

(別紙1)

学位論文審査の結果の要旨	
専攻	獣医学専攻博士課程
氏名	吉村 昌也
審査委員署名	主 査 横山直明 副 査 岡村雅史 副 査 武田 洋平 副 査 小川 晴子 副 査
題 目	デング熱に対する4価弱毒生ワクチン開発に関する非臨床基礎研究 (Non-clinical basic studies on the development of tetravalent live attenuated vaccine against dengue fever)
審査結果の要旨 (1,000字程度)	
<p>デング熱は、熱帯・亜熱帯地域を中心に発生する蚊媒介性のウイルス感染症であり、原因のデングウイルス (DENV) には4つの血清型がある。各血清型の DENV に対する不十分な中和抗体誘導が原因となる抗体依存性感染増強 (ADE) により、デング熱は重症化する。この ADE の回避を目的とし、全4血清型に対する抗体を誘導する4価デング熱ワクチンが開発されてきた。これまでに2社の遺伝子組換えワクチンが上市されているが、より効果の高いワクチン開発が求められている。本研究で申請者は、4 価弱毒生ワクチンを作成し、その有効性についてカニクイザルを用いて評価した。</p> <p>第1章では、培養細胞での継代で弱毒生ワクチン候補株を複数作製し、それらを様々に組み合わせた4価弱毒生ワクチンの有効性について評価した。その結果、4血清型の DENV に対して短期間に中和抗体を誘導し、かつウイルス血症を回避する4価弱毒生ワクチン組成を選定した。</p> <p>第2章では、選定した4価弱毒生ワクチン組成の用量反応性について評価した。その結果、中和抗体誘導能にワクチン投与量による差は認めなかったが、ワクチン接種後に親株ウイルスで攻撃したサルに血中ウイルスゲノムが検出されない</p>	

ことを示した。

第3章では、作出4価弱毒生ワクチンにより誘導される免疫応答の持続性及び防御能を評価した。その結果、単回投与1ヶ月後に全4血清型に対する中和抗体が誘導され、5年後まで維持されることを示した。5年後時点で、1型DENVで攻撃した後に血中ウイルスゲノムは検出されず、感染ウイルスの複製が十分に阻害されていることを示した。

第4章では、DENVの感染歴がワクチン接種に及ぼす影響について評価した。サルに1型DENVを感染させた後、4価弱毒生ワクチンを投与し、その後の中和抗体及びウイルス血症について評価した。その結果、感染歴に関係なく中和抗体が誘導・維持され、またウイルス血症を回避し得るワクチンであることを示した。

本研究では、新規開発した4価弱毒生ワクチンの有効性をサルモデルによって評価した。その結果、1) 短期間で4血清型に対する中和抗体誘導が可能; 2) 4血清型に対するバランスの取れた中和抗体の誘導が可能; 3) 4血清型に対する長期持続性の免疫誘導が可能; 4) 感染履歴に関係なく免疫反応の誘導が可能; 5) ワクチン投与後のウイルス血症状態が軽微、以上5要件を満たす有用性の高いワクチンである可能性を示した。これらより、本研究で開発されたワクチンは、現在使用されているワクチンに優るワクチンとなり、地球温暖化に伴い制御の必要性が高まっているデング熱の有効的な予防に寄与する可能性が考えられた。

以上について、審査委員全員一致で本論文が帯広畜産大学大学院畜産学研究科博士課程の学位論文として十分価値があると認めた。

#### 学位論文の基礎となる学術論文

題目 Well-balanced immune response and protective efficacy induced by a single dose of live attenuated tetravalent dengue vaccine (KD-382) in monkeys.

著者 Masaya Yoshimura, Yasuhiko Shinmura, Shota Takagi, Kazuhisa Kameyama, Kengo Sonoda, Fusataka Koide, Sutee Yoksan, and Kazuhiko Kimachi.

学術雑誌 Heliyon

(巻・号・頁) (6巻・7号・e04506頁)

発行年月 2020年7月

題目 Persistence of neutralizing antibody and its protective efficacy induced by a live attenuated tetravalent dengue vaccine, KD-382, in cynomolgus monkeys.

著者 Masaya Yoshimura, Yasuhiko Shinmura, Tatsuya Shishido, Shota Takagi, Kazuhisa Kameyama, Kengo Sonoda, Sutee Yoksan, and Kazuhiko Kimachi.

学術雑誌 Vaccine

(巻・号・頁) (39巻・23号・3169~3178頁)

発行年月 2021年5月

(別紙3)

学力の確認の結果の要旨	
氏名	吉村 昌也
審査委員署名	主 査 横山 直明 副 査 岡村 雅史 副 査 武田 洋平 副 査 小川 晴子 副 査
実施年月日	2024年 8月 16日
試験方法 (該当のものを○で 囲むこと)	<input checked="" type="radio"/> 口頭・筆記
要 旨	
<p>主査及び副査の4名は、学位申請者に対し、総合研究棟 IV 号館 113/114 室において、学位申請者本人に口頭発表による学位論文内容の説明を行わせ、その内容について質疑応答を行った。また、関連する専門知識について口頭により試問を行った。</p> <p>その結果、学位申請者が、帯広畜産大学大学院畜産学研究科の獣医学専攻博士課程を修了した者と同等以上の学力を有することを確認し、同博士課程の修了者としてふさわしい見識を有すると判断し、博士（獣医学）の学位を授与するに値すると判断した。</p>	

別紙（第4項関係）

ディプロマ・ポリシーに沿った評価事項	4	3	2	1	0
教育者・研究者としての高い倫理観及び道徳観	非常に高い倫理観を身に付けている	高い倫理観・道徳観を身に付けている	標準的な倫理観・道徳観を身に付けている	やや倫理観・道徳観を欠いている	著しく倫理観・道徳観を欠いている
学位論文に関連する専門分野の最新の知識と技術及び生命現象や社会活動に対する深い理解に基づいた倫理観	非常に深い理解に基づいた倫理観を身に付けている	深い理解に基づいた倫理観を身に付けている	標準的な倫理観を身に付けている	倫理観をやや欠いている	倫理観を著しく欠いている
国際的な視野を持って多様な社会ニーズに対応できる実践力	非常に高い実践力を身に付けている	高い実践力を身に付けている	標準的な実践力を身に付けている	実践力をやや欠いている	実践力を著しく欠いている
学位論文に関連する専門分野について、リーダーシップを発揮して先端的な研究ができる能力	強いリーダーシップを発揮して先端的な研究ができる非常に高い能力を身に付けている	リーダーシップを発揮して先端的な研究ができる高い能力を身に付けている	リーダーシップを発揮して先端的な研究ができる標準的な能力を身に付けている	リーダーシップを発揮して先端的な研究をおこなう能力を著しく欠いている	リーダーシップを発揮して先端的な研究をおこなう能力を著しく欠いている
思考・判断の過程を説明するために必要な、国際通用性のあるプレゼンテーション能力及びコミュニケーション能力	国内外で通用する、非常に高いプレゼンテーション能力及びコミュニケーション能力を身に付けている	国内外で通用する、高いプレゼンテーション能力及びコミュニケーション能力を身に付けている	国内外で通用する、標準的なプレゼンテーション能力及びコミュニケーション能力を身に付けている	プレゼンテーション能力及びコミュニケーション能力をやや欠いている	プレゼンテーション能力及びコミュニケーション能力を著しく欠いている
学位論文に関連する専門分野について、新規性及び独創性の高い先端的な研究ができる教育者・研究者としての知識と技術	新規性及び独創性の高い先端的な研究ができる非常に高い知識と技術を身に付けている	新規性及び独創性の高い先端的な研究ができる高い知識と技術を身に付けている	新規性及び独創性の高い先端的な研究ができる標準的な知識と技術を身に付けている	新規性及び独創性の高い先端的な研究ができる知識と技術をやや欠いている	新規性及び独創性の高い先端的な研究ができる知識と技術を著しく欠いている

1. 評価「0」の項目がある場合は不合格
2. 評価「1」の項目が2つ以上ある場合は不合格
3. 評価「1」の項目が1つある場合は、他の項目との平均が「2」以上の場合は合格、「2」未満の場合は不合格