

氏 名	北野 光崇
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第678号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成25年 3月7日
学位論文題目	Establishment of a cynomolgus macaque model influenza B virus infection (B型インフルエンザウイルス感染カニクイザルモデルの構築)
審査委員	主査 教授 後藤 敏 副査 教授 扇田 久和 副査 教授 杉原 洋行

論文内容要旨

*整理番号	683	(ふりがな) 氏名	きたの 北野 みつたか 光崇
学位論文題目	Establishment of a cynomolgus macaque model of influenza B virus infection (B型インフルエンザウイルス感染カニクイザルモデルの構築)		
<p>【研究の目的】 インフルエンザウイルスに対するワクチン及び抗ウイルス薬を評価する動物モデルとしては、一般的にマウスやフェレットが汎用されているが、ウイルス増殖部位や受容体分布、症状発現がヒトとは異なっており、臨床での予防効果や治療効果を推定する動物モデルとしては十分とは言えない。本研究では、遺伝的背景がヒトに近いカニクイザルが薬効評価に有用な動物モデルとなるかを確認するため、臨床で分離された季節性B型インフルエンザウイルスの感染実験を行った。さらにB型インフルエンザウイルス感染カニクイザルを用いて、抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ(NA)阻害薬の治療効果を検証した。</p> <p>【方法】 季節性B型インフルエンザウイルス(B/Kadoma/1/2005またはB/SendaiH/1051/2007)をカニクイザルの目、鼻腔及び気管内に接種し、体温変化を腹腔内に埋め込んだテレメトリー送信器にて経時的に測定した。またウイルス接種部位の拭い液に含まれるウイルス量および炎症性サイトカイン産生量を経時的に定量した。感染成立を確認するために血清中の抗体価をHIテストおよび中和試験にて測定した。抗インフルエンザ薬の薬効評価では、B/SendaiH/1051/2007をカニクイザルの鼻腔内のみ接種後、NA阻害薬であるオセルタミビル(反復経口)またはペラミビル(単回静脈内)を投与し、鼻腔内のウイルス量および炎症性サイトカイン産生量また体温変化を指標に治療効果を評価した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. *印の欄には記入しないこと。

【結果】

各々の B 型インフルエンザウイルス感染カニクイザルの鼻腔内において、ウイルス接種後 5~7 日間ウイルスが検出された。一方、気管及び気管支においては、鼻腔内と比較すると散発的にウイルスが検出され、ウイルス量も低かった。またウイルス感染後、平熱を上回る体温が 4~6 日間認められ、この体温上昇は鼻腔内のウイルス量と相関傾向があった。さらに鼻腔内のウイルス量は、鼻腔内の炎症性サイトカイン IL-6、TNF-alpha および MCP-1 の産生量とも相関傾向が認められた。血清中の抗体価は、感染 6 日後から上昇し、感染 10 日には有効防御免疫の指標とされている HI 抗体価 40 以上に達した。薬効試験においては、ペラミビルを感染直後または感染 24 時間後に単回静脈内投与した場合、鼻腔内のウイルス複製を有意に抑制し、発熱抑制効果も認められた。他方、オセルタミビルを感染直後から 1 日 1 回 5 日間経口投与した場合、若干の発熱抑制効果は認められるものの、鼻腔内のウイルス増殖抑制効果は認められなかった。また NA 阻害薬の治療は、感染後の抗体価には影響を与えなかった。

【考察】

ヒトに実験的にインフルエンザウイルスを鼻腔内に感染させた場合、鼻腔内でウイルスが複製し、炎症性サイトカイン産生が増強され、最終的には体温が上昇する。本研究では、ウイルスをカニクイザルの鼻腔内に感染させることで、ヒトと同様のウイルス複製、症状発現が認められたことより、カニクイザルがインフルエンザウイルス感染動物モデルとして有用であることが示された。

また臨床及び非臨床試験にて、オセルタミビルの B 型インフルエンザウイルスに対する治療効果は、A 型と比較すると弱い。一方、ペラミビルは A 型、B 型に対して同等の治療効果を示すことが知られており、カニクイザルモデルにおいてもヒトでの治療効果と同様の結果が得られたことより、カニクイザルがインフルエンザウイルス感染実験における薬効評価に有用であることが示唆された。

【結論】

カニクイザルは、ヒトから分離された B 型インフルエンザウイルスに感染し、ヒトで認められるのと同様のインフルエンザ症状を呈し、主に鼻腔内でウイルスは複製する。さらに抗インフルエンザ薬の治療効果も評価可能であることより、今後、新薬の開発においても重要な動物モデルであることが示された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	683	氏名	北野光崇
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>カニクイザルにおいて季節性B型インフルエンザウイルスの病原性と抗インフルエンザ薬の治療効果について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ヒトから分離された季節性B型インフルエンザウイルスは、カニクイザルに感染する。 2) ウイルスは主にカニクイザル鼻腔内で増殖し、発熱、炎症性サイトカイン産生、血清抗体価の点においてヒト感染と類似した経過を示す。 3) カニクイザルにおけるB型インフルエンザウイルス感染に対して、ペラミビル単回静脈内投与は、有意なウイルス抑制効果、発熱抑制効果を示し、その効果はオセルタミビルを上回る。 <p>本論文は、B型インフルエンザウイルスの病原性や抗ウイルス薬の治療効果の判定にカニクイザルが有用であることを示したものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数371字)</p> <p style="text-align: right;">(平成25年 1月28日)</p>			