

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2344 号

Successful selection of an infection-protective anti-*Staphylococcus aureus* monoclonal antibody and its protective activity in murine infection models

(感染防御性抗黄色ブドウ球菌モノクローナル抗体の好適な選抜とマウス感染モデルにおけるその防御活性)

大澤 弘宜 (おおさわ ひろよし)

博士 (医学)

論文内容の要旨

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 治療用抗体の開発を目的として、我々は黄色ブドウ球菌の細胞壁に対する一連の多様なモノクローナル抗体の作製を行なった。黄色ブドウ球菌の細胞壁をアルカリ処理により脱アセチル化した物質を抗原としてマウスに免疫し、22種類の抗黄色ブドウ球菌モノクローナル IgG 抗体を得た。その中の一つの抗体 ZBIA5H は、市中感染型 MRSA の MW2 株およびバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌の VRS1 株によるマウス敗血症モデルにおいて、救命効果を示した。さらに ZBIA5H は、MW2 株による肺炎モデルにおいて治療効果も示した。興味深いことに、ZBIA5H の標的は、ペプチドグリカンの *N*-アセチルムラミン酸と *N*-アセチルグルコサミンとの  $\beta$ -1,4 結合もしくはペプチドグリカンの 3 次元構造であることが推察されたが、ZBIA5H と黄色ブドウ球菌細胞および精製ペプチドグリカンとの親和性は、この研究で得られた他の大部分の抗体と比べて弱いものであった。しかも、これら高親和性の抗体は、ZBIA5H が持つ感染防御活性を有していなかった。この結果は、高親和性の抗体を産生させる、あるいは多量の抗体を産生させるエピトープが感染防御抗体のエピトープとして適しているとは限らないことを示している。この論文で見いだされた標的エピトープは黄色ブドウ球菌感染症に対するワクチン標的として期待され、得られた抗体 ZBIA5H および、そのヒト化抗体は将来の臨床適用が期待される。よって、この論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。