

学位授与番号	乙第 1595 号		
学位授与年月日	平成 16 年 9 月 1 日		
氏 名	淵 崎 宇一郎		
学位論文題目	Synergistic antiviral effect of a combination of mouse interferon- $\alpha$ and interferon- $\gamma$ on mouse hepatitis virus (マウス肝炎ウイルスに対するマウスインターフェロン $\alpha$ と $\gamma$ 併用による抗ウイルス作用の相乗効果)		
論文審査委員	主 査	教授	中 尾 眞 二
	副 査	教授	村 上 清 史
		教授	馬 淵 宏

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

Interferon (IFN)- $\alpha$ と IFN- $\gamma$ によるシグナル伝達過程は異なることが示されており、*in vitro* において IFN- $\alpha$ は IFN- $\gamma$ と併用することにより相乗的な抗ウイルス効果を示すが、*in vivo* における併用効果については十分に検討されていない。本研究は、マウスに劇症肝炎を引き起こすマウス肝炎ウイルス Mouse Hepatitis Virus Type 2 (MHV-2) を用いてマウス肝炎モデルを作成し、*in vivo* における IFN- $\alpha$  と IFN- $\gamma$  併用の抗ウイルス効果を検討した。4 週齢の ICR マウスに MHV-2 を腹腔内接種し、マウス肝炎モデルを作成し、MHV-2 接種 1 日前より接種 3 日後まで IFN を後肢大腿筋肉内に連日投与し、抗ウイルス効果を生存日数、光顕的肝組織所見、生化学所見 (ALT 値)、肝組織中 MHV-2 量などを指標として検討した。結果は以下のように要約される。

1. IFN- $\alpha$  単独投与群 ( $10^3$ ,  $10^4$ ,  $10^5$  IU/50 $\mu$ l/マウス)では、IFN 投与量に依存性に、対照群に比較して有意な生存日数の延長を認めた。
2. IFN- $\gamma$  単独投与群 ( $10^3$ ,  $10^4$  IU/50 $\mu$ l/マウス)では、IFN- $\alpha$  単独投与群と比べると弱いものの、対照群に比較して有意な生存日数の延長を認めた。
3. IFN- $\alpha$   $10^3$ /- $\gamma$   $10^3$  併用投与群では、IFN- $\alpha$   $10^3$  単独投与群、IFN- $\gamma$   $10^3$  単独投与群に比較して有意に生存日数が延長し (IFN- $\alpha$   $10^3$ /- $\gamma$   $10^3$  vs. IFN- $\alpha$   $10^3$ ,  $P < 0.005$ ; IFN- $\alpha$   $10^3$ /- $\gamma$   $10^3$  vs. IFN- $\gamma$   $10^3$ ,  $P < 0.001$ )、その効果は相乗的であった ( $P < 0.001$ )。
4. 肝組織像の検討では、IFN- $\alpha$  単独投与群および IFN- $\alpha$ /- $\gamma$  併用投与群において、対照群に比較して肝細胞壊死の程度は軽度であり、IFN 投与により肝細胞壊死の進展が抑制された。
5. 生化学所見 (ALT 値)、肝組織中 MHV-2 量の検討では、IFN- $\alpha$   $10^3$ /- $\gamma$   $10^3$  併用投与群において、対照群、IFN- $\alpha$   $10^3$  単独投与群、IFN- $\gamma$   $10^3$  単独投与群に比較して血清 ALT は低値を示し、MHV-2 接種 2 日後、3 日後の各時点での肝組織中 MHV-2 量は有意に低値であった。これらの指標においても IFN- $\alpha$ /- $\gamma$  の併用効果は相乗的であった (2 日後,  $P < 0.001$ ; 3 日後,  $P < 0.001$ )。

以上より *in vivo* において IFN- $\alpha$ と IFN- $\gamma$ 併用療法は MHV-2 に対して相乗的に抗ウイルス作用を発揮することが示された。IFN による抗ウイルス作用の発現機序は宿主によって異なることから、さらに検討が必要ではあるが、IFN- $\alpha$ と IFN- $\gamma$ の併用療法は、ヒトウイルス性肝炎においても有効な治療法の一つとなりうることを示唆された。

本論文は、IFN- $\alpha$ と IFN- $\gamma$ 併用療法による相乗的な抗ウイルス作用を *in vivo* において示した初めての報告であり、学位に値すると研究と判断された。