

【基盤研究(S)】

理工系(工学Ⅱ)



研究課題名 抗原分子の油状ナノ分散化技術を利用した低侵襲性経皮ワクチンの創製

九州大学・大学院工学研究院・主幹教授

ごとう まさひろ
後藤 雅宏

研究課題番号: 16H06369 研究者番号: 10211921

研究分野: プロセス工学・生物工学

キーワード: ドラッグデリバリーシステム(DDS)

【研究の背景・目的】

経皮免疫法とはウイルスなどの抗原を皮膚から投与し、体内の抗原特異的な免疫力を増強・記憶させ、病気にかかりにくくする“塗り薬型のワクチン療法”である。本研究では、抗原分子に油状ナノ分散化技術(S/O技術)を応用し、今まで注射でしか投与できなかったワクチンを塗り薬(あるいは貼り薬)として投与できる“塗布型ワクチン”を創製する。

現在までに、独自に開発したS/O化技術を利用し、抗原分子の皮膚浸透性の向上および免疫付与に成功した。本研究では、経皮免疫増強のメカニズム解明を行い、その知見をフィードバックすることで、より高い抗体産生に挑戦し、これまで誰も成し得なかった非侵襲性のがんワクチンおよび花粉症治療のための高効率経皮ワクチンシステムを確立する。

【研究の方法】

高効率ながん免疫、花粉症免疫の達成へ向け、まず油状ナノ分散(S/O)化剤の最適化および経皮免疫メカニズムの解明を行う。そのためには、図1に示すように、(A) 抗原の高効率な皮膚浸透、(B) 抗原提示細胞への高効率デリバリー、(C) リンパ節中の免疫細胞の活性化が重要であると考えている。

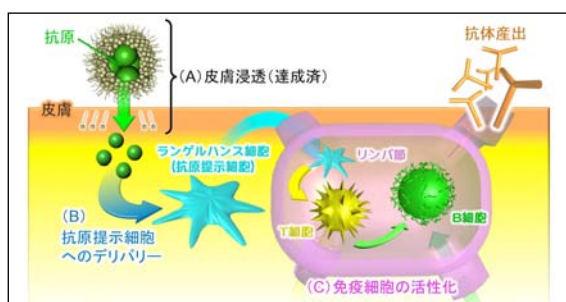


図1 経皮免疫機構

(A), (B), (C) 各ステップを効率化し、高効率な経皮免疫を達成するためのS/O製剤の最適化を図る。本S/O製剤は、抗原となるタンパク質が、疎水性の高いバリアである角質層を突破できるという画期的な製剤であるが、免疫系細胞の存在する角質層下部への浸透性の更なる向上が、抗原提示細胞への高効率デリバリーに繋がると期待される。現在までに、膜透過性ペプチドであるオリゴアルギニンや、経皮吸収促進剤としてイオン液体をS/O製剤に導入することで、抗原タンパク質の皮膚浸透性が向上、抗体産

生が大幅に増加することを見出した。さらに、経皮吸収を促進する様々な分子を導入し、抗原の皮膚浸透と抗原提示細胞へのデリバリーの高効率化を図る。特に本研究では、がん免疫療法と花粉症免疫療法の2つの経皮免疫システムの確立を狙う。

経皮がん免疫では、様々な腫瘍抗原を用い、腫瘍を移植した担がんマウスの腫瘍成長抑制効果を検証する。経皮花粉症免疫では、スギ花粉抗原由来のヒトT細胞エピトープペプチド(7crp)を用いた検討を行う。スギ花粉症マウスを作製し、S/O化した7crpを経皮投与した場合の、花粉症の指標となるIgE抗体等の変化を観察する。

【期待される成果と意義】

本研究で提案する、油状ナノ分散化技術であるS/O化技術は、ペプチドやタンパク質といった抗原分子による“経皮ワクチン療法”において重要な皮膚浸透性を向上させることができる。これによって日本独自の低侵襲性の経皮ワクチンが構築できる。本技術は、現在の注射投与を経皮吸収に剤形変更でき、発展途上国へのワクチン供与も可能となる。高齢化社会を迎えた今日の日本にとって、治療から予防へのパラダイムシフトが重要であり、経皮ワクチンは、その達成の鍵を握ると考えられている。今後はこれまで得られた最先端の創薬システムをいかに国民生活に有効に活用するかが重要な課題である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・ Y. Hirakawa, R. Wakabayashi, A. Naritomi, N. Kamiya, M. Goto, 'Transcutaneous immunization against cancer using solid-in-oil nanodispersions' *Med. Chem. Commun.*, 6, 1387-1392 (2015).

・ M. Kitaoka, N. Kamiya, M. Goto 'Transdermal Immunization using Solid-in-oil Nanodispersion with CpG Oligodeoxynucleotide Adjuvants', *Pharm. Res.*, 32(4), 1486-1492 (2015).

【研究期間と研究経費】

平成28年度-32年度 128,500千円

【ホームページ等】

<http://www.bioeng.cstm.kyushu-u.ac.jp/>
m-goto@mail.cstm.kyushu-u.ac.jp