

論文審査の結果の要旨

氏名 シルヴィア タンガマリー ヴィクター

本論文は、制限的増殖性インフルエンザウイルスを基にそのワクチンベクターとしての性状を解析したものである。

インフルエンザウイルスの PB2 遺伝子は、ポリメラーゼサブユニットのひとつ PB2 をコードしており、ウイルス増殖に不可欠である。論文提出者は、その遺伝子翻訳領域の大部分を GFP レポーター遺伝子と置換することで、通常の細胞では増殖しない組み換えウイルス (PB2 ノックアウトウイルス ; PB2-KO ウイルス) を作出した。一方、遺伝子工学的に樹立した PB2 発現細胞において、この PB2-KO ウイルスは効率よく増殖した。10⁶ plaque-forming unit (PFU) の PB2-KO ウイルスを経鼻接種した BALB/c マウスは、2 週間の観察期間中、その体重が上昇し続けた。ウイルス接種後 1、3、および 6 日後の肺ならびに鼻甲介中のウイルス力価を測定したが、ウイルスは検出されなかった。PB2-KO ウイルス接種マウスの血清、鼻腔内洗浄液、ならびに肺洗浄液中には、ウイルス特異的な IgG ならびに IgA 抗体が検出された。さらにその抗体量は、概して実験対照群 (培地あるいはホルマリン不活化ウイルスを接種したマウス) で検出された抗体量よりも多かった。これらの結果は、PB2-KO ウイルスが、通常の条件下では非増殖性で病原性を持たない一方で、ウイルス特異的抗体の産生を効率よく誘導することを示している。

10⁶ PFU の PB2-KO ウイルスを 1~3 回ずつ経鼻接種した BALB/c マウスを、致死量の野生型インフルエンザウイルスで攻撃したところ、全てのマウスが生残した。特に、2 回以上 PB2-KO ウイルスを接種したマウスは、攻撃後の体重減少も見られなかった。攻撃後 3 日目と 6 日目の肺ならびに鼻甲介中のウイルス力価を測定したところ、2 回以上 PB2-KO ウイルスを接種したマウスの各臓器のウイルス力価は検出限界以下だった。これらの成績は、概して実験対照群のものよりも優れていた。さらに、PB2-KO ウイルス接種マウスから採取した血清から、GFP レポーターに対する特異抗体が検出された。これらの結果は、PB2-KO ウイルスの、ホルマリン不活化ウイルスよりも優れたワクチン効果だけでなく、多価ワクチンベクターとしての潜在性も示している。

以上、本論文において論文提出者は、PB2-KO ウイルスのワクチンベクターとしての安全性、防御免疫賦与効果の高さ、ならびに多価ワクチンベクターとしての潜在性を、マウスモデルを用いて示した。本研究は、既存の弱毒生ワクチン・不活化ワクチンそれぞれが持つ短所を補った新しいタイプのワクチンを提唱するものであり、インフルエンザのみならず、さまざまな感染症への応用も期待できる。

なお、本研究は渡辺真治、桂廣亮、小澤真、ならびに河岡義裕との共同研究であるが、論文提出者が主体となって計画および解析を行ったもので、研究の完遂に十分寄与したものと判断できる。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。