

## 論 文 内 容 要 旨

|   |   |     |      |
|---|---|-----|------|
| 報 告<br>番 号  | 甲 創 第 84 号                                    | 氏 名 | 堺 聡子 |
| 学位論文題目  | 生体成分肺サーファクタントの抗原運搬機能に基づく安全で有効な次世代型感染症粘膜ワクチン開発 |     |      |
| <p><b>【研究目的】</b> 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のような重症呼吸器感染症の疾患制御には、治療薬の他、病原体感染部位に生体の持つ3種の免疫系（液性免疫、粘膜免疫、細胞性免疫）を誘導するワクチンが必要である。次世代型感染症ワクチンとして期待される粘膜ワクチンは、粘膜局所への投与で上記3種免疫系の誘導が可能で、さらに長期免疫記憶も期待できる。しかし、今のところ安全で有効な粘膜ワクチン（生ワクチンは除く）は実用化されていない。その理由として、生体粘膜表面は繊毛細胞による異物排除能が強く、抗原情報の抗原提示細胞への効果的伝達が困難で、従来の研究では副反応の強い強力なアジュバントが試みられ、実用化には至らなかった。</p> <p>我々はこれまで、抗原運搬能を示すヒト生体成分の肺サーファクタントを基盤に開発した人工合成アジュバント SSF、SF-10、SF-11 の安全性と有効性を報告してきた。本研究では、COVID-19 呼吸器感染症をモデルに、SARS-CoV-2 の Spike protein 1 組換えタンパク質（S1）と SF-10 の複合体ワクチン（S1-SF-10）をマウスに気道接種（Trans-Airway, TA）し、S1-SF-10-TA の有効性を検討した。</p> <p><b>【方法・結果】</b> 陽性対照群として、既存の強力なアジュバント AddaS03™を S1 に添加したワクチンの筋肉内接種（S1-AddaS03™-IM）群と比較した。S1-SF-10-TA で誘導されたマウス血清と肺洗浄液の S1 特異的 IgG 抗体と IgA 抗体は、SARS-CoV-2 の宿主受容体であるアンジオテンシン変換酵素 2 と S1 の結合阻害試験で有効な阻害効果を示した。特に肺の局所免疫を反映する肺洗浄液では、S1-AddaS03™-IM 群と比べ、S1-SF-10-TA 群は強い結合阻害効果（感染防御効果）を示した。また、Enzyme-linked immune spot アッセイで、S1-SF-10-TA 群は、脾臓と肺に S1 特異的 IgG 抗体と IgA 抗体の分泌細胞および S1 応答性 Th サイトカイン分泌細胞が検出された。特に肺の S1 応答性 IFN-<math>\gamma</math>、IL-4、IL-17A 分泌細胞は、S1-AddaS03™-IM 群と比較して顕著に多く、肺局所での強い粘膜免疫応答と細胞性免疫応答を確認した。</p> <p><b>【結論】</b> 新たなマウス気道粘膜ワクチンである S1-SF-10-TA は、効果的な全身免疫と感染局所の粘膜免疫、そして細胞性免疫を誘導し、粘膜ワクチンとしての有効性を示した。</p> <p><b>【今後の展望】</b> 現在、SSF の粉体特性を利用した粉末化剤粘膜アジュバント SF-11 を開発しており、今後抗原運搬能を示す肺サーファクタント由来の SSF、SF-10、SF-11 に、蛋白質抗原以外の mRNA や DNA、ウイルスベクターのような遺伝子ワクチン等にも応用し、その他の感染症ワクチンや感染症以外のワクチンへの適用を試みたい。</p> |   |     |      |