

[課程-2]

審査の結果の要旨

坂部 沙織

本研究では、A 型インフルエンザウイルスのヒトを始めとする哺乳類に対する病原性発揮のメカニズムを解明するため、ヒト末梢血由来マクロファージおよびマウスを用いて、病原性発揮に重要な役割を演じていると考えられているサイトカイン量の動態を明らかにすることを試みた。また、A 型インフルエンザウイルス感染症に対する治療法の 1 つとして、抗体療法の有効性を評価したものであり、以下の結果を得ている。

1. ヒト末梢血由来マクロファージを用いて、H5N1 ウイルスおよびパンデミック H1N1 ウイルスのサイトカイン誘導能を調べた結果、H5N1 ウイルスの中には、季節性ウイルスと同じくらいのサイトカイン誘導能を示す株があることが明らかになった。これまでの報告では、H5N1 ウイルスは全て高いサイトカイン誘導能を示すと考えられていたため、新しい知見である。また、パンデミック H1N1 ウイルスは、季節性ウイルスよりも高いサイトカイン誘導を示すことが示された。
2. 上記のサイトカイン誘導能は、ウイルスの増殖能とは相関が認められなかったが、不活化ウイルスを用いた実験から、サイトカインが放出されるには、ウイルスがヒト末梢血由来マクロファージ内で増殖することが必須であることが示された。
3. H5N1 ウイルスおよびパンデミック H1N1 ウイルス、季節性ウイルスのマウス個体内での病原性、増殖性およびサイトカイン誘導を調べたところ、サイトカイン誘導量は、ウイルスの病原性および増殖性と相関関係があることが明らかになった。
4. 以上の結果から、A 型インフルエンザウイルス感染に対する治療には、ウイルスの増殖を抑制することが最優先事項であると考えられたため、治療法の一つとして、H1,H2,H5 および H6 亜型の共通エピトープを認識する中和抗体 C179 を用いた抗体療

法の有効性を、マウスモデルを用いて検討した。C179 を腹腔内または鼻腔内に投与したマウスは、致死量の H5N1 またはパンデミック H1N1 ウイルスを感染させても高い生残率を示し、C179 の投与は、これらのウイルスに対して予防および治療効果があることが示された。また、C179 を予防または治療的に投与した H5N1 ウイルス感染マウス個体内では、C179 を投与しなかったマウスに比べ、サイトカイン産生量が減少していることが明らかになった。これらのことから、亜型間交差性抗体を用いた抗体療法の有効性が示された。

以上、本論文は、インフルエンザウイルス感染症における病原性に重要な役割を担っていると考えられる、*in vitro* および *in vivo* でのサイトカイン産生に対する知見を深めたものであり、インフルエンザウイルスのヒトを始めとする哺乳類における病原性発揮のメカニズムの解明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。