

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659079

研究課題名(和文) 生分解性マイクロニードルを用いた新規経皮ワクチン製剤の開発

研究課題名(英文) Development of a novel transcutaneous vaccination device using a dissolving microneedle array.

研究代表者

中川 晋作 (Nakagawa, Shinsaku)

大阪大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：70207728

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：経皮免疫は、一般的に用いられる注射免疫と比較して魅力的なワクチン投与ルートである。我々は経皮免疫デバイスとして皮膚内溶解型マイクロニードルを開発し、ニードル内に封入したモデル抗原に対して効果的な免疫応答を誘導出来る事を報告した。この研究においては、インフルエンザHA抗原を用い、マイクロニードル型ワクチンとしての有効性を評価した。その結果、インフルエンザHA抗原に対して、抗原特異的抗体産生が認められ、インフルエンザウイルス感染に対して完全な保護作用を有することを明らかにした。これらの知見は、皮膚内溶解型マイクロニードルによる経皮免疫が感染症予防ワクチンとして有用である事を示すものである。

研究成果の概要(英文)：Transcutaneous immunization (TCI) is an attractive alternative vaccination route compared to the commonly used injection systems. We developed a dissolving microneedle array for use as a TCI device, and reported that TCI with the dissolving microneedle array induced an immune response against model antigens. In this study, I investigated the vaccination efficacy against influenza using this vaccination system. On influenza HA vaccination, robust antibody production was elicited in mice that provided complete protection against a subsequent influenza virus challenge. These findings demonstrate that TCI using a dissolving microneedle array can elicit large immune responses against infectious diseases. Based on these results, we are now preparing translational research for human clinical trials.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：マイクロニードル ワクチン 経皮デリバリー 感染症 インフルエンザ

1. 研究開始当初の背景

現在の発達した産業は世界のボーダレス化を推進し、国家間での人、動物、植物などの交流が盛んに行われている。これは各種疾病を引き起こす病原体についても同様で、様々な物流に伴う国境を越えた病原体の移動は、新興・再興感染症を世界的規模で流行させる脅威となっている。このような社会背景のもと、感染症対策において抗生物質などの陰に隠れていたワクチンが、根本的予防における唯一の手段として再認識されるようになってきた。しかしこれまでに実用化された数多くのワクチンは、ポリオ生ワクチンの経口免疫など一部を除いて、その大半が注射による免疫法である。注射は痛みを伴い、投与局所における腫脹や発熱といった副作用の発現、さらには注射針を介した感染の危険などの問題が残されている。また、注射の施行には医療技術者を必要とし、注射剤の輸送・保管にはコールドチェーンが不可欠であり、これらの点は実際にワクチンを最も必要としている開発途上国などの地域に技術的・経済的な理由からワクチンが浸透しにくい原因となっている。我々は、ワクチンの接種方法が抱えるこれら問題点を克服すべく、注射に代わる簡便、低廉、非侵襲的なワクチン手法として、独自に開発した親水性ゲルパッチを用いた経皮ワクチンシステム すなわち「貼るワクチン」の開発を推進している。これまでに本パッチ型ワクチンが、皮膚に貼付するだけで抗原を表皮層に常在する抗原提示細胞に効率よく送達できること、従来の注射投与型ワクチンと同等の抗体産生を誘導できること、破傷風およびジフテリアの感染モデル実験において注射投与型ワクチンを上回る毒素中和効果を発揮できること、を実証した。しかし、パッチ型ワクチンとして皮膚透過を促進できる抗原はペプチド・蛋白質に限定されることも明らかとなり、これまでに注射投与型ワクチンとして実用化されている多くの粒子状抗原（不活化ウイルスなど）に対しては適用できない。さらにタンパク質抗原を用いたパッチ型ワクチンでは、体液性免疫は誘導されるものの、細胞性免疫が誘導されないため、生体内でのウイルス感染の拡大を防ぐことは出来ても、既にウイルス感染している細胞を排除することが出来ない。そのため、インフルエンザに感染した場合には、その発症を阻止することは出来ないと言った問題点を抱えている。

一方、これまでに経皮吸収デバイスとして、チタンやステンレススチールなどを用いたマイクロニードルの開発が行われてきた。しかしこれら金属性のマイクロニードルを皮膚適用した際には、注射と同レベルに薬物を効率良く皮膚透過させることが出来るものの、アレルギー反応を誘発したり、またニードル破片が皮膚に残留する危険性が高いため、安全性に問題があり実用化には至っていない。

そこで我々は、如何なる物質をも角質層下の皮膚内へと送達可能な経皮薬物投与デバイスとして新たに生分解性マイクロニードルを開発した。この生分解性マイクロニードルは、針そのものを皮膚本来の成分であるヒアルロン酸やコラーゲンから構成することで、これまでのマイクロニードルが抱える皮膚に対する安全性の問題点を完全に克服できる。この生分解性マイクロニードルは、ニードルの内部に、あるいは表面にペプチドや蛋白質、遺伝子さらには粒子状の物質を簡便かつ効率良く内包・塗布することができる。従って、トキシド（可溶性抗原）を用いたトキシドワクチン、抗原蛋白質をコードした遺伝子を用いた DNA ワクチン、病原体をエーテルやホルマリンで処理した不活化ワクチン、さらには生きたウイルス粒子そのものを用いた生ワクチンなど、現在注射で検討されている全てのワクチン抗原に対して適応可能な優れた経皮ワクチンデバイスになると考えられる。また、本マイクロニードルは、ヒアルロン酸溶液及びコラーゲン溶液を乾燥させて作製するため、乾燥剤として長期保存が可能である。またワクチンという観点から経皮免疫を考えると、皮膚は表皮層に常在するランゲルハンス細胞 (LC) が中心となり免疫学的バリアを構築している。抗原提示細胞 (APC) の一つである LC は、侵入してきた病原体を捕捉して抗原特異的な獲得免疫応答を感作・活性化する。したがって、この LC に効率良く抗原を送達することができれば、高いワクチン効果の誘導が期待できる。その点、本マイクロニードルは、ニードルの長さ (200 μm ~ 800 μm) を変えることにより、封入物質の送達部位を角質層から真皮層まで目的に応じて設定できる。しかも本マイクロニードルは皮膚内の水分により 60~90 分で溶解するので、皮膚に貼付することで物理的に角質層を突破した後、含有ワクチン抗原を表皮層に放出できることなどワクチン製剤基材としての優れた機能性を有している。

以上のように、我々が開発を進めるマイクロニードル型経皮免疫製剤が完成すれば、簡便性、低廉性、非侵襲性という点でこれまでの経皮免疫製剤の問題を一挙に解決できるものと予想される。

2. 研究の目的

本研究では、生分解性マイクロニードルにインフルエンザ HA などの粒子状抗原、さらには抗原遺伝子をコードしたプラスミド DNA を封入し、如何なるタイプの抗原に対しても適応可能な万能型経皮抗原デリバリーデバイスとして開発し、その安全性と有効性を評価することで、目的に応じた免疫反応を誘導出来る経皮ワクチンシステムの基盤を構築する。具体的には、抗原として免疫学的解析法が充実しているニワトリ卵白アルブミンを選択し、その発現プラスミドを、また粒子状抗原としては臨床で使用されているイン

フルエンザ HA 抗原を選択し、それらを封入した生分解性マイクロニードルを作製する。それらマイクロニードルを用いて実験動物に免疫し、皮膚刺激性試験、皮膚の病理組織検査、抗原特異的な抗体産生および細胞傷害性 T 細胞誘導活性、免疫誘導機序解析などを行い、経皮ワクチン製剤としての可能性を有効性と安全性の面から検証する。

本研究成果により生分解性マイクロニードルが、様々なタイプの抗原に適応できることが判明すれば、現在注射で使用されている多くのワクチンを本経皮ワクチンへと変更が可能となり、ワクチン市場におけるインパクトと発展性は非常に大きく、今後の予防医学に多大な貢献をなすものと確信している。

3. 研究の方法

1) マイクロニードル型経皮 DNA ワクチン

本研究では、モデル抗原としてニワトリ卵白アルブミン (OVA) を発現するプラスミド DNA (pHMCMV5/OVA) を用いて検討を行った。まず、種々の濃度に調製したプラスミド DNA 溶液 (0.22、1.1、2.2 mg/mL) を用いて、針長 300 μm の MH (MH300) を作製し、針部に装填されたプラスミド DNA 量を測定した。その中でプラスミド DNA 装填量が最も多い MH300 をラット背部皮膚に貼付し、針部の溶解性を確認するとともに、6 時間貼付後の皮膚刺激性を経時的に観察した。次に、プラスミド DNA 装填 MH の免疫応答誘導能を評価すべく、10 μg の pHMCMV5/OVA を装填した MH300 をマウスの背部皮膚に 6 時間貼付した。対照群として、100 μg の pHMCMV5/OVA を大腿筋肉内に注射投与した。免疫は 1 週間隔で 2 回を行い、最終免疫 2 週間後に回収した所属リンパ節中の OVA 特異的 CD8 陽性 T 細胞を tetramer assay により検出した。また、経時的に回収した血清中の OVA 特異的 IgM、IgG 抗体価を ELISA 法により測定した。

2) マイクロニードル型インフルエンザ HA ワクチン

三価季節性インフルエンザ HA 抗原 [(A/Brisbane/59/2007 (H1N1) 株由来 HA 抗原、A/Urguay/716/2007 (H3N2) 株由来 HA 抗原、B/Florida/4/2006 株由来 HA 抗原)] を各 0.2 μg 混合して内包した針長 800 μm の MH (MH800) を作製した。これらを BALB/c マウスの除毛した背部皮膚に 6 時間貼付することで経皮ワクチンを実施した。この免疫操作を 4 週間隔で 2 回繰り返し、経日的に回収した血清中の HA 特異的 IgG 抗体価を ELISA により測定した。また、最終免疫 2 週間後の血清については HA 特異的 IgG 抗体のサブクラス解析を行うとともに赤血球凝集阻止試験により HI 価を測定した。そして最終免疫から 16 週間後に回収した鼻腔洗浄液、唾液、膣洗浄液、糞便抽出液および血清中に含まれる HA 特異的 IgA 抗体価を ELISA により測定した。対照群には、同様のスケジュールで各 HA 抗

原 0.2 μg 皮内注射ワクチン、筋肉内注射ワクチンまたは経鼻ワクチンしたマウスと、アジュバント併用群として、各 HA 抗原 0.2 μg を水酸化アルミニウムゲル (Alum) と混合して皮内注射ワクチンおよび筋肉内注射ワクチンしたマウス、あるいは各 HA 抗原 0.2 μg を 10 μg の CT と混合して経鼻ワクチンしたマウスを用意した。

さらにマイクロニードル型経皮インフルエンザワクチンの感染防御効果については、A/PR/8/34 (H1N1) 株由来のインフルエンザ HA 抗原を 0.4 μg 内包した MH800 を作製し、BALB/c マウスの除毛した背部皮膚に 6 時間貼付することで経皮ワクチンを実施した。対照群には、同様の免疫スケジュールで抗原を封入していない MH800 を背部皮膚に 6 時間貼付したマウス、A/PR/8/34 インフルエンザ HA 抗原 0.4 μg を大腿外側に筋肉内注射ワクチンしたマウスおよび A/PR/8/34 インフルエンザ HA 抗原 0.4 μg を 10 μg の CT を混合して経鼻ワクチンしたマウスを用意した。これらの操作を 4 週間隔で 2 回繰り返し、経日的に回収した血清中の HA 特異的 IgG 抗体価を ELISA により測定した。また最終免疫から 2 週間後に回収した血清については HA 特異的 IgG サブクラス解析を行うとともに赤血球凝集阻止試験により HI 価を測定した。さらに最終免疫の 2 週間後に A/PR/8/34 インフルエンザウイルスを 5×10^6 pfu/マウスで鼻腔に投与し、経日的に体重測定および一般状態の観察を行った。またウイルス接種後 6 日目にマウスを安楽死させ、肺を摘出・観察し、肉眼的検査を行った。また片肺については摘出後、パラフィン包埋、パラフィン切片の作製、HE 染色を行い、肺の病理組織学的検査を行った。もう片肺についてはブランクアッセイ法により肺中ウイルス量を測定した。そして最終免疫から 2 週間後に回収した鼻腔洗浄液、唾液、膣洗浄液、糞便抽出液および血清中に含まれる HA 特異的 IgA 抗体価を ELISA により測定した。

4. 研究成果

1) マイクロニードル型経皮 DNA ワクチン

針長 300 μm のマイクロニードル (MH300) の針部に装填されたプラスミド DNA 量は、調製したプラスミド DNA 溶液 (0.22、1.1、2.2 mg/mL) に対してそれぞれ 1.3 ± 0.14 、 4.8 ± 0.56 、 13 ± 1.34 $\mu\text{g}/\text{patch}$ であり、濃度依存的 ($r^2=0.9766$) かつ均一 (%CV=10~12) にプラスミド DNA を MH の針部に装填可能であることが示された。またラット背部皮膚に DNA 装填 MH300 を貼付すると、15 分後には針部が完全に溶解し、また 6 時間貼付後の皮膚において、剥離直後には軽度の紅斑が確認されたものの、48 時間後には元の皮膚状態にまで回復した。このように、プラスミド DNA の経皮送達による局所反応は認められず、マイクロニードル型経皮 DNA ワクチン製剤が 15 分以上の貼付によって簡便かつ安全に皮膚

内へと DNA を送達可能であることが示唆された。

一方で、pHMCMV5/OVA 装填 MH300 を用いた経皮投与群では、OVA 特異的 CD8 陽性 T 細胞が検出されず、細胞性免疫応答の誘導は確認できなかった。また、液性免疫応答において、OVA 特異的 IgM 抗体価は顕著に増加したが、IgG 抗体の産生は認められなかった。一般的な DNA ワクチンの手法である筋肉内注射により pHMCMV5/OVA を 100 μ g 投与した場合でも、同様の結果であったことから、今回用いたプラスミド DNA の投与では獲得免疫応答を誘導するために十分な抗原タンパク質の発現量を得ることができなかったと考えられる。経皮 DNA ワクチンの有効性向上に向けては、プラスミド DNA の細胞内への導入効率を上昇させるカチオニック複合体の作製や、抗原タンパク質の発現効率を高めたプラスミド DNA の構築などの改良を検討する必要がある。

2) マイクロニードル型インフルエンザ HA ワクチン

マイクロニードルを応用したインフルエンザ HA 経皮ワクチンにより抗原特異的抗体産生が誘導されるかを検討した。経鼻ワクチンは、アジュバント非併用では各 HA 抗原特異的抗体価が他のワクチン群と比べて著しく低く、皮内注射ワクチンもアジュバント非併用群はアジュバント併用群と比べて抗体価は低かった。一方、筋肉注射ワクチンはアジュバント非併用、併用のどちらの群も各 HA に対して高い抗体価が認められた。これらに対して、MH800 を用いて経皮ワクチンした群では、アジュバントを併用していないにも拘わらず、三価の HA 抗原に対して、アジュバントを併用した筋肉内注射免疫群、皮内注射免疫群、経鼻免疫群と同等の特異的な IgG 抗体を誘導できた。また、最終免疫から 16 週間においても高い抗体価を維持しており、MH を応用した経皮ワクチンにより長期的な免疫を獲得できることが明らかとなった。インフルエンザの流行期間は 4 か月程度であることから、本手法が十分実用化にかなうことが示唆された。

さらに、産生された HA 特異的 IgG 抗体の HI 価を測定したところ、経鼻ワクチン群とアジュバント非併用の皮内注射ワクチン群では他のワクチン群に比べて低い HI 価であった。それに対して筋肉内注射ワクチン群およびアジュバントを併用した皮内注射ワクチン群は 160 以上の HI 価を有しており、MH800 を応用した経皮ワクチン群の HI 価はこれらの免疫群と比較して同等以上であった。この結果は、誘導された抗体がインフルエンザウイルスの HA の活性を中和でき、インフルエンザの発症予防に有効であることを示唆している。

また、最終免疫 16 週後の鼻腔洗浄液、唾液および膣洗浄液中の HA 特異的 IgA 抗体価を測定した。粘膜免疫の誘導能に長ける CT

併用経鼻ワクチン群では高い抗体価がみられたが、MH を用いた経皮ワクチン群をはじめとする他のワクチン群ではほとんど抗体が産生されていなかった。さらに、経日的に回収した糞便抽出液中の IgA の抗体価を測定したところ、どのワクチン群においても抗体価は Reciprocal log₂ titer で 5 程度であり、CT 併用経鼻ワクチン群においても他の粘膜組織における IgA 抗体価と比べて低かった。また、経日的に回収した血清中の IgA 抗体価を測定したところ、CT 併用経鼻ワクチン群は最終免疫 2 週後に抗体価のピークを迎えるのに対し、MH を用いた経皮ワクチン群をはじめとする他のワクチン群は経日的に上昇する傾向にあり、糞便抽出液中の IgA 抗体産生のプロファイルとは相関していなかった。これらのことから、本製剤によって IgA 抗体は注射免疫群と同様にほとんど誘導されないことが判明した。

次に、産生された HA 特異的 IgG 抗体のサブクラス解析を行ったところ、経皮ワクチン群と注射ワクチン群との間では、Th1 型の IgG2a 抗体価の Th2 型である IgG1 抗体価に対する比は同程度であり、Th1/Th2 バランスに明らかな差は認められなかった。一方、経鼻ワクチン群においては、他群と比較して IgG2a 抗体価/IgG1 抗体価の比が高い傾向にあり、経皮ワクチン群および注射ワクチン群よりも Th1 優位な免疫応答特性を示す可能性が示唆された。

以上の結果より、MH を用いたインフルエンザ HA 経皮ワクチンは、アジュバント非併用でも注射ワクチンおよび経鼻ワクチンと同等の非常に強力な免疫応答を誘導できることが示され、現行の筋肉内注射ワクチンに代わる簡便で安全なインフルエンザワクチンとなり得るものと考えられる。

次にヒトにおいて世界的に大流行したインフルエンザウイルスをマウスで継代し、マウスに順化させた株である A/PR/8/34 株由来のインフルエンザ HA 抗原を内包した MH800 を用いて経皮ワクチンした。その結果、経皮ワクチン群はアジュバント非併用でも注射型ワクチン群ならびに経鼻ワクチン群を上回る高い IgG 抗体の産生を誘導できることが示された。また、誘導された抗体の HI 価も注射型ワクチン群および経皮ワクチン群と比較して同等以上であり、高いインフルエンザ発症予防能を持つ抗体が誘導されることが考えられる。そこで最終免疫の 2 週後にインフルエンザウイルスを経鼻的に接種し、インフルエンザ感染防御能を評価した。ウイルス接種直前から体重の経日的変化を観察したところ、経皮ワクチン群、筋肉内注射ワクチン群、および経鼻ワクチン群は接種 1 日後から接種 3 日後にかけては体重減少が見られたが、観察終了日の接種 6 日後においては接種 3 日後に比べてマウスの体重は維持または若干増加する傾向が認められ、接種前の体重の 10%以内の減少に止まった。これに対して

プラセボ群については、接種後から体重は減少し続け、接種4日後には10例中1例が死亡し、接種6日後には接種前の体重の30%も減少した。さらに、眼、被毛、行動およびその他の観察項目で一般状態の観察を行ったところ、経皮ワクチン群は被毛状態の悪化、およびその他の症状が観察され、軽度ではあるが接種1日後からスコアは上昇した。また、経鼻ワクチン群においても経皮ワクチン群と同様の症状がみられ、スコアは上昇した。筋肉内注射ワクチン群は被毛状態の悪化がみられたが、その他の症状は観察されず、経皮ワクチン群ならびに経鼻ワクチン群と比較して低いスコアであった。一方プラセボ群では、被毛状態の悪化および行動やその他の症状の悪化が観察され、スコアは接種後から上昇し続け、接種6日後における一般状態は中程度から重度であった。これらの結果から、MHを用いた経皮ワクチンは筋肉内注射ワクチンおよび経鼻ワクチンと同様にインフルエンザの症状を改善できることが示唆された。

さらに肺におけるインフルエンザウイルス量をブランクアッセイ法により測定したところ、経皮ワクチン群、筋肉内注射ワクチン群および経鼻ワクチン群は肺中にウイルスが検出されず、プラセボ群と比較して有意にウイルスの増殖を抑制できた。したがって経皮ワクチンにより誘導されたHA特異的IgG抗体によってインフルエンザウイルスが中和され、インフルエンザの発症予防効果を発揮したものと考えられる。

以上の結果より、経皮ワクチン群は筋肉内注射ワクチン群および経鼻ワクチン群と同様に顕著なインフルエンザウイルスの発症予防効果を発揮できることが実証された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計7件)

廣部祥子、岡田直貴、中川晋作、経皮ワクチン開発の現状と将来、小児内科、査読無、45、2013、2043-2048

Hirobe S, Okada N, Nakagawa S, Transcutaneous vaccines--current and emerging strategies. Expert Opin Drug Deliv, 査読有、10、2013、485-498

doi: 10.1517/17425247.2013.760542.

廣部祥子、岡田直貴、中川晋作、マイクロニードル型経皮ワクチン製剤の実用化を目指して、感染・炎症・免疫、査読無、別43、2013、259-261

Matsuo K, Hirobe S, Okada N, Nakagawa S, Frontiers of transcutaneous vaccination systems: novel technologies and devices for vaccine delivery. Vaccine, 査読有、31、2013、2403-2415

doi: 10.1016/j.vaccine.2013.03.022.
廣部祥子、岡田直貴、中川晋作、経皮ワクチンの進歩と展望、臨床免疫・アレルギー科、査読無、58、2012、313-321

松尾一彦、岡田直貴、中川晋作、マイクロニードル型経皮ワクチン製剤(貼るワクチン)の開発、総合臨床、査読無、60、2011、2211-2214

松尾一彦、岡田直貴、中川晋作、感染症予防対策に資する経皮免疫製剤(貼るワクチン)の開発、日本臨床、査読無、69、2011、1561-1566

〔学会発表〕(計23件)

大栗千佳、Th2 偏向性免疫応答を誘導するアルツハイマー病経皮ワクチン療法の開発、第17回日本ワクチン学会学術集会、2013年11月30日~2013年12月1日、三重県総合文化センター

Hirobe S, Development and clinical study of a dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences(AFPS) 2013, 2013年11月20日~2013年11月22日、Ramada Plaza Jeju Hotel (韓国)

中川晋作、マイクロニードルを用いた経皮ワクチン製剤の開発を目指して、第45回日本小児感染症学会(招待講演)、2013年10月26日~2013年10月27日、札幌コンベンションセンター

Hirobe S, A novel transcutaneous vaccine formulation using a self-dissolving microneedle patch. 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society 2013, 2013年7月21日~2013年7月24日、Hawaii Convention Center, Hawaii, USA

廣部祥子、マイクロニードルデバイスを用いた経皮DNAワクチンに関する基礎的検討、第13回遺伝子デリバリー研究会夏期セミナー2013、2013年7月24日、ハワイプリンスホテルワイキキ、ホノルル(ハワイオアフ島)

廣部祥子、インフルエンザHA抗原装填マイクロニードルパッチ製剤の長期保存安定性に関する検討、第29回日本DDS学会学術集会、2013年7月4日~2013年7月5日、京都テルサ

大栗千佳、ランゲルハンス細胞ターゲティングを目指したFc融合アミロイドペプチドの創製、日本薬剤学会第28年会、2013年5月23日~2013年5月25日、ウイック愛知

廣部祥子、臨床研究におけるインフルエンザ経皮ワクチン製剤の免疫誘導特性に関する解析、日本薬剤学会第28年会、2013年5月23日~2013年5月25日、ウイック愛知

佐藤智美、経皮免疫造成に寄与する皮膚

- 内溶解型マイクロニードルの特性解析、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 27 日～2013 年 3 月 30 日、パシフィコ横浜
- 中川晋作、皮膚内溶解型マイクロニードルを用いた貼るワクチンの開発、第 49 回日本薬剤学懇談会研究討論会(招待講演)、2012 年 6 月 20 日～2012 年 6 月 22 日、南淡路ロイヤルホテル(兵庫県)
- 中川晋作、学生発セレンディピティからの経皮ワクチン開発、第 16 回腸内細菌学会(招待講演)、2012 年 6 月 14 日～2012 年 6 月 15 日、神戸市産業振興センター(神戸)
- 中川岳志、皮膚内溶解型マイクロニードルを用いた経皮ワクチン製剤の物理化学的特性、日本薬剤学会第 27 年会、2012 年 5 月 24 日～2012 年 5 月 26 日、神戸国際会議場(神戸)
- 仁木一順、新型インフルエンザパンデミックに即時対応できる経皮ワクチンシステムの開発、日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 30 日、北海道大学
- 中川晋作、経皮ワクチン製剤の基礎から臨床、日本学術会議薬学委員会 生物系薬学・医療系薬学分科会合同シンポジウム「創薬・臨床研究における薬学の役割と将来展望」(招待講演)、2012 年 1 月 26 日、日本学術会議講堂(東京)
- 松尾一彦、皮膚内溶解型マイクロニードルを用いたインフルエンザ経皮ワクチンの開発、第 15 回日本ワクチン学会学術総会、2011 年 12 月 10 日、日本教育会館(東京)
- 西内 翠、経皮ワクチンデバイス -皮膚内溶解型マイクロニードル- のヒトにおける安全性試験、第 15 回日本ワクチン学会学術総会、2011 年 12 月 10 日、日本教育会館(東京)
- 松尾一彦、皮膚内溶解型マイクロニードルを応用した経皮免疫製剤の感染防御効果、第 40 回日本免疫学会学術総会、2011 年 11 月 28 日、幕張メッセ(千葉)
- 廣部祥子、経皮ワクチン製剤のヒトにおける安全性および有効性の評価、第 40 回日本免疫学会学術総会、2011 年 11 月 28 日、幕張メッセ(千葉)
- 松尾一彦、感染症予防対策に資する経皮ワクチン製剤(貼るワクチン)の開発 -マイクロニードル型貼るワクチン-、日本薬学会近畿支部大会、2011 年 10 月 22 日、神戸学院大学(神戸)
- 廣部祥子、皮膚内溶解型マイクロニードルを用いた貼るワクチンの実用化に向けて、第 10 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォラム、2011 年 10 月 8 日、東北大学(仙台)
- 21 仁木一順、皮膚内溶解型マイクロニードルを用いたアトピー性皮膚炎治療法の可能性、第 29 回日本美容皮膚科学会、2011 年 9 月 10 日、海峡メッセ下関(山口)

- 22 廣部祥子、皮膚内溶解型マイクロニードルの穿刺特性および安全性に関する臨床研究、第 27 回日本 DDS 学会学術集会、2011 年 6 月 10 日、東京大学(東京)
- 23 中川晋作、DDS 技術を基盤とした経皮ワクチン製剤の開発、第 28 回日本医学会総会(招待講演)、2011 年 4 月 9 日、学術講演要旨集により発表に変える

〔図書〕(計 7 件)

- 廣部祥子、メディカルドゥ、遺伝子医学 MOOK 別冊 -ここまで広がるドラッグ徐放技術の最前線- 古くて新しいドラッグデリバリーシステム(DDS)、2013 年、376
- 廣部祥子、技術情報協会、DDS 製剤の開発・評価と実用化手法、2013 年、780
- 廣部祥子、シーエムシー出版、非経口投与製剤の開発と応用 -次世代型医薬品の新規投与形態の開拓を目指して-、2013 年、257
- 廣部祥子、エヌ・ティー・エス、応用が広がる DDS 人体環境から農薬・荷電まで、2013 年、578
- 廣部祥子、情報機構、ワクチン開発における最新動向、2013 年、220
- 松尾一彦、シーエムシー出版、次世代経皮吸収型製剤の開発と応用、2011 年、250
- 松尾一彦、シーエムシー出版、次世代バイオ医薬品の製剤設計と開発戦略、2011 年、245

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: DNA ワクチンマイクロニードル
 発明者: 権 英淑、神山文男、中川晋作、岡田直貴
 権利者: 同上
 種類: 特許
 番号: 特願 2011-205253
 出願年月日: 2011 年 9 月 1 日
 国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b011/work.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 晋作(NAKAGAWA, Shinsaku)
 大阪大学・大学院薬学研究科・教授
 研究者番号: 70207728