

増山光明 論文審査の要旨

論文題目 経口 HIV ワクチン開発に関する薬学生化学的基礎研究

審査内容 本論文の主要な主張は、粘膜ワクチンデリバリー分子として M 細胞標的分子 tetragalloyl-D-lysine dendrimer (TGDK) を新規合成し、霊長類モデルにおいて TGDK のデリバリー分子としての効果を評価することによって、経口 HIV ワクチン開発において TGDK が有用な粘膜ワクチンデリバリー分子になりえるという知見を得たことである。具体的には、①ヒト M 細胞モデルを用いた実験においても TGDK が M 細胞に結合し、さらに M 細胞の管腔側から基底面側へ取り込まれること、②*in vivo* において TGDK が回腸のパイエル板の M 細胞によって取り込まれ、さらに胚中心にまで到達できること、最後に③TGDK をデリバリー分子として使い、CCR5 に対する抗体を誘導させるための環状ペプチド Rh-cDDR5、SIVmac239 のエンベロープタンパク質 gp140、アジュバンドとして TLR9 のリガンドである CpG-ODN をコンジュゲートさせた新規 HIV-1 粘膜ワクチンを調製後、実際にアカゲザルに経口投与したところ、腸管内に CCR5 特異的な IgA 抗体が検出され、さらにその誘導された IgA により SIVmac239 の *in vitro* における感染を有意に抑制したこと、以上 3 つの知見に要約することができる。

本論文が評価される点は、二点ある。第一に、低分子の M 細胞標的分子を新規合成している点である。この分子は、HIV 感染に限らず、他の粘膜感染症を標的としたワクチン開発にも応用可能で、病原体由来の抗原分子に容易に結合させることが可能であるという点で大きく評価できる。第二に、TGDK の M 細胞標的能をヒトに近い霊長類を用いて評価した点は、ヒトでの応用を考えた場合、TGDK が *in vivo* でどのような挙動を示すかを知るうえで有用な情報を与える。さらに、TGDK によってデリバリーされた経口 HIV ワクチンにより、*in vivo* で HIV のコレセプター CCR5 に対する IgA を粘膜面に誘導し、また全身性にも CCR5 に対する IgG を誘導できることを明らかにし、粘膜と全身において HIV に対する二段階の防御を構築できることを示した点で評価できる。よって本研究内容は、博士論文として認めるに足る業績であると評価された。

審査委員 薬学生化学分野 准教授 三 隅 将 吾




審査委員 製剤設計学分野 教授 有 馬 英 俊



審査委員 薬物治療学分野 教授 中 川 和 子



試験結果の要旨

報告番号	甲 第 号	氏 名	増山 光明
試験担当者	准教授 三 隅 将 吾		
(成 績)	合 格 ・ 不 合 格		
<p>(試験の結果の報告)</p> <p>試験担当者全員は、増山光明 に対し、学位論文の内容及びその関連する分野について、種々諮問を行った結果、上記成績のとおり判定した。</p>			