

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 山中隆史

馬インフルエンザ (EI) は馬インフルエンザウイルス (EIV) の感染に起因する馬の急性呼吸器疾患である。本論文は、以下の 3 章より構成されており、EIV が属する A 型インフルエンザウイルスが増殖するために必要なノイラミニダーゼ (NA) の阻害薬の EI の化学療法剤として有用性について研究したものである。

第 1 章では、*in vitro*におけるカルボン酸オセルタミビル (OC) およびザナミビル (ZA) の H7N7 (1 株) および H3N8 (11 株) の EIV の NA 活性および増殖性に対する 50% NA 活性抑制濃度 (IC_{50}) および MDCK 細胞を用いた 50% プラック形成阻害濃度 (EC_{50}) を測定した。その結果、OC および ZA は耐性を示した 1 株を除き、NA 活性抑制およびプラック形成阻害を示した。以上のことから、OC および ZA は、殆どの EIV 株の NA 活性および増殖性を nM レベルで抑制することが示された。

第 2 章では、EIV を接種した馬を用いて、オセルタミビルの投与が実際に効果を発現するか否かを検討した。第 1 章において、OC および ZA の間に EIV 株の NA 活性および増殖性に対する抑制の程度に大きな差は認められなかったことから、OC のプロドラッグであるオセルタミビルのみを試験の対象とした。9 頭の馬を対照群、治療群および予防群の 3 群各 3 頭に分け、EIV (A/equine 2/La Plata/93) を接種した。治療群の平均ウイルス排泄および発熱日数は、それぞれ、2.3 日および 2.0 日であり、対照群 (それぞれ、6.0 日および 8.0 日) よりも明らかに短縮していた。予防群では、発熱およびウイルス排泄は防ぐことはできなかったが、平均ウイルス排泄および発熱日数は、それぞれ、5.0 日および 4.7 日であり対照群よりも短縮していた。また、接種 7 日後に採取した全ての馬の気管支肺胞洗浄液から、*Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* が分離されたが、治療群および予防群の菌数は対照群に比較して減少していた。

第 3 章では、6 頭の馬を用いて、オセルタミビル (2 mg/kg) の消化管への投与後における馬血漿中におけるオセルタミビルおよびその代謝活性体 (OC) の薬物動態を調べた。オセルタミビル投与 1.7 時間後に、血漿中 OC 濃度は最高濃度に達した。しかし、OC の半減期は極めて短く (2.5 時間)、血漿中から速やかに消失することが示された。オセルタミビルを馬に投与する場合には、血漿中 OC 濃度を IC_{50} および EC_{50} の最高値を下回らないよう維持することが望ましいと考えられる。このことから、オセルタミビルの 1 回投与量を 2mg/kg とする場合には、必要な血漿中 OC 濃度を維持するために投与間隔を 10 時間未満にする必要性が示された。

以上本論文は、オセルタミビルの代謝活性体である OC が EIV の NA 活性およびウイルス増殖を抑制することを明らかにし、そのプロドラッグであるオセルタミビルの馬への経口投与が、EIV 感染によるウイルス排泄および発熱を抑制するだけでなく、2 次的な細菌性肺

炎の緩和にも寄与することを示した。さらに、OC の馬血漿中における薬物動態についても検討し、適切な投薬プロトコルの構築の基礎となる知見を提供したもので、学術上、応用上貢献することが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）論文として価値あるものと認めた。