

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861580

研究課題名(和文)高齢者インフルエンザ感染予防における歯肉塗布ワクチンジェルの開発

研究課題名(英文)Gel-encapsulated influenza vaccine for the elderly

研究代表者

Cueno Marni (CUENO, Marni)

日本大学・歯学部・ポスト・ドクトラル・フェロー

研究者番号：20569967

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：歯肉溝(GC)では、加齢とともに歯周病原菌と菌が産生する我々に有害な代謝産物の増加および体内への侵入が見られる。そこで、この現象を模倣することにより、GCを潜在的予防接種ルートとして利用するのではないかと仮定した。研究の結果、以下の状況を確認することができた：歯肉溝から侵入する成分量は、若年ラットとよりも老年ラットの方が高かった；キサンタン・ジェルに封入する最適成分濃度は100 µg /mLであった；そして、キサンタン・ジェルに封入した成分は、その抗原エピトープを露出していた。

研究成果の概要(英文)：Gingival crevice (GC) increases with age allowing periodontopathic bacteria and its products to enter. We hypothesize that by mimicking this event we can utilize the GC as a potential vaccination route. Throughout the study, we were able to establish the following conditions: higher target components enter old rats via oral-supplementation; 100 microgram per milliliter is the optimal component concentration for xanthan gel-encapsulation; and xanthan gel-encapsulation leaves antibody epitopes exposed. More importantly, we observed that gingival-vaccinated old rats have higher antibody titer as compared to young rats and, likewise, we found that antibody titer elicited via gingival vaccination is comparable to other mucosal vaccination routes.

研究分野：ワクチン

キーワード：influenza elderly vaccination gingival vaccination インフルエンザ ワクチン

1. 研究開始当初の背景

(1) 予防接種は、長い間人々の感染症予防の重要な手段として用いられて来ている。しかし、高齢者社会を迎えた今般、これまでの予防接種では高齢者において感染予防に十分な抗体産生が期待できず(特にインフルエンザなど)、さらに若・中年者と比較して二次免疫反応の惹起が非常に弱いことも報告されている。

(2) したがって、高齢者への現行の予防接種のでは十分な効用が期待できないことから、高齢者人口の増大に伴う、新たな有用予防接種法の開発が必須である。

2. 研究の目的

(1) 歯肉溝(GC)では、加齢とともに歯周病原菌と菌が産生する我々に有害な代謝産物の増加および体内への侵入が見られる。

(2) そこで、この現象を模倣することにより、GCを潜在的予防接種ルートとして利用するのではないかと仮定した。

3. 研究の方法

(1) 実験には、20週齢(若年)と77週齢(老年)のSprague-Dawley(SD)ラットを供試した。

(2) 最初に、我々は若および老年ラットに試料を経口投与もしくは口腔内塗布を施し、そして、基材であるキサンタン・ジェルに封入する試料の最適濃度を検討した。

(3) 次に、抗原成分としてインフルエンザH5N1赤血球凝集素を用い、キサンタン・ジェルに封入して分子結合(ドッキング)の解析を行い、目標の抗原決定基(エピトープ)の表現への影響について確認した。

(4) 最後に、この歯肉溝予防接種によるラット(老年および若年)血液中の抗体価を測定し、同様に、歯肉溝予防接種法と他の接種法(皮下接種、経口投与、舌下投与)との血中抗体価を比較検討した。

(5) そして、今後の研究遂行・発展のためにラット血清を採取した。

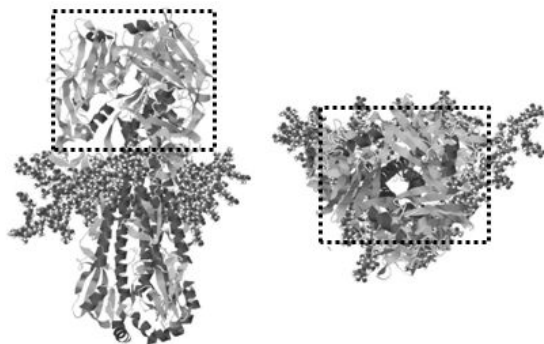


Figure 1. Xanthan gel-encapsulation of an influenza H5N1 hemagglutinin protein. Boxed area indicates antibody epitope.

4. 研究成果

(1) 研究の結果、以下の状況を確立することができた:歯肉溝から侵入する成分量は、若年ラットとよりも老年ラットの方が高かった;キサンタン・ジェルに封入する最適成分濃度は100µg mL/mLであった;そして、キサンタン・ジェルに封入した成分は、その抗原エピトープを露出していた。

(2) さらに重要なことに、歯肉溝予防接種された老年ラットは同様処理の若年ラットと比較して血中抗体価は高く、同様に、歯肉溝予防接種により産生される抗体価は他の粘膜予防接種ルートに相当していた。

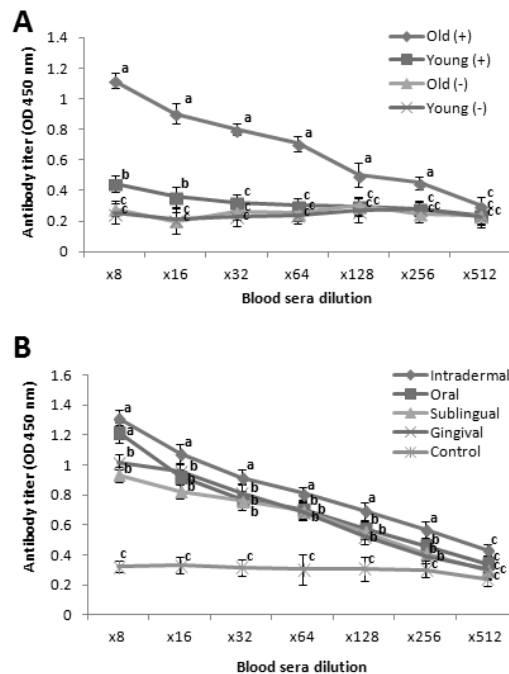


Figure 2. Gingival vaccination of young and old rats. (A) Gingival vaccination comparison between young and old rats. (B) Antibody titer comparison of varying vaccination routes.

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 5 件)

Cueno ME, Tamura M, Seki K, Ohya M, Ochiai K. Utilizing the age-related widening of the gingival crevice as a potential non-invasive vaccination route: Prospects for elderly vaccination. *Experimental Gerontology* 75, 2016 37-41 査読有
<http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2015.11.018>

Cueno ME, Tamura M, Ochiai K. Middle-aged rats orally supplemented with gel-encapsulated catechin favourably increases blood cytosolic NADPH levels. *Phytomedicine* 22, 2015, 425-430 査読有
<http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2015.01.014>

〔学会発表〕(計 9 件)

Cueno ME, Tamura M, Ochiai K. Periodontal disease and cellular aging: how are both connected? 21st IAGG World Congress on Gerontology and Geriatrics, 2015 年 10 月 19 日
Chiang Mai, Thailand

Cueno ME, Tamura M, Ochiai K. Gingival mucosa as an alternative vaccination route: implications for elderly vaccination. 17th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI), 2015 年 7 月 17 日
Berlin, Germany

Cueno ME, Tamura M, Ochiai K. Butyric acid-based oral infection induces aging-related immunosenescence. 6th Congress of FIMSA (Federation of Immunological Societies of Asia Oceania), 2015 年 7 月 2 日
Singapore, Singapore

Cueno ME, Tamura M, Ochiai K. Periodontal disease level-butyric acid putatively contributes to blood ageing: A proposed link between periodontal diseases and the ageing process. 第 57 回 歯科基礎医学会学術大会, 2015 年 9 月 12 日
朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター(新潟県新潟市)

Cueno ME, Ochiai K. Ab initio modelling towards establishing the *Porphyromonas gingivalis* FimA structure. 第 88 回日本細菌学会総会, 2015 年 3 月 27 日
長良川国際会議場 (岐阜県岐阜市)

Cueno ME, Matsukawa N, Tsukahara T, Ochiai K. Periodontopathic-bacterial metabolite retention in the rat gingival

tissue leads to cellular dysfunction in the jugular blood: A possible correlation with apoptosis, inflammation, and ageing. International Union of Microbiological Societies, 2014 年 8 月 1 日
Montreal, Canada

Cueno ME, Ochiai K. Salt Bridge Modifications Resulted To Structural Differences Between The Avian And Human H7N9 Hemagglutinin Proteins: Implications In Viral Evolution. 3rd isirv-AVG meeting 2014 年 6 月 5 日
京王プラザホテル(東京都新宿区)

Cueno ME, Matsukawa N, Tsukahara T, Ochiai K. Butyric acid-induced heme accumulation is associated with an increase in rat blood CASP1 and CASP3 activities. 17th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research International, 2014 年 3 月 24 日
京都国際会議場(京都府京都市)

Cueno ME, Tamura M, Ochiai K. Gingival tissue as a viable route to introduce biomedical compounds and antigens into the elderly rats 第 56 回 歯科基礎医学会学術大会, 2014 年 9 月 25 日
福岡国際会議場(福岡県福岡市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :

種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者:

Cueno Marni (CUENO Marni)

日本大学・歯学部・ポスト・ドクトラル・フ
ェロー

研究者番号：20569967