

## ゾフルーザ耐性インフルエンザウイルス

昨年の 3 月に新しい作用機序をもつ抗インフルエンザウイルス薬として登場したのが、**ゾフルーザ®** (パロキサビル・マルボキシル) で、今年の冬には大活躍しそうな予感もありましたが、『国立感染症研究所の発表によると今年の 1 月 21 日の時点で解析していた検体 21 株のうち 2 株 (9.5%) で **ゾフルーザ耐性株** が見つかった』というニュースは皆さんもご存じのところだと思います。

医師から 1 回飲むだけで良い薬があり効果も高いなどと言われると、手間や服用日数の多い薬は避けたいのが人情でゾフルーザを選択する患者さんも多いと聞きます。今回はこの周辺の話です。

### 1) インフルエンザウイルスとは (いまさらながらの復習ですが)

- ・ウイルス粒子の中に **8 本に分かれた一本鎖の RNA** を遺伝子に持つウイルスです。
- ・それらの RNA 遺伝子から合成されるウイルス独自の蛋白質は **10 種類** と言われています。  
**ヘマグルチニン、ノイラミニダーゼ、RNA ポリメラーゼ** などがあります。
- ・これら自前だけの蛋白質だけではとても **自己増殖ができません** ので、ウイルスは人の細胞の中に侵入して、人の細胞の機能を利用して増殖していきます。
- ・人の健常な気管支細胞表面にある **糖蛋白質** に、ウイルス粒子表面に飛び出している **ヘマグルチニン (HA)** が結合します。それをきっかけとしてウイルスは人の細胞内に侵入します。さらに独自の蛋白質や人の酵素や蛋白質合成場所などを利用して **RNA の複製、独自蛋白質の合成** を行い、沢山のウイルス粒子を健常な人の細胞内で作り出します。この時点ではウイルスに内部を食い尽くされて健常な細胞とはもはや言えないかもしれません。そしてウイルス粒子は人の細胞から外へ飛び出していこうとしますが、人の細胞表面の糖蛋白質とウイルス表面のヘマグルチニンが結合して飛び出せない状態になっています。その結合を切断するのがウイルス表面のもう一つの蛋白質である **ノイラミニダーゼ (NA)** になります。かくして大量のウイルス粒子が外へ飛び出し、次々と他の正常な細胞に侵入していきます。ウイルス自体も異種物質、破壊された人の細胞も異種物質と見なされ免疫系が活発に作用して、破壊された人の細胞が多ければ多いほど炎症反応も強くでます。一般の風邪ウイルスよりも感染力が強い分、高熱や痛みなどが強くでるものと考えられます。

### 2) インフルエンザウイルスの種類

現在、**A 型** と **B 型** に大きく分類されていますが、A 型はさらに亜型が多く存在しています。前述した **ヘマグルチン (HA または H)** には **16 種類** の亜型が、**ノイラミニダーゼ (NA または N)** には **9 種類** の亜型が存在しており、組み合わせは **H1N1 ~ H16N9** まで実に **144 種類** もあることとなります。通常、人に感染していわゆるインフルエンザ症状を起こす亜型は **H1N1** の組み合わせと **H3N2** の組み合わせになります。また **B 型** は亜型が存在せず HA も NA も **1 種類** ずつになっています。ただ、どれも **極めてマイナーな変異** はあるようですが分類を代えてしまうほどの変化は無いようです。

### 3) インフルエンザの予防薬: インフルエンザワクチンについて

ワクチンにはウイルス本体を弱毒した **生ワクチン** とウイルスの特徴的な部分 (蛋白質) だけを取り出した **不活化ワクチン** があります。 **インフルエンザワクチン** は不活化ワクチンでウイルス粒子表面に存在する抗原性の強い **ヘマグルチニン (HA)** を精製したのを使います。ただ不活化ワクチンの場合は生ワ

クチンと比べて接種後にできた**抗体の残存期間が短い**のが特徴で3～4ヶ月程度しか有効ではないといわれる理由です。生ワクチンと比べるとできる抗体が1種類しかないのがその原因かもしれません。

ワクチンは昨年度流行したウイルスの型を参考にして作られます。大きな型の違いはありませんが若干のマイナーな違いを反映したワクチンが作られるようです。今期のワクチンは次の構成になっています（最近のワクチンはA型、B型各2種、**合計4種類で構成**されています）。

**A型**：シガポール/GP1908/2015(H1N1)pdm09、シガポール/INFIMH-16-0019/2016(H3N2)

**B型**：プーケット/3073/2013(山形系統)、メーランド/15/2(ヒクトリア系統)

予防効果については皆さんご存じのように、重症化を防いだり、短期間で症状改善がはかれるという点であり症状はなくても感染している場合があるので注意が必要です。

#### 4) 治療薬について

これも皆さんご存じのところなので概略のみ。

##### ①ノイラミニダーゼ阻害薬：タミフル、リレンザ、ラピアクタ、イナビル

増殖したウイルスが人の細胞から出て行く時に必要なウイルス蛋白の**ノイラミニダーゼ(NA)**を阻害して、**増殖したウイルスを人の細胞内に封じこめる**薬になります。人細胞表面にはウイルス由来の蛋白質も多数出始めていますから免疫系が、感染されてメロメロになった細胞をウイルスごと破壊して症状の悪化を防ぎます。感染した細胞の数が少ないほど効果がでる理由です。

##### ②キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬：ゾフルーザ

ウイルスが自分の蛋白質を合成するためには粒子の中に温存していた**ウイルス自身のRNAポリメラーゼ**を使い、ウイルスRNAからmRNAを合成します。ウイルスの**RNAポリメラーゼ**は**PA、PB1、PB2**の3つの蛋白質で構成されています。mRNAを合成するには**5'末端側**に特殊な構造(**キャップ構造**)の付加が必要になります。ウイルス自体はこれを付加できないため、人のキャップ構造が付いているmRNAから**キャップ構造部分付近を切り出して**自分のmRNAを合成しようとします。この切り出しを担う酵素が**キャップ依存性エンドヌクレアーゼ**なのですが、これはウイルスRNAポリメラーゼの構成蛋白質の1つ**PA**そのものになります。**ゾフルーザ**は、この**PA部分を阻害**してウイルス**mRNAの合成を阻止**し、ウイルス増殖に必要な蛋白質の合成をできなくして**人の細胞内でのウイルス増殖を止める**薬になります。

#### 5) ゾフルーザ耐性株について

今回発見された2例の耐性株は**A/H3N2型**で、先ほどの**PA蛋白質の38番目のアミノ酸**に置換がみられ、培養系でのウイルス増殖のIC<sub>50</sub>値は野生株の76倍、120倍高いという結果になったそうです(この耐性株はタミフルには感受性があり、**交差耐性はない**と言えそうです)。今回の発表によると現段階では**A/H1N1型、B型**に対する**ゾフルーザ耐性株はみられず、またすべてのノイラミニダーゼ阻害薬で耐性株は発見されていません**。一方でA型のみに適応のある**アマンタジン**では36株中36株(**100%**)に**耐性株**が見られ、もはや代替薬としての役割は失われた印象があります。

**ゾフルーザ**の第3相臨床治験における耐性株の出現は**12歳以上で9.7%、12歳未満で23.4%**と高かったのですが、今のところ耐性株が個人の中で発生しても、そのまま終焉して他には伝搬していないようです。しかし放置すると**ゾフルーザ耐性株が蔓延しかねません。もっと大事に使いたい!!**

日本国内における過去5シーズンの**ノイラミニダーゼ阻害薬に対する耐性株の検出率は0～1.9%**で推移していることを考えると、ウイルスにとって生命線に近い核内でのmRNA合成を邪魔する薬は耐性化が早く進み、外への出口での阻害という生命線から遠い部分での薬には耐性化の反応が遅いような印象をもってしまいます。

(終わり)