

審査の結果の要旨

氏名 十菱 大介

本研究は、ヒト感染時に H3N2 インフルエンザウイルスがどのような変異を起こしているのか、その変異の生物学的意義を明らかにするために、次世代シーケンサを用いてヒト臨床検体中に含まれる H3N2 インフルエンザウイルスの HA および NA 遺伝子に生じたアミノ酸変異を調べ、それらの変異がウイルスの増殖性や抗原性に及ぼす影響について解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 臨床検体から分離したウイルスのディープシーケンス解析の結果、H3N2 インフルエンザウイルスでサブクレード 3C.2A1b/135K に属するウイルスに特徴的な HA の変異である HA-N121K、T135K、R142G と同一の変異を持つウイルスが、サブクレード 3C.2A1 に属するウイルスにおいて少数変異株として検出された。また、サブクレード 3C.2A1 に特徴的な変異である HA-N171K、G484E を持つ少数変異株が、本来このような変異を持っていないサブクレード 3C.2A2 に属するウイルスから検出された。
2. 上記の変異を導入したウイルスを作出して増殖性の解析を行い、HA-T135K、HA-N121K+T135K、HA-N121K+T135K+R142G を持つ 3 つの変異ウイルスにおいて、野生型 HA をもつウイルスに比較して感染 12 時間後および 24 時間後に有意かつ顕著な増殖性の向上が認められた。
3. HA 野生型のウイルスと変異 HA を導入したウイルスを用いた増殖性の競合比較解析の結果、HA-T135K および、HA-N121K+T135K+R142G は HA 野生型に対して優勢にはならなかったが、HA-N121K+T135K を有するウイルスは感染 48 時間後に HA 野生型より優勢になっていた。
4. ヒト血清を用いた、変異ウイルスに対する中和実験の結果、HA-T135K あるいは HA-N121K+T135K を導入したウイルスは、より多くのヒト血清抗体で中和されやすくなっていたが、HA-N121K+T135K+R142G のウイルスは野生型とほぼ同程度に中和されていたことが示された。

以上より、本論文では実際に流行しなかったサブクレードに属する H3N2 インフルエンザウイルスの中にも、その後に流行した株の持つ変異と同様の変異を持つウイルスが少数ながら存在していることが示され、これらのウイルスは一定数存在するが、抗原性や増殖性などの問題により、その全てが流行株として存続するわけではないと考えられた。ま

た、2017年以降に流行している3C.2A1b/135Kに属するウイルスで見られるHA-T135Kのアミノ酸変異はウイルスの増殖性の向上に関わるが、HA-T135K単独で発生すると、ウイルスがヒト抗体に中和されやすくなることがわかった。同様に3C.2A1b/135Kで見られるHA-N121KとHA-R142Gのアミノ酸変異を同時に得ることで増殖性を向上させつつヒト抗体に中和されにくくなることもわかり、この変異を持っているウイルスの生存可能性は向上している可能性が示された。本論文は、H3N2ウイルスの流行に関わるメカニズムを解明するにあたり、今後の研究において重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。