

氏名	野坂宜之
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5285号
学位授与の日付	平成28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	Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody treatment provides protection against influenza A virus (H1N1)-induced pneumonia in mice (抗High mobility group box-1モノクローナル抗体はインフルエンザAウイルス (H1N1) 肺炎に対し治療効果を有する)
--------	--

論文審査委員	教授 山田 雅夫 教授 鶴殿 平一郎 教授 草野 展周
--------	-----------------------------

### 学位論文内容の要旨

今後発生しうるインフルエンザウイルスパンデミックへの対策は喫緊の課題である。インフルエンザ感染における炎症惹起物質のひとつとして HMGB-1 (High-Mobility Group Box-1) が注目されている。本研究では、インフルエンザ肺炎に対する抗 HMGB-1 抗体の治療効果の検証を目的とした。

C57/BL6 マウスにインフルエンザ A ウイルス ( $1.0 \times 10^2$  PFU) を経鼻接種し、1、24、48 時間後に抗 HMGB-1 モノクローナル抗体 (2mg/kg/回) を尾静脈投与した。対照動物と比較し抗 HMGB-1 抗体投与群では、肺におけるウイルス増殖に差を認めない一方で生存率の有意な改善を認め ( $p=0.004$ )、肺病理像の改善を認めた。また、気管支肺胞洗浄液中の好中球数や炎症性サイトカイン (IL-6, TNF- $\alpha$ , CXCL-1)、酸化ストレスマーカーが抗 HMGB-1 抗体投与群で有意に抑制された。以上より、抗 HMGB-1 抗体がインフルエンザ肺炎に対し有望な追加治療選択肢になる可能性が示された。

### 論文審査結果の要旨

本研究では、インフルエンザ肺炎に対する抗 HMGB-1 抗体の治療効果を検証している。C57/BL6 マウスにインフルエンザウイルスを経鼻接種し、1、24、48 時間後に抗 HMGB-1 モノクローナル抗体を尾静脈投与した。その結果、対照動物と比較して、抗 HMGB-1 抗体投与群では、肺におけるウイルス増殖には差を認めない一方で生存率の有意な改善を認め、肺病理像の改善を認めた。また、気管支肺胞洗浄液中の好中球数や炎症性サイトカイン、酸化ストレスマーカーが、抗 HMGB-1 抗体投与群で有意に抑制された。これらの成績は、抗 HMGB-1 抗体がインフルエンザ肺炎に対して有望な追加治療選択肢となる可能性を示す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。