

8 皮膚を標的とする免疫制御技術の開発	岡田 直貴
----------------------------	--------------

【目的】 皮膚は、生体を外界環境から隔離・保護し、生体の水分保持や体温調節、外来異物の侵入防御など生命維持に必要な不可欠な機能を司っている。角質層下の生きた表皮や真皮には、免疫学的バリアを構築するランゲルハンス細胞や真皮樹状細胞といった多種多彩な抗原提示細胞が存在しており、外来異物に対する生体防御機構において重要な役割を担っている。さらに、生きた表皮を構成する細胞の 90%以上を占めるケラチノサイトは、異物の侵入を感知してサイトカイン・ケモカインなどの炎症メディエーターを産生し自然免疫応答の誘導に関わっている。我々は、これらの免疫担当細胞により形成される皮膚免疫システムを利用した経皮ワクチン製剤の開発を推進してきた。独自の自己溶解型マイクロニードルパッチ (sdMN) を用いた経皮ワクチン製剤は、従来の注射型ワクチン製剤と比較して抗原特異的免疫応答の誘導に優れており (Dose-sparing effect)、皮膚表層に抗原を投与する経皮ワクチン製剤には従来の注射型ワクチン製剤とは異なる特有の免疫応答誘導機序が存在することを想起させた。そこで本研究では、経皮ワクチン製剤の有効性・安全性に対する理論的・科学的根拠に資する情報収集として経皮免疫誘導機序の解明に取り組んだ。

【方法】 マウスに Ovalbumin (OVA) 装填 sdMN による経皮投与あるいは OVA 溶液の皮下投与を施し、誘導される血清中 OVA 特異的抗体価を ELISA により測定した。また、マウスに sdMN 貼付、皮内注射、または皮下注射を施し、適用部位の皮膚組織について、病理組織学的解析および遺伝子発現変動解析を実施した。さらに、各種投与経路により抗原接種したマウスにおける抗原提示細胞ならびに抗原特異的 T 細胞の挙動・活性化に関する免疫学的解析を行った。

【結果】 sdMN を貼付した皮膚局所では、穿刺に伴う物理的な刺激によって炎症性サイトカインや Alarmin の遺伝子発現レベルが顕著に増大しており、これに伴って皮膚常在性樹状細胞の所属リンパ節への遊走が亢進し、抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞が強力に感作・活性化されることを明らかとした。さらに、sdMN による経皮抗原送達とは、皮下注射投与と比較して所属リンパ節における抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞のメモリー T 細胞への分化や胚中心形成を高めることも明らかとし、これら一連の免疫イベントによる B 細胞の活性化および抗体産生細胞への分化の促進が経皮ワクチン製剤の優れた抗原特異的抗体産生につながったと結論付けた。

sdMN を用いた経皮ワクチン製剤による免疫誘導機序予測

