

審査の結果の要旨

氏名 木曾真紀

本研究は、現在インフルエンザ感染症の治療薬として最も有効とされるノイラミニダーゼ阻害剤のうち、オセルタミビルについて、未だ未解明であった臨床現場における耐性ウイルスの現状を、感染小児において解析したものである。また、近年、アジア、ヨーロッパならびにアフリカで猛威を奮っている H5N1 インフルエンザ感染者から検出された、オセルタミビル耐性ウイルスについて分子生物学的解析も行い、下記の結果を得ている。

1. インフルエンザウイルス (H3N2) に感染し、オセルタミビル投与を受けた 50 名の小児のうち、9 名 (18%) からウイルスのノイラミニダーゼに変異が検出された。それらは Arg292Lys、Glu119Val、Asn294Ser であり、いずれの変異株もカルボン酸オセルタミビルに対する感受性が薬剤投与前の親株に比較して低下していることが判明した。すなわち、耐性ウイルス出現頻度は過去の臨床試験の報告を上回っていた。また、オセルタミビル耐性ウイルスは、治療 4 日目の検体にはじめて検出され、それ以降、各日の調査検体から引き続き検出された。
2. 薬剤耐性ウイルスが検出されなかった小児患者においても、一部は治療開始後 5 日目であっても 10^3 感染価以上のウイルスが検出されており、相当量のウイルスを排出していることが明らかとなった。
3. H5N1 インフルエンザに感染した 14 歳のベトナムの少女からオセルタミビル耐性を示す His274Tyr のノイラミニダーゼ変異を持つウイルスが検出された。少女はオセルタミビルを予防的に服用していた。
4. 検出した His 274Tyr 変異ウイルス及びその親株 (オセルタミビル感受性ウイルス) を用いてフェレットの感染実験を行った結果、耐性ウイルスは親株に比較して、増殖性が低下していることが示された。
5. In vitro 及びフェレットにおいて、ノイラミニダーゼ阻害剤の一種である

ザナミビルは、感受性ウイルス同様、オセルタミビル耐性ウイルスに対しても有効であることが示された。

以上、本論文は小児においてオセルタミビル耐性ウイルスが臨床試験の報告以上に出現することを明らかにした。また、H5N1 インフルエンザウイルスにおいてもオセルタミビル耐性ウイルスが出現していることを明らかにし、その対応策としてザナミビルが有効であることを明らかにした。本研究は、これまで未知に等しかった臨床現場及び H5N1 ウイルスにおけるオセルタミビル耐性インフルエンザウイルスの性状を明らかにしたものであり、今後のインフルエンザウイルス感染症対策に重要な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。