

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 白 石 京 子

本研究は、インフルエンザ感染症において患者体内におけるウイルス動態について、インフルエンザ脳症およびアマンタジン耐性の 2 つのテーマを扱い、下記の結果を得ている。

1. インフルエンザ脳症患者より分離された B 型インフルエンザウイルス (SAG99) の HA, NA, M, NP, NS 遺伝子について、その塩基配列を同シーズンの一般流行ウイルスと比較を行い、SAG99 が系統樹上で一般流行ウイルスと近い位置を占めることが明らかになった。
2. SAG99 および、以前に報告されていた 2 例の脳症患者由来 B 型インフルエンザウイルスのアミノ酸配列を比較することにより、これら 3 例に共通するアミノ酸変異が HA, NA には、認められないことが示された。
3. アマンタジン治療小児の検体から分離されたウイルスを調べ、アマンタジン耐性ウイルスの出現頻度、出現割合の経時変化が明らかになった。従来の報告では、アマンタジン耐性株は、治療患者の約 30%に出現するとされていた。しかし、これらの報告はダイレクトシーケンス法によるものであったため、ウイルス全体の中で minor population を占める耐性変異株が見逃されていた可能性があった。本論文では、ウイルスをプラスミドにクローニングの後シーケンスを行うことにより、minor population の検出も可

能とし、またそれぞれの株の存在割合も明らかにされた。

4. 上記の方法により、アマンタジン治療患者の 80%に耐性株が出現することが示された。また、多くの患者で複数の耐性株が同時に出現することが明らかにされた。
5. アマンタジン耐性株が治療により優勢になった後、アマンタジン非存在下で、感受性株が再び優勢に戻る症例が 6 例中 2 例に認められ、アマンタジン耐性株が感受性株に比較して何らかの原因で増殖が不利である可能性が示された。
6. H3N2 ウイルスでは S31N 変異が多く、H1N1 ウイルスでは V27A 変異が多いことも示された。

以上、本論文ではインフルエンザ脳症患者由来 B 型インフルエンザウイルスが HA, NA, M, NP, NS の 5 つの遺伝子について、一般流行ウイルスと大きな差がないことが明らかにされた。また、アマンタジン耐性ウイルスについて、その出現頻度、出現様式が明らかにされた。本論文の研究は、インフルエンザウイルスの患者体内での動態の解明に重要な貢献をなすものであり、学位の授与に値すると考えられる。