



Title	Development of a peptide-based vaccine using a T cell epitope derived from SARS-CoV-2
Author(s)	馬場, 識至
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103134
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 N a m e	馬場 識至
論文題名 Title	Development of a peptide-based vaccine using a T cell epitope derived from SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 由来のT細胞エピトープを利用したペプチドワクチンの開発)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 濾胞性ヘルパーT細胞（Follicular T 細胞：Tfh細胞）はB細胞の活性化と高親和性抗体の産生に重要な役割を果たすCD4+T細胞の重要なサブセットである。Luら(2021, J Exp Med.)は、COVID-19から回復した患者の末梢血単核細胞（PBMC）を用いたシングルセル解析の結果から、SARS-CoV-2スパイク（Spike: S）タンパク質に含まれるS864-882領域がTfh細胞を活性化することが報告している。また我々が開発するペプチドワクチンは、Tfh細胞を活性化させるT細胞エピトープと、抗原となるB細胞エピトープとの組み合わせでできている。本研究では、SARS-CoV-2 S蛋白由来のTfhエピトープ（S864-882）をキャリアとし、アンジオテンシンII（Ang II）をB細胞エピトープとして結合させたペプチドワクチン（Tfh-Ang II）を開発し、抗体産生と降圧効果、ならびにヒトPBMCに対する反応性を評価することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Tfh-Ang IIワクチンをBALB/cマウスに3回皮下注射し、Tfh細胞と胚中心B細胞（GC B細胞）の誘導および抗Ang II抗体価をFlow cytometry, ELISA法で評価した。ワクチン接種によりTfh細胞およびGC B細胞は有意に増加し、抗Ang II抗体の産生が確認された。またAng II持続投与モデルにおいて、ワクチン接種群では非接種群に比して高血圧が有意に抑制され、抗体の中和作用が示唆された。また、ワクチン投与後のマウス脾細胞を用いたELISpot法により、TfhエピトープはAng IIに対する自己反応性T細胞を誘導せず、Th2優位の免疫応答を示した。さらに、SARS-CoV-2 S蛋白によるプライミングにより抗体価は有意に増強された。加えて、COVID-19ワクチン接種済ヒトドナー由来PBMCにおいても、Tfhエピトープ刺激によりIFN-γおよびIL-4の分泌が確認された。 〔総 括(Conclusion)〕 本研究により、SARS-CoV-2由来のTfhエピトープがペプチドワクチンのT細胞エピトープとして有用であり、自己抗原であるAng IIに対しても特異的かつ安全に抗体を誘導することが可能であることが示された。S蛋白によるプライミング効果も認められ、COVID-19感染者、ワクチン接種者の多い現代において、本ワクチンは感染症・生活習慣病を横断して活用可能な新規ワクチンプラットフォームの可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 馬場 誠五		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 山本 浩一
	副 査	^{特任} 大阪大学教授 谷山 義明
	副 査	大阪大学教授 猪俣 善隆

論文審査の結果の要旨

申請者らは、SARS-CoV-2スパイク蛋白由来のT細胞エピトープ (Tfhエピトープ) を利用したペプチドワクチンの開発を報告している。申請者らはTfhエピトープとアンジオテンシンII (Ang II) を結合させたワクチン (Tfh-Ang IIワクチン) を作製し、マウスに投与した。その結果、Tfh細胞と胚中心B細胞が誘導され、抗Ang II抗体の産生と高血圧抑制効果が確認された。また、SARS-CoV-2スパイク蛋白の前投与でワクチン効果は増強され、COVID-19ワクチン接種後のヒトの末梢血単核球細胞においてもTfhエピトープへの免疫応答が誘導された。Tfhエピトープは普遍的なT細胞エピトープとして有用であり、今後のペプチドワクチン開発において有望な戦略の一つとなる可能性が示唆された。申請者らの功績は臨床応用も視野に入れた有望なものであり、学位の授与に値すると考えられる。