

氏名	畑山 一貴
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5907 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Combined effect of anti-high-mobility group box-1 monoclonal antibody and peramivir against influenza A virus-induced pneumonia in mice (インフルエンザ肺炎モデルマウスに対する抗HMGB1抗体とペラミビル併用療法の治療的効果)
論文審査委員	教授 山田雅夫 教授 草野展周 准教授 團迫浩方

学位論文内容の要旨

重症インフルエンザは依然として高い罹患率と致死率を有する。抗インフルエンザウイルス薬であるノイラミニダーゼ阻害薬 neuraminidase inhibitors (NAIs)は治療の第一選択肢である。しかし、2009年のH1N1インフルエンザパンデミックでは効果が不十分である症例が少なからず存在した。今後発生しうるパンデミックに備え新たな治療選択肢の確立が急務である。重症インフルエンザでは過剰に産生される炎症性サイトカインがその病態に深く関与しており、抗ウイルス薬に抗炎症療法を併用することが有用と考えられる。我々は以前、マウスモデルを用いてインフルエンザ肺炎に対し Anti-high-mobility group box-1 monoclonal antibody (抗HMGB1抗体)が治療薬として期待できることを報告した。そこで今回は、さらに臨床的に有用なデータを得るために、NAI単独では十分に救命できない重症インフルエンザ肺炎モデルを作成し、NAIに抗HMGB1抗体を併用する実験を行った。抗HMGB1抗体の併用により各種サイトカインやTLR4、酸化ストレスなどを抑制することで肺傷害を抑制し、生存率を改善した。

論文審査結果の要旨

重症インフルエンザは、依然として高い罹患率と致死率を有する。抗インフルエンザウイルス薬であるノイラミニダーゼ阻害薬 neuraminidase inhibitors (NAIs)は治療の第一選択肢であるが、重症インフルエンザでは、過剰に産生される炎症性サイトカインがその病態に深く関与しており、抗ウイルス薬に抗炎症療法を併用することが有用と考えられる。

本研究では、インフルエンザ肺炎モデルマウスに対する、抗HMGB1抗体とペラミビル併用療法の治療的効果を検討している。NAI単独では十分に救命できない重症インフルエンザ肺炎モデルを作成し、NAIに抗HMGB1抗体を併用する実験を行った。抗HMGB1抗体の併用により各種サイトカインやTLR4、酸化ストレスなどを抑制することで肺傷害を抑制し、生存率を改善した。

委員からは、インフルエンザ肺炎における肺胞1型上皮細胞の役割についての質問、マウスモデルにおけるNAI投与量の設定についての質問が寄せられ、本研究者は、各質問に的確に回答した。

本研究は、今後発生しうるパンデミックに備え、新たな治療選択肢の確立に資する重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。