

研究主論文抄録

論文題目 H5N1 インフルエンザワクチンのプライムブースト戦略
(Prime-boost strategy of H5N1 influenza vaccines)

熊本大学大学院自然科学研究科 理学 専攻 生命科学 講座
(主任指導 安部 教授)

論文提出者 池野 大介
(by Daisuke Ikeno)

主論文要旨

《本文》

1. H5N1 型全粒子インフルエンザワクチンの第 I 相臨床試験

1997 年にベトナムにおいて H5N1 型インフルエンザウイルスに 18 人が感染し、うち 6 人が死亡した。2011 年 3 月時点で 535 人の感染者が認められ、うち 316 人が死亡している。殆どの事例はトリからヒトへの感染であるものの、ヒトからヒトへの感染が継続的に認められれば、大惨事になることが容易に推察され、早急なワクチン開発が望まれている。このような背景の下、我々は H5N1 型全粒子インフルエンザワクチンを開発し、20-40 歳の成人男性 120 人を対象とした第 I 相臨床試験を実施した。用量は 1.7, 5, 15 $\mu\text{gHA}/\text{dose}$ の 3 用量、接種経路は皮下接種および筋肉内接種とした。

有効性評価として H5N1 型インフルエンザウイルスに対する抗体応答を評価したところ、用量依存的な抗体価上昇が確認された。また皮下接種よりも筋肉内接種が高い抗体価を誘導することが確認された。安全性評価では、用量依存性はそれほど強く認められなかった。また皮下接種よりも筋肉内接種の方が、副反応は低い傾向が認められた。

以上の結果から、有効性および安全性の観点において、我々の開発した H5N1 型全粒子インフルエンザワクチンは筋肉内接種が望ましいことが示唆された。現在、本ワクチンは 20-65 歳の成人 350 人を対象とした第 II Ⅲ相臨床試験を経て、2010 年 10 月に製造販売承認を取得している。

2. H5N1 型インフルエンザワクチンの適切な追加接種ワクチン性状の検討

1. で開発した H5N1 型インフルエンザワクチンの原液は、現在 4 種類が国内で備蓄されている。備蓄株はこれまでの流行状況などから決定されているが、実際に大流行が認められた際に備蓄原液株が流行する保障はない。しかし、流行株が判明した後でないとは流行株に対するワクチンは製造できないので、ワクチン接種までに数ヶ月の空白期間が存在する。そのような状況の中、備蓄原液株のワクチン接種を行うことで、多少抗原性が異なろうと

も多少の基礎免疫が獲得され、流行株に対するワクチンが製造された時は、追加免疫で基礎免疫が無い場合よりも高い抗体応答反応が起こることが期待されている。特に後者は、プライムブースター効果と言われている。そこで本研究では、H5N1 型全粒子インフルエンザワクチンのプライムブースター効果についてマウスを用いて評価した。プライムワクチンとしてはベトナム株を、ブースターワクチンとしてはインドネシア株を用いた。プライミングワクチン対照群として、H1N1 または H3N2 型全粒子インフルエンザワクチンを用いた。

ベトナム株でプライミングされたマウスでは、インドネシア株を追加接種することで顕著なブースター効果が認められた一方、対照群では認められなかったことから、H5N1 型全粒子インフルエンザワクチンのプライム効果が確認された。また、ブースターワクチンとしてスプリットワクチンを用いた場合、より高いブースター効果が得られたことから、ブースターワクチンとしてはスプリットワクチンが望ましいことが示唆された。

3. 様々な H5N1 型インフルエンザワクチンのプライムブースト効果

2の研究ではプライムワクチン：ベトナム株、ブースターワクチン：インドネシア株の組合せのみ実施したが、国内では4種類の株（ベトナム株、インドネシア株、アンヒ株、チンハイ株）が備蓄されている。そこで本試験では、すべての組合せにおけるプライムブースト効果をマウスで評価した。

ベトナム株およびチンハイ株でプライミングされたマウスでは、いずれの株を追加接種しても顕著なブースター効果が認められたが、インドネシア株およびアンヒ株でプライミングした場合のブースター効果は必ずしも認められなかった。特にベトナム株でブーストした場合は、むしろ抑制効果が認められた。この抑制メカニズムについてさらに検討したところ、ブースターワクチンがB細胞の免疫応答を誘導できないことが原因と推察された。