

氏名（本籍）	ねろめ　　れい　　こ 根　路　銘　　令　　子
学位の種類	博　　士　（医　　学）
学位記番号	医　　第　　3　3　4　6　　号
学位授与年月日	平　成　16　年　9　月　22　日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当
最終学歴	昭　和　42　年　3　月 東京農業大学国際食料情報学部卒業
学位論文題目	A型及びB型インフルエンザウイルス流行様式 の進化的背景

（主　査）

論文審査委員	教授　菅　村　和　夫　　教授　服　部　俊　夫
	教授　賀　来　満　夫

論文内容要旨

温帯地方において主に冬期に流行するインフルエンザ疾患は、1968年に登場したA・香港型(H3N2)ウイルス、1977年に回帰したA・ソ連型(H1N1)ウイルス並びにB型ウイルスの三種のウイルスによる「流行支配」が今日も続いている。各ウイルスによる流行は明確に異なり、流行規模と被害人口を総覧するとA・香港型が圧倒的に大きく、B型ウイルスがこれに次ぎ、A・ソ連型ウイルスは比較的小さい。本研究では、第一にインフルエンザの流行実態の解明を目的として、日本のサーベイランス情報の解析を行った。1988年から1999年にわたる11のインフルエンザ流行シーズンの原因ウイルスを特定し、被害人口の推定と流行規模の策定を試みた。同時に、A型及びB型ウイルスの流行様式の解明を行なった。その結果、1980年代後半からの流行パターンは、秋から冬期にかけて始まる流行の前半をA・香港型が主流を占め、後半をB型ウイルスが支配する傾向にあった。主流ウイルスはA・香港型の場合が多く、被害人口も膨らんでいた。小・中・高等学校でのインフルエンザ様患者数、欠席者数、学級閉鎖数並びに学校閉鎖数に関する情報は、インフルエンザ発生とその規模を知る上で有効であった。

次に、A・香港型及びA・ソ連型流行ウイルスの抗原分析と遺伝子構造の解析、各流行を代表するウイルスの進化学的解析を実施した。A・香港型とA・ソ連型は共に流行期間中に激しく抗原変異を起こしていた。特にA・ソ連型ウイルスは、1990年代後半から大きく2つのグループに分かれて進化していた。また、流行前に抗体調査を実施し、各年齢層における感受性を把握することにより、A型及びB型インフルエンザ被害者年齢層の予測を試みた。他方、B型ウイルスは、抗原性が大きく異なる2系統が同時に流行することに加え、多くの変異種も共存しながら流行し、A型ウイルスより遅い速度で新旧が入れ替わっていた。

インフルエンザの重症度を下気道炎と脳炎・脳症を指標としてみると、A・香港型、B型、A・ソ連型ウイルスという順にその重症度が高いことが分った。

最後に、複雑な進化様式を示すB型ウイルスの進化パターンの解析から、B型ウイルスはおよそ50年の周期で、HA遺伝子内で塩基の欠失と挿入を繰り返すことが示唆された。さらに点突然変異と激しい遺伝子再集合の変異機構が働いていることも明らかになった。1988年以来、B型ウイルスでは2つの進化系統の図式で分別されるB/Yamagata/16/88とB/Victoria/2/87の系統が、同時にあるいはシーズンを異にして流行し、両者間で激しい遺伝子交雑を起こしていた。

以上の結果から、流行指標の策定と原因ウイルスの分子進化学的解析は、流行予測をより正確にすることでワクチンの効果を高め、インフルエンザ対策の展開に大きく貢献するものと考えられる。

審査結果の要旨

日本におけるインフルエンザの流行は、A・香港型(H3N2)ウイルス、A・ソ連型(H1N1)ウイルス、B型ウイルスの3種類のウイルスによって支配されてきた。また、各ウイルスによる流行はその規模においても明らかに異なっている。本研究の目的は、日本におけるインフルエンザサーベイランス情報を解析することによって、インフルエンザの流行実態の解明を行うことである。まず、1988年から1999年にわたる11回のインフルエンザ流行シーズンにおける原因ウイルスを特定し、被害人口の推定と流行規模の策定を行った。その結果、1980年代後半からの流行パターンは、秋から冬期にかけて始まる流行の前半をA・香港型が主流を占め、後半をB型ウイルスが支配する傾向があることを明らかにした。主流ウイルスはA・香港型の場合が多く、被害人口も増強していた。また、小・中・高等学校でのインフルエンザ様患者数、欠席者数、学級閉鎖数並びに学校閉鎖数に関する情報は、インフルエンザ発生とその規模を知る上で有効であることを指摘した。

次に、本研究では、A・香港型及びA・ソ連型流行ウイルスの抗原分析と遺伝子構造の解析、各流行を代表するウイルスの進化的解析も実施した。A・香港型とA・ソ連型は共に流行期間中に激しく抗原変異を起し、特にA・ソ連型ウイルスは1990年代後半から大きく2つのグループに分かれて進化していることが解明された。他方、B型ウイルスは、抗原性が大きく異なる2系統が同時に流行することに加え、多くの変異種も共存しながら流行し、A型ウイルスより遅い速度で新旧が入れ替わっていることが明らかにされた。また、インフルエンザの重症度を下気道炎と脳炎・脳症を指標としてみると、A・香港型、B型、A・ソ連型ウイルスという順にその重症度が高いことが分った。さらに、複雑な進化様式を示すB型ウイルスの進化パターンの解析から、B型ウイルスはおよそ50年の周期で、HA遺伝子内で塩基の欠失と挿入を繰り返すことが推察された。

以上の研究成果は、日本におけるインフルエンザの流行予測と効果的なワクチン接種を行う上で、重要な知見である。よって本論文は学位授与に値する。