

氏 名	有 方 雅 彦
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 6 4 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 2 4 年 9 月 1 2 日
学 位 論 文 題 目	Memory immune responses against pandemic (H1N1) 2009 influenza virus induced by a whole particle vaccine in cynomolgus monkeys carrying Mafa-A1* 052:02  (Mafa-A1* 052:02 を有するカニクイザルに全粒子ワクチンにより誘導されたパンデミックインフルエンザウイルスに対する免疫記憶反応)
審 査 委 員	主 査 教 授 安 藤 朗  副 査 教 授 平 田 多 佳 子  副 査 教 授 後 藤 敏

## 論文内容要旨

*整理番号	669	(ふりがな) 氏名	ありかた まさひこ 有方 雅彦
学位論文題目	Memory immune responses against pandemic (H1N1) 2009 influenza virus induced by a whole particle vaccine in cynomolgus monkeys carrying Mafa-A1*052:02 (Mafa-A1*052:02 を有するカニクイザルに全粒子ワクチンにより誘導されたパンデミックインフルエンザウイルスに対する免疫記憶反応)		
<p>【目的】 我々はインフルエンザウイルスの2つの表面タンパク;16種類のHAと9種類のNAの可能な組み合わせを全て含む144種類のインフルエンザAウイルスをvirus libraryとして保存しており、そのlibraryのH1N1ウイルス株より全粒子ワクチンとエーテルスプリットワクチンを作製し、カニクイザルを使ってpandemic (2009) H1N1株に対するワクチンの効果の比較を行った。さらにそのサルはいずれもMHC classI分子にMafa-A1*052:02を持ち、ペプチド抗原に特異的な反応があるか調べた。</p> <p>【方法・結果】 カニクイザルに全粒子ワクチンまたはエーテルスプリットワクチンを2回接種し、全粒子ワクチン群の血清ではエーテルスプリットワクチン群の血清よりもワクチン株A/swine/Hokkaido/2/1981 (H1N1)の中和価が高かった。エーテルスプリットワクチンを2回接種したサルの血清のパンデミックウイルスA/Narita/1/2009 (H1N1)に対する中和能は全粒子ワクチンを1回接種したものと同等であった。パンデミックウイルス感染後、対照群からウイルスが6日間検出されたのに対し、全粒子ワクチン群では2.67日、エーテル処理ワクチン群では5.33日間検出された。パンデミックウイルスに対する中和抗体反応やMafa-A1*052:02と結合するNP262-270に対する抗原特異的な細胞障害性T細胞の反応はエーテルスプリットワクチン群よりも全粒子ワクチン群のほうがより迅速かつ強く認められた。</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。

(続 紙)

## 【考察】

全粒子ワクチンは免疫記憶誘導・免疫原性・交差反応においてエーテルスプリットワクチンより優れていたことが分かった。まず CD8+ T 細胞に NP262-270 を加えることにより IFN- $\gamma$  陽性の CD8+ T 細胞の割合が全粒子ワクチン群でより高かったことから、メモリーT細胞をより多く誘導していたことが分かった。また抗体の濃度が全粒子ワクチン群で高かったことからより強く免疫反応を誘導していることが分かった。そして全粒子ワクチン群の血清はワクチン株だけではなく、攻撃株に対しても中和能を認め、その結果ウイルスが全粒子ワクチン群で低かったことから交差反応性抗体も誘導していたことと考えられた。

## 【結論】

我々の virus library から作ったワクチンはカニクイザルでパンデミックインフルエンザウイルス感染に対して効果を認め、全粒子ワクチンはエーテルスプリットワクチンよりも効果的であった。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	669	氏名	有方 雅彦
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>ウイルライブラリー由来全粒子インフルエンザワクチンにより誘導されるパンデミックインフルエンザウイルスに対する免疫応答についてMHC-class I 抗原 Mafa-A1*052:02 陽性のカニクイザルを用いて検討し以下の点を明らかにした。</p> <p>1) 一般に用いられるエーテルスプリットワクチンと比較して全粒子ワクチンは、速やかに抗原特異的血清 IgM, IgG, IgA を誘導し、高力価の抗ウイルス中和活性を鼻腔外分泌液中に誘導した。</p> <p>2) 全粒子ワクチンはエーテルスプリットワクチンと比較して、MHC-class I 拘束性のインフルエンザウイルス由来ペプチド特異的 CD8<sup>+</sup>キラーT 細胞を効率よく誘導した。</p> <p>3) 全粒子ワクチンは、スプリットワクチンと比較してパンデミックインフルエンザウイルスの複製を抑制した。</p> <p>本論文は、カニクイザルを用いて、インフルエンザウイルス全粒子ワクチンの有用性について新しい知見を与えたものであり、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 410字)</p> <p style="text-align: right;">(平成24年 9月 3日 )</p>			