

氏名	古瀬 祐気
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 22 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	Phylogenetic Analysis of Drug Resistance and Reassortment of Influenza A Viruses (インフルエンザ A 型ウイルスの薬剤耐性と遺伝子再集合に対する系統解析による考察)
論文審査委員	主査 教授 押谷 仁 教授 石井 直人 教授 北本 哲之

論文内容要旨

インフルエンザ A 型ウイルスは、ヒトやそのほか多くのほ乳類・鳥類に呼吸器感染症などを引き起こす病原体であり、8 本の分節化された RNA ゲノムを持っている。2 つ以上の異なるウイルス株が 1 つの細胞に重感染すると、遺伝子再集合 (reassortment) が起こる。この現象を含め、インフルエンザウイルスは抗原連続変異や不連続変異によってエピデミックやパンデミックを引き起こすため、その進化様式を解明することが重要である。近年、薬剤耐性ウイルスの著しい増加が世界的に報告されてきている。また、2009 年には新型インフルエンザが出現した。これらのウイルスの進化様式は十分に明らかにされていない。そこで本研究では、自然界から得られたウイルスの遺伝子配列を系統的に解析し、実際のウイルスの進化様式を解明することを目的とした。

データバンク上に登録されているものや、自ら解析した塩基配列を用いて、系統樹の作成、選択圧の算出、薬剤耐性変異を指標とした耐性株の検出などを行い、以下の 5 つの事項の解明を試みた：1) M 遺伝子の宿主間での進化様式の違い。2) 進化過程における薬剤 (アマンタジン) の選択圧。3) 近年の薬剤耐性株の動向。4) 重感染の存在頻度。5) 遺伝子再集合と宿主域の関係。

解析の結果、以下の知見を得ることができた。1) M 遺伝子は宿主間において別個に保持されており、独自の進化様式を遂げていた。ヒトインフルエンザウイルスにおいて強い正の選択圧を受けている部位を複数検出することができた。また、いくつかの部位においては、宿主間において異なるアミノ酸が強い負の選択圧の下に保持されており、これらは宿主域の規定に関わる可能性が示唆された。2) アマンタジン耐性変異は異なる種を宿主とするウイルスの間で、独立に派生していた。耐性に関わる部位の選択圧を宿主間や年代間で比較したところ、薬剤による選択圧の存在が示唆されたが、それは近年の耐性株の増加を説明しうるほどのものではなかった。近年の薬剤耐性株の増加は、薬剤の使用とは関係なく起こったものであるのかもしれない。3) 2005 年以降、薬剤感受性株と耐性株が同時に流行しており、これらの株間で幾度も遺伝子再集合が起こり、新たな株が形成されていた。遺伝子再集合の結果、H1N1 型ウイルスでは薬剤感受性株が、H3N2 型ウイルスでは薬剤耐性株がその後主流となって流行していた。4) 複数の異なるウイルス株による共感染がかなり高い割合で起こるものであることがわかった。このような共感染は遺伝子再集合に通じるものであると考えられる。中でも少数側に属する株がその混成に占める割合は、全体の 1% 以下と大

変低い可能性が示唆された。5) 遺伝子再集合が起こる際には、新たな遺伝子を受け入れるために、受け入れる側の遺伝子に変異の蓄積が起こる可能性が示唆された。このメカニズムによって、ブタインフルエンザウイルス間での遺伝子再集合が遺伝子変異の蓄積につながり、結果としてヒトへの適応度が上がりパンデミックにつながった可能性が考えられた。

本研究は系統学的解析によってインフルエンザウイルスの進化様式を解明した。特に遺伝子再集合は薬剤耐性株の動向や宿主域の拡大に深く関わっていることがわかった。さらに今後は、本研究で得られた知見が実験的手法による研究に還元されたり、さらなる複合的アプローチの起点となったりすることが期待される。

審査結果の要旨

博士論文題名 Phylogenetic Analysis of Drug Resistance and Reassortment of Influenza A Viruses
(インフルエンザ A 型ウイルスの薬剤耐性と遺伝子再集合に対する系統解析による考察)

所属専攻・分野名 医学系 専攻・微生物分野

氏名 古瀬 祐気

上記の論文は

近年増加している A 型インフルエンザウイルスのアマンタジン耐性の獲得機序について膨大なデータベース上のデータの解析および自ら解析した分離株の解析から、遺伝子再集合（Reassortment）が耐性獲得および喪失に重要な役割を果たしていることを明らかにした。また薬剤耐性における遺伝子再集合の役割に関する分析をさらに発展させインフルエンザウイルスそのものの進化過程にも踏み込んだ解析を行っている。これらの結果は Journal of Clinical Microbiology 等の Peer Review Journal に計 6 編の原著論文が掲載されており、学位論文として十分な論文であると判断できる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。