

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 畠 山 修 司

本研究はヒトインフルエンザウイルス、特にノイラミニダーゼ(NA)阻害薬耐性インフルエンザウイルスの生物学的特性を明らかにするため、SA $\alpha$ 2,6Gal を過剰発現させた細胞系を用い、ヒトインフルエンザウイルスの増殖能およびNA 阻害薬に対する表現型の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ヒト  $\beta$ -Galactoside  $\alpha$ 2,6-sialyltransferase I (ST6Gal I) 遺伝子を MDCK 細胞に導入することにより、細胞表面に SA $\alpha$ 2,6Gal を過剰発現させた細胞系を製作した。ヒトインフルエンザウイルスの感染および増殖に重要なレセプター環境がヒトの気道細胞により近い細胞モデルとして本細胞系を用い、ヒトインフルエンザウイルス臨床分離株の増殖能などが評価され、ST6Gal I 発現細胞におけるヒトインフルエンザウイルス臨床分離株の増殖は MDCK 細胞と比較して著しく良好であり、また臨床検体からのウイルス分離率も明らかに高いことが示された。
2. ST6Gal I 発現細胞では、ヒトインフルエンザウイルス臨床分離株はオセルタミビルによる増殖抑制を的確に受けることが示された。これは、MDCK 細胞では困難であった、NA 阻害薬に対するヒトインフルエンザウイルスの感受性を、細胞を用いた系で判定することを可能にしたものである。
3. NA R292K 変異を有する臨床分離オセルタミビル耐性ヒト A 型インフルエンザウイルスが ST6Gal I 発現細胞において形成するプラックは、野生株と比較して著しく小さく、発育にはより長時間を要することが確認された。

ST6Gal I 発現細胞のような SA $\alpha$ 2,6Gal が優位に発現するレセプター環境では、NA 活性の低下した R292K 変異株の増殖能は減弱している可能性が示された。

以上、本論文はレセプター環境の違いがヒトインフルエンザウイルスの増殖複製に大きな影響を与えることを示したものであり、また、臨床分離株をよく増殖させ、NA 阻害薬に対する感受性を適切に判断することのできる細胞系が確立された。本研究は、ヒトインフルエンザウイルスおよび NA 阻害薬耐性インフルエンザウイルスの生物学的特性の解明に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。