

## 審査の結果の要旨

氏名 北 畠 正 大

本研究は天然痘ワクチンとして世界的に使用されてきたワクシニアウイルスを用いて、2003年に世界的流行を引き起こした新興感染症、重症急性呼吸器症候群 (Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS) に対する組換えワクチンの開発を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. SARS-CoV (Vietnam/NB-04/2003 株) より spike タンパク質遺伝子をクローニングし、ワクシニアウイルス弱毒株 LC16m8 のヘマグルチニン遺伝子領域内に spike タンパク質遺伝子を挿入した組換えワクシニアウイルス RVV-S を作製した。ウエスタンブロット法および蛍光免疫染色法により RVV-S は spike タンパク質を発現することが示された。
2.  $10^8$  PFU の RVV-S をウサギ (New Zealand White 種) の皮内より接種したところ、ウサギ血清は全長 spike タンパク質に対して抗原抗体反応を示した。また 3 種類の spike タンパク質由来ペプチドに対する ELISA を行ったところ、ウサギ血清は 3 種類すべての抗原に対して反応を示した。このことから RVV-S 接種により spike タンパク質の複数のエピトープに対する抗体が誘導されると考えられた。
3.  $10^8$  PFU の RVV-S を接種したウサギ血清は *in vitro* SARS-CoV 中和試験に

より、接種 1 週間後から SARS-CoV に対する中和反応を示した。また中和抗体価は接種 3 週間後には 1:100 以上まで上昇し、同用量の RVV-S を追加接種したところ、SARS-CoV に対する中和抗体価は 1 : 1000 上昇することが示された。

4.  $10^7$  PFU の RVV-S を接種したウサギ血清の SARS-CoV に対する中和抗体価は  $10^8$  PFU 接種群とほぼ同等であることが示された。また  $10^6$  PFU の RVV-S を 2 回接種したウサギ血清の SARS-CoV に対する中和抗体価は約 1:300 まで上昇することが示された。
5.  $10^8$  PFU の LC16m8 を 2 回接種したウサギに  $10^8$  PFU の RVV-S を追加接種したところ、接種 2 週間後から SARS-CoV に対する中和抗体が誘導され、この中和抗体価は LC16m8 を事前接種しなかった群と同等であることが示された。

以上、本論文は組換えワクシニアウイルス RVV-S は未感作ウサギだけでなく、ワクシニアウイルスに対する免疫を保持するウサギに対しても SARS-CoV に対する中和抗体を誘導することを明らかにした。本研究はワクシニアウイルスによって構成される天然痘ワクチンを接種している人に対しても RVV-S が有効なワクチンとなり得ることを示し、SARS のみならず様々な急性感染症に対するワクチン開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。