The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Intranasal hydroxypropyl-β-cyclodextrin-adjuvanted influenza vaccine protects against sub-heterologous virus infection
Author(s)	日下部, 峻斗
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59536
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	日下部　峻斗
論文題名 Title	Intranasal hydroxypropyl-β-cyclodextrin-adjuvanted influenza vaccine protects against sub-heterologous virus infection（経鼻投与によるHP-β-CDアジュバント添加ワクチンはインフルエンザ感染を防御する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

インフルエンザを含む多くのワクチンは、組み換え分子やリコンビナントで構成された成分ワクチンであり、少ない抗原量で高い抗体価の得るためにはアジュバントとの組み合わせが必須である。これまでに様々なタイプのアジュバントが開発されているが、実際に臨床の場で使用されているものはわずかである。現在広く臨床で使用されているアジュバントとして、アルミニウム塩（アラム）やスクワレンなどがあるが、これらは一過的に接種部位に軽度の細胞死を誘導し、その死細胞由来因子（DAMPs）によってアジュバント活性が誘導されると考えられている。さらにワクチンの投与経路に関しては、ウィルスの自然感染ルートである粘膜をターゲットにした粘膜ワクチンが注目されている。しかしながら粘膜組織は抗原を容易に排除してしまうなどの理由から十分な免疫感作が得られず、その効果は乏しい。また、強力な粘膜アジュバントとしてコレラ毒素、大腸菌易熱毒素が知られているが、副作用のため臨床で使用されていない。近年我々は水溶性アジュバントとして、HP-β-CDを見出した。HP-β-CDは、すでに多くの医薬品として使用されている化合物で、アラムやスクアレンと同様に細胞死を誘導することでアジュバント活性を有していると考えられている。このような背景から、本研究ではHP-β-CDの粘膜アジュバントとしての可能性について評価した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

実験には抗原として卵白アルブミン（OVA）を使用し、HP-β-CDと共に一週間間隔で二回点鼻(in)にてマウスに感作した。感作一週間後に採血および肺胞洗浄液（BALF）を回収し、抗原特異的抗体価を測定した。HP-β-CDは強いアジュバント活性を有し、皮下注射と同様に点鼻においても抗原特異的な抗体を誘導した。またその効果は代表的な粘膜アジュバントであるコレラトキシンと比較しても、ほぼ同等程度であった。また、インフルエンザのワクチンアジュバントへの応用として、インフルエンザHA抗原やインフルエンザ全粒子ワクチンを用いて同様の実験を行ったところ、インフルエンザHA抗原あるいは全粒子ワクチンにおいても、HP-β-CDを添加することで抗体価は上昇した。さらに、インフルエンザ感染実験においてもHP-β-CDをアジュバントとして使用することにより、感染後の生存率が有意に改善された。

〔総　括(Conclusion)〕

本論文では経鼻において抗原と共にHP-β-CDを投与すると、HP-β-CDが全身性免疫応答だけでなく肺や鼻腔内局所の免疫応答を誘導することが示唆された。また、HP-β-CDの特徴として水に可溶であること、IgA免疫応答を誘導すること、アラムに比べIgE免疫応答能が低いことが挙げられる。さらに、HP-β-CDは経鼻でのインフルエンザワクチンの粘膜アジュバントとして働き、感染防御の効果を高めることが示唆されたため、HP-β-CDは粘膜アジュバントとして有望で、これを用いた経鼻型のインフルエンザワクチンの実用化に期待できると考えられる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　日下部　峻斗

論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	石井 健
	副　査	大阪大学教授	塩井俊宏
	副　査	大阪大学教授	熊ノ郷 淳

論文審査の結果の要旨

現在季節性のインフルエンザワクチンとして使用されている注射型の不活化スプリットワクチンはアジュバントが添加されていないため自然免疫系に刺激が入らず乳幼児に対して効果が低いこと、抗原変異に対応できず、感染部位粘膜のIgA産生や細胞性免疫の誘導能が低いことなどの解決すべき課題がある。このような問題を解決する一つの方法として粘膜ワクチンが注目されているが、アジュバントの添加が必須となっている。しかし、これまでに臨床応用された粘膜アジュバントはなく、安全で効果的なアジュバントが望まれている。

申請者は本研究において、経鼻投与によるhydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD) が粘膜アジュバントとしての効果を見出し、強い粘膜アジュバントの効果をもつコレラトキシン、これまでに報告された皮下投与のHP-β-CDと同等の全身性免疫応答を誘導し、さらに肺や鼻腔局所の粘膜応答を誘導し、アラムに比べIgEの誘導能が低いといった優位性を明らかにした。また、経鼻投与でのインフルエンザワクチンに粘膜アジュバントとして働き、感染防御の効果を高めることを明らかにした。これらは、HP-β-CDは季節性さらにはプレパンデミックインフルエンザワクチンの粘膜アジュバントとしての可能性を示唆する。

以上の理由から申請者である日下部峻斗氏は博士（医学）の学位授与に値するものと認める。