



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Exploring the usage of inactivated whole virus particle vaccines for influenza and COVID-19 [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Handabile, Chimuka
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	甲第15657号
Issue Date	2023-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90969
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Chimuka_Handabile_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（感染症学）

氏名：Chimuka Handabile

審査委員	主査	教授	澤 洋文
	副査	教授	迫田 義博
	副査	准教授	新開 大史
	副査	助教	大野 円実

学位論文題名

Exploring the usage of inactivated whole virus particle vaccines for influenza and COVID-19

(インフルエンザおよび COVID-19 不活化ウイルス全粒子ワクチンにより誘導される免疫効果の検討)

呼吸器系感染症は、公衆衛生に重大な影響を及ぼす感染症の一つである。特に、インフルエンザや COVID-19 は、世界的に甚大な被害をもたらすパンデミックを引き起こし、現在も流行が続いている。世界では毎年約 300 万～500 万人が季節性インフルエンザウイルスに感染しており、また、2019 年の出現から 2023 年 6 月までに、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は 7 億 6700 万人以上に感染したことが報告されている。現在、これらの感染症が同時に流行しており、世界保健機関（WHO）は両疾患の流行を抑制するためにワクチンの接種を推奨している。

季節性インフルエンザワクチンと COVID-19 ワクチンは既承認であり、日本において接種可能である。しかしながら、それらのワクチンはいくつかの問題を抱えている。季節性インフルエンザの対策に広く使用されている現行のスプリットワクチン（SV）は、副反応が少ないという長所があるものの、交差反応性の低い免疫応答しか誘導しない。また、小児や高齢者のような免疫の脆弱な集団では免疫効果が弱く、最適な予防効果が得られない。一方、COVID-19 対策で使用されている mRNA ワクチンには、病原体の塩基配列が決まれば迅速かつ容易に製造できる利点があるものの、製造コストが高く、不安定で損傷しやすいため保管や輸送の際に超低温フリーザーやドライアイスが必要とするという運用面での課題がある。さらに、mRNA ワクチンは発熱、倦怠感や筋肉痛などの副反応が顕著であることも大きな問題である。よって、mRNA ワクチンは、パンデミック発生時のような感染の拡大を食い止めることが緊急に必要な状況には適しているかもしれないが、定期的に接種が推奨されるワクチンとしては望ましくない。したがって、インフル

エンザや COVID-19 に対するワクチンには、現在承認されているワクチン以外の選択肢が必要である。

当研究室では、不活化ウイルス全粒子ワクチン（WPV）が現行のインフルエンザワクチンや COVID-19 ワクチンの問題点を解決できる可能性があることを提案してきた。本学位論文では、インフルエンザおよび COVID-19 に対する免疫誘導における WPV の有用性について詳細に検討している。

第 I 章では、異種インフルエンザ H1N1 ウイルスに対するインフルエンザ WPV と SV の交差免疫原性と防御能を *in vivo* で検討している。WPV 接種マウスは SV 接種マウスと比べて有意に高いノイラミニダーゼ活性阻害抗体価及び中和抗体価を示し、結果として *in vivo* での防御能に影響を与えていることが示唆されている。このことは WPV が交差反応性の高いワクチンであり、現行の SV の問題点を解決できる可能性を示している。

第 II 章では、単価の H1N1 インフルエンザ WPV を COVID-19 WPV と配合して、インフルエンザ/COVID-19 の混合 WPV を作製し、抗体誘導とウイルスチャレンジからの防御について解析している。混合ワクチン接種によるインフルエンザウイルスと SARS-CoV-2 に対する免疫応答と防御効果は、それぞれの単体ワクチン接種での免疫応答や防御効果と同等であり、それぞれのウイルス抗原に対する免疫誘導において、これらのワクチンを混合することにより明らかな干渉が生じないことが示唆された。さらに 4 価の季節性インフルエンザ WPV と COVID-19 WPV との混合においても同様の成績が得られた。このことは定期的な接種が必要なインフルエンザや COVID-19 に対するワクチンとして、インフルエンザ/COVID-19 の混合 WPV が有用であることを示している。

インフルエンザと COVID-19 の同時流行が懸念されている現在、副反応が少なく、交差性が期待できる混合 WPV は、社会の要求に応えることのできるワクチンであるといえる。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Chimuka Handabile 氏の学位論文は、北海道大学大学院国際感染症学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。