

## Development of Monovalent and Tetravalent Dengue Virus Vaccine Candidates Using Silkworm Expression System

メタデータ	言語: en 出版者: Shizuoka University 公開日: 2022-06-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Utomo, Doddy Irawan Setyo メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10297/00029026">http://hdl.handle.net/10297/00029026</a>

本論文は、デングウイルス (DENV) 1価及び4価ワクチン候補の作製を目指して、デングウイルス様粒子 (DENV-LP) の形成、生化学的・血清学的解析を行い、デングワクチン候補として評価したものである。

第1章では、序章としてDENVによるデング熱などの感染症とワクチン開発現状や抗体依存性増強現象に関する既存の研究紹介と課題を解説し、本研究の目的を記述した。

第2章では、本研究目的を達成するための研究方法、材料、血清学的解析方法及び中和活性測定について纏めて記述した。

第3章では、4血清型DENVについて capsid (C)、prMエンベロープ (E) タンパク質から成る CprME と prME の8種類の発現ベクターを構築し、カイコで発現した。それぞれの精製タンパク質を透過型電子顕微鏡 (TEM) で観察したところ、直径 30~55 nm の正二面体の球形の DENV-LP を形成した。等温滴定型カロリメトリーを用いたヘパリンとの結合実験から、CprME は prME より 4 倍高い結合力を示し、デング熱患者の血清との相互作用でも、DENV-LP がリン酸緩衝液の 3 倍以上高い反応性を示した。マウス実験では、CprME が prME より強い免疫応答を誘導した。細胞を用いた中和実験では 40% 程度の細胞生存率が得られ、中和活性が認められた。

第4章では、第3章で構築した4種類のバクミドを混合してカイコに導入したところ、4血清型の4価DENV-LPの作製に成功した。VLPの大きさは1価DENV-LPと同様30~55nmで、ヘパリンとデング熱患者の血清と高い反応性を示した。また、CprMEがprMEより1.3倍高い免疫応答を示し、1価DENV-LPと同様40%の細胞の生存率が認められた。

第5~6章では、これまでの研究で得られた知見を基に、DENV-LPがDENVワクチンの候補になり得るかどうかの議論を行った。既に認可されているワクチンとの比較を行う必要があるという見解を示すとともに今後DENVワクチン開発の展望を述べた。

以上のように、本論文ではDENVワクチン候補の開発を目指し、C、prM及びEタンパク質から成るDENV-LPの開発に成功し、DENVワクチン候補としての有用な知見を与えている。よって、以上のことから、本論文は博士(理学)の学位論文として相応しいものと認められる。