

論文審査の要旨

報告番号	総研第 463 号	学位申請者	永野広海
審査委員	主査	金蔵 拓郎	学位
	副査	西 順一郎	副査
	副査	小松澤 均	副査
			博士 (医学)
			原 博満
			東 裕子

Transcutaneous immunization with phosphorylcholine induces antigen-specific mucosal and systemic immune responses in BALB/c mice.

(ホスホリルコリン経皮投与における全身および粘膜面にあたえる影響に関するマウスを用いた検討)

近年、抗菌剤の乱用から MRSA や多剤耐性緑膿菌などの薬剤耐性菌が蔓延し、臨床の現場では感染の遷延化・難治化がおり、加療の難渋するケースは決して少なくない。ワクチン開発は感染症制御において重要である。ワクチンの投与経路には皮下注射などの全身投与と経粘膜投与の2つが代表的であるが、有害事象の少ない投与経路が模索されており、近年新たな投与方法として注射針を用いない経皮投与が報告されている。ワクチン抗原として、グラム陽性菌や陰性菌の細胞膜に存在する多糖性構造物として知られるホスホリルコリン (以下: PC) が注目されている。PC は、様々な細菌の細胞膜の表面に発現している共通の構成成分であり、これらに対する抗体を誘導できれば、粘膜面において幅広い細菌株を制御できる可能性がある。そこで学位申請者らは、PC を用いた経皮投与における全身および粘膜免疫にあたえる影響に関してマウスを用いて検討した。6週齢の BALB/c マウスを用いて、背部の皮膚に PC 200 μ g をアジュバントのコレラトキシン 1 μ g とともに塗布した。血清中の PC 特異的 IgM、IgG、IgA、唾液中の PC 特異的 IgA を投与終了後から 1ヶ月ごとに 6ヶ月まで経時的に ELISA 法で測定した。投与終了 6ヶ月後に血清、脾臓を採取し、血清中の PC 特異的 IgG サブクラスと、脾臓リンパ球の PC 特異的サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ) 産生を ELISA 法で測定した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) PC の経皮免疫では、血清中の PC 特異的 IgG は最終免疫から 6ヶ月後も認めた。
- 2) 唾液中の PC 特異的 IgA は、2~3ヶ月をピークに減少したが、6ヶ月後も有意差を認めた。
- 3) IgG サブクラスは IgG2a より IgG1 の上昇を、サイトカインは IL-4 の上昇を認め、Th2 型の免疫を誘導する可能性が示唆された。

PC の経皮投与により血清中に抗原特異的 IgG、粘膜面に抗原特異的 IgA が一定の期間誘導された。血清中の抗原特異的 IgG と粘膜面の IgA により二段階の防御の可能性が示唆される。ただし、Th2 型の免疫応答の誘導であるためアレルギーの発症に留意が必要であり、今後ヒトでの応用を考える上では、アジュバントの改良や投与回数を減らす工夫などの検討が必要である。本研究は注射針を用いない経皮投与による免疫応答の可能性を示唆する点が興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。