



Title	Safety and immunogenicity of a quadrivalent seasonal influenza vaccine adjuvanted with hydroxypropyl- β -cyclodextrin: A phase 1 clinical trial
Author(s)	渡邊, あかね
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103093
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 Name	渡邊 あかね
論文題名 Title	Safety and immunogenicity of a quadrivalent seasonal influenza vaccine adjuvanted with hydroxypropyl- β -cyclodextrin: A phase 1 clinical trial (ヒドロキシプロピル β シクロデキストリン添加季節性インフルエンザワクチンの安全性及び免疫原性: 第I相臨床試験)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕	
<p>本邦では季節性インフルエンザのワクチンとして、主に4価のスプリットワクチンの接種が行われている。現行のスプリットワクチンは副反応が軽微で安全性が高い反面、免疫原性が低いことが問題点とされている。ヒドロキシプロピルβシクロデキストリン (HP-β-CyD) は広く普及した化合物で医薬品添加物としても用いられているが、抗原に対するTh2およびTfh応答を賦活し、アジュバント効果を有することが先行研究により示された (Onishi M, Ozasa K, Kobiyama K, Ohata K, Kitano M, Taniguchi K, et al. The Journal of Immunology. 2015 Mar 15;194(6):2673-82)。我々は健康成人を対象に、HP-β-CyDをアジュバントとして添加した季節性インフルエンザワクチンの安全性と免疫原性評価を目的とし、単盲検無作為比較試験を行った。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>健康成人ボランティアを対象に、従来の4価季節性インフルエンザワクチン (Flu-vac群) と20%W/VのHP-β-CyDを添加した季節性インフルエンザワクチン (Flu/CyD-vac群) に、1:2の割合で無作為に割付し被験者盲検の単盲検とした。ヘムагルチニン (HA) 抗原量はFlu-vacは従来通り1株あたり15 μgとし、Flu/CyD-vac群は9 μgに低減した。それぞれのワクチンを1回皮下接種し、接種後21日目までの有害事象を収集した。接種後7日間の局所皮膚反応および全身性副反応については被験者自身によって健康観察日誌にて記録された。また免疫原性評価としてワクチン接種前後のHI抗体価を測定した。さらに接種前後のPBMCをワクチンに含まれるHA抗原で刺激した際の細胞性免疫応答をフローサイトメトリーにて評価した。</p> <p>Flu-vac群12名、Flu/CyD-vac群24名にそれぞれのワクチンを投与した。接種後7日間に認めた投与部位の局所皮膚反応は、Flu-vac群100%、Flu/CyD-vac群91.7%と高頻度であったが、いずれも軽微であり治療は要さなかった。頭痛、疲労、発熱など何らかの全身性副反応を、Flu-vac群、Flu/CyD-vac群それぞれ33%、25%に認めた。重篤な有害事象は両群ともみられず、安全性のプロファイルは両群で同等であった。</p> <p>免疫原性評価として接種前と接種後21日後におけるHI抗体価の①幾何平均変化率 (GMT ratio)、②抗体陽転率 (SCR)、③接種後21日時点の抗体保有率 (SPR) の3項目を検討した。Flu/CyD-vacはHA抗原量をFlu-vacの60%に低減したが①GMT ratioと③SPRにおいて歐州医薬品庁の定めるインフルエンザワクチンの評価基準を満たし、従来のFlu-vacと同様の免疫原性を示した。</p> <p>また細胞性免疫応答として、ワクチン接種前後のPBMCをワクチンに含まれる4種のHA抗原にて刺激した際の細胞表面マーカーをフローサイトメトリーにて測定した。Flu/CyD-vac群では接種前と比べ接種後21日目に抗原特異的TNF α 產生CD4+T細胞の割合が有意に上昇した。Flu-vac群でも同様の傾向はみられたが、接種前後の抗原特異的TNF α 產生CD4+T細胞の割合に有意差は見られなかった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>HP-β-CyDをワクチンアジュバントとして初めてヒトに投与した。HP-β-CyD添加季節性インフルエンザワクチンは従来のインフルエンザワクチンと同様の安全性を認め、健康成人において高い忍容性を示した。また抗原量を60%に低減したにも関わらず従来のワクチンと同様の免疫原性を認め、HP-β-CyDの抗原量削減効果を示した。本研究によりHP-β-CyDが高い安全性と免疫原性を有する有用なアジュバントであることが示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 渡邊 あかね	
論文審査担当者	(職) 氏名
主 査	大阪大学教授 渡邊 あかね
副 査	大阪大学教授 貝川 里子
副 査	大阪大学教授 新谷 未来

論文審査の結果の要旨

新型コロナウイルスのパンデミックを契機にワクチンの重要性が再認識され、免疫学や分子生物学の発展により作用機序への理解が一層深まった。効果と安全性を兼ね備えたワクチン開発が求められる中、本論文は添加物として用いられている β シクロデキストリン(β CD)がワクチンアジュバントとしてヒトに対して有用であることを明らかにした。 β CD添加型季節性インフルエンザワクチンのヒト初回投与試験として適切な管理下で実施され、従来のワクチン同等の高い安全性・忍容性を示すとともに、従来の60%の抗原量で十分な有効性が確認された。アジュバントによる抗原量低減効果は、パンデミック時など迅速かつ大規模な接種が必要となる際に大きな利点となる。加えて β CDは長年の使用実績を有し、先行研究にてアラムアジュバントに比しIgE誘導能が低いことが示されており、様々な対象において高い安全性が期待される。

このように本論文は安全性と効果の両立を実現する新規ワクチンアジュバントの開発に寄与するものであり、学位の授与に値すると考えられる。