

## 審査の結果の要旨

氏名 加藤（宮下） 紗理

本研究は、2017/18 および 2018/19 インフルエンザシーズンに日本国内において分離された B 型インフルエンザウイルス流行株の性状解析を行ったものであり、以下の結果を得ている。

1. インフルエンザウイルスのヘマグルチニン (HA) 遺伝子の系統樹解析を行ったところ、解析した B/山形系統の 61 株 (2017/18 シーズン:60 株、2018/19 シーズン:1 株) 全てが 2017/18 と 2018/19 シーズンに使用された B/山形系統ワクチン株と遺伝学的に近縁であることが明らかになった。また、ワクチン株に対するフェレット感染血清を用いて抗原解析を行った結果、解析した B/山形系統の 11 株全てが両シーズンに使用されたワクチン株と抗原的に類似していることが示された。
2. HA 遺伝子の系統樹解析により、解析した B/Victoria 系統 7 株 (2017/18 シーズン:2 株、2018/19 シーズン:5 株) 全てが 2017/18 シーズンあるいは 2018/19 シーズンに使用された B/Victoria 系統ワクチン株と近縁であることが明らかになった。さらに、2017/18 シーズンの 2 株と 2018/19 シーズンの 2 株の HA は、2018/19 シーズンのワクチン株と同様に 2 ヶ所のアミノ酸が欠損していることが明らかになった。一方、2018/19 シーズンの残りの 3 株は、HA の 3 ヶ所のアミノ酸が欠損していた。フェレット感染血清を用いて抗原解析を行ったところ、B/Victoria 系統 7 株全てが 2017/18 シーズンのワクチン株とは抗原性が大きく異なることが示された。しかし、2 アミノ酸欠損を持つ 4 株は、同じ 2 アミノ酸欠損を持つ 2018/19 シーズンのワクチン株とは抗原的に類似していた。一方、3 アミノ酸欠損を持つ 3 株の抗原性状は、両シーズンのワクチン株とは異なることが示唆された。
3. B/山形系統 61 株と B/Victoria 系統 7 株のノイラミニダーゼ (NA) 遺伝子の塩基配列を決定し、既知の NA 阻害剤耐性変異を有しているのかどうかを調

べた。その結果、2017/18 シーズンに分離された B/山形系統 1 株が既知のアミノ酸変異を有していることが明らかになった。この NA 変異株は、感受性参照株と比較して 3 種類の NA 阻害剤（ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル）に対する感受性が著しく低下していることが示された。この薬剤感受性低下株は治療前の患者から分離されたことから、同変異株がヒトからヒトへ伝播した可能性が示唆された。

本研究は、2017/18 および 2018/19 シーズンに国内において、両シーズンに使用されたワクチン株とは抗原性状が異なる B インフルエンザウイルス変異株が流行したことを明らかにした。さらに薬剤未投与のインフルエンザ患者から抗インフルエンザ薬感受性低下株を検出し、この感受性低下株が感染者から周囲の人々に感染伝播した可能性を示した。本研究で得られた成果は、季節性インフルエンザに対するワクチン株の選定など、行政機関が今後の季節性インフルエンザ対策を実施する上で重要な情報になると考えられる。

なお、本論文は、坂井（田川）優子、山下誠、岩附（堀本）研子、伊藤睦美、時田章史、萩原温久、泉田直己、西野多聞、和田紀之、古賀道子、安達英輔、十菱大介、四柳宏、今井正樹、および河岡義裕との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

よって本論文は博士（医科学）の学位請求論文として合格と認められる。

以上 1289 字