

Title	遺伝子組換え技術を応用したアレルギーワクチンの開発とアレルギー疾患治療への応用
Author(s)	小柳, 智
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59086
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	小 柳 智
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 24910 号
学位授与年月日	平成23年9月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	遺伝子組換え技術を応用したアレルギー疾患治療への応用
論文審査委員	(主査) 教授 三宅 淳 (副査) 教授 田谷 正仁 教授 村上富士夫 教授 山本 亘彦

論文内容の要旨

アレルギー免疫療法はアレルギーの唯一の根治療法である。免疫療法が成功するカギは明確な力価のアレルゲンワクチンを使用することであるが、わが国のアレルギーワクチンは天然物のエキスであり、明確な力価のアレルゲンワクチンを恒常的に入手することは難しい。

遺伝子組換え技術は前記の問題を解決できるが、大腸菌でたん白質発現に使用する発現誘導剤は高価であり、その生理活性ゆえに製剤に残留してはならない。また培養由来の不純物は新たな免疫応答を惹起するリスクがあるため高度に精製する必要があった。医薬品として工業生産規模で組換えアレルギーワクチンを製造するには低コストと高品質を両立させる必要があった。

C8/119Sはダニ主要アレルゲンDer f 2の変異体である。我々は、Trpプロモーターの下流にC8/119S遺伝子を挿入した発現プラスミドを構築し、Trpリプレッサーを発現しない大腸菌HB101を形質転換し、製造株pWU11-C8/119S/HB101を作製した。この株は、32℃ではC8/119Sを発現せず、37℃で培養するだけで発現誘導が可能であった。精製C8/119Sの不純物抗原性は、ASA試験、PCA試験でそれぞれ臨床の10倍用量、100倍用量で陰性であり、副作用の懸念はないと考えられた。C8/119Sの治療効果は、モルモットとNC/NgaマウスのアレルギーモデルにおいてDer f 2と同等であった。更に、NC/Ngaマウスモデルにおいて、Der f 2投与では治療期間中に20例中11例の死亡が認められたのに対し、C8/119S投与では死亡例は認められなかった。C8/119Sは安全にアレルギーを治療できることが示唆された。

我々は、温度誘導可能な発現システムを構築し、300L培養で150万ドーズ相当のC8/119Sを低コストかつ高純度で製造できる方法を確立した。C8/119Sはアレルギーを根治できる薬剤として患者のQOL改善、医療経済の改善に大きく貢献できると期待される。

論文審査の結果の要旨

本論文については、平成23年8月17日に大阪大学大学院・基礎工学研究科において審査を行った。

多くの重篤な疾病にかかわるアレルギー治療薬の開発は重要な課題であるが、アレルギーワクチンは天然物のエキ스가多く、安定した力価のワクチンを恒常的に入手することは難しかった。

遺伝子組換え技術によりアレルギーを発現させることはできても、医薬品として工業生産規模で組換え体を製造するには多くの課題があった。発現誘導剤の使用は不純物となり、新たな免疫応答を惹起するリスクがあるため高度精製技術の開発が必須であった。また、誘導材は一般に高価なためコスト高の要因であった。

阪大基礎工生物学出身の小柳智氏は、修士修了以来化学及血清療法研究所に奉職し、重要な医薬品開発に従事してきた。上記問題を担当してから、生物工学的方法を基盤に研究開発を続け、温度発現誘導方法を考案するに至った。実用的に用いられるサイズである300L培養槽で150万ドーズに相当する量を高純度で製造できる方法を確立している。

博士論文としてまとめられた氏の研究は、この成果は学術および応用の価値が高く、当該ワクチンの製造方法にかかわる重要な方法を提供し、アレルギーを根治できる薬剤として患者のQOL改善、医療経済の改善に大きく貢献できるものと考えられる。

発表に対して主査副査との間で質疑応答が行われた。質問に対する回答を含め、当該研究論文は、科学研究として高い質の実験を実施し、高度レベルでまとめられたものと判断されたことから、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。