

## 論文審査の要旨

報告番号	総論第	34号	学位申請者	間世田 佳子
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士(医学)
	副査	原 博満	副査	松口 徹也
	副査	西 順一郎	副査	小松澤 均

Mucosal and systemic immune response to sublingual or intranasal immunization with phosphorylcholine

(ホスホリルコリン舌下ならびに経鼻免疫に対する粘膜および全身免疫応答)

肺炎球菌ワクチンは侵襲性肺炎球菌感染症の発症を著しく抑制したが、ワクチン株以外の肺炎球菌やインフルエンザ菌による急性中耳炎に対しては効果が弱い。それゆえ、肺炎球菌やインフルエンザ菌の多くの株に対して効果的な広域スペクトラムワクチンの開発が求められている。ホスホリルコリン(PC)は、肺炎球菌やインフルエンザ菌を含む多くの病原菌の細胞膜および細胞壁の構成成分であり、これまでに学位申請者らはPCの経鼻投与により粘膜および全身免疫応答が誘導され、PCが広域スペクトラムワクチンとなり得ることを報告した。その一方で、経鼻投与された抗原やアジュバントが中枢神経系に入り、ベル麻痺が高頻度に発症することが不活化経鼻インフルエンザワクチンの臨床試験で報告されており、経鼻以外のワクチン接種経路を確立することが求められている。その一つの方法として舌下免疫が注目されている。そこで、学位申請者らは本研究でマウスにPCを経鼻および舌下投与して両者のPC特異的免疫応答を比較し、舌下免疫の有効性と安全性を評価した。具体的には、6週齢のBALB/cマウスにPCを舌下および経鼻投与し、粘膜アジュバントとしてコレラトキシン(CT)を用いた。舌下および経鼻免疫は1週間毎に3回行い、最終免疫から1週間後に、唾液、鼻腔洗浄液、膣洗浄液、血清を採取した。そして、PC特異的抗体価、脾臓のCD4陽性T細胞におけるサイトカイン産生(IFN- $\gamma$ 、IL-4)、血清総IgE、およびCT、PC特異的IgEの測定を行い、さらに鼻腔洗浄液中IgAの肺炎球菌およびインフルエンザ菌に対する交差反応性を検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) PCの舌下免疫により、唾液、鼻腔洗浄液、膣洗浄液中のPC特異的IgA抗体価は経鼻免疫と同様に上昇し、膣洗浄液中のPC特異的IgA抗体価は舌下免疫の方が有意に高かった。
- 2) 舌下、経鼻免疫ともに脾臓CD4陽性T細胞におけるIFN- $\gamma$ とIL-4産生が有意に上昇し、IFN- $\gamma$ は舌下が経鼻免疫より高く、IL-4は経鼻が舌下免疫より有意に高かった。
- 3) IgGサブクラス抗体価は舌下、経鼻免疫ともに上昇し、IgG2a抗体価は舌下が経鼻免疫群より有意に高かった。
- 4) 総IgEはCT単独を経鼻投与した群で著しく上昇したが、舌下投与群では上昇しなかった。一方、PC投与では舌下、経鼻免疫ともに総IgEは上昇しなかった。CT特異的IgEはCT単独経鼻免疫群では上昇したが、舌下免疫群では上昇しなかった。また、PC投与では舌下、経鼻免疫ともにCT特異的IgEは上昇しなかった。
- 5) PCで舌下および経鼻免疫を行った後に採取された鼻腔洗浄液中IgAは、殆どすべての肺炎球菌とインフルエンザ菌に反応し、PC特異的IgA(TEPC15)の反応性と正の相関を認めた。

本研究によって、PC舌下免疫は、経鼻免疫と同様に上気道の粘膜免疫ならびに全身免疫応答を誘導することが可能であり、I型アレルギーを発症する危険性が少なく、経鼻免疫よりも安全であることが示された。さらに、PCは細菌感染症に加えてI型アレルギー性炎症も抑制できるワクチンとなり得ることを示唆した点でも興味深い。

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。