

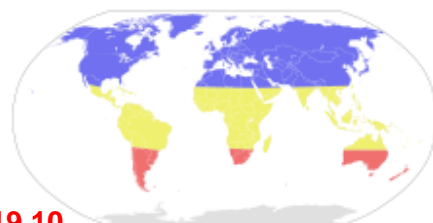


インフルエンザ (2)

— A 型、B 型、C 型 —

<https://l-hospitalier.github.io>

2019.10



↑インフルの流行期。熱帯から亜熱帯（黄色）の流行は通年。

感染対策の基礎知識

#210

【ウイルス遺伝子】A 型インフルエンザの遺伝子は一本鎖 RNA が 8 分節として存在。

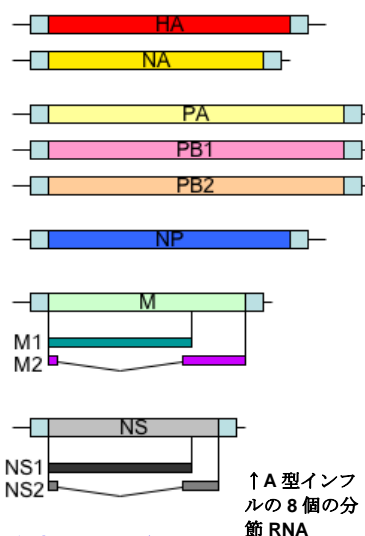
HA 分節はヘマグルチニン、NA はノイラミニダーゼ、PA は RNA ポリメラーゼ α RNA polymerase α 、PB1 は RNA ポリメラーゼ β 1 RNA polymerase β 1、PB2 は RNA ポリメラーゼ β 2 RNA polymerase β 2、M はマトリクス蛋白 matrix protein、NP は核蛋白 nucleoprotein、NS は非構造蛋白 non-structure protein から命名。

【感染第 3 段階: mRNA と遺伝子複製】無事に細胞内に受動的に取り込まれ、エンドゾーム内の酸性環境の中で脱殻に成功したビリオンの RNA は細胞核に入り自前の備え付け RNA ポリメラーゼにより自己複製を開始しようとする。ウイルスに必要なタンパク合成のための mRNA、次いで遺伝子の順で、蛋白合成は宿主のリボゾームが行う。mRNA の複製はいずれもポリメラーゼ・チェーン・リアクション Polymerase Chain Reaction によるが、プライマーと呼ぶタネとなる RNA 断片やポリアデニル化（転写後 mRNA 末端に poly(A) 配列¹を付加）が必要。インフル・ウイルスは PB2 の働きで、宿主細胞の作った mRNA の CAP 構造（#164「mRNA の CAP 構造」、#165「ゾフルーザ」参照）から必要な部分（5'-5'リン酸結合を切断して得た 5'CAP）を切り出して PCR のプライマーとして代用する（CAP snatching）。これにより宿主のリボゾームはウイルスの mRNA と宿主の mRNA を区別することなくウイルスの蛋白の合成も行う。この CAP snatching に必要な 5'-5'リン酸結合を切り離す酵素を阻害するのが CAP 依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤、ゾフルーザ。一方ウイルスの遺伝子 RNA の複製には全長の複製が必要で、プラス鎖 RNA に複製してからマイナス鎖 RNA に複製されると予想される（新型インフル専用 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤、アビガンはここを阻害）。

【感染第 4 段階: 粒子の再合成】ウイルスを構成する材料がそろそろとまずエンベロープを構成する蛋白、HA、NA が宿主細胞膜直下に集合。M1、M2 の蛋白が下から裏打ちするように集まり 8 個の分節 RNA が 1 つずつ含まれるように配置される。これらの機構は詳細不明。完成されたウイルスのビリオンは元の細胞の表面に感染してしまい、播種拡散することができない。そこでノイラミニダーゼ NA がシアル酸と HA の結合を切り離し、ウイルスビリオンは細胞から出芽、遊離することができる。NA 阻害剤としては 2005 年ザナビルとオセルタミビル、2010 年にはラピアクタ、イナビルが日本で上市されたが NA の変化は速く耐性獲得も早い。

【A 型ウイルスの変異と病原性】A 型では HA が 16 種、NA は 9 種類発見されており、組み合わせは 144 種類。人では H1N1、H3N2、H1N2、H2N2 の 4 種類。他に H9N1、H5N1（高病原性トリインフル）などがヒトに感染した報告があるが、人一人感染による大流行には至っていない。A 型の重要なレザポアは水鳥で 144 種のすべての組み合わせが見つかった。人では呼吸器の飛沫感染によるが鳥類では消化器の糞口感染により伝播する。人では呼吸器感染と脳症が重要で 1~5 歳のインフル脳症の死亡率は 20~40%と言われるが脳細胞でのウイルス増殖は見られず、いまだ詳細は不明。肺炎での黄色ブ菌との重複感染は前述。【B 型】では RNA の NA と M 分節が A 型と異なる。A 型では NA は 1 種類だが B 型の NA 分節では NA と NB の 2 種を翻訳開始点を変えるスプライシング（従来は遺伝子読み取り時の編集は真核生物の特性と考えられていた）で産生。M 分節では A 型がスプライシングで M1 と M2 を産生するのに対し B 型では M1 と BM2 を産生し、アマンタジンは B 型には無効。NA については A 型と同一（タミフル有効）。B 型は変異が少なく、現在はビクトリア株と山形株の 2 種類が流行。人以外からは B 型ウイルスは見つかっていない²。【C 型³】1947 年発見。HA と NA のスパイクはなく HE（ヘマグルチニン・エステラーゼ）の突起 1 種類。M 分節は M1 と P42 蛋白を産生、P42 は M1' と CM2 蛋白に分かれ、CM2 が A 型の M2 相当のイオンチャンネルとして作用。

¹ mRNA の切断信号で、一部に AAUAAA 配列を持つ。² 1999 年オランダでアザラシから B 型発見、アザラシの B 型保有は実験で確認。³ B 型同様人にもみ感染。C 型は軽症だが、多数の人の抗体価が高いのは人社会に蔓延し、終生免疫によるものか、あるいは風邪として不顕性感染を繰り返しているのか？ 新生児感染が問題になる。



↑ A 型インフルの 8 個の分節 RNA
ゾフルーザ：パロキサビルマルボキシル製剤

アビガン：ファビピラビル製剤、(chain terminator)