

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 613 号	学位申請者	鳥飼 祐介
審査委員	主査	原 博満	学位 博士 (医学) 歯学・学術)
	副査	山下 勝	副査 郡山 千早
	副査	西 順一郎	副査 宮田 篤郎

**Evaluation of Systemic and Mucosal Immune Responses Induced by a Nasal Powder Delivery System in Conjunction with an OVA Antigen in Cynomolgus Monkeys**  
 ー粉末経鼻投与システムを用いたカニクイザルにおける OVA 経鼻投与後の全身及び粘膜免疫の誘導評価ー

経鼻ワクチンは全身性の抗原特異的 IgG 抗体に加え、感染部位である鼻腔に抗原特異的な IgA 抗体を誘導することができるため、感染後の重症化予防に加え、感染予防も期待されると報告されている。現在、経鼻ワクチンとしてインフルエンザワクチンが 2 種上市されているものの、いずれも液剤で粉末剤は存在しない。ワクチンのみならず一般的な薬剤の剤型を考えると、製造及び安定性の観点から液剤と比較して粉末剤の方がはるかに利点は多い。そこで学位申請者らは薬物の経鼻吸収性を高めるために結晶セルロースを主成分とした粉末状経鼻担体と投与デバイスから成る独自の経鼻投与システムのワクチンへの応用可能性を評価した。経鼻投与による免疫原性評価に使用する動物として、鼻腔構造がヒトと類似しているカニクイザルを選定し、カニクイザル上気道におけるリンパ組織を肉眼的及び病理組織学的に確認した。サル鼻腔モデル及びサルにおいて粉末剤の鼻腔内分布を確認し、Ovalbumin (OVA) を抗原としたサル免疫原性試験を行い、全身及び粘膜免疫の誘導を評価した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) カニクイザルの鼻腔には鼻咽頭関連リンパ組織に加え、ヒト同様に咽頭を囲むような扁桃組織の局在が認められた。
- 2) Mucosal atomizer device を用いた液剤投与と比較して、Fit-Lizer (学位申請者らが独自に開発した粉末製剤用デバイス) を用いた粉末剤投与では広範囲な鼻腔内製剤分布を示した。
- 3) 粉末担体においては、トレハロースと比較して結晶セルロースは高い粘膜滞留性を示した。
- 4) OVA 結晶セルロース粉末剤群の経鼻投与において、筋肉内投与群と同程度の血清中抗 OVA-IgG 抗体誘導に加え、鼻腔洗浄液中抗 OVA-IgA 抗体誘導も認められた。

カニクイザルは鼻腔構造のみならず、上気道粘膜のリンパ組織もヒトと類似しており、経鼻ワクチンによる粘膜を介した免疫誘導評価として最もヒトへの外挿性が高い動物である。このカニクイザルにおいて OVA 結晶セルロース粉末製剤で全身及び粘膜での高い抗体誘導がみられた要因として、製剤特性及び噴射特性が考えられた。高い滞留性を示す結晶セルロースを担体とした粉末製剤は Fit-Lizer を用いて鼻腔内広範囲に噴霧することが可能である。広範囲に局在するリンパ組織へ抗原を広範囲に分布させたことにより、高効率な抗原取込みが行われたことが示唆された。

本研究は経鼻粉末製剤の特性及び噴射特性と鼻腔内製剤分布についてモデル抗原を用いて粘膜免疫誘導と関連付けたものであり、その結果、高い粘膜滞留性を示し、広範囲に製剤を分布させることで高い全身及び粘膜免疫を誘導させることが可能であることを示した。経鼻ワクチンとして全身及び粘膜免疫を誘導させることができれば、感染後の重症化予防に加えて感染そのものの予防が期待できる。また、本研究成果はヒトへの外挿性が高く、経鼻粉末ワクチンとしての臨床応用が大いに期待される。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。