

日本学士院賞 受賞者

河^{かわ}岡^{おか}義^{よし}裕^{ひろ}



専攻学科目 ウイルス学

生年 昭和三〇年十一月
略歴 昭和五三年三月
同 五五年三月
同 五五年四月
同 五八年六月
同 五八年九月
同 六〇年九月
平成元年一〇月
同 八年一〇月
同 九年七月
同 一一年一〇月
同 一七年四月
同 一七年四月
同 二二年四月

北海道大学獣医学部卒業
北海道大学大学院獣医学部修士課程修了

鳥取大学農学部助手

獣医学博士

米国セントジュードチルドレンホスピタル（テネシー州）ポストドクトラルフェロー

米国セントジュードチルドレンホスピタル（テネシー州）助教授研究員

米国セントジュードチルドレンホスピタル（テネシー州）准教授研究員

米国ウイスクンシン大学獣医学部教授（現在に至る）教授研究員

東京大学医科学研究所教授（現在に至る）

東京大学医科学研究所感染症国際研究センター長（現在に至る）

理化学研究所客員主管研究員（平成二三年三月まで）

京都大学客員教授（現在に至る）

獣医学博士河岡義裕氏の「インフルエンザウイルスの病原性の分子基盤解明とその制圧のための研究」に対する授賞審査要旨

インフルエンザウイルスは、人のみならず、家禽、ブタならびにウマにも感染し、インフルエンザの流行を起こす。一九九七年に出現したH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスは、現在も世界各地で家禽と野鳥に多大な被害を及ぼしている。このH5N1ウイルスは人にも感染し、致死率は六〇％に及ぶ。二〇一三年には、中国でH7N9鳥インフルエンザウイルスが一四六名の人に感染し、五一名が死亡した。中国政府は、生鳥マーケットの鳥を処分して、本ウイルスの消滅を宣言したが、二〇一四年及び二〇一五年冬季にも人に感染し、二〇一五年一〇月一日までに六七九名が感染、中二七五名が死亡している。これらのウイルスが人に効率よく伝播すると、パンデミックに至り、多くの人命が失われる。鳥インフルエンザはしたがって、畜産経済に多大な損害を及ぼすとともに、人の健康被害、特にパンデミック発生の観点から脅威である。

I. 高病原性鳥インフルエンザウイルスの病原性発現機構

一九八三年四月に、米国ペンシルバニア州で、鶏に対して低病原性のH5N2ウイルスが分離された。このウイルスは、当該農場の鶏の間で感染を繰り返し、同年一〇月に一〇〇％の鶏を斃す病原性を獲得した。河岡義裕氏は、このウイルスが、そのヘマグルチニン(HA)蛋白質のたった一個のアミノ酸置換により、病原性を獲得したことを明らかにした(原著論文1-2)。加えて、鳥インフルエンザウイルスの病原性はそのHAが宿主の蛋白質分解酵素により開裂活性化される部位のアミノ酸配列とその近傍の糖鎖の有無により決定されることを明らかにした(3-6)。これらの発見は、鳥インフルエンザウイルスの病原性の分子マーカーとして世界動物衛生機関(OIE)に採用され、鳥インフルエンザ対策に貢献している。

II. インフルエンザウイルス人工合成法の確立とその病原性解析への応用

河岡氏は、インフルエンザウイルスを人工合成する技術を開発した(7, 8)。この技術を駆使し、H5N1鳥ウイルスがそのポリメラーゼ蛋白質のアミノ酸変異によって哺乳動物に病原性を示すウイルスに変化することを明らかにした(9-11)。また、H5N1ウイルスはその構成蛋白質に限られた数のアミノ酸変異が生じることにより、人から人への伝播能を獲得し得ることも示した(12, 13)。こ

これらの発見は、鳥インフルエンザウイルスによるパンデミックの発生予測ならびにパンデミック対策を講ずる上で重要である。

また、同氏は、人の上気道には人ウイルスのレセプターしか存在しないが、肺には鳥ウイルスのレセプターを発現している細胞が存在することを発見し(14)、*HSN1* 鳥ウイルスが、人に重篤な肺炎を引き起こす理由を明らかにした。また本ウイルスが、人のレセプターを認識して感染し、体内でよく増殖するために必要なウイルス蛋白質のアミノ酸変異も明らかにした(15)。さらに、同氏は、スペインインフルエンザウイルスを人工合成し、本ウイルス感染症の重症化の原因が、宿主の異常な免疫応答であることを解明した(16-18)。加えて、自然界にはスペインインフルエンザウイルスに類似した鳥ウイルスが現在も循環しており、ウイルス蛋白質のわずかなアミノ酸変異により哺乳動物への伝播能を獲得し得ることを警告した(19)。また、二〇〇九年のブタ由来パンデミックウイルスならびに二〇一三年に中国に出現した *H7N9* 鳥ウイルスは、ウイルス性肺炎を引き起こしやすいことを世界に先駆けて報告した(20-23)。これらは、パンデミックのみならず、季節性インフルエンザ対策を講ずる上で重要な知見である。

Ⅲ・インフルエンザの制圧

河岡氏が開発したインフルエンザウイルスの人工合成法を用いて

作出された弱毒ウイルスが世界各国で季節性インフルエンザ生ワクチン株として使用されている。*HSN1* 高病原性鳥インフルエンザウイルスは鶏胚に対する病原性が強いので、ワクチン株としては使えない。同氏が高病原性鳥ウイルスの弱毒化と人工合成技術を用いて作出した弱毒 *HSN1* ウイルスで製造されたワクチンは、臨床試験でその有効性が証明され、日本を含む世界各国でパンデミックに備えて備蓄されている。したがって、同氏の研究成果は、パンデミック対策に貢献するものである。

また、河岡氏は、季節性および *HSN1* 鳥ウイルスに、インフルエンザの特効薬であるオセルタミビル(タミフル®) 耐性株の出現を見出し(24-27)、オセルタミビルの有効性が低下する可能性を警告した。同氏はまた、新規抗インフルエンザ薬が二〇〇九年のパンデミックウイルス、高病原性 *HSN1* 鳥ウイルス、並びに *H7N9* 鳥ウイルスに有効であること証明した(20、23、28-30)。さらに、インフルエンザウイルスのゲノム分節がウイルス粒子に取り込まれる分子機構を解明する(31-35)とともに、本ウイルスの増殖に必要な宿主細胞因子を同定した(36-38)。得られた成果は新規抗ウイルス薬開発戦略の基盤となっている。

Ⅳ・総括

河岡義裕氏は、インフルエンザウイルス人工合成法という画期的

な技術を開発し、これを利用することにより、本ウイルスの病原性発現機構の基本概念を確立し、鳥インフルエンザ対策に世界的な貢献をした。また、この技術は世界各国のパンデミックならびに季節性インフルエンザワクチンの製造に利用されており、世界の保健衛生に大きく貢献している。同氏は、基礎研究のみならず、ワクチン開発や抗インフルエンザ薬の臨床研究においても重要な発見を行い、インフルエンザの予防と治療の研究・開発をリードしている。これらの研究は、現在火急の問題である鳥インフルエンザならびにパンデミック・インフルエンザ対策に直接寄与することから、高く評価される。

主要な著書・論文の目録

授賞審査要旨に引用した同氏の原著論文、1―38を以下に示す。

1. Kawaoka Y, Naeye CW, Webster RG. Is virulence of H5N2 influenza viruses in chickens associated with loss of carbohydrate from the hemagglutinin? *Virology* 139: 303–316, 1984.
2. Kawaoka Y, Webster RG. Evolution of the A/Chicken/Pennsylvania/83 (H5N2) influenza virus. *Virology* 146: 130–137, 1985.
3. Kawaoka Y, Webster RG. Sequence requirements for cleavage activation of influenza virus hemagglutinin expressed in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 324–328, 1988.
4. Kawaoka Y, Webster RG. Interplay between carbohydrate in the stalk and the length of the connecting peptide determines the cleavability of influenza virus

- hemagglutinin. *J Virol* 63: 3296–3300, 1989.
5. Horimoto T, Kawaoka Y. Reverse genetics provides direct evidence for a correlation of hemagglutinin cleavability and virulence of an avian influenza A virus. *J Virol* 68: 3120–3128, 1994.
6. Horimoto T, Nakayama K, Smeekens SP, Kawaoka Y. Proprotein-processing endoproteases PC6 and furin both activate hemagglutinin of virulent avian influenza viruses. *J Virol* 68: 6074–6078, 1994.
7. Neumann G, Watanabe T, Ito H, Watanabe S, Goto H, Gao P, Hughes M, Perez DR, Donis R, Hoffmann E, Hobom G, Kawaoka Y. Generation of influenza A viruses entirely from cloned cDNAs. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 9345–9350, 1999.
8. Neumann G, Fujii K, Kino Y, Kawaoka Y. An improved reverse genetics system for influenza A virus generation and its implications for vaccine production. *Proc Natl Acad Sci* 102: 16825–16829, 2005.
9. Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 298: 1840–1842, 2001.
10. Hatta M, Hatta Y, Kim JH, Watanabe S, Shinya K, Kawaoka Y. Growth of H5 N1 influenza A viruses in the upper respiratory tracts of mice. *PLoS Pathog* 3: 1374–1379, 2007.
11. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: Lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nature Rev Microbiol* 8: 591–600, 2005.
12. Imai M, Watanabe H, Hatta M, Das SC, Ozawa M, Shinya K, Zhong G, Hanson A, Katsura H, Watanabe S, Li C, Kawakami E, Yamada S, Kiso M, Suzuki Y, Maher EA, Neumann G, Kawaoka Y. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature* 486: 420–428, 2012.
13. Neumann G, Macken CA, Karasin AI, Fouchier RA, Kawaoka Y. Egyptian H5N1 Influenza Viruses—Cause for Concern? *PLoS Pathog* 8: e1002932,

- 2012.
14. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. **Nature** 440: 435–436, 2006.
15. Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, Le MQ, Nidom CA, Sakai-Tagawa Y, Muramoto Y, Ito M, Kiso M, Horimoto T, Shinya K, Sawada T, Kiso K, Usui T, Murata T, Lin Y, Hay A, Haie LF, Stevens DJ, Russell RJ, Gambin SJ, Skehel JJ, Kawaoka Y. Hemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. **Nature** 444: 378–382, 2006.
16. Kobasa D, Takada A, Shinya K, Hatta M, Halfmann P, Thériault S, Suzuki H, Nishimura H, Miamura K, Sugaya N, Usui T, Murata T, Maeda Y, Watanabe S, Suresh M, Suzuki T, Suzuki Y, Feldmann H, Kawaoka Y. Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus. **Nature** 431: 703–707, 2004.
17. Kobasa D, Jones SM, Shinya K, Kash JC, Copps J, Ebihara H, Hatta Y, Kim JH, Halfmann P, Hatta M, Feldmann F, Alimonti JB, Fernando L, Li Y, Kaize MG, Feldmann H, Kawaoka Y. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. **Nature** 445: 319–323, 2007.
18. Watanabe T, Watanabe S, Shinya K, Kim JH, Hatta M, Kawaoka Y. Viral RNA polymerase complex promotes optimal growth of 1918 virus in the lower respiratory tract of ferrets. **Proc Natl Acad Sci USA** 106: 588–592, 2009.
19. Watanabe T, Zhong G, Russell CA, Nakajima N, Hatta M, Hanson A, McBride R, Burke DF, Takahashi K, Fukuyama S, Tomita Y, Maher EA, Watanabe S, Imai M, Neumann G, Hasegawa H, Paulson JC, Smith DJ, Kawaoka Y. Circulating avian influenza viruses closely related to the 1918 virus have pandemic potential. **Cell Host Microbe** 15: 692–705, 2014.
20. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, Muramoto Y, Tamura D, Sakai-Tagawa Y, Noda T, Sakabe S, Imai M, Hatta Y, Watanabe S, Li C, Yamada S, Fujii K, Murakami S, Imai H, Kakugawa S, Ito M, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Shimojima M, Horimoto T, Goto H, Takahashi K, Makino A, Ishigaki H, Nakayama M, Okamatsu M, Takahashi K, Washner D, Shutt PA, Saito R, Suzuki H, Furuta Y, Yamashita M, Miamura K, Nakano K, Nakamura M, Brockman-Schneider R, Miamura H, Yamazaki M, Sugaya N, Suresh M, Ozawa M, Neumann G, Gern J, Kida H, Ogasawara K, Kawaoka Y. *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. **Nature** 460: 1021–1025, 2009.
21. Yamada S, Hatta M, Staker B, Watanabe A, Imai M, Shinya K, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Ozawa M, Watanabe T, Li C, Kim JH, Myler PJ, Phan I, Raymond A, Smith E, Stacy R, Nidom CA, Lank SM, Wiseman RW, Birnber BN, O'Connor DH, Neumann G, Stewart LJ, Kawaoka Y. Biological and structural characterization of a host-adapting amino acid in influenza virus. **PLoS Pathog** 6: e1001034, 2010.
22. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of H1N1 influenza virus. **Nature** 459: 931–939, 2009.
23. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S, Murakami S, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Sakoda Y, Takashita E, McBride R, Noda T, Hatta M, Imai H, Zhao D, Kishida N, Shirakura M, de Vries RP, Shichinohe S, Okamatsu M, Tamura T, Tomita Y, Fujimoto N, Goto K, Katsura H, Kawakami E, Ishikawa I, Watanabe S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Sugita Y, Uraki R, Yamaji R, Eisele AJ, Zhong G, Fan S, Ping J, Maher EA, Hanson A, Uchida Y, Saito T, Ozawa M, Neumann G, Kida H, Odgerir T, Paulson JC, Hasegawa H, Tashiro M, Kawaoka Y. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. **Nature** 501: 551–555, 2013.
24. Kiso M, Miamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraihi K, Kawakami C, Kimura K, Hayden FG, Sugaya N, Kawaoka Y. Resistant influenza A viruses in children

- treated with oseltamivir: descriptive study. **Lancet** 364: 759–765, 2004.
25. Le QM, Kiso M, Someya K, Sakai YT, Nguyen TH, Nguyen KY, Pham ND, Nguyen HH, Yamada S, Muramoto Y, Takada A, Goto H, Suzuki T, Suzuki Y, Kawaoka Y. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. **Nature** 437: 1108, 2005.
 26. Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, Kiso M, Shimizu H, Kawakami C, Koike K, Mitamura K, Kawaoka Y. Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. **JAMA** 297: 1435–1442, 2007.
 27. Gambotto A, Barratt–Boyes SM, de Jong MD, Neumann G, Kawaoka Y. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in humans. **Lancet** 371: 1464–1475, 2008.
 28. Kiso M, Takahashi K, Sakai-Tagawa Y, Shinya K, Sakabe S, Le QM, Ozawa M, Furuta Y, Kawaoka Y. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. **Proc Natl Acad Sci USA** 107: 882–887, 2010.
 29. Kiso M, Kubo S, Ozawa M, Le QM, Nidom CA, Yamashita M, Kawaoka Y. Efficacy of the new neuraminidase inhibitor CS-8958 against H5N1 influenza viruses. **PLoS Pathog** 6: 21000786, 2010.
 30. Kiso M, Shinya K, Shinojima M, Takano R, Takahashi K, Katsura H, Kakugawa S, Le MQ, Yamashita M, Furuta Y, Ozawa M, Kawaoka Y. Characterization of oseltamivir-resistant 2009 H1N1 pandemic influenza A viruses. **PLoS Pathog** 6: e1001079, 2010.
 31. Fujii Y, Goto H, Watanabe T, Yoshida T, Kawaoka Y. Selective incorporation of influenza virus RNA segments into virions. **Proc Natl Acad Sci USA** 100: 2002–2007, 2003.
 32. Noda T, Sagara H, Yen A, Takada A, Kida H, Cheng RH, Kawaoka Y. Architecture of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus particles. **Nature** 439: 490–492, 2006.
 33. Li C, Hatta M, Nidom CA, Muramoto Y, Watanabe S, Neumann G, Kawaoka Y. Reassortment between avian H5N1 and human H3N2 influenza viruses creates hybrid viruses with substantial virulence. **Proc Natl Acad Sci USA** 107: 4678–4683, 2010.
 34. Noda T, Sugita Y, Aoyama K, Hirase A, Kawakami E, Miyazawa A, Sagara H, Kawaoka Y. Three-dimensional analysis of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus. **Nat Commun** 3: 639, 2012.
 35. Noda T, Kawaoka Y. Packaging of influenza virus genome: Robustness of selection. **Proc Natl Acad Sci USA** 109: 8797–8798, 2012.
 36. Hao L, Sakurai A, Watanabe T, Sorensen E, Nidom CA, Newton MA, Ahlquist P, Kawaoka Y. *Drosophila* RNAi screen identifies host genes important for influenza virus replication. **Nature** 454: 890–893, 2008.
 37. Gorai T, Goto H, Noda T, Watanabe T, Kozuka-Hata H, Oyama M, Takano R, Neumann G, Watanabe S, Kawaoka Y. The F1Fo-ATPase, F-type proton-translocating ATPase, at the plasma membrane is critical for efficient influenza virus budding. **Proc Natl Acad Sci USA** 109: 4615–4620, 2012.
 38. Watanabe T, Watanabe S, Kawaoka Y. Cellular networks involved in the influenza virus life cycle. **Cell Host Microbe** 7: 427–439, 2010.

上記の他に、原著論文は四三五篇、総説論文は一〇一篇、参考文献は四冊、特許は一五件ある。