

学位論文審査の要旨

申請者は、経鼻インフルエンザワクチンの開発を目的として、経粘膜的に投与された抗原に対する免疫反応を効果的に誘導する粘膜アジュバントに関する研究を行い、今回新たに作成したテトラグリシン-L-オクタアルギニン固定化ヒアルロン酸が、高い安全性と免疫誘導効果を有することを明らかにした。以下に本学位論文の審査結果を示す。

粘膜投与型ワクチンは、粘膜上に分泌型 IgA を誘導しウイルスなどの病原体の体内への侵入を防ぎ、感染自体を防御する。さらに同 IgA は、多量体を形成することにより、亜型の違いを含めて投与株と異なるウイルス株に交叉反応する質的特性を獲得する。経鼻ワクチンは、このような粘膜免疫の優位性を活かし、遺伝的に多様なインフルエンザウイルスの感染予防に適した免疫手法として注目されている。しかし、経粘膜的に投与された抗原に対する免疫反応を効果的に誘導する粘膜アジュバントとして、これまでに研究されてきた多くのアジュバントは、活性は強いものの臨床での安全性を確保することが難しいと言う欠点があった。一方、申請者の所属する研究室では、膜透過ペプチドである D-オクタアルギニンを非分解性の生体適合性高分子である PNVA-co-AA に側鎖として導入した膜透過ペプチド固定化高分子を開発し、経鼻インフルエンザワクチンのアジュバントとして同高分子の高い免疫誘導能を明らかにしてきた。

申請者は、これまでの先行研究の成果に基づいて、より安全性の高いアジュバントの開発に着手し、生体分解性の膜透過ペプチド固定化高分子であるテトラグリシン-L-オクタアルギニン固定化ヒアルロン酸を新たに作成した。インフルエンザウイルス HA ワクチンと生体非分解性、分解性の二種のアジュバントをマウスの鼻腔に投与し、産生された血中 IgG および鼻腔内 IgA レベルを調べた結果、生体分解性の膜透過ペプチド固定化高分子は、非分解性高分子と同等な免疫誘導能を有することが明らかとなった。また、実際の臨床応用を想定した 28 日間隔 2 回投与のスケジュールでも十分な抗体産生を示した。また、産生された IgA 抗体の交叉反応性からも、両高分子は、量的・質的に同等なアジュバント活性を有することが示された。

次に、コロニー形成阻害試験を通して、両膜透過ペプチド固定化高分子の安全性を比較検証した結果、生体分解性のテトラグリシン-L-オクタアルギニン固定化

ヒアルロン酸の毒性は、非分解性高分子の約 1/10 であることが確認された。他の毒性試験においても、生体分解性の高分子は医薬品添加剤として開発可能な一定の安全性を有していることが明らかとなった。

さらに申請者は、テトラグリシン-L-オクタアルギニン固定化ヒアルロン酸の経鼻ワクチンアジュバントとしての有用性を明らかにするため、異種インフルエンザウイルスの感染に対する感染防御並びに重症化予防効果を検討した。その結果、テトラグリシン-L-オクタアルギニン固定化ヒアルロン酸を抗原と経粘膜的に共投与することにより、投与株と異なるウイルス株の感染に伴う重症化は完全に予防され、また半数の個体では感染自体も防御されたことが示唆された。これら効果は、免疫誘導株と異なるウイルス株に対する IgA および IgG の高い反応性に起因していると考えられ、本研究で作成した生体分解性の高分子アジュバントは、不活化 H1N1 インフルエンザウイルスを用いた経鼻粘膜免疫誘導において、同一亜型内の異なるウイルス株に対する感染から宿主を防御すると同時に、感染に伴う重症化を予防する上で、重要な役割を担っていることが示された。また、誘導された IgA は異なる亜型のウイルス株に対しても明らかに交叉反応したことから、亜型を超えての感染防御および重症化予防への期待も示された。

以上のように、申請者は本研究を通じて、インフルエンザの流行株の予測違いや遺伝子変異に広く適応するだけでなく、亜型を超えたウイルス株の感染防御や重症化予防にも対応できる、有効かつ安全な経鼻ワクチンの開発に成功した。実際の臨床応用には、安全性の面でさらなる改善が必要と考えられるものの、本研究成果は、今後の予防医療の発展に大きく寄与できるものと期待される。このような観点から、申請者は博士（薬学）にふさわしいと認定した。