

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	品田 佳那子
主論文の題目 および 掲載・審査委員	題 目 Longitudinal Analysis of Neutralizing Potency against SARS-CoV-2 in the Recovered Patients after Treatment with or without Favipiravir (新型コロナウイルス感染症から回復した患者について、治療としてファビピラビルを投与した群および投与しなかった群における中和能についての経時的解析)
	掲載誌 Viruses 2022;14:670
	主査 竹村 弘 副査 宮部 斉重 副査 渡邊 綱正
〔論文の要旨・価値〕 【要旨】（背景） 新型/再興型インフルエンザウイルス感染症に対する承認薬である Favipiravir (FAV) は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミックの発生当初、複数の研究や試験で COVID-19 に対する有効性等の検証が行われた。本研究では FAV 投与の液性免疫に対する影響を明らかにするため、FAV を投与された中等症 COVID-19 患者を対象に、SARS-CoV-2 に対するウイルスクリアランス、Receptor binding domain (RBD) 抗体値、中和抗体価 (NT) および中和比活性指数 (NPI) を評価した。また B. 1. 351 (β) 変異株を用いて中和幅指数 (NBI: 変異株の野生株に対する NT 比) を算出し変異株に対する免疫応答についても評価した。 （方法） 鼻咽頭拭い液検体を用いた RT-qPCR 検査が陽性で COVID-19 の診断で入院した患者のうち、画像所見で肺炎像を認め、2020 年 5 月 28 日～9 月 26 日に退院後初回外来を受診した者を対象とした。年齢、性別、BMI をマッチングさせた合計 34 人を検証の対象とし、FAV 投与群（投与群）と非投与群（対照群）の 2 群に分けて検討した。対象者は退院後 25～150（中央値 56）日目に外来を初診し、症状発現後最長 254（中央値 187）日まで解析した（2021 年 3 月 13 日まで）。NT は既報のとおり、ウイルス粒子と患者血清を希釈混合し、Vero 細胞との混合培養で細胞変性効果を観察して測定した。サンプル中の RBD 抗体値は ELISA 法で測定し、NT と RBD 抗体値の比を NPI とした。NBI は変異株の NT を野生株の NT で除して求めた。 （結果） FAV 投与群では発症日から PCR 陰性化までの期間が有意に短縮し（投与群 vs 対照群、中央値 14.0 日 [13.0 - 18.0] vs 18.0 日 [13.8 - 28.0]、$p=0.049$）、PCR 陽性日、入院日からの期間も同様に短縮した。一方、入院期間については有意差を認めなかった。FAV 投与による野生株に対する抗体産生への影響としては、RBD 抗体値、NT、NPI は、いずれの時点でも両群間で有意差を認めなかった。回復期早期（180 日以下）と後期（180 日以上）に分けて比較したところ、RBD 抗体値は両群ともに後期に減少した。NT は対照群では後期に減少したが（早期 vs 後期、中央値 20 [10 - 20] vs 5 [3.1 - 17.5]、$p=0.0002$）、投与群では有意な減少は認められず、NPI は両群ともに後期は増加した。変異株についての検討では、RBD 抗体値、NT は早期後期ともに投与群と非投与群で有意差はなく、野生株と同様に RBD 抗体値は後期に減少したが、NT では有意な減少を認めなかった。投与群における変異株に対する NPI と NBI の平均値はとくに早期で対照群と比べ有意に高値を示したが、早期よりも高値を示した後期では投与群と非投与群で有意差を認めなかった。 （結論） COVID-19 患者に FAV を投与すると SARS-CoV-2 のクリアランスが促進された。FAV 投与により SARS-CoV-2 の野生株、変異株に対する抗体産生、中和能の挙動に大きな影響は無かった。 【論文の価値】 本研究で得られた知見は、SARS-CoV-2 の液性免疫機構及びそれに対する FAV の影響の解明に繋がり、実臨床に寄与するところが大きく大変貴重な報告であると言える。	
〔審査概要〕 審査は主査 1 名、副査 2 名及び陪席者 1 名で実施された。対象論文に関して約 20 分のプレゼンテーションとそれに続く約 40 分の質疑応答が行われた。プレゼンテーションでは、研究の背景、目的、方法、結果及びその解釈、研究成果の意義について明確に説明がなされた。質疑応答では、本研究の妥当性、他の同様の研究結果との整合性、本研究の限界と今後の展開、得られた知見の医療現場への還元についてなど多岐に渡る質問がなされたが、申請者は始終真摯な態度で概ね的確に回答していた。	
最終試験結果の要旨	
〔研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価〕 申請者は、本研究の要点を簡潔、明確に発表し、多くの質疑に対して誠実かつ適切に応答した。当該研究に対する理解度、専門的知識、研究遂行能力、結果分析能力、発表能力は、十分な水準と判断された。英語読解能力に関しては、引用文献の一部を和訳させることで評価したが、十分であると判断された。受審態度は常に真摯であり、今後の研究活動継続に対する意欲も感じられた。以上により申請者品田佳那子氏は、学位（博士）授与に値する人物であると判断された。	