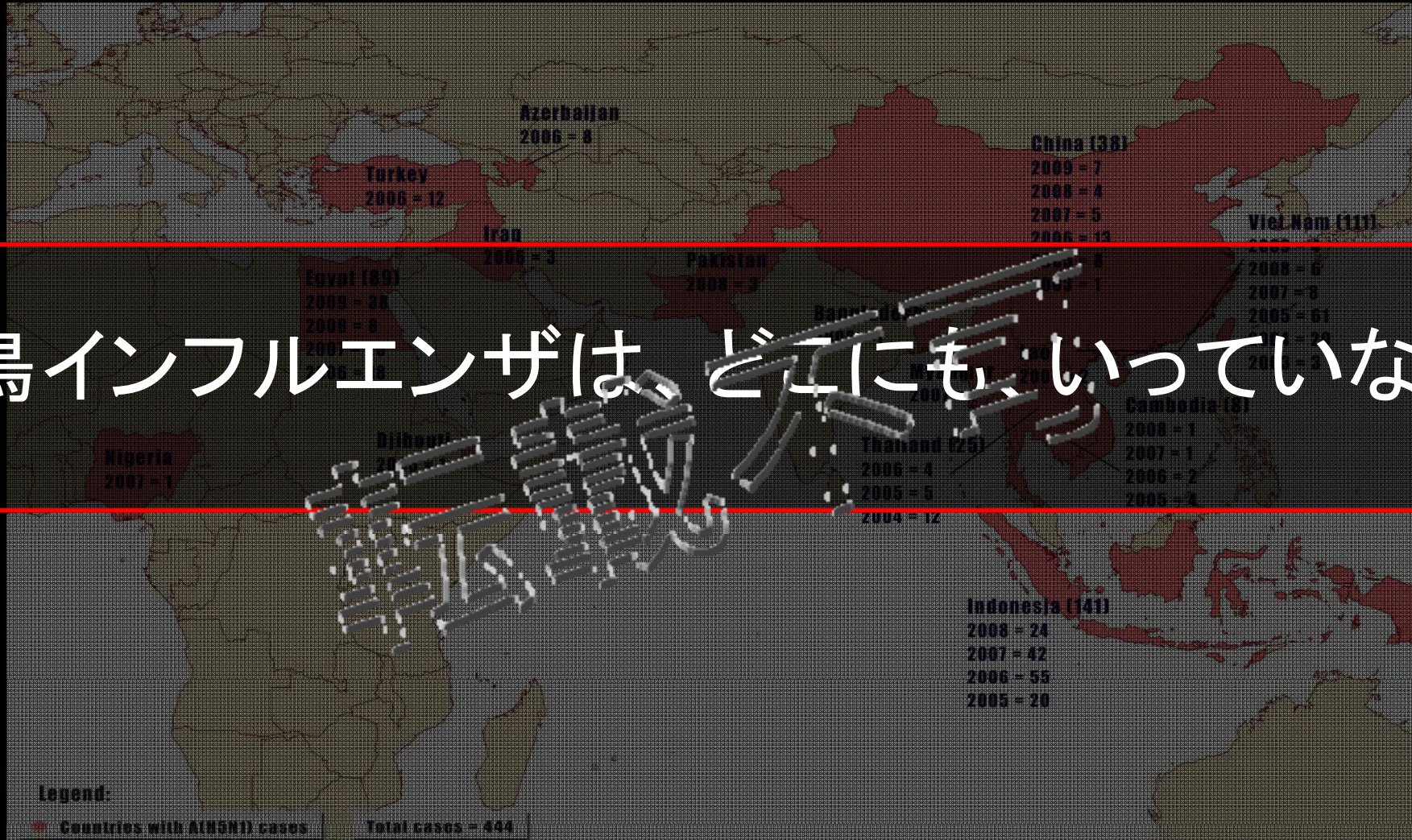
Ito et al. Nature, 2009



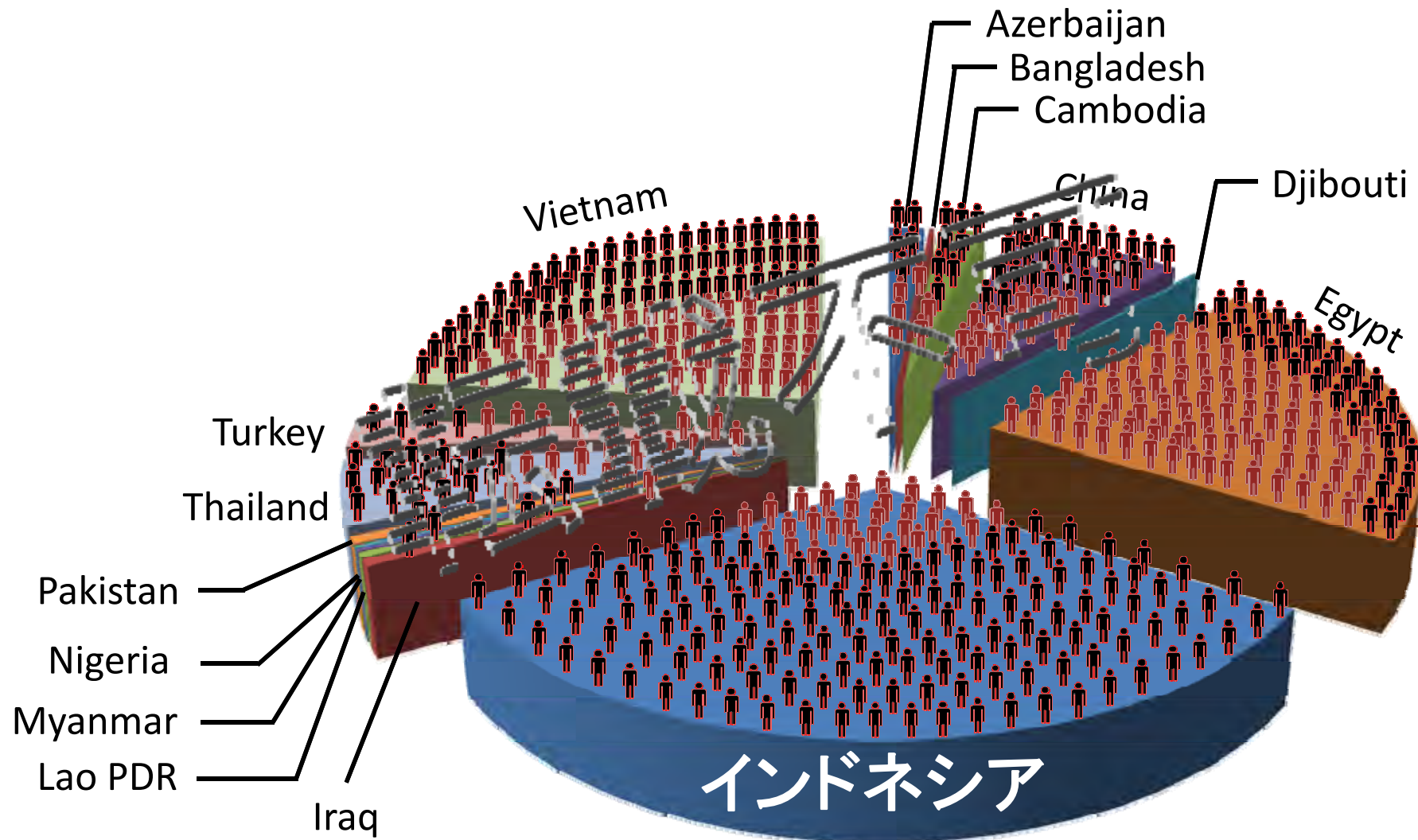
鳥インフルエンザ どこにいったのか？

高病原性鳥インフルエンザに感染した人

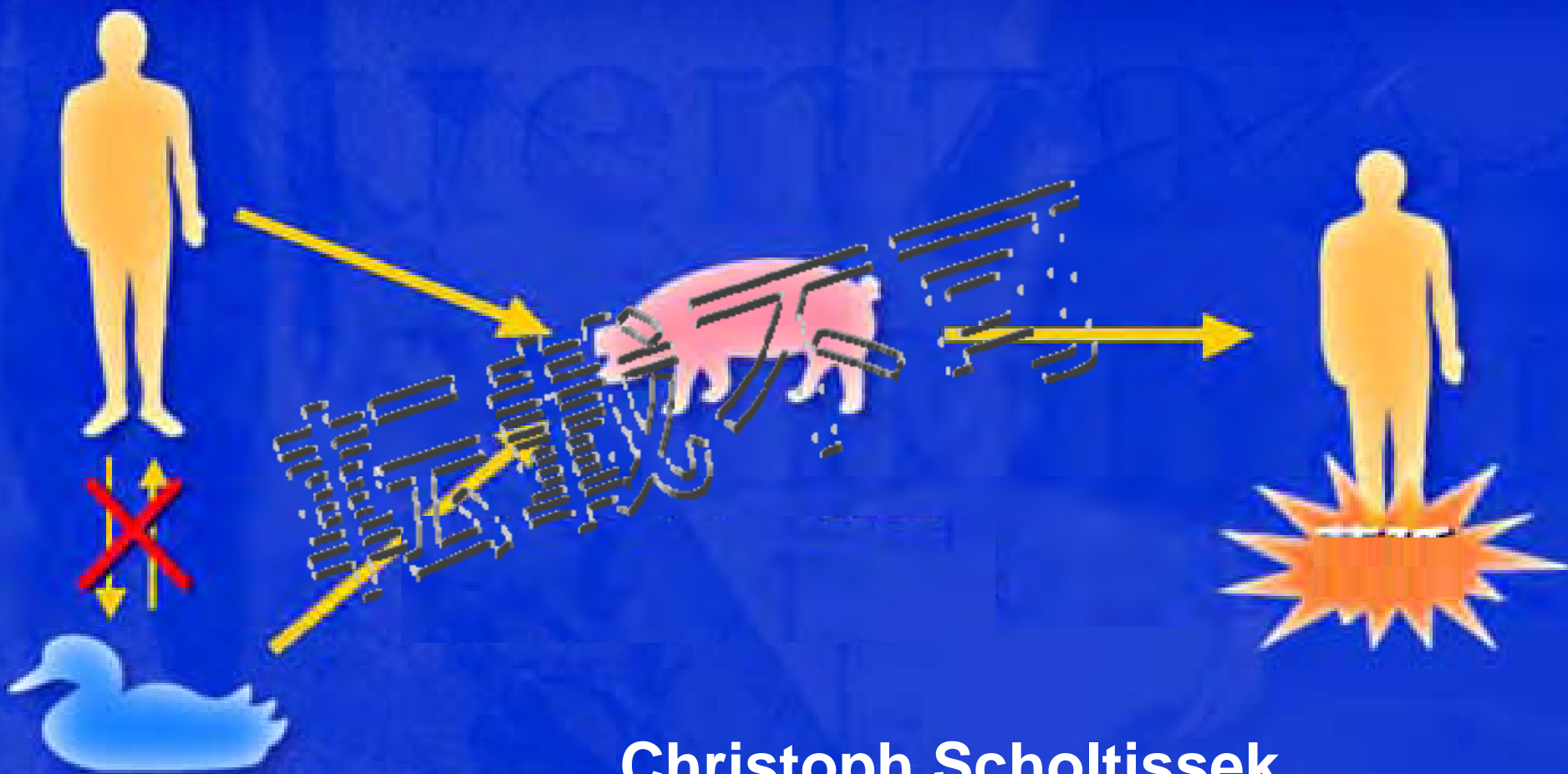
鳥インフルエンザは、どこにも、いっていない



インドネシアはH5N1ウイルス感染者の数が世界中で最も多い



ブタで新型コロナウイルスが出来るという仮説



Christoph Scholtissek

謝辞: インドネシアのブタにおけるH5N1ウイルス感染

アイルランガ大学

Chairul A. Nidom
Syafril Daulay
Didi Aswadi

神戸大学

新矢恭子

静岡県立大学

鈴木 隆

中部大学

鈴木康夫

東京大学

高野 量

山田晋弥

坂井優子

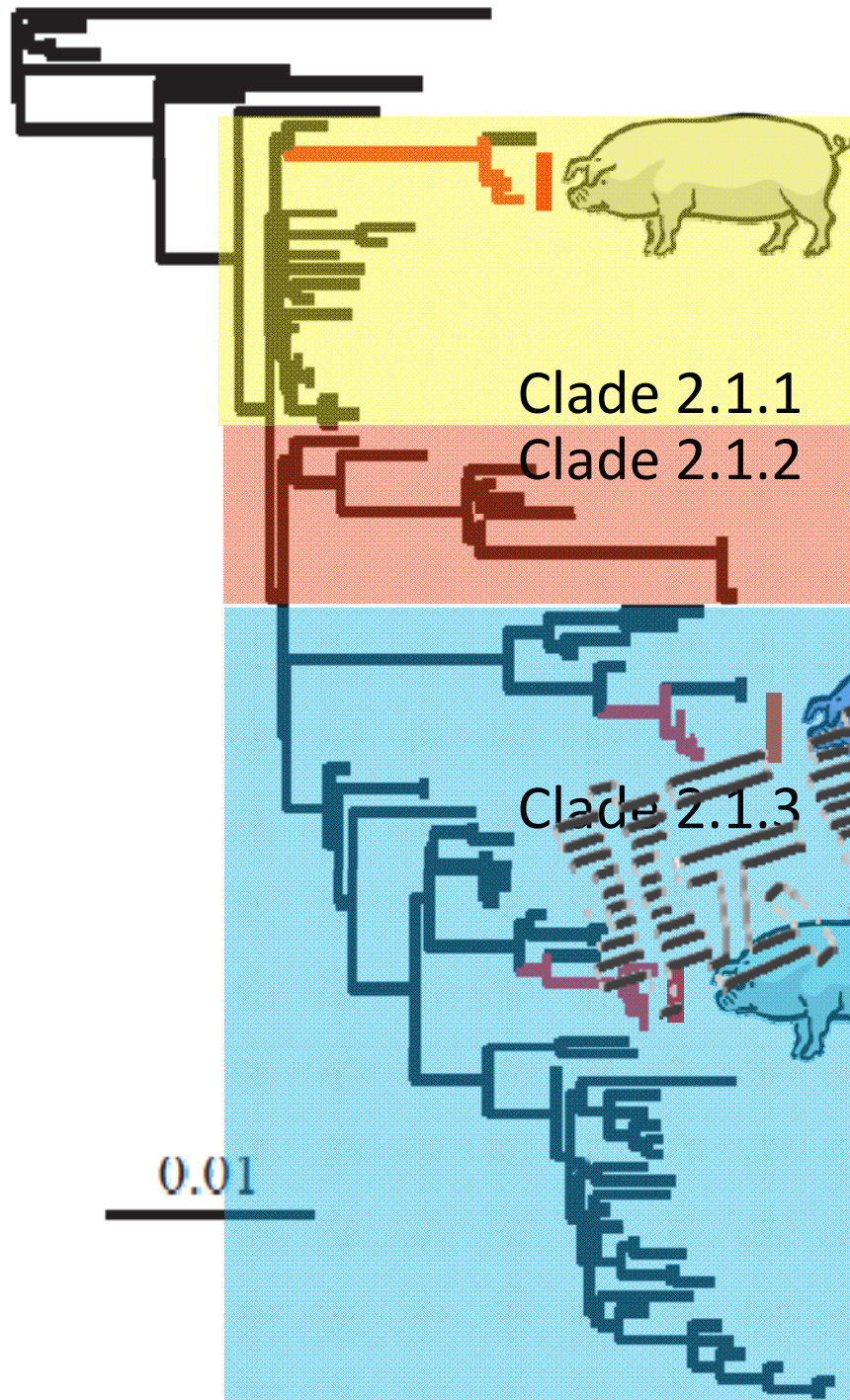
岩附研子

村本裕紀子

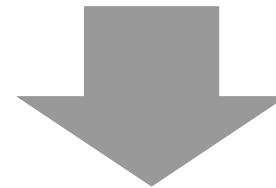
インドネシアのブタからのH5N1ウイルスの分離

時	郡	農場・ 屠畜場の数	サンプル数	分離ウイルス 数(分離率)
2005年1月- 2005年2月	2	8	167	35 (21%)
2006年10月- 2007年2月	4	6	235	17 (7%)
2008年11月- 2009年4月	8	9	300	0 (0%)
合計	14	23	702	52 (7.4%)

HA遺伝子の解析



ブタ分離株は3つのグループに分類された.



H5N1 ウイルスは2005年から2007年の間に、少なくとも3回ブタに伝播した.

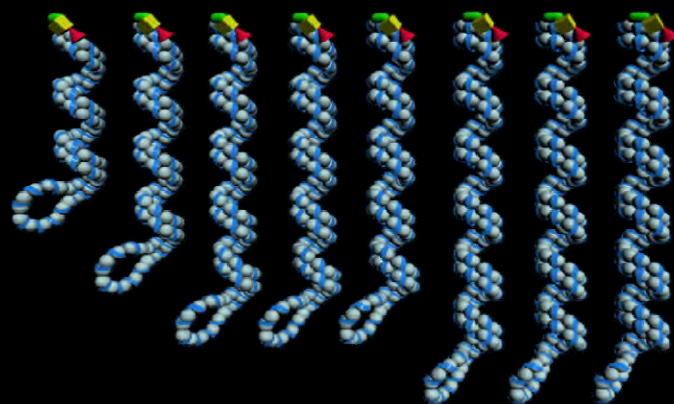
Nidom et al., EID, 2010



2009 pdm ウイルスは人からブタに
伝播している。

➡ H5N1ウイルスと2009 pdm ウイルス間
でリアソートが可能になる可能性

輕載不勻

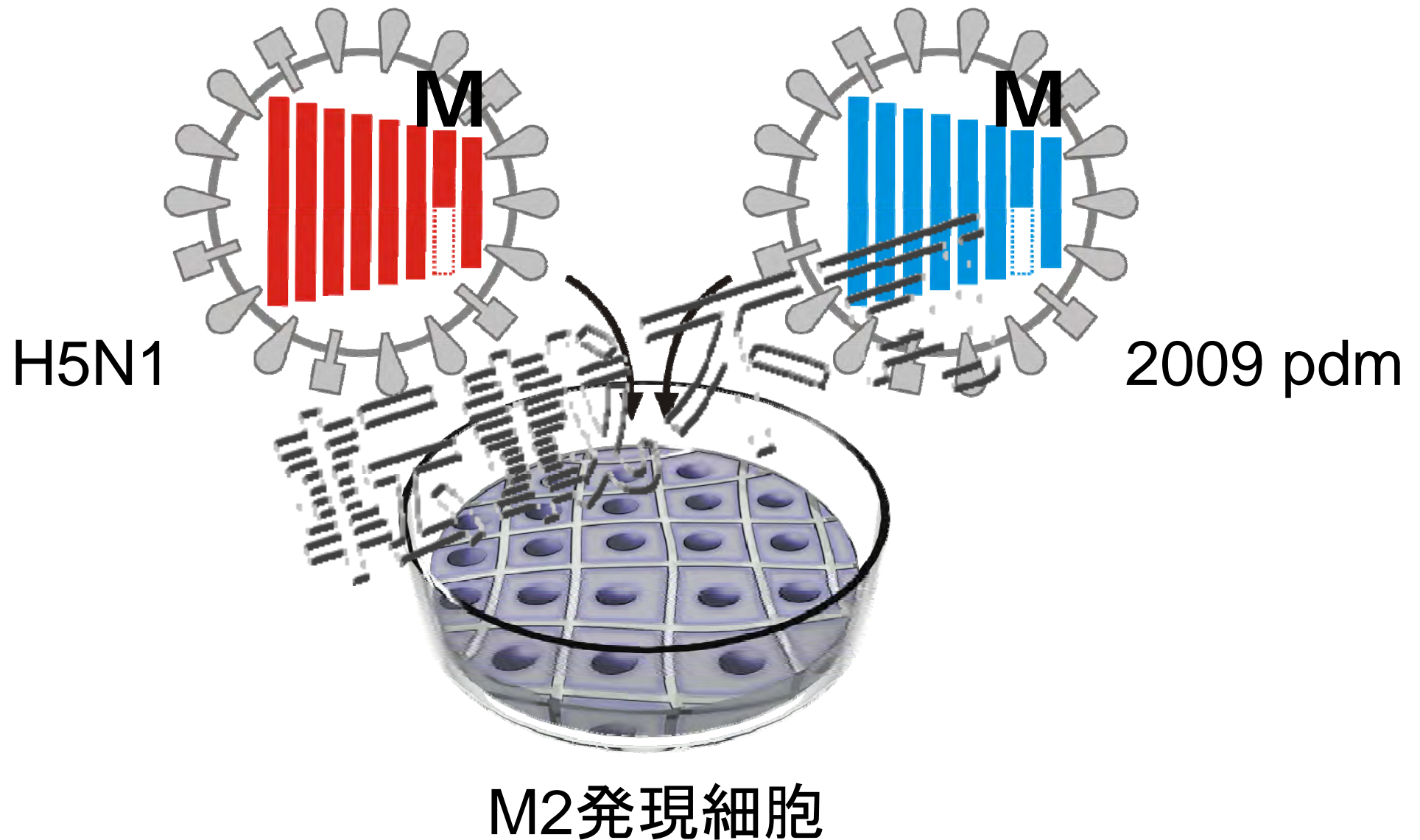




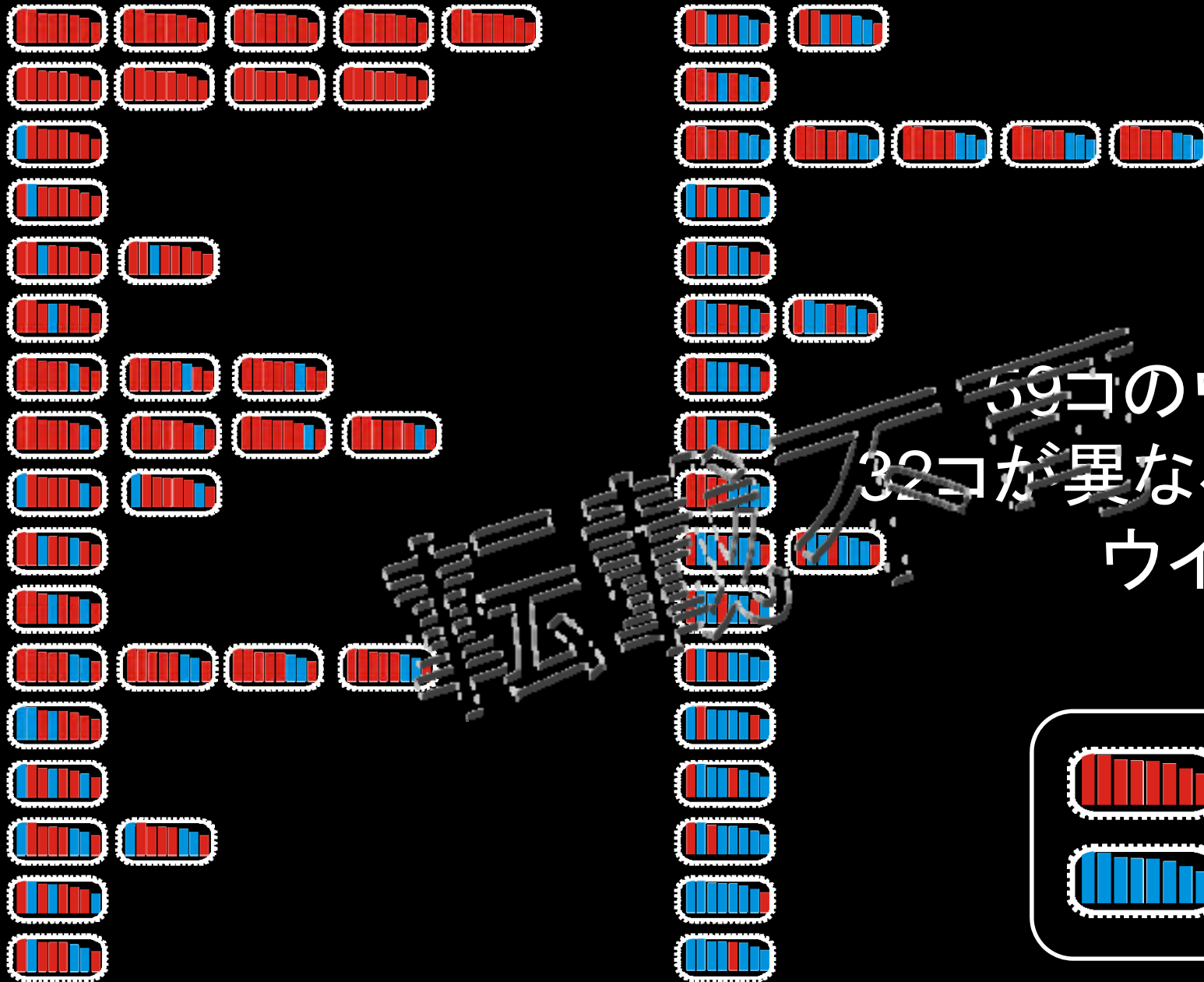
2009 pdm ウイルスは人からブタに
伝播している。

▶ H5N1ウイルスと2009 pdm ウイルス間
でリアソートが可能である可能性

H5N1ウイルスと2009 pdm ウイルス間のリアソータントの作製

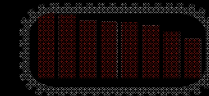


結果

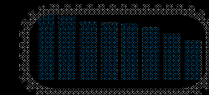


結果

人で伝播しやすい高病原性鳥インフルエンザウイルスが生まれる可能性がある。

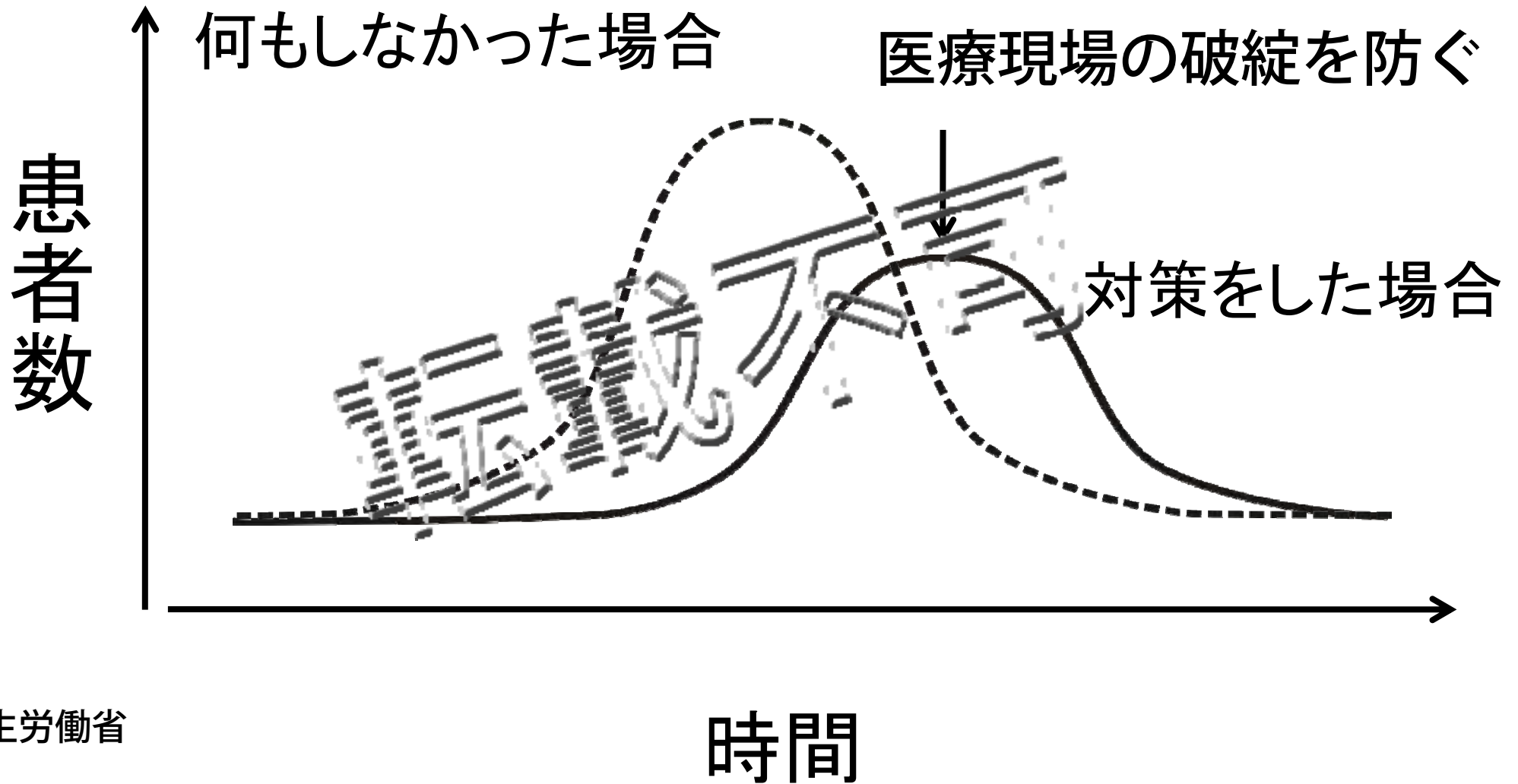


H5N1



新型

新型インフルエンザ対策の目指すところ



インフルエンザ対策

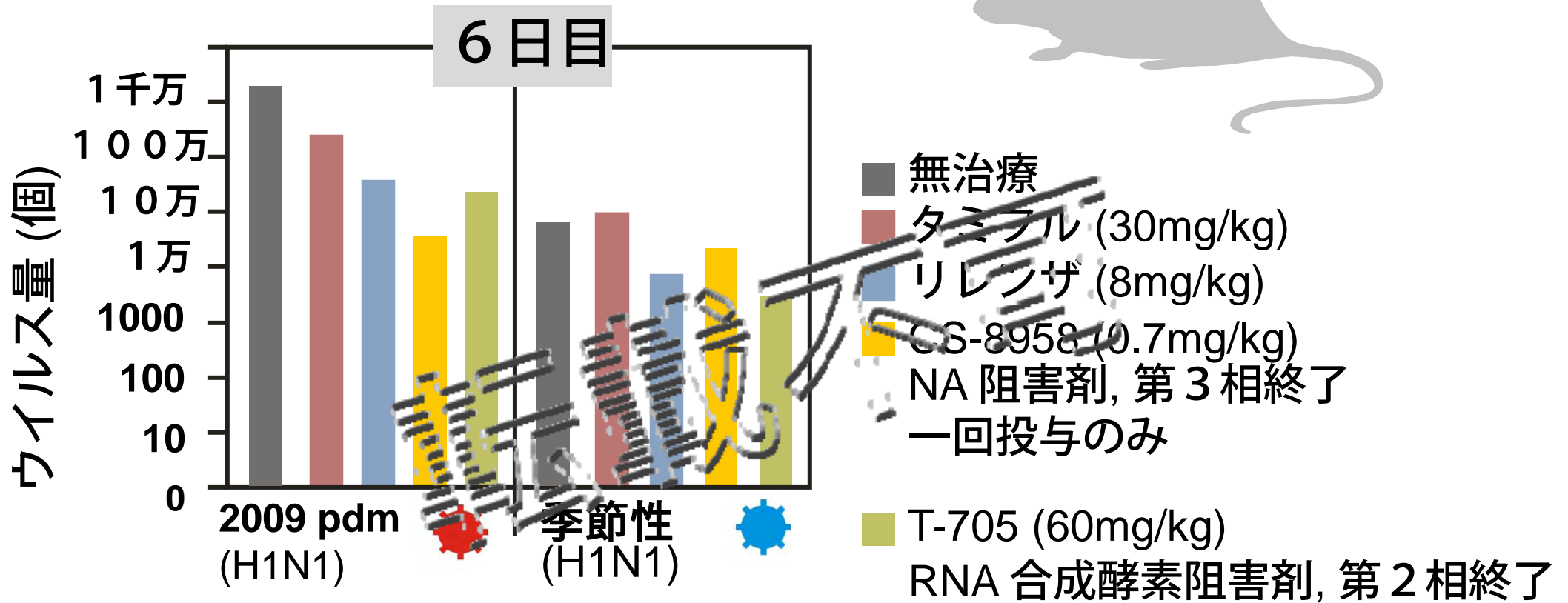
- ワクチン
- 抗インフルエンザ薬
- 公衆衛生対策

インフルエンザ: 抗インフルエンザ薬

リン酸オセルタミビル (タミフル[®])

ザナミビル (リレンザ[®])

抗インフルエンザ薬の効果



新型インフル、デンマークで「タミフル」耐性ウイルス

2009年 06月 30日 12:01 JST



【チューリヒ/コペンハーゲン 29日 ロイター】デンマーク保健当局とスイスの医薬品大手ロシュは、デンマークの新型インフルエンザ(H1N1型)感染者から、ロシュ製造の抗ウイルス薬「タミフル」に耐性を持つウイルスを初めて確認したと発表した。

現在、同ウイルス感染患者の容体は安定しており、感染拡大もみられないという。

保健当局は声明の中で「(今回発見されたウイルスが)公衆衛生への危険要因にはならず、インフルエンザ治療薬としてタミフルを推奨する姿勢に変わりはない」としている。

新型インフル、国内初のタミフル耐性ウイルス…大阪で確認

特集 新型インフル

大阪府内の新型インフルエンザ患者から、治療薬タミフルが効かない耐性ウイルスが検出されたことが2日明らかになった。

先月末にデンマークで世界初の耐性ウイルスが発見されているが、国内で確認されたのは初めて。厚生労働省によると、5月に予防のためタミフルを服用中に発症した患者から見つかった。ウイルスの遺伝子を詳しく調べたところ、タミフル耐性を示す突然変異が起きていることが分かった。

この患者は別の治療薬リレンザを使い回復した。今のところ、ほかの患者から耐性ウイルスは検出されておらず、感染が拡大する兆候はない。

タミフル耐性ウイルスは季節性インフルエンザからも見つかっており、今回のようにタミフルを投与された患者の体内で変異する場合と、自然に変異して発生する場合がある。治療中に変異した耐性ウイルスは、新型インフルエンザと同じA型ウイルスだと数日で消失してしまうという。

(2009年7月3日01時41分 読売新聞)

新型インフル、山口でも「タミフル耐性」検出

特集 新型インフル

山口県は17日、県内の新型インフルエンザ（A型インフルエンザ）患者から、変異によって治療薬のタミフルが効かなくなった耐性ウイルスが検出されたと発表した。厚生労働省によると、タミフル耐性ウイルスの確認は、国内では大阪府に続き2例目で、世界では4例目。同省は、今回の変異は感染力や毒性に影響を及ぼすものではないとしている。

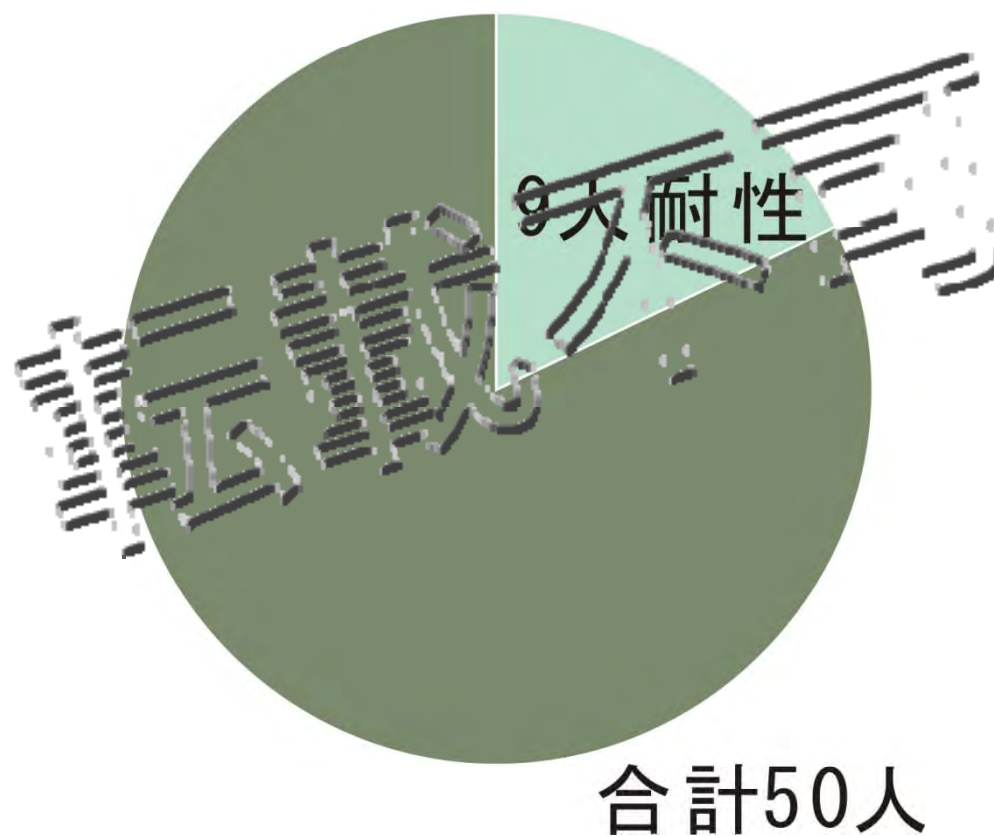
山口県によると、この患者は、知人が新型インフルエンザに感染し、予防のためにタミフルを服用していたが、症状が出て感染が確認された。16日に国立感染症研究所（東京都）の検査で耐性があることが判明。患者はすでに回復しており、自然治癒したとみられる。

変異した遺伝子は、すでに大阪府で確認された耐性ウイルスと同じ。治療薬リレンザは効く。新型ウイルスと季節性のA型連型ウイルスが交雑した場合は感染力が強まる恐れが指摘されているが、交雑は認められなかった。

山口県環境保健センターの^{しんべ}調恒明所長は「患者の体内で起こった一過性の変異で、感染が広がる可能性は低い」と説明している。

(2009年7月18日 読売新聞)

季節性インフルエンザに感染し、タミフルで治療を受けた小児の18%に、タミフルの効かないウイルス



Kiso et al. Lancet, 2005

タミフル耐性ウイルスを検出…札幌市の10代女性

厚生労働省と札幌市は7日、新型インフルエンザに感染した札幌市内に住む10代の女性から、治療薬タミフルに耐性を持つウイルスを検出したと発表した。

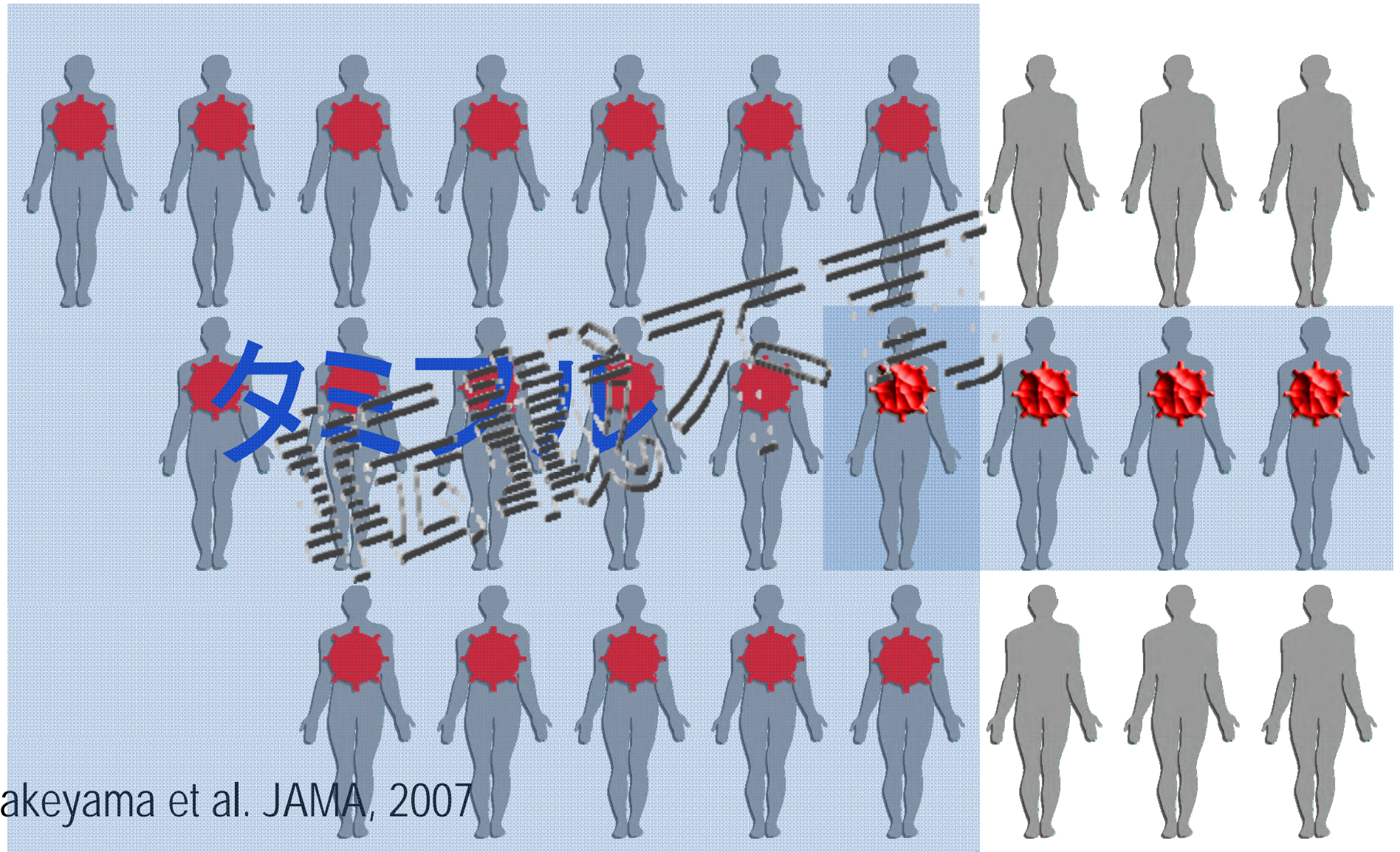
耐性ウイルスは国内では8例目の検出だが、タミフルを服用していない患者からの検出は国内では初めて。人から人に感染する耐性ウイルスの可能性もある。

女性は8月に発症し、治療薬リンザを投与され回復。今月6日に国立感染症研究所の調査でタミフル耐性ウイルスと判明した。

厚労省は「今後、周辺に感染の広がりがあるか注視する必要がある」としている。

(2009年10月8日 読売新聞)

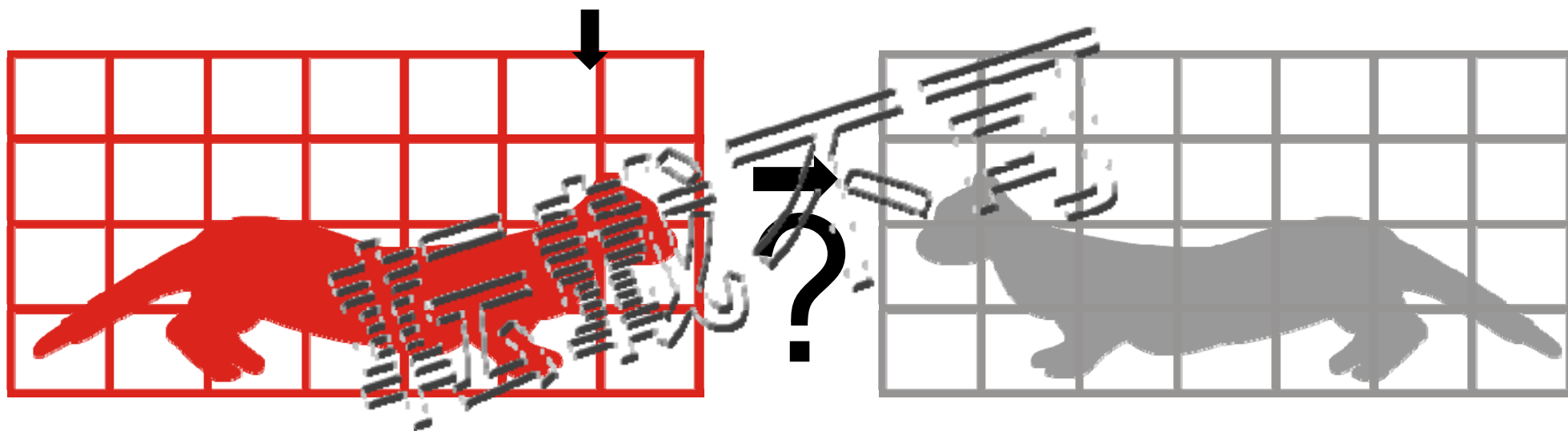
タミフル耐性B型インフルエンザウイルスの 人から人へ伝播



Hatakeyama et al. JAMA, 2007

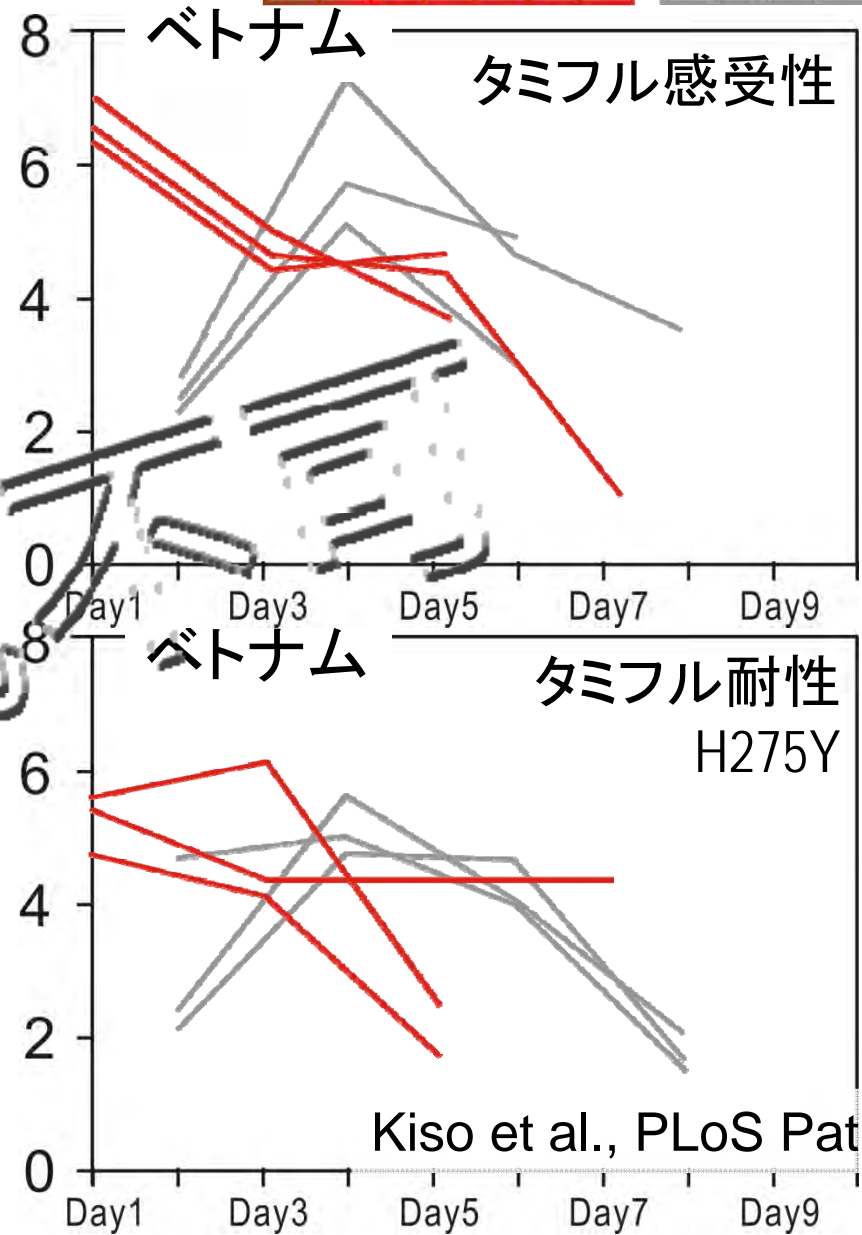
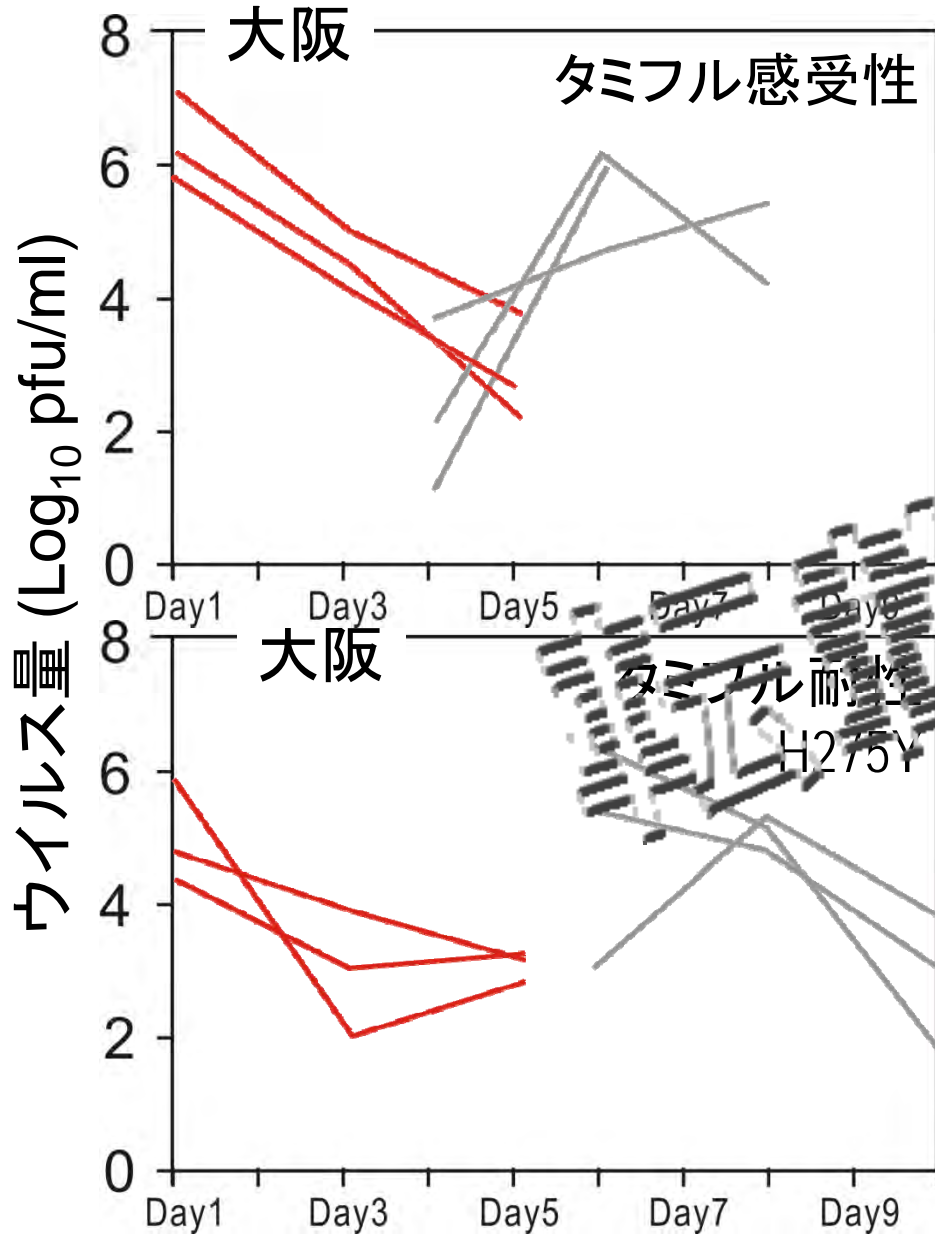
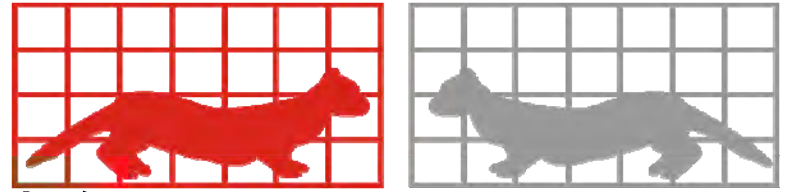
伝播

タミフル耐性
新型ウイルス



伝播

鼻洗浄液中のウイルス量



Kiso et al., PLoS Path (2010)

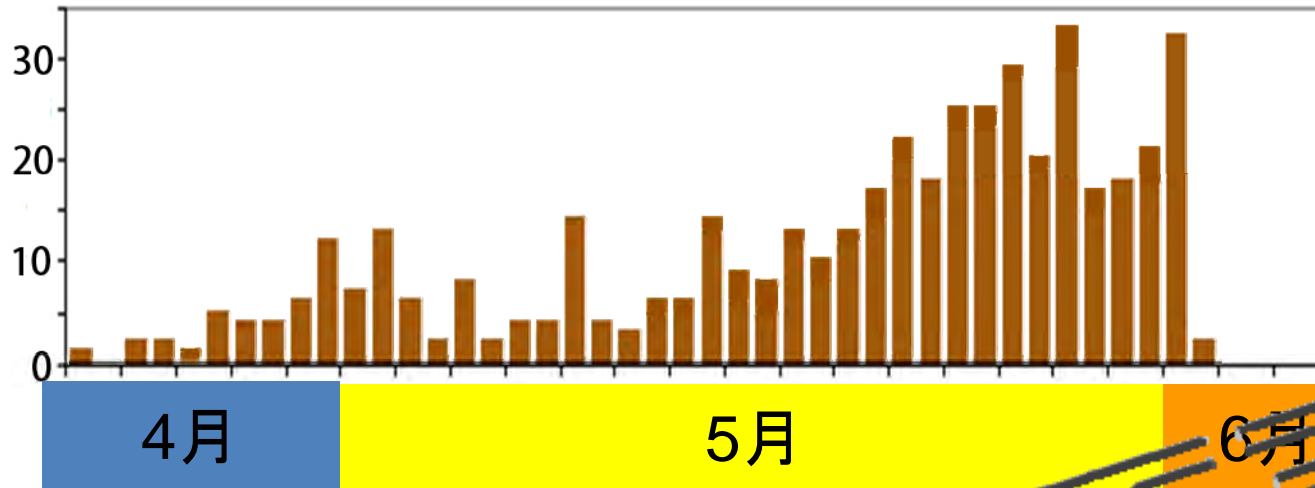
インフルエンザ対策

• ワクチン

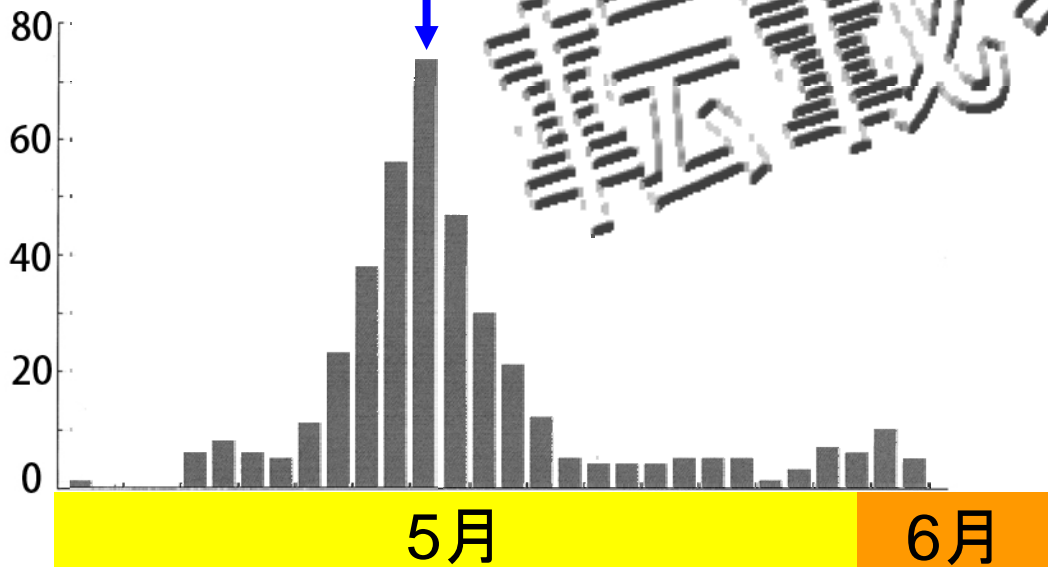
• 抗インフルエンザ薬

• **公衆衛生対策**

公衆衛生対策の効果

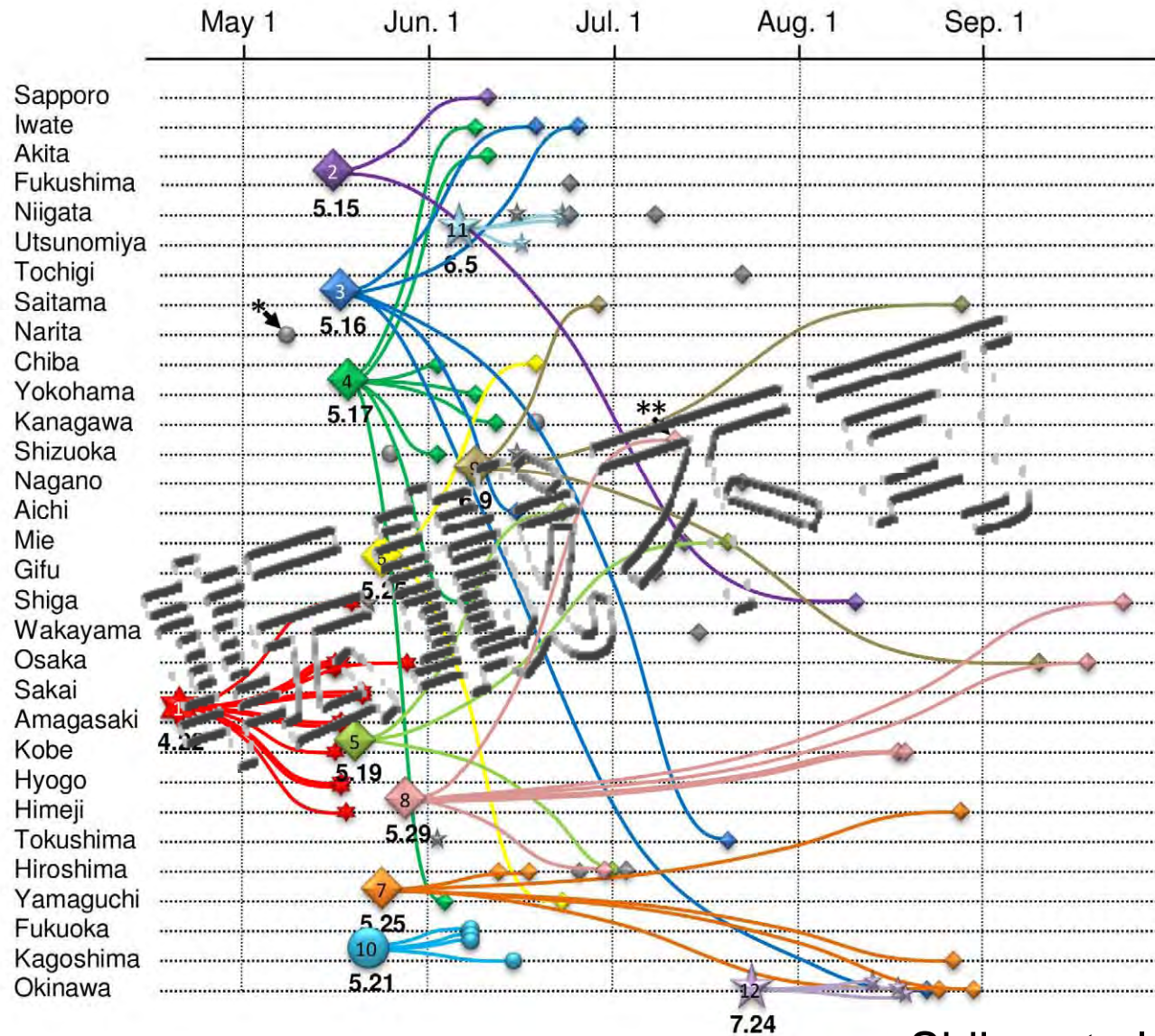


米国 ユタ州
489 例
35 入院
2 死亡



日本 近畿地方
390 例中入院例なし

2009年関西で最初に流行したウイルスは消滅していた



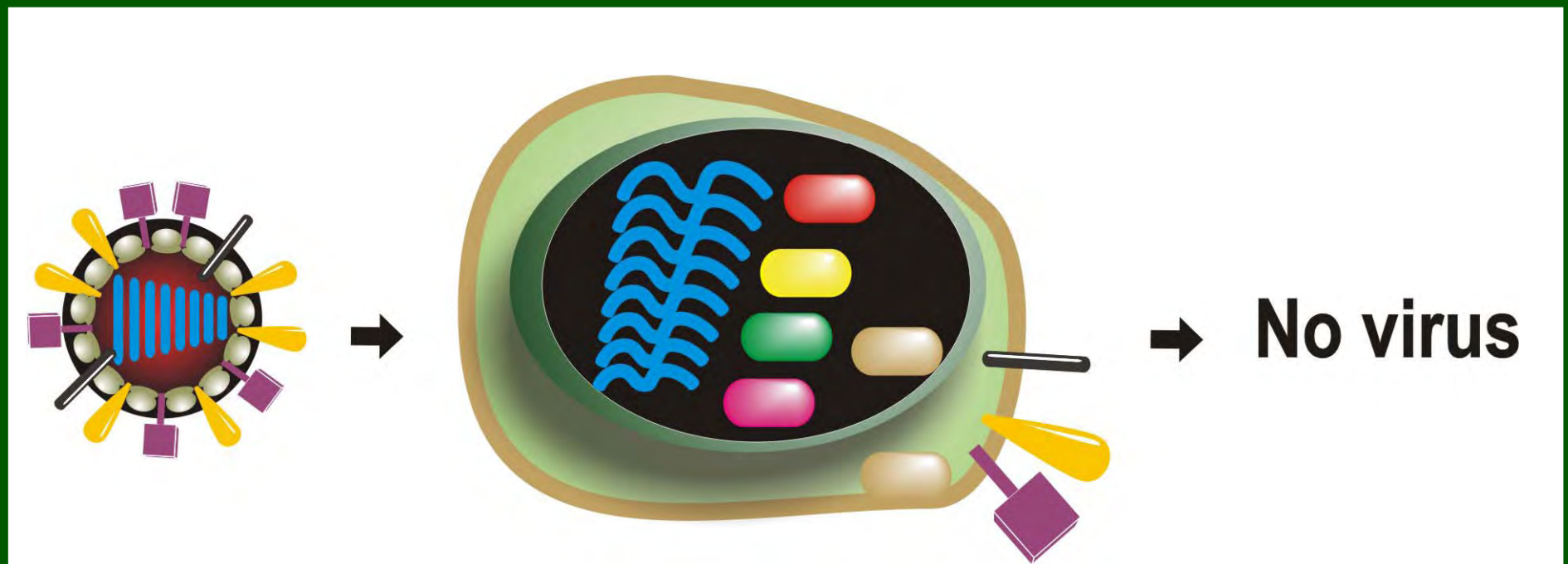
インフルエンザ対策

- ワクチン



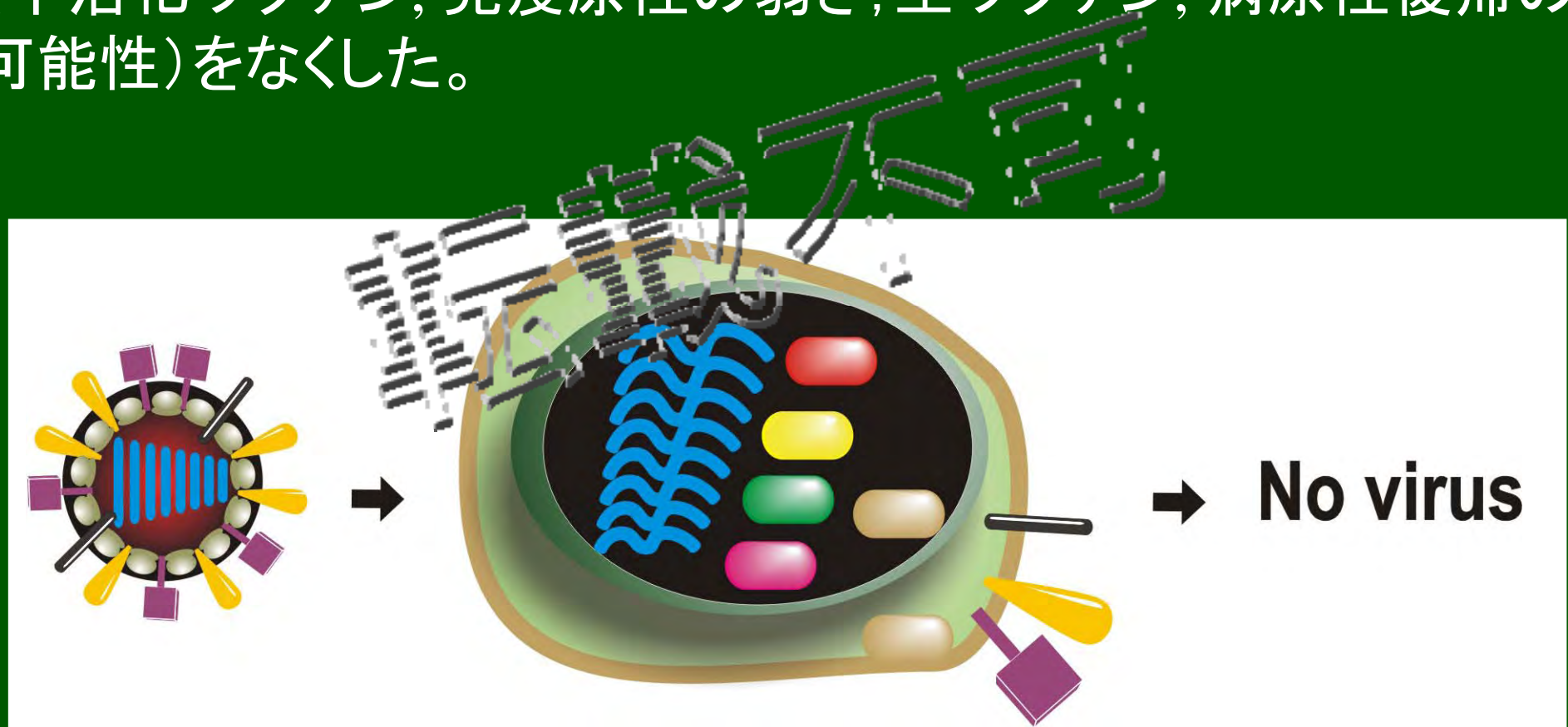
半生インフルエンザウイルスとは ー

増殖に必須なウイルス蛋白質を欠損しているため、細胞に一度だけ感染してウイルス蛋白質を発現するが、新たな感染性粒子は産生しない。

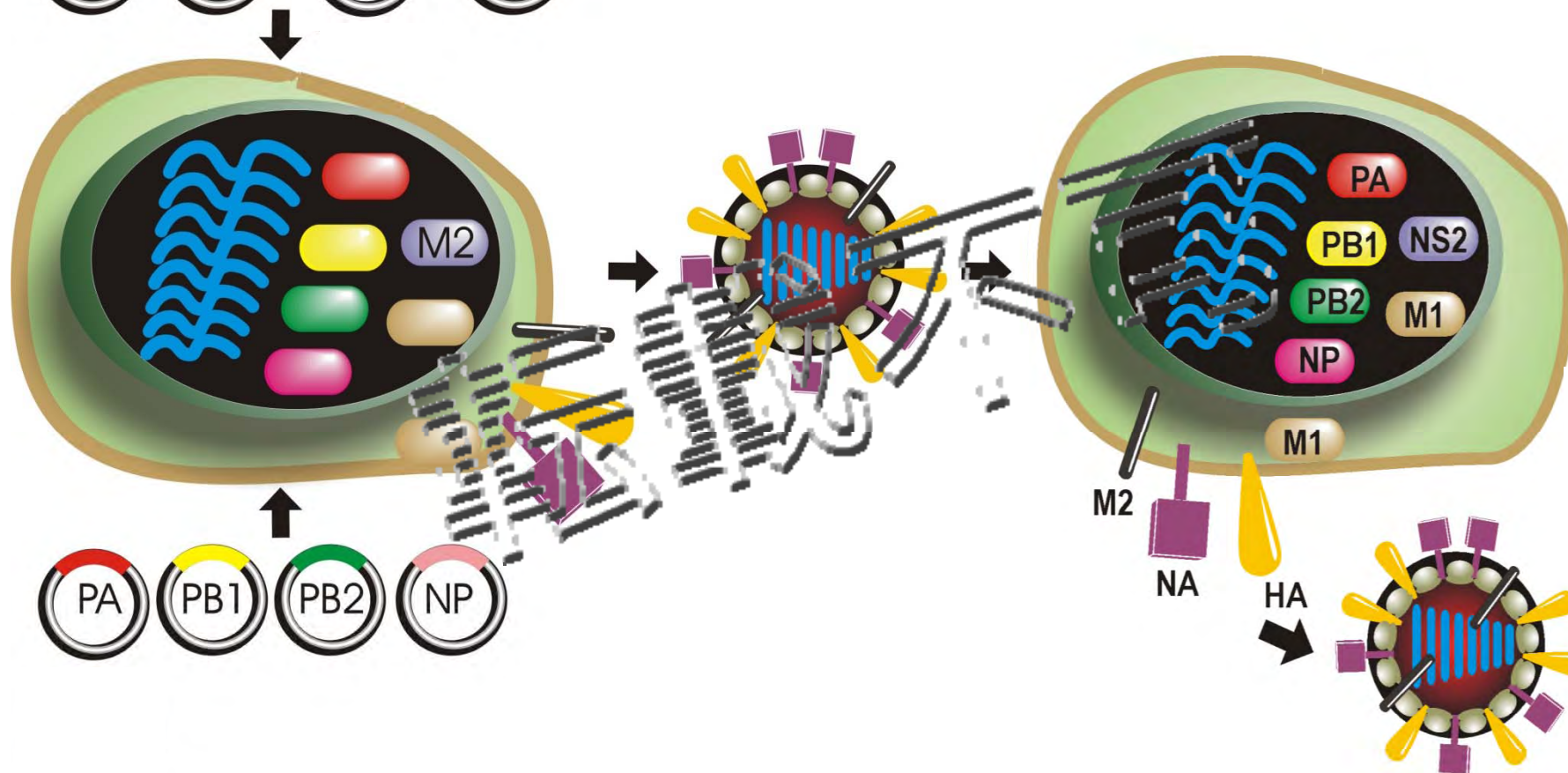
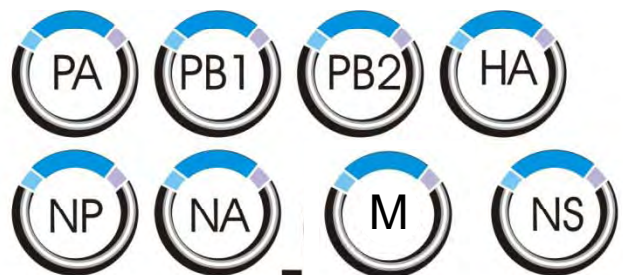


半生インフルエンザワクチン

不活化ワクチンの長所(安全性)と生ワクチンの長所(細胞性ならびに粘膜免疫の誘導)を備え持つが、両ワクチンの短所(不活化ワクチン, 免疫原性の弱さ; 生ワクチン, 病原性復帰の可能性)をなくした。



ウイルスRNA産生用プラスミド

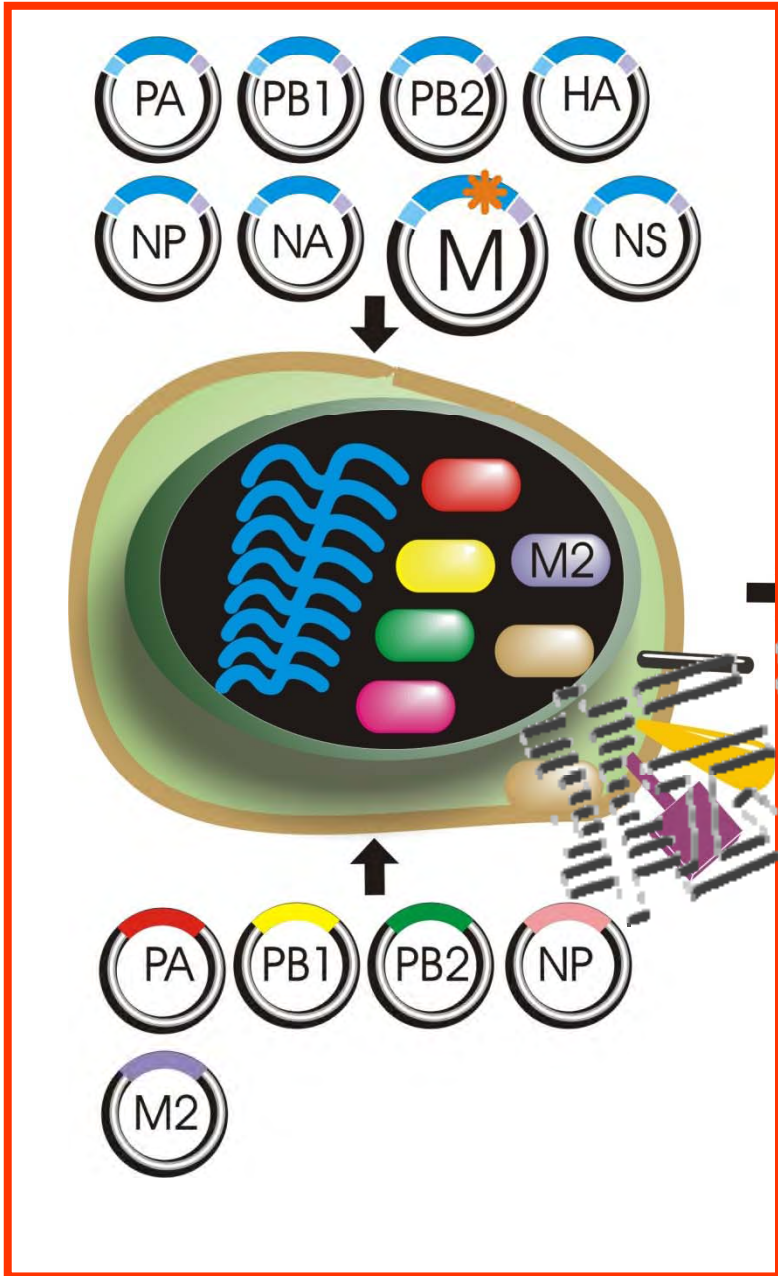


半生ワクチンの作成

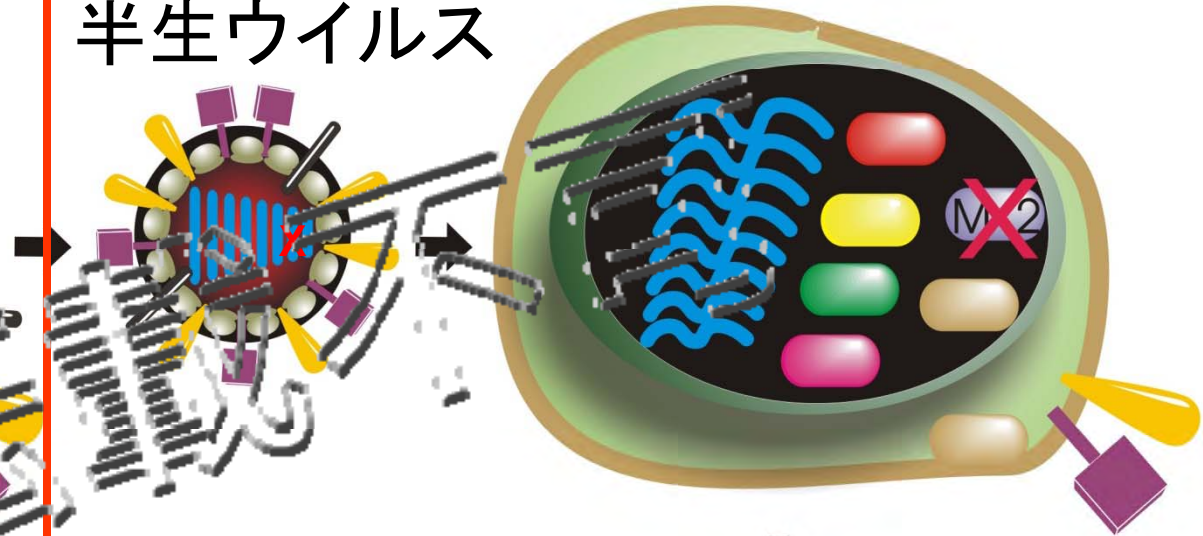
ウイルス蛋白質産生用プラスミド

PNAS 96:9345-9350, 1999

半生ワクチンの作成

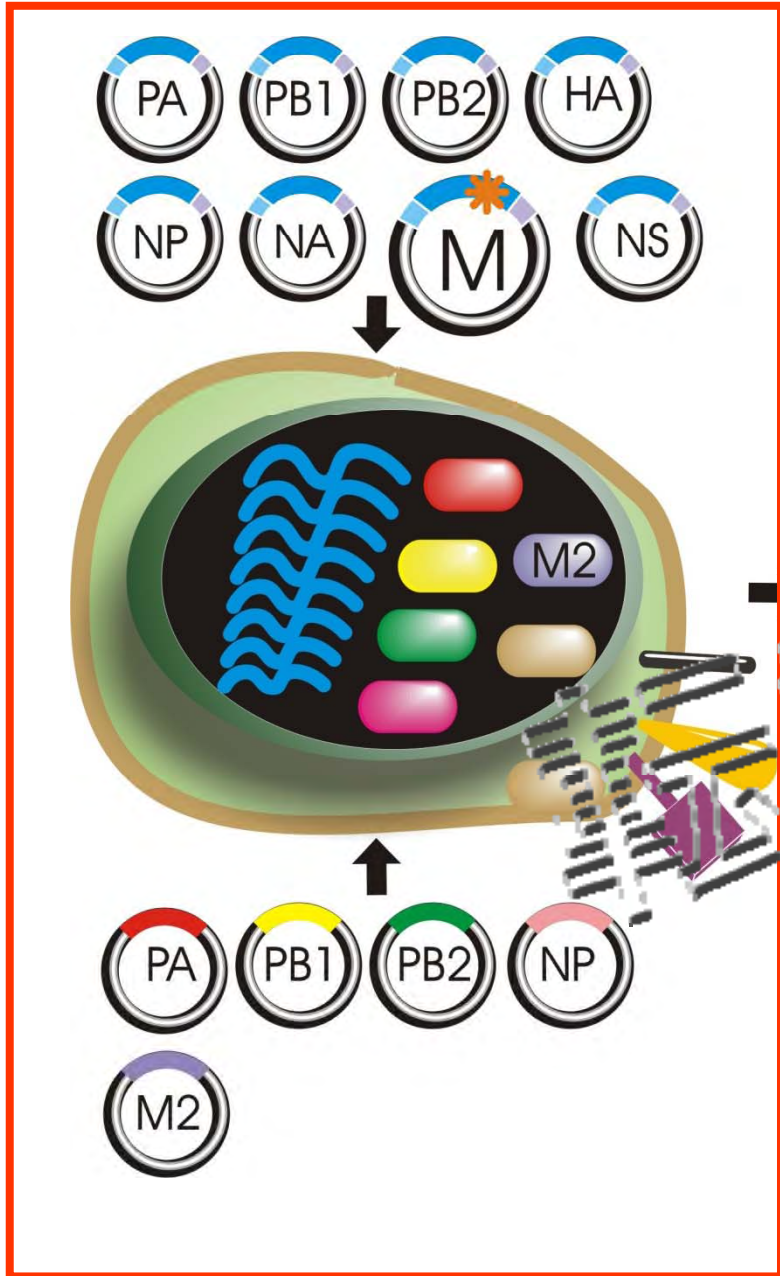


M2KO
半生ウイルス



No virus

半生ワクチンの作成

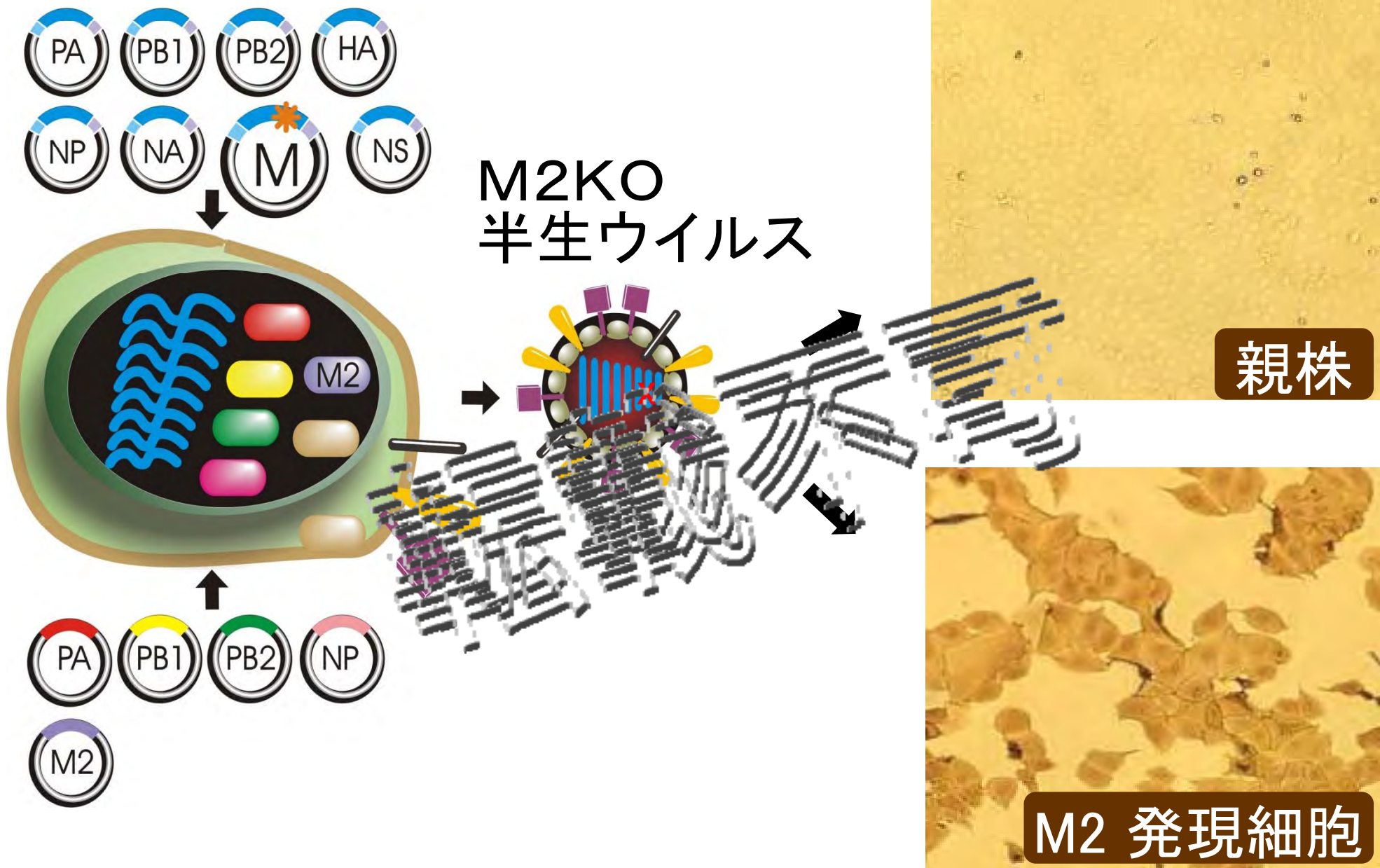


この半生ワクチン作製方法
の問題点

→ 作製手技が煩雑

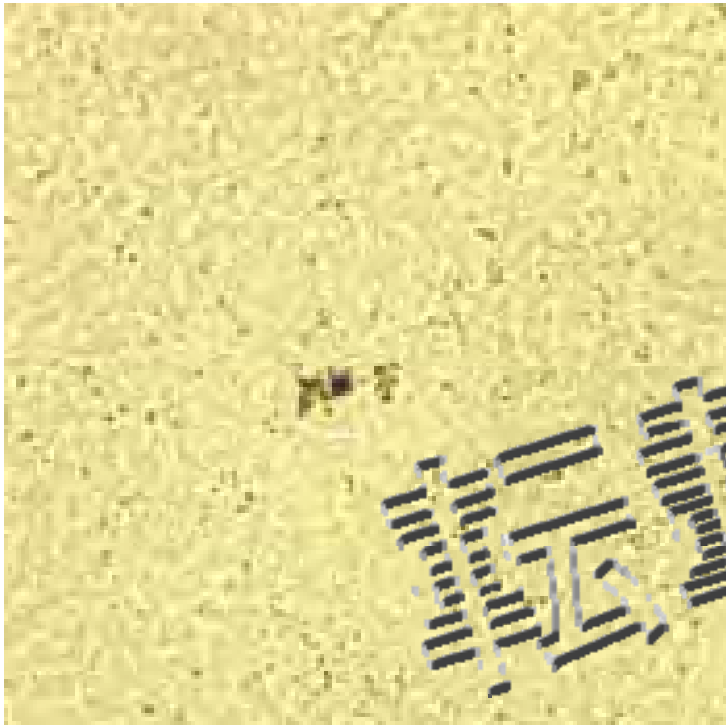
↓
実用化可能な半生ウイルス
産生系の確立

半生ワクチンの作成方法



M2 knock-out インフルエンザウイルスの増殖

親細胞



個々に感染している細胞はあるが、プラックは検出できない

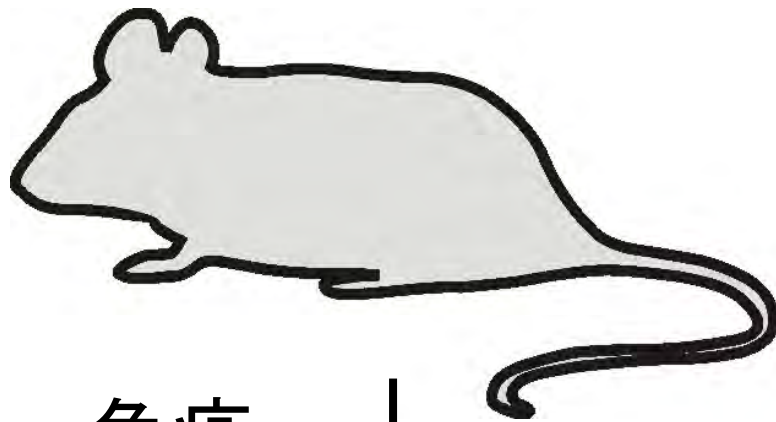
M2 発現細胞



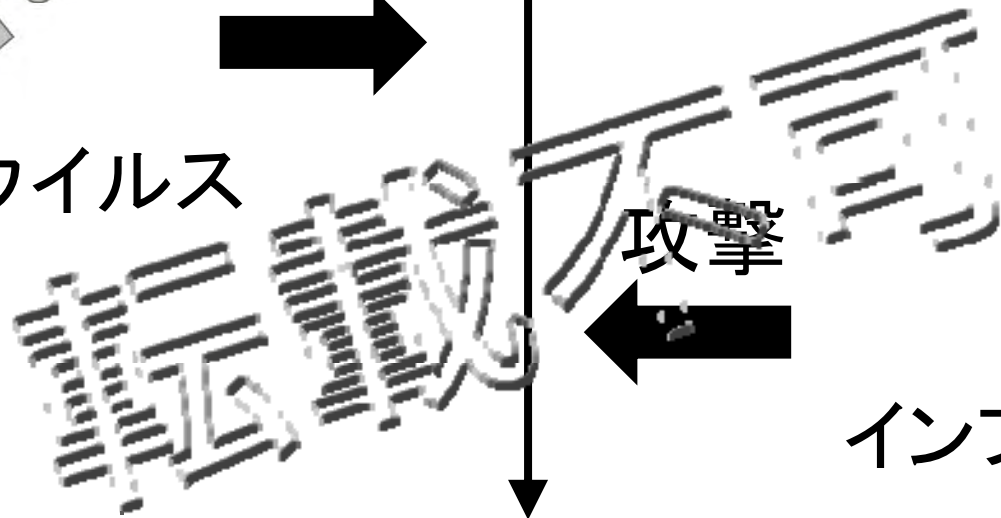
$5 \times 10^7 / \text{ml}$
多段階増殖した。



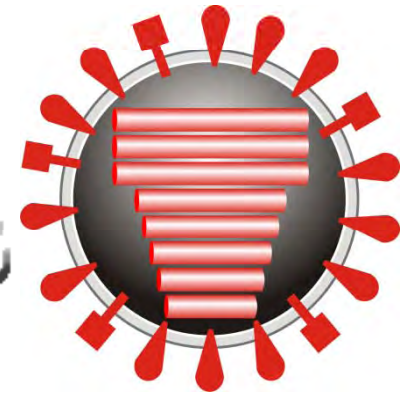
M2KO半生ウイルス



免疫
→



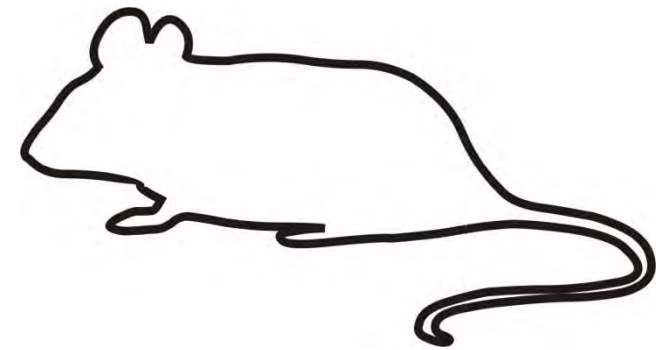
攻撃
←



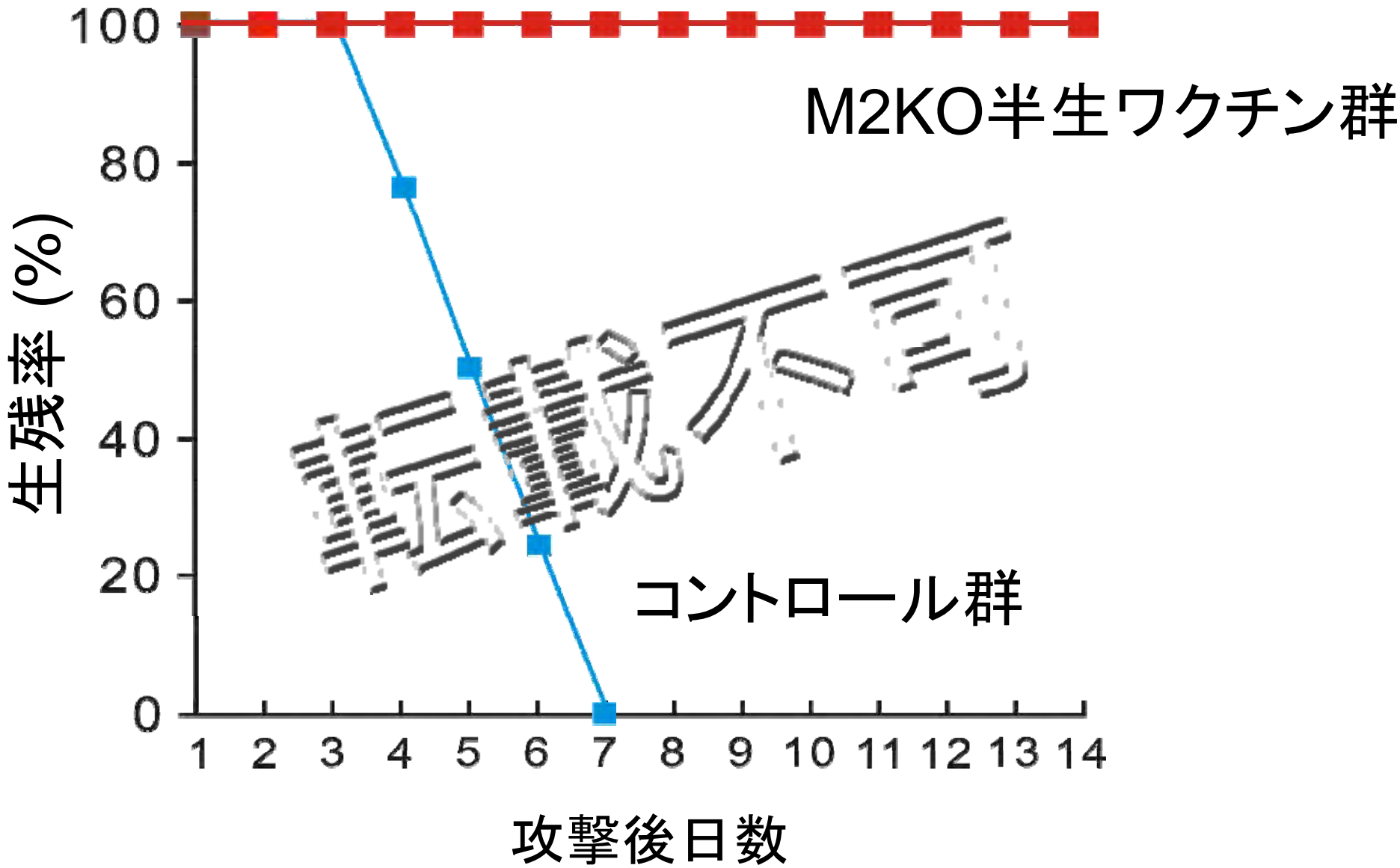
インフルエンザ



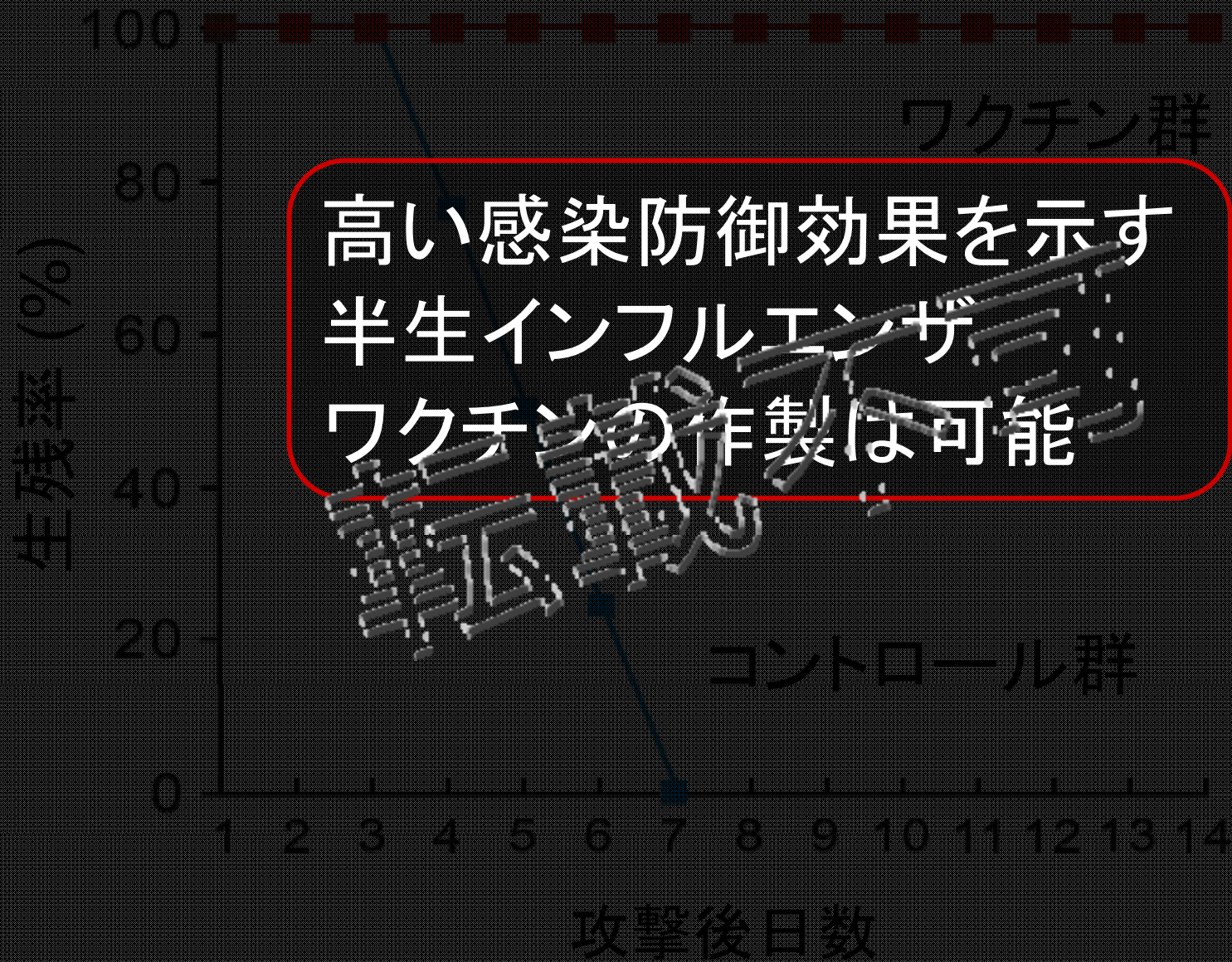
OR



攻撃後の生残率



攻撃後の生残率

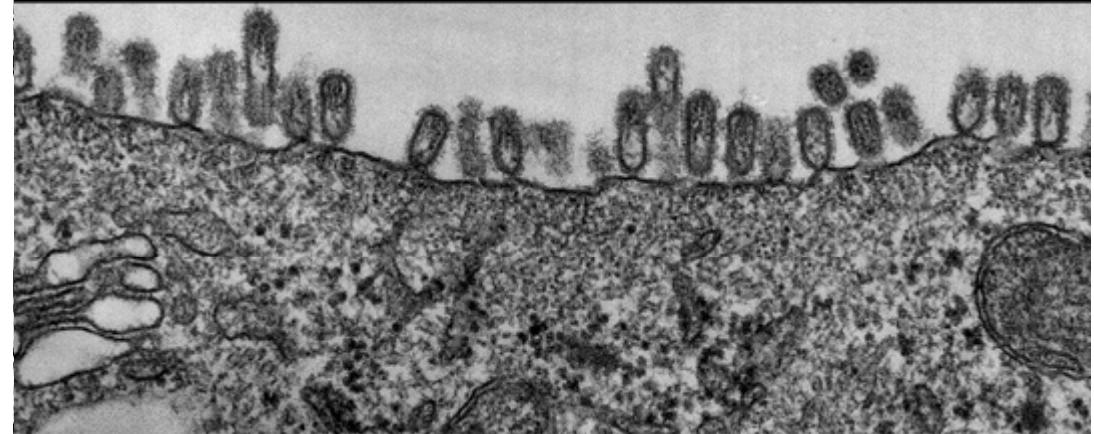


東京大学医科学研究所

河岡義裕



INFLUENZAVIRUS



謝辞

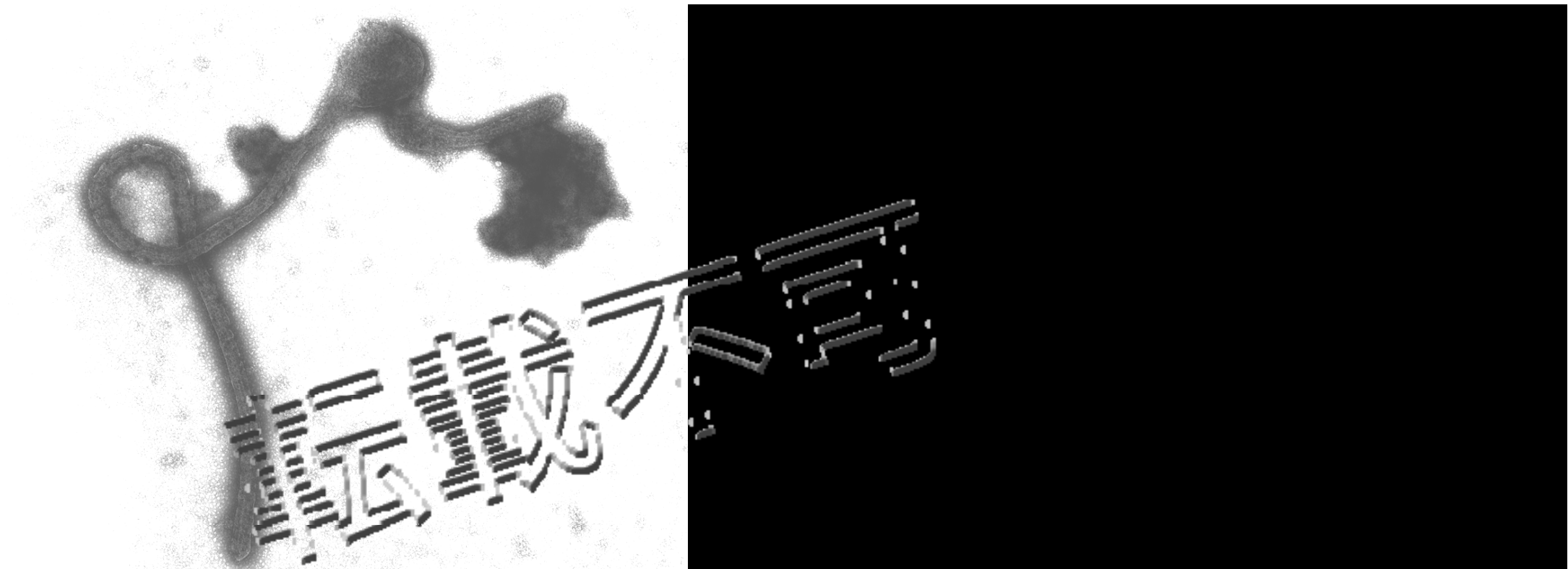
**National Institute of Allergy
and Infectious Diseases
Rocky Mountain Laboratories**

Heinz Feldmann
Hideki Ebihara

Kawaoka lab

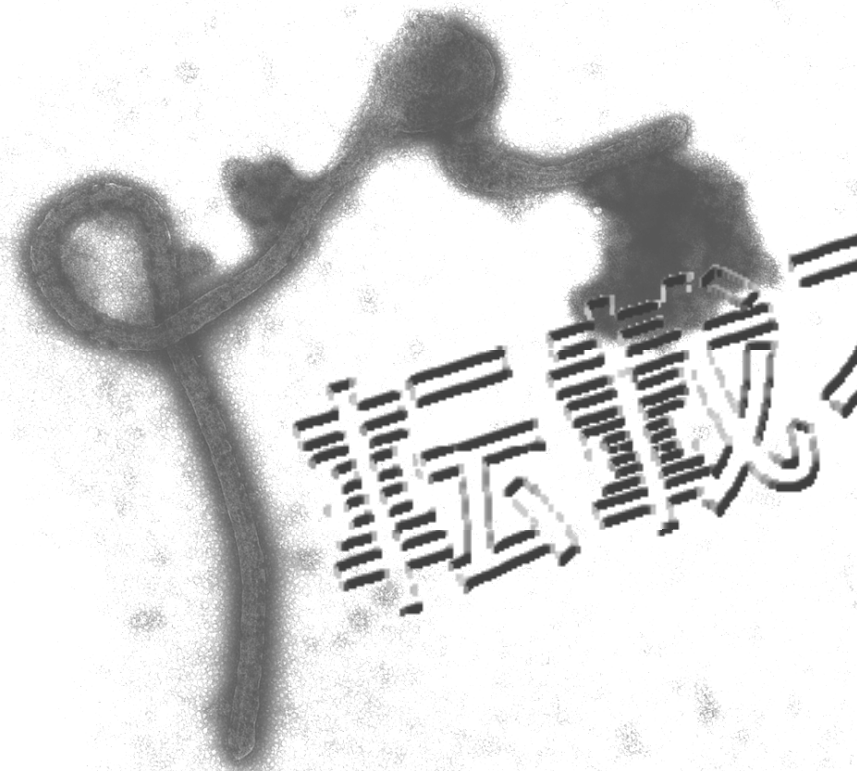
Peter Hoffmann
Gabriele Neumann
Shinji Watanabe
Takeshi Noda

松城大生



Ebola virus

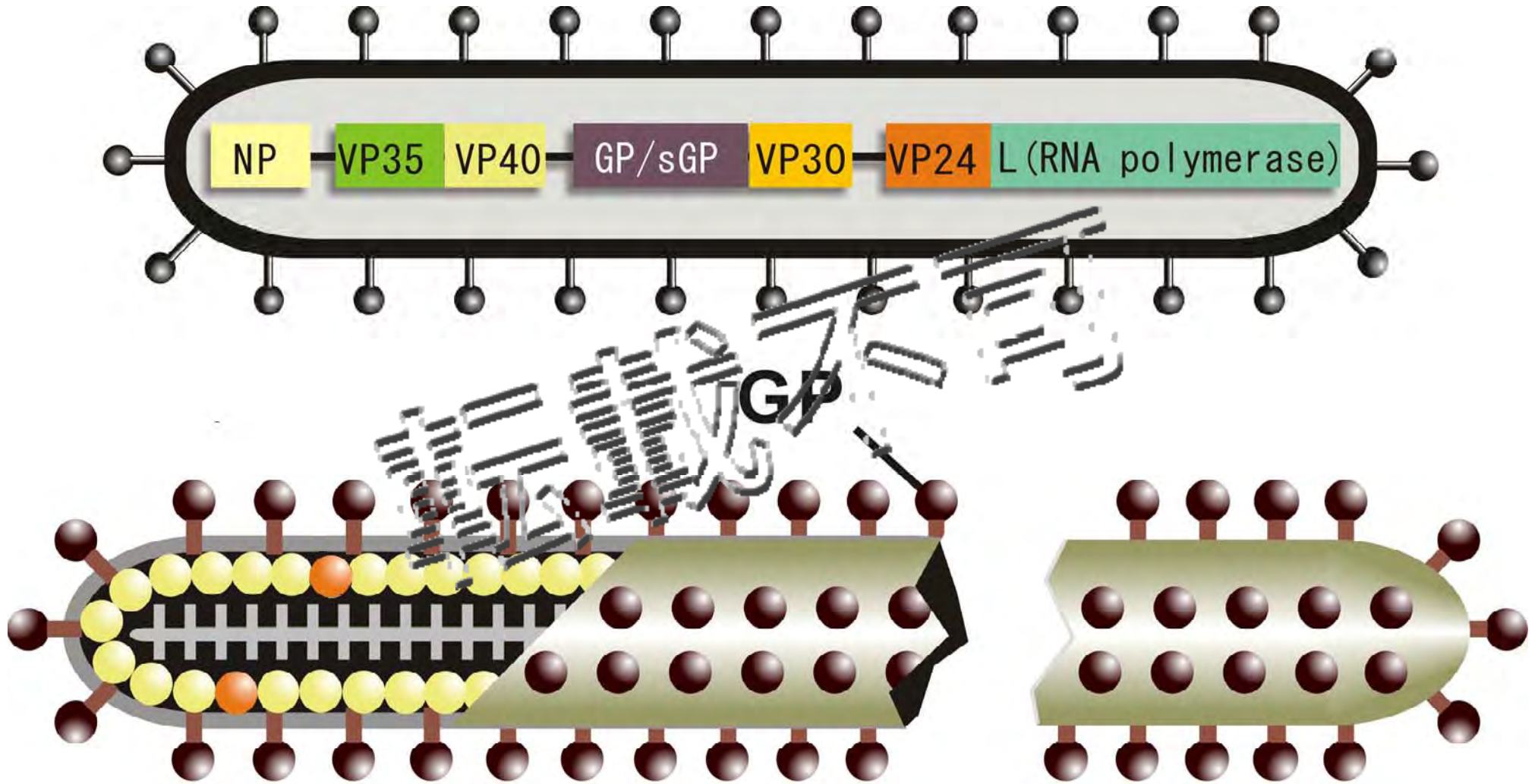
- ひも状
- 遺伝子: 1本鎖 ネガティブセンス RNA

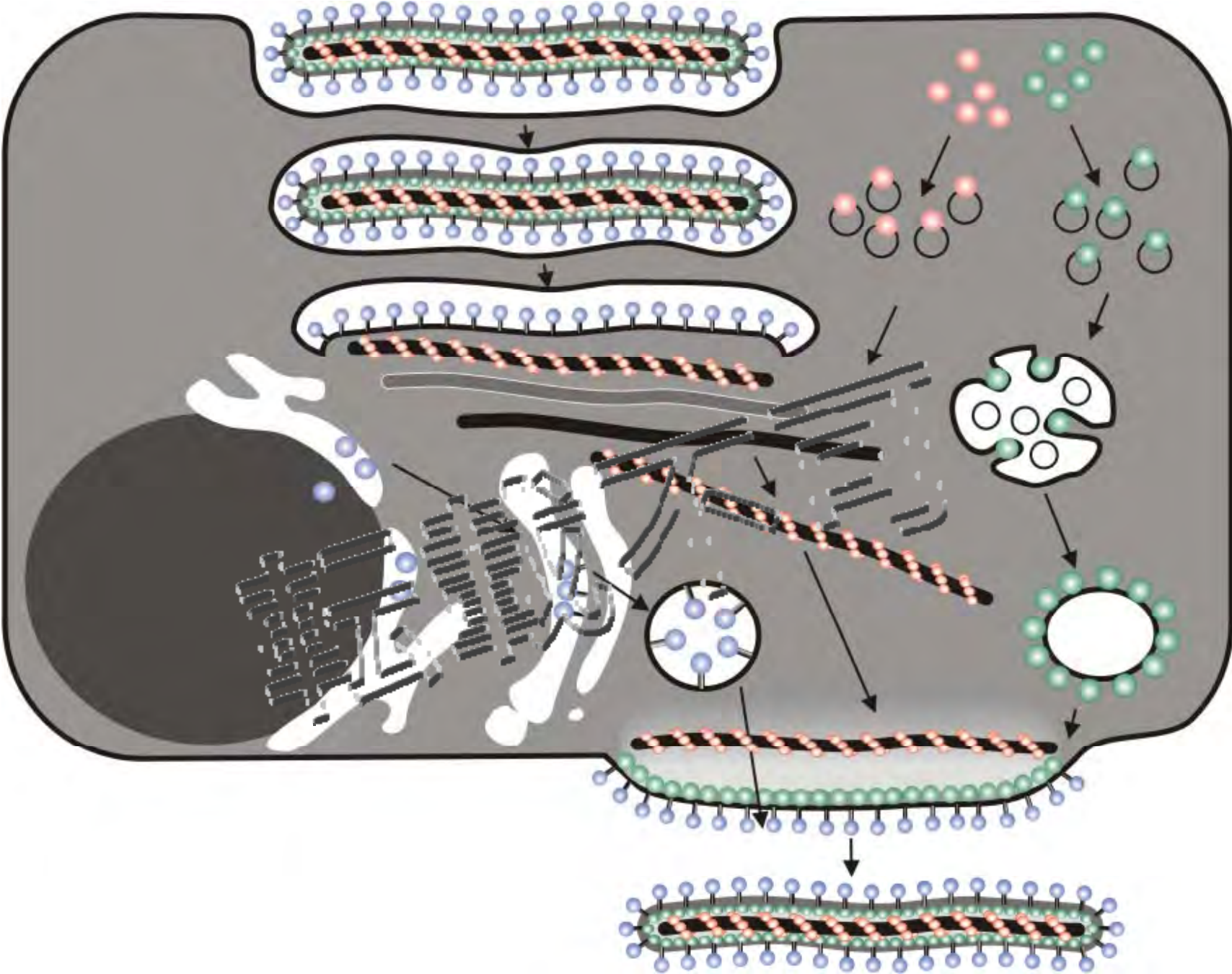


Ebola virus

- 出血熱
- 90%の致死率
- 未だ認可されたワクチン、治療薬はない。

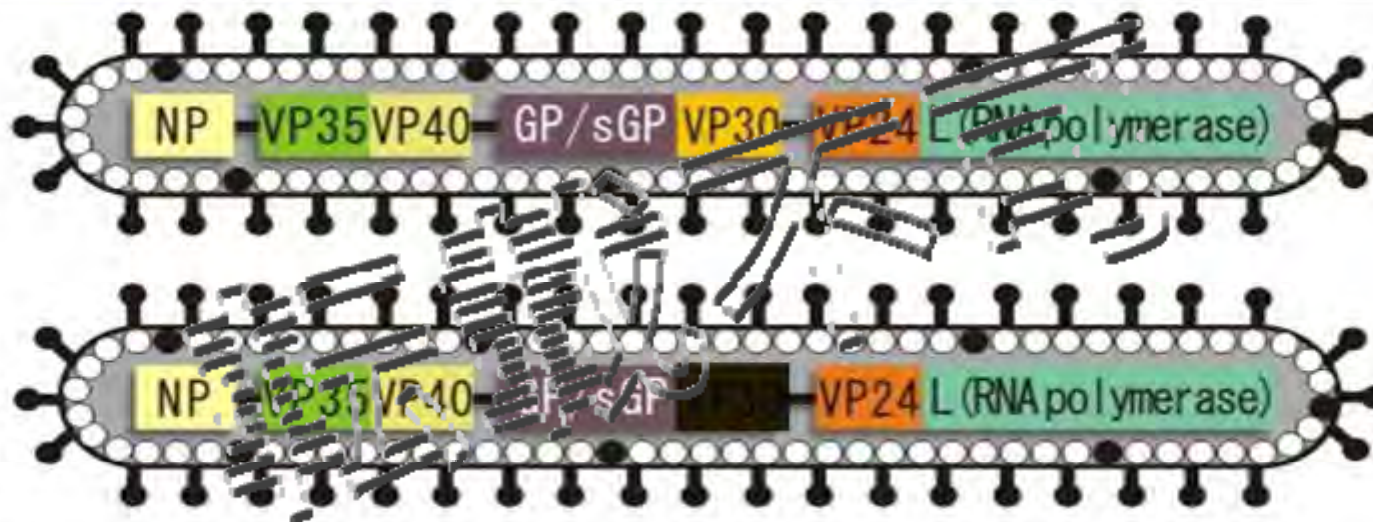
Ebola virus genomic organization/virion structure





特定の細胞でのみ増殖可能なエボラウイルス - 増殖に不可欠な遺伝子を欠損

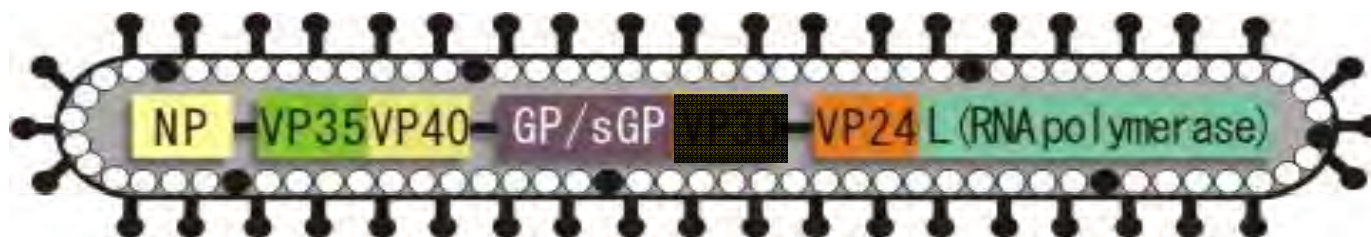
Wild-type



変異エボラ
ウイルス

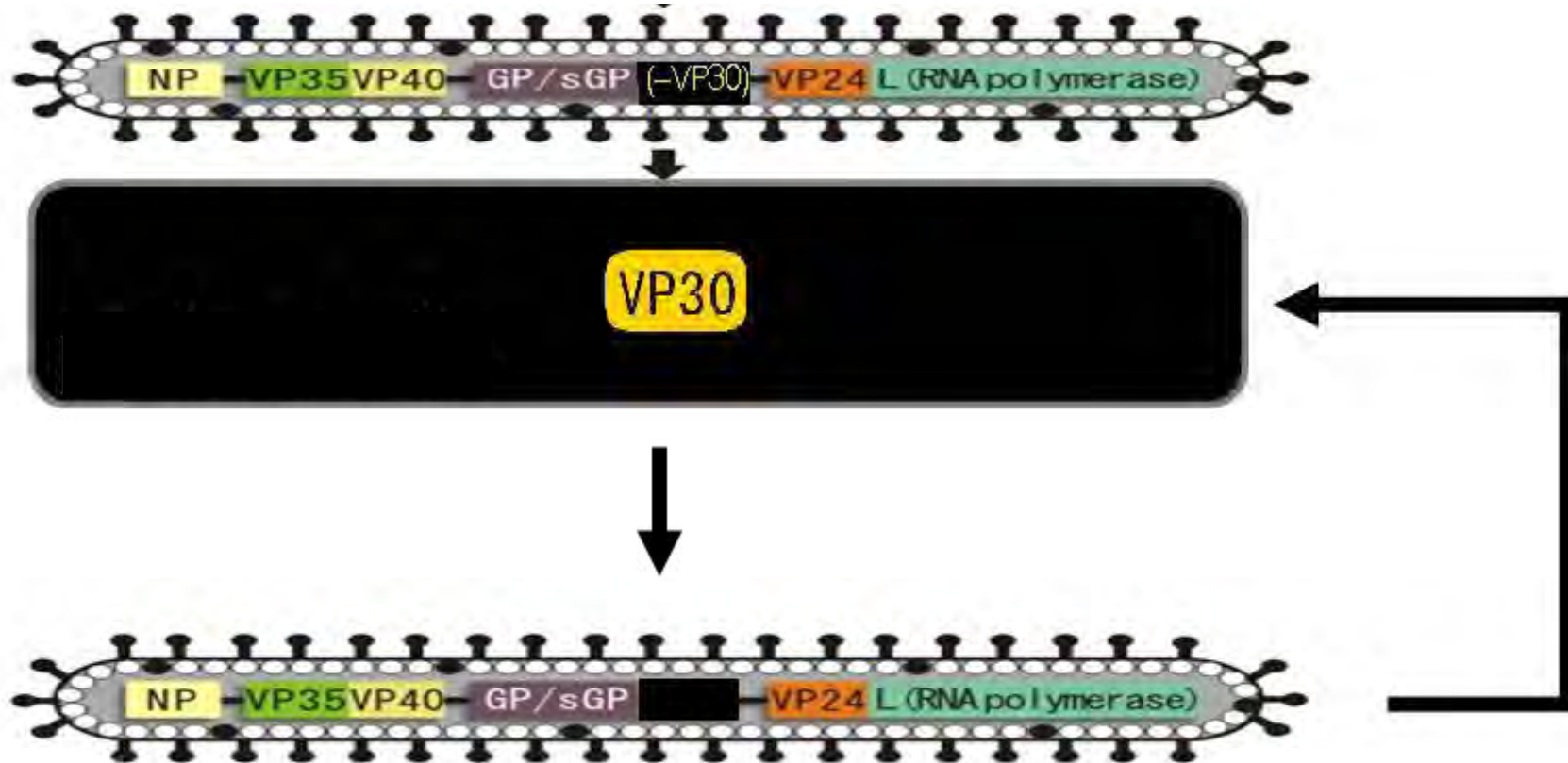
特定の細胞でのみ増殖可能なエボラウイルス

- 増殖に不可欠な遺伝子を欠損
- 安全で、BSL4以外で使用可能



No virus

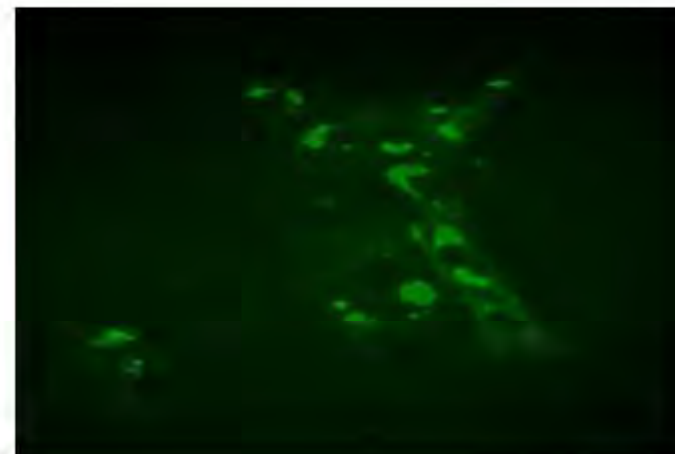
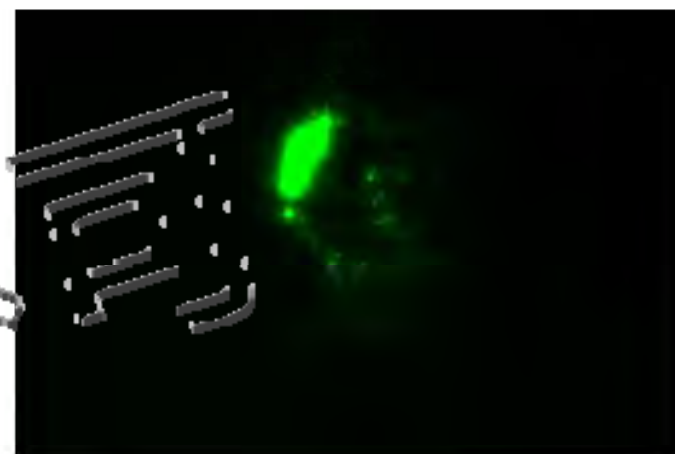
特定の細胞でのみ増殖可能なエボラウイルス





普通の細胞

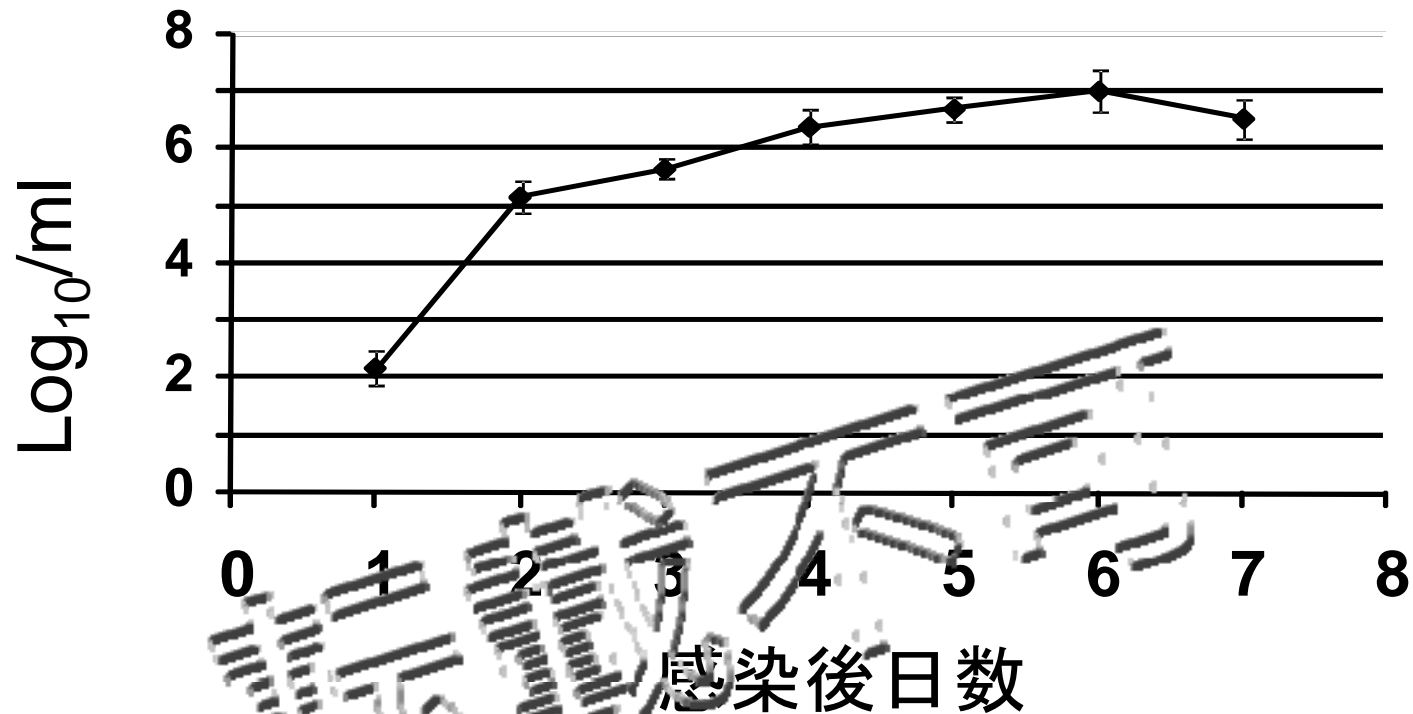
VP30発現細胞



Anti-NP

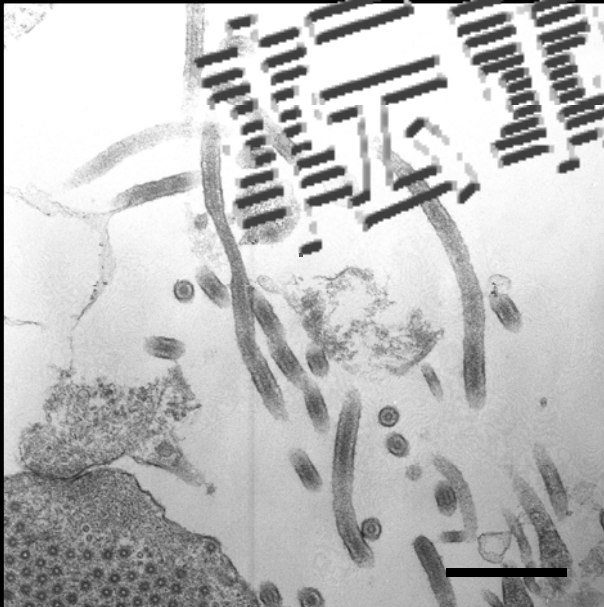
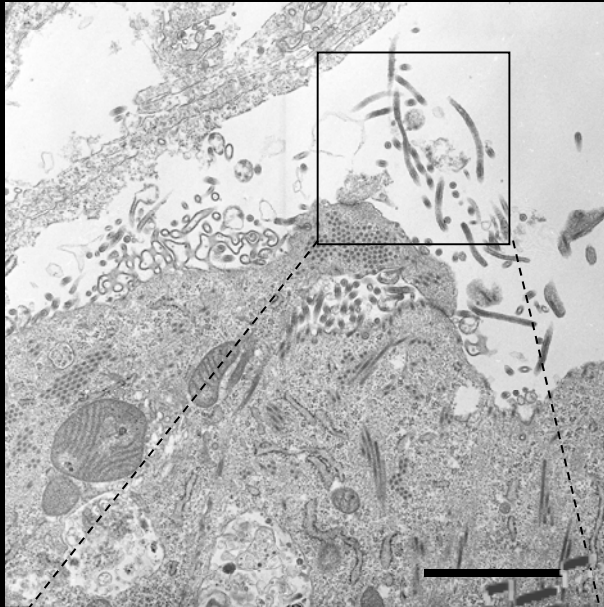
Anti-VP35

Ebola Δ VP30 virusの増殖

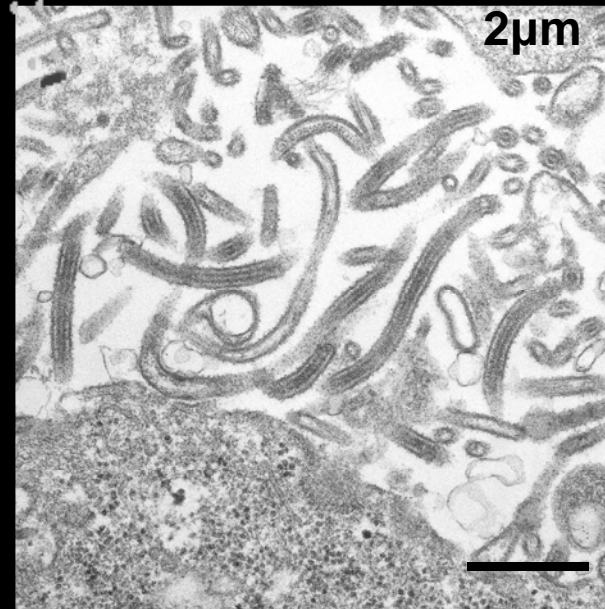
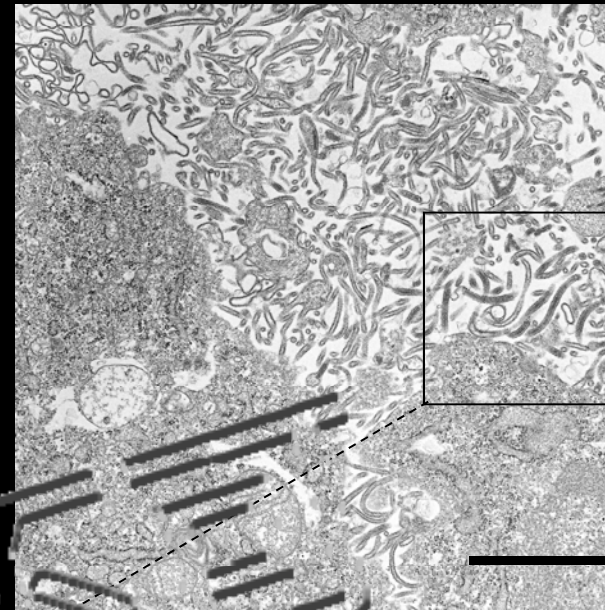


VP30 を欠く変異エボラウイルスはwild-typeのエボラウイルスと同様によく増殖する。

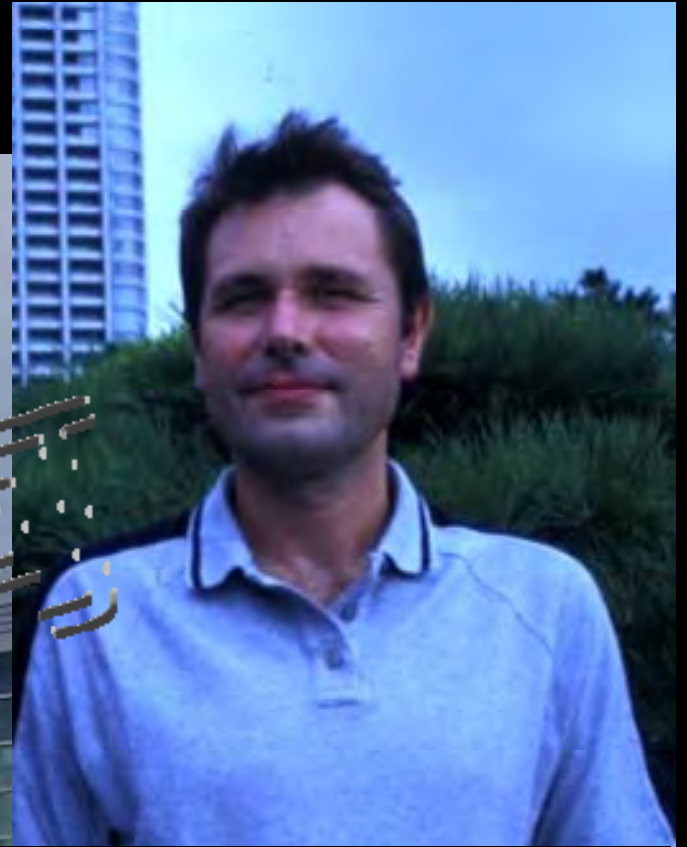
Ebola virus



Ebola Δ VP30 virus



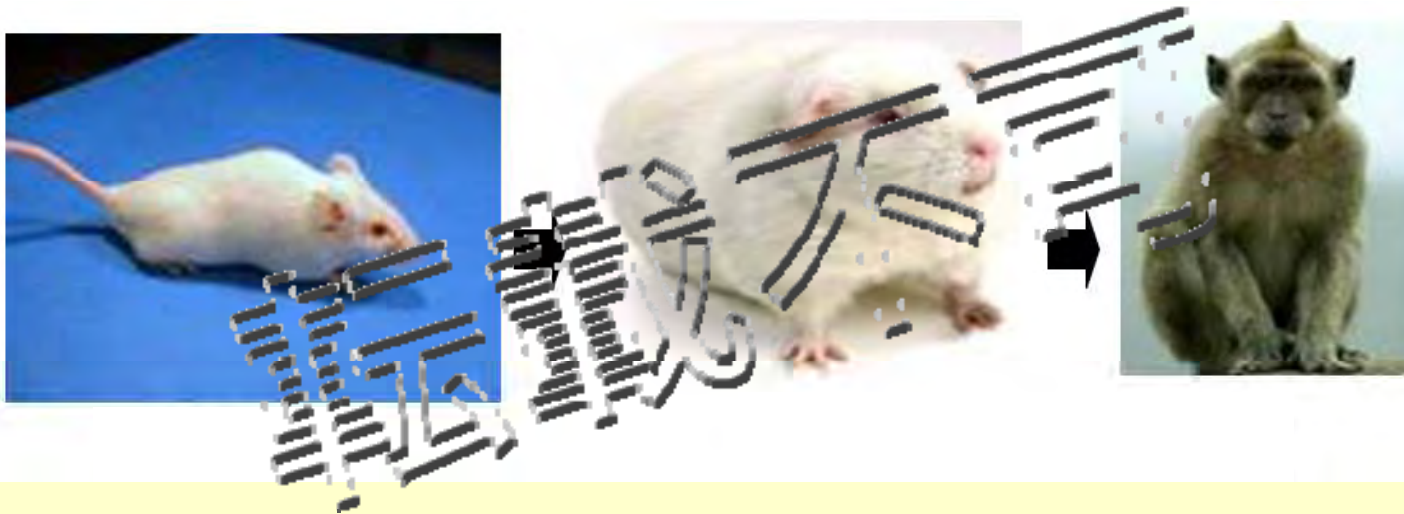
National Institute of Allergy and Infectious Diseases Rocky Mountain Laboratories



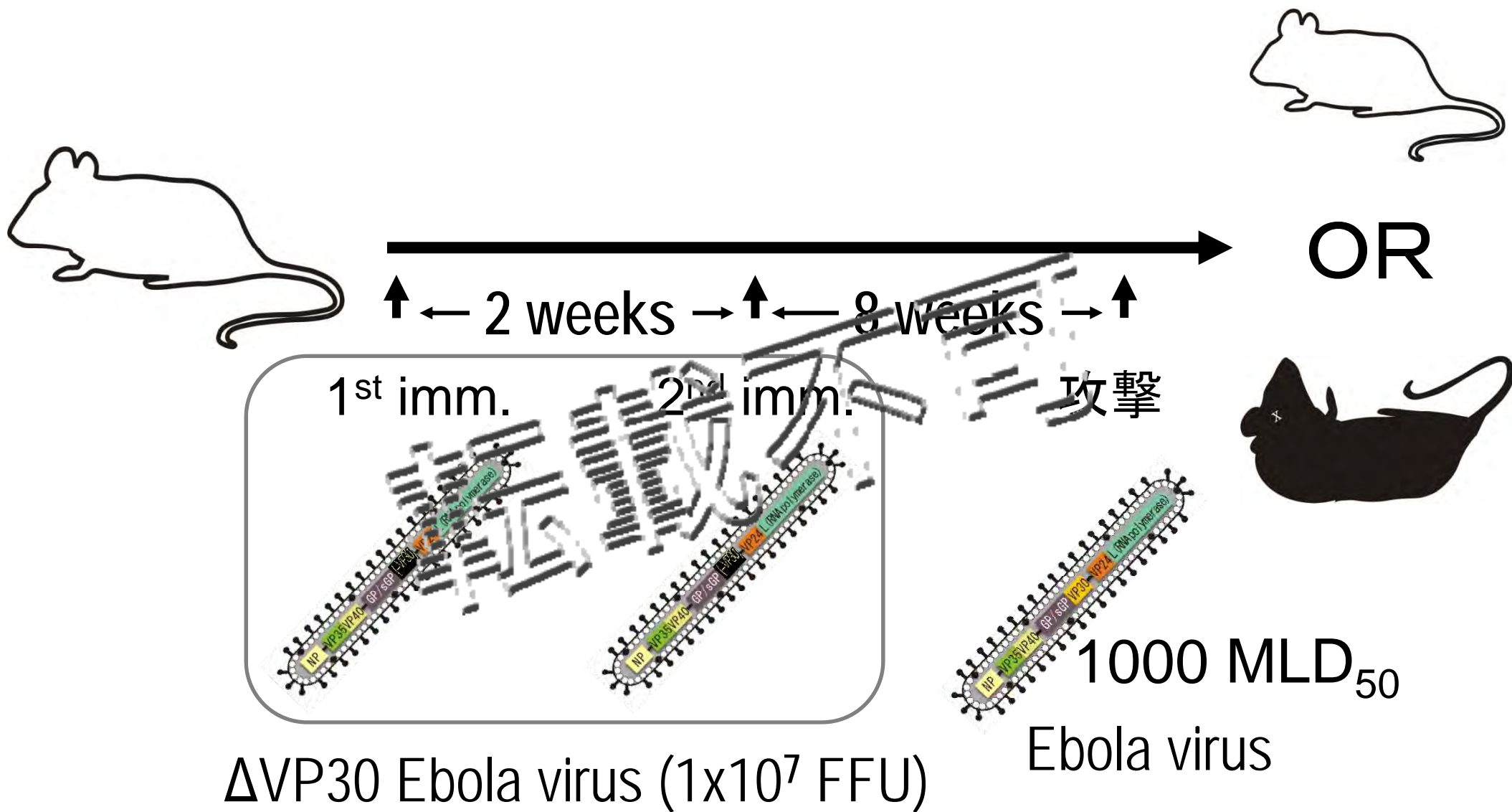
Heinz Feldmann



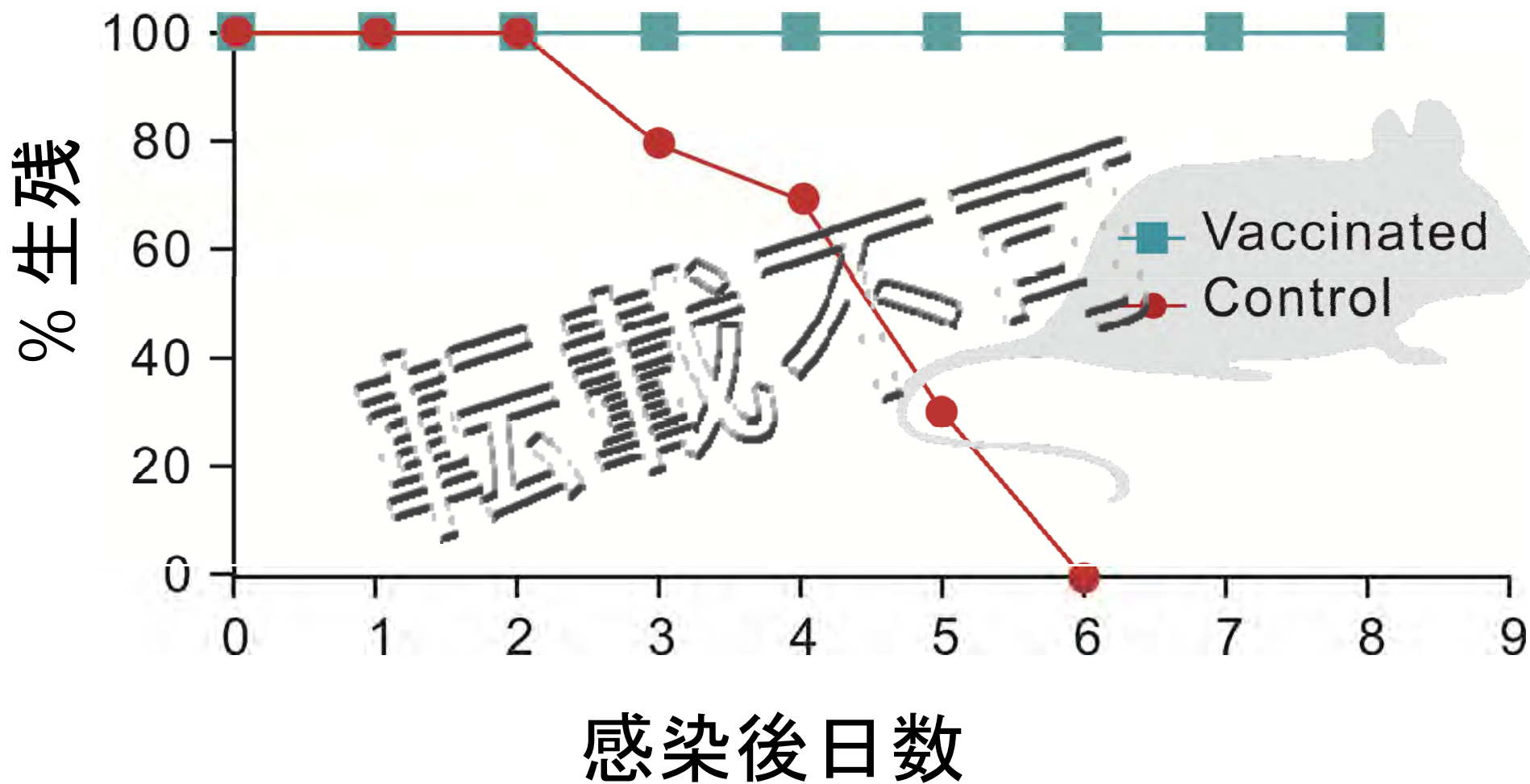
Ebola Δ VP30 Vaccine



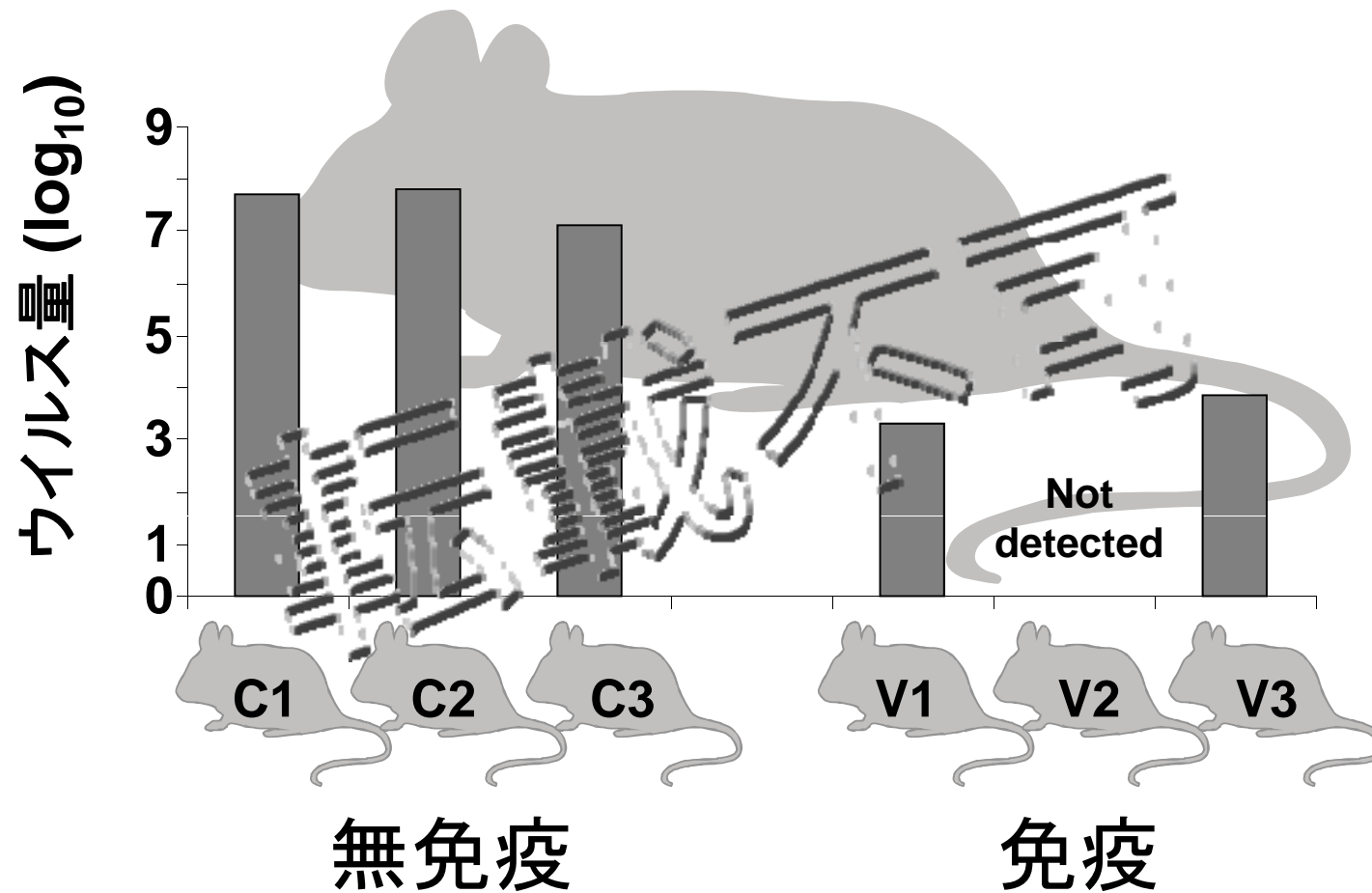
免疫/攻擊



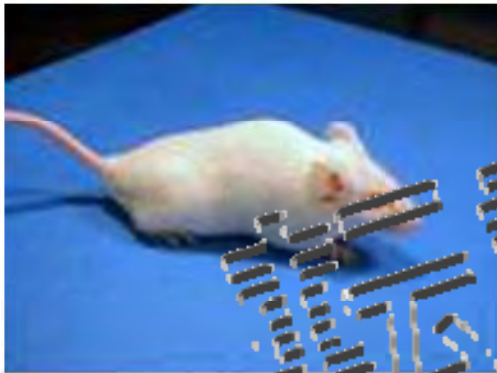
Δ VP30 Ebola virus の効果



Δ VP30 Ebola virus の効果 - 攻撃後のウイルス量



Ebola Δ VP30 Vaccine



Protects

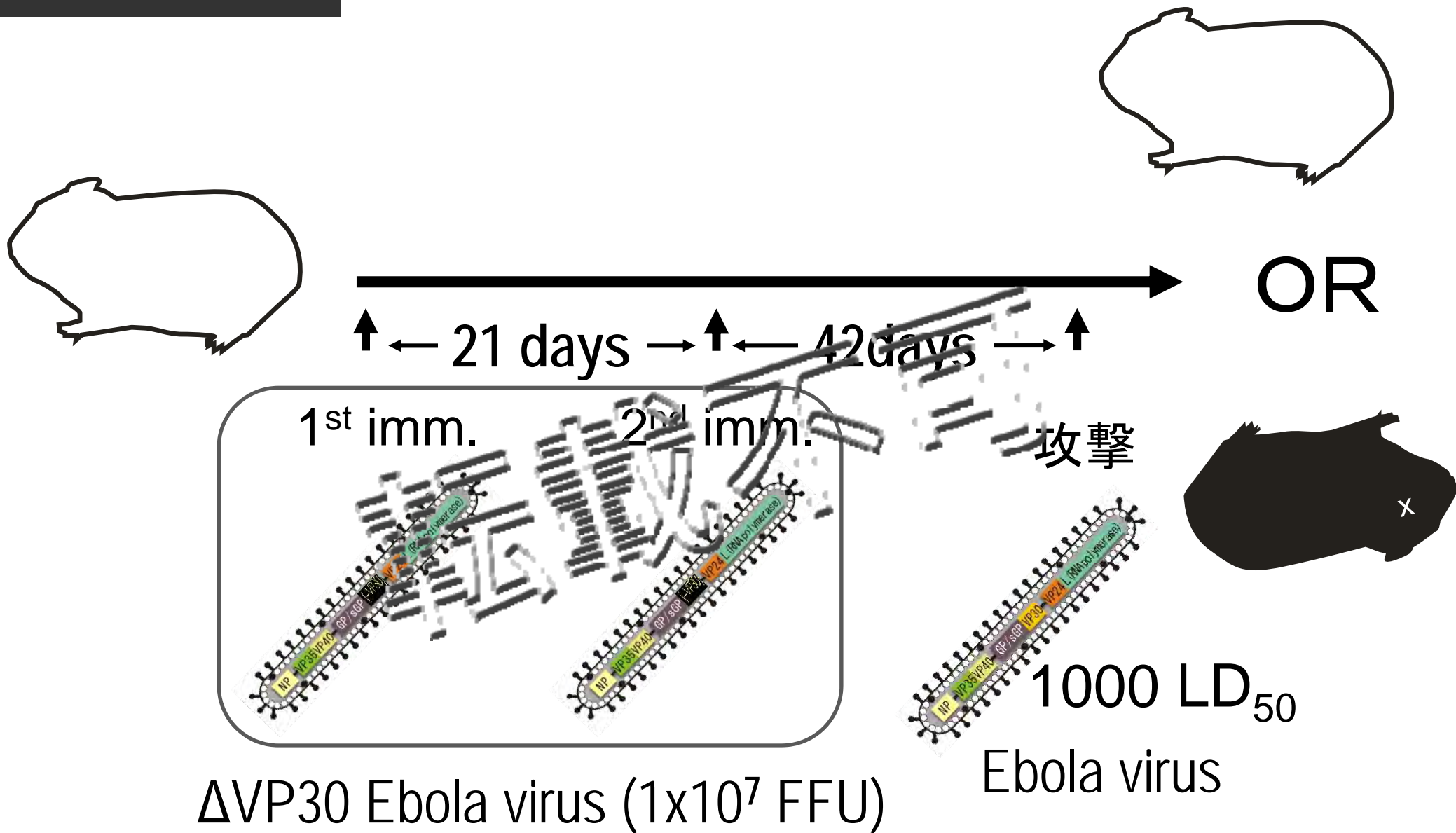


?

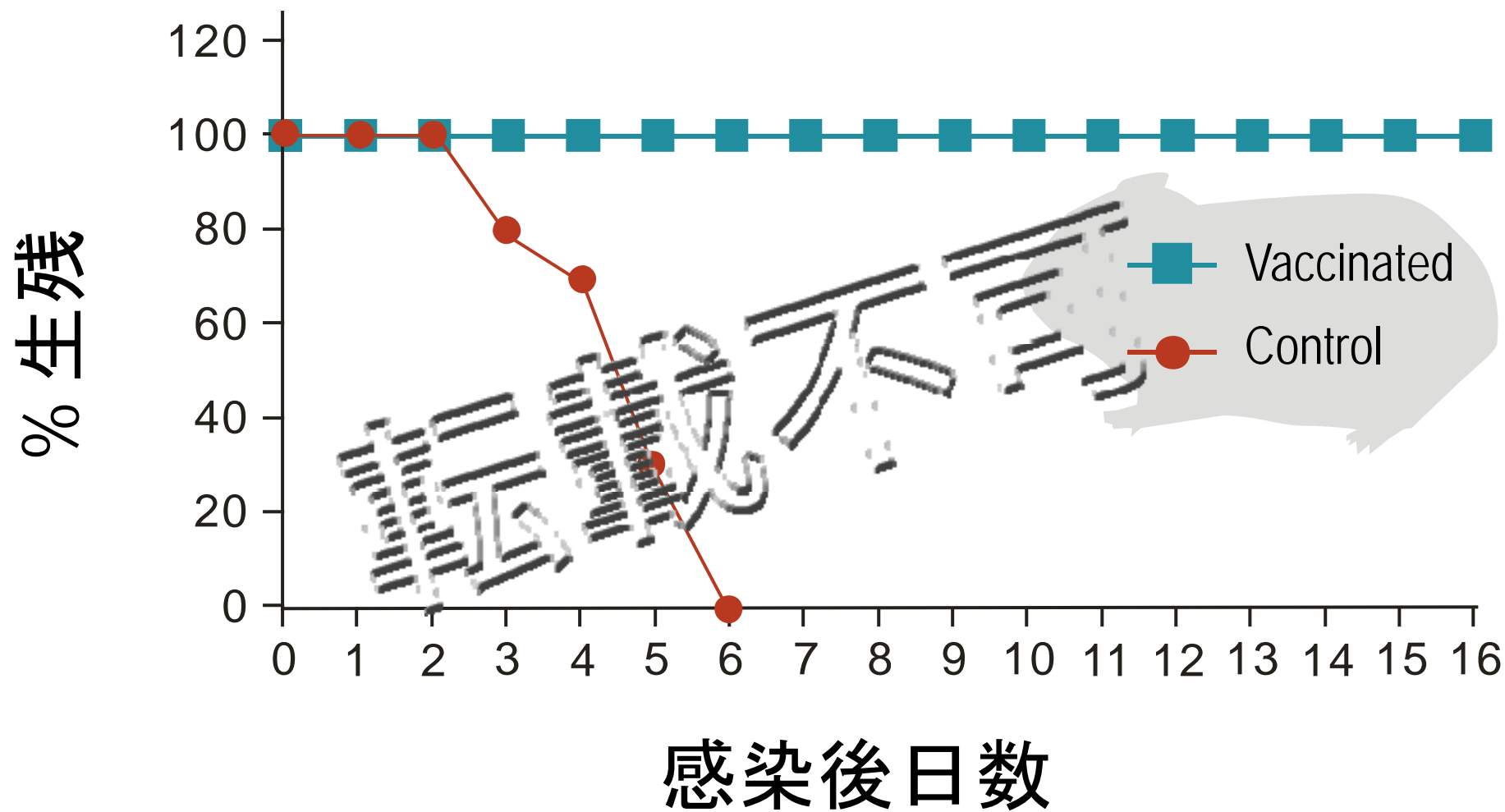


?

免疫/攻擊



Δ VP30 Ebola virus の効果



まとめ

- (生)半生インフルエンザワクチンのプラットフォームができた。

- 半生エボラワクチンができた。

