

審査の結果の要旨

氏名 安原敦洋

インフルエンザウイルスの脅威に対抗する手段として、ワクチンによる予防および抗ウイルス薬による治療があるが、どちらもいくつかの課題を抱えている。本論文ではインフルエンザワクチン接種者または感染患者から樹立したヒトモノクローナル抗体の解析を通じて、それらの問題の解決を試みており、その解析結果を三章にわたり述べている。

第一章では、ワクチンの効果が低下する要因の一つである、ウイルス膜蛋白質ヘマグルチニン (HA) の抗原性変化についての解析結果を報告している。A(H1N1)pdm09 亜型インフルエンザウイルスは、HA 蛋白質の 166 番目のアミノ酸の変異 (K166Q) により、抗原性が大きく変化したことが知られている。本章では、HA の K166Q 変異以外のアミノ酸変異が抗原性変化に寄与しうるかどうかを、166 番目のアミノ酸周辺を認識するヒトモノクローナル抗体を解析することで明らかにしている。抗体存在下でウイルスの継代を繰り返すことで、抗体の中和から逃れるエスケープミュータントウイルスの分離・解析を行い、166 番目のアミノ酸の他に 129 番目、165 番目のアミノ酸の変異が本章の抗体から逃れることに重要であることを同定した。さらに一部のエスケープミュータントウイルスは親株よりも高い増殖性を示すことを見出した。このことから、129 および 165 番目のアミノ酸も抗原性変化に寄与し、それらの変異株は K166Q 変異株と同様に主流株となる可能性が示されている。

第二章では、季節性インフルエンザワクチンまたは H5N1 プレパンデミックワクチンを接種したボランティアから、HA 蛋白質の受容体結合部位に対する抗体を単離し、治療用抗体としての可能性を検討している。本章の抗体はマウスを致死的なウイルス感染から効果的に防御し、さらに抗体存在下でウイルスを継代してもエスケープミュータントウイルスが出現しにくいことを見出している。そして、分離したエスケープミュータントウイルスは親株よりも有意に低い増殖性を示したことから、HA 蛋白質の受容体結合部位に対する抗体は耐性ウイルスが出現しにくく、出現しても流行株にはなりにくいことを明らかにした。これらの結果は、HA 蛋白質の受容体結合部位に対する抗体が優れた治療用抗体となりうることを示している。

第三章では、ウイルス膜蛋白質であるノイラミニダーゼ蛋白質 (NA) に対する抗体の防御機構と抗原性への関与について報告している。これまで、NA の酵素活性を阻害する

(Neuraminidase inhibition; NI) 抗体が感染防御に重要であると考えられ、NA の抗原性は NI 活性をもつ抗体のみに着目して調べられてきた。本章では、酵素活性部位から離れている「NA 蛋白質の側面領域」を認識する抗体について解析し、NI 活性を持たない抗体も免疫細胞を活性化することで生体でのウイルス感染を防御することを発見した。さらに、これらの抗体の選択圧により、NA 蛋白質の側面領域の抗原性が変化していることも明らかにした。これらの結果は、従来の NI 活性を持つ抗体にのみ着目し、NI 活性を指標とした抗原性解析手法では、NA 蛋白質の抗原性を評価するには十分でないことを示している。

本論文内のすべての研究は論文提出者が主体となり行われたものであり、本論文は本学博士論文として妥当であると判断する。したがって、博士（医科学）の学位を授与できると認める。

以上 1,335 字