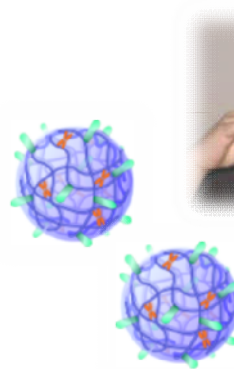
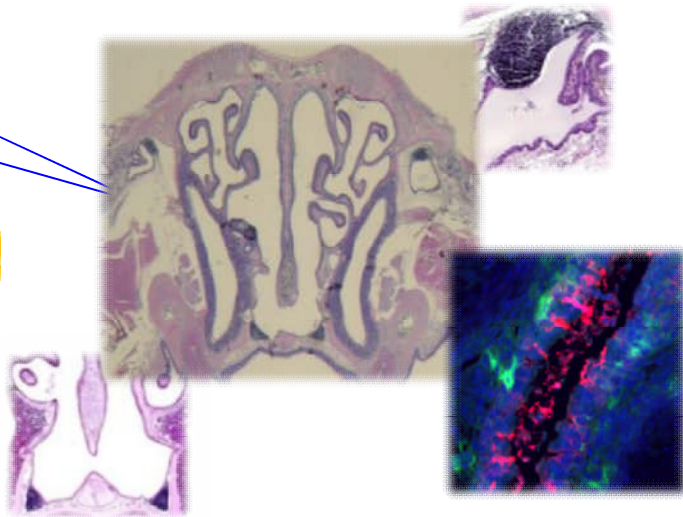
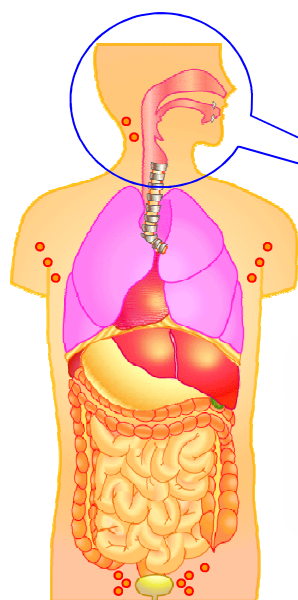


粘膜アジュバントとDDS研究の新展開



東京大学医科学研究所
感染・免疫部門 炎症免疫学分野
清野 宏



粘膜免疫機構の理解に立脚した注射器・注射針不要のワクチン開発へ

典型的な粘膜ワクチン



経口ワクチン

経鼻ワクチン

経肛門ワクチン

新規の粘膜ワクチン

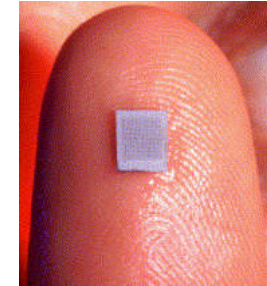
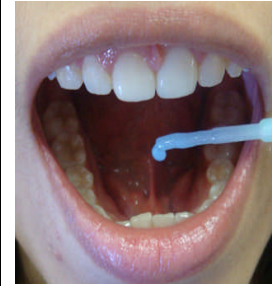
舌下ワクチン

塗布ワクチン

点眼ワクチン



Omaha world-Herald



抗原特異的粘膜免疫と全身免疫の両方を誘導出来る

病原体に対する二段構えの防御免疫

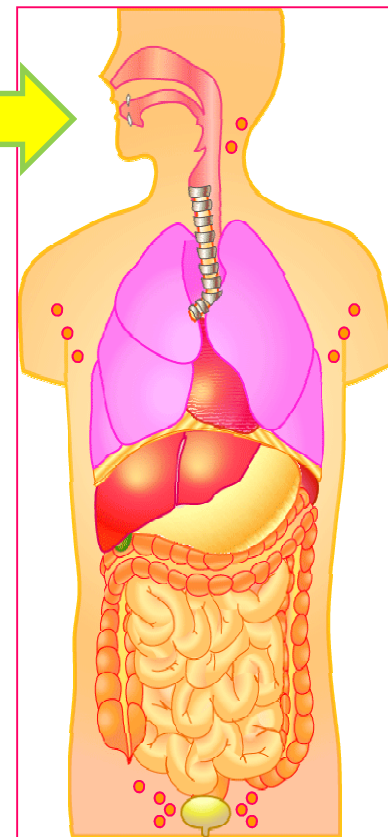
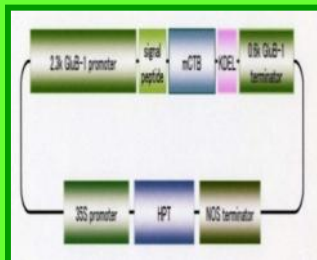
コメ型経口ワクチン(MucoRice)の研究開発

食べるコメから

ワクチンを生産、貯蔵そして経口投与体(医薬製剤)としてのコメへ

Rice-based Oral Vaccine

MucoRice™



先端医療特区(ワクチン)から
新世代経口ワクチン開発へ

粘膜免疫機構の理解に立脚した注射器・注射針不要のワクチン開発へ

典型的な粘膜ワクチン

経口ワクチン



経鼻ワクチン



Omaha world-Herald

経肛門ワクチン

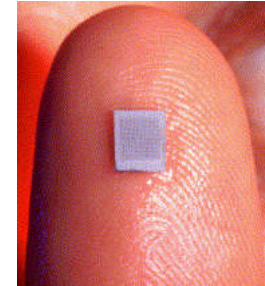


新規の粘膜ワクチン

舌下ワクチン



塗布ワクチン



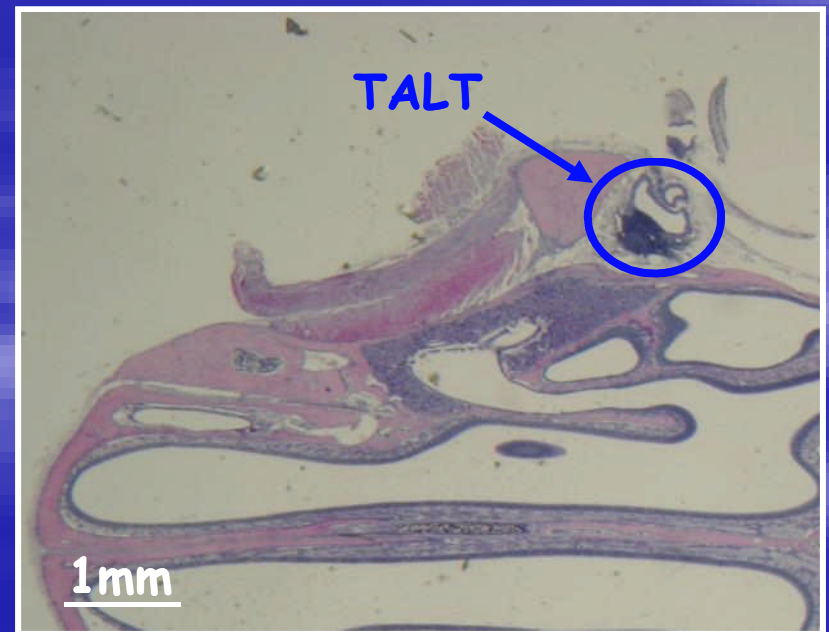
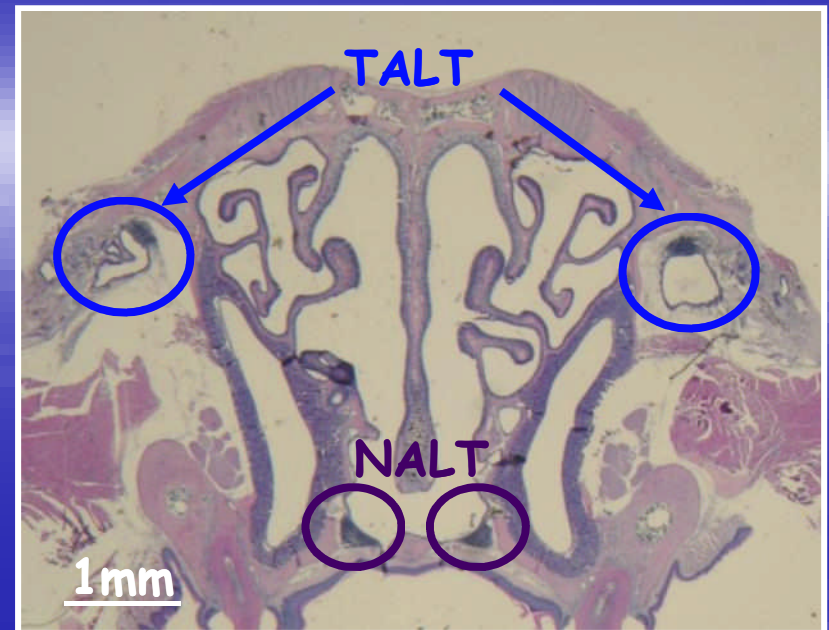
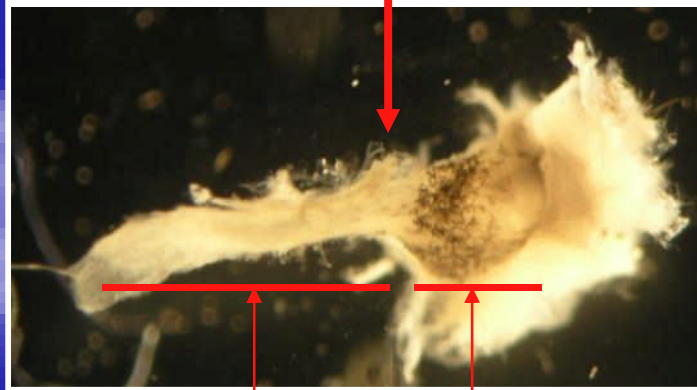
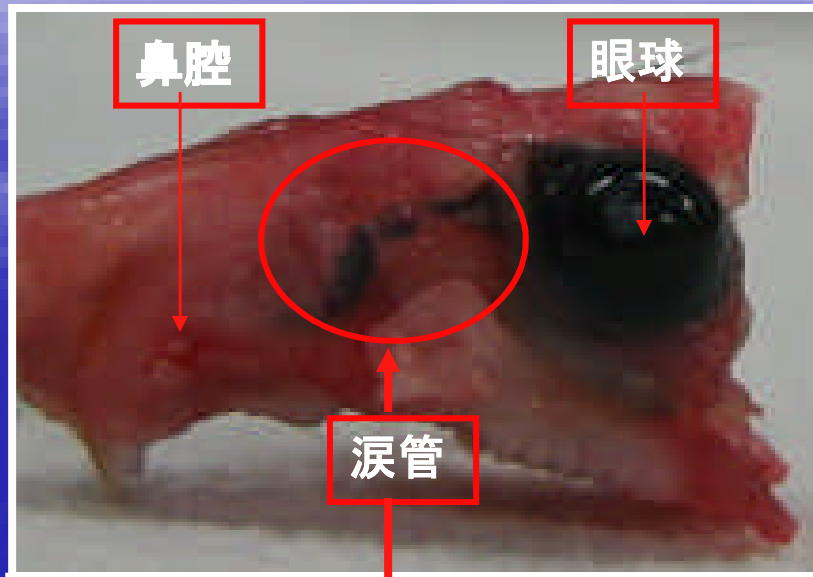
点眼ワクチン



抗原特異的粘膜免疫と全身免疫の両方を誘導出来る

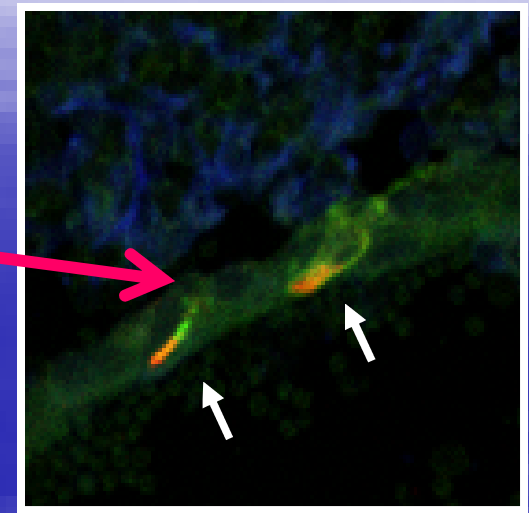
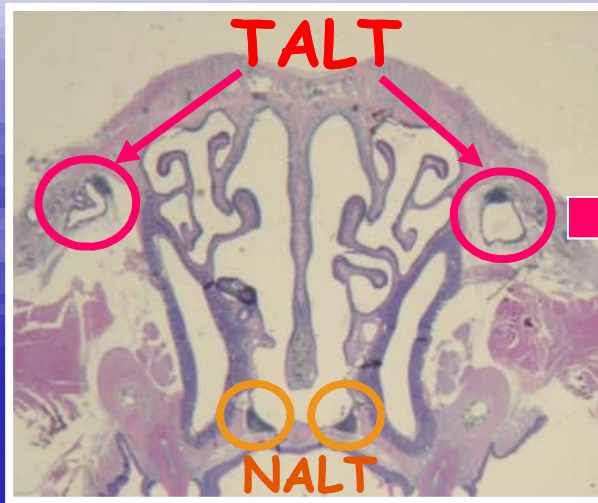
病原体に対する二段構えの防御免疫

涙管関連リンパ組織の同定 (Tear Duct-associated Lymphoid Tissue :TALT)

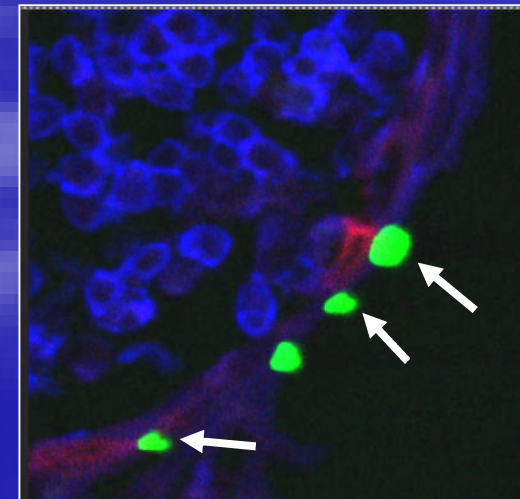
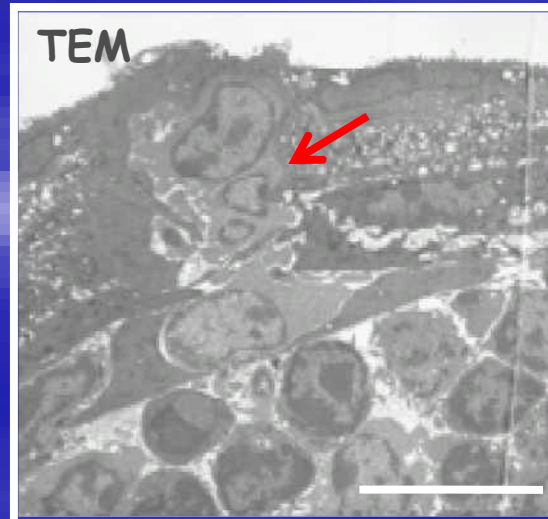
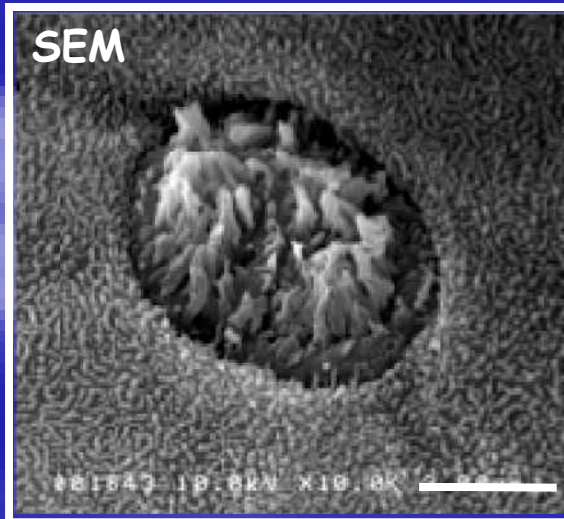


涙管関連リンパ組織(TALT)におけるM細胞の存在

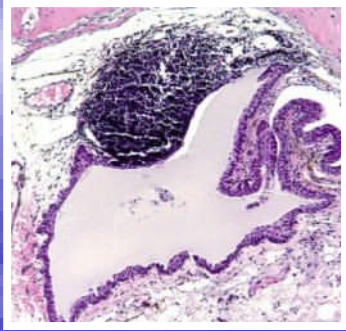
NKM16-2-4 UEA-1



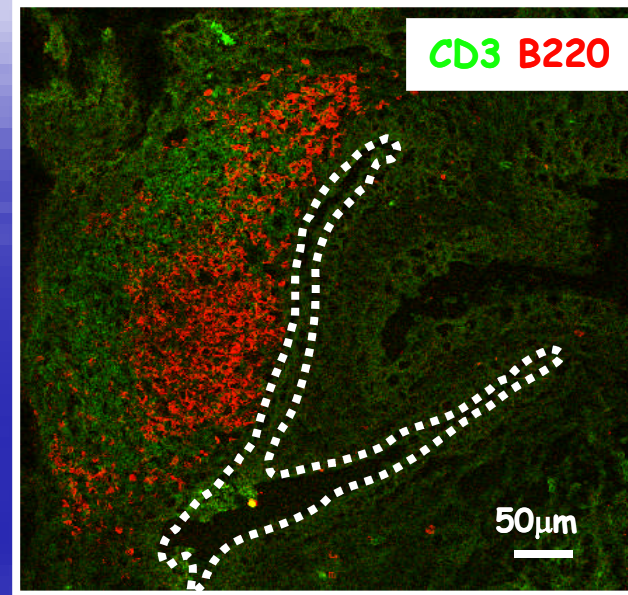
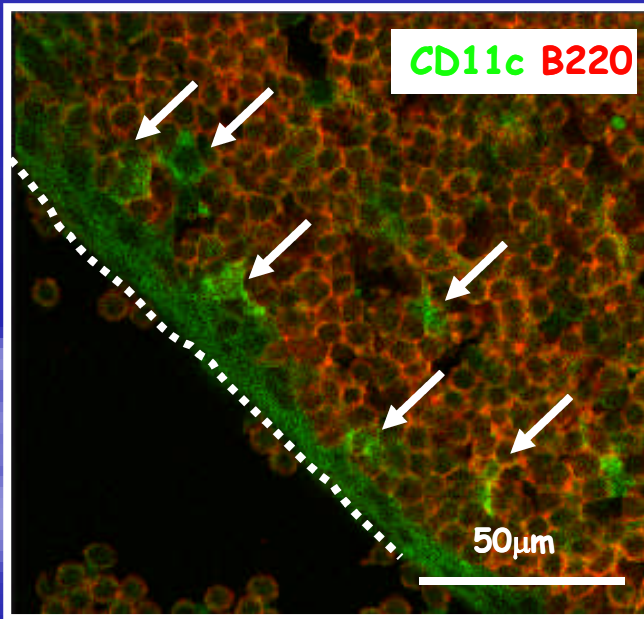
TALT-FAEに存在するM細胞と抗原の取り込み



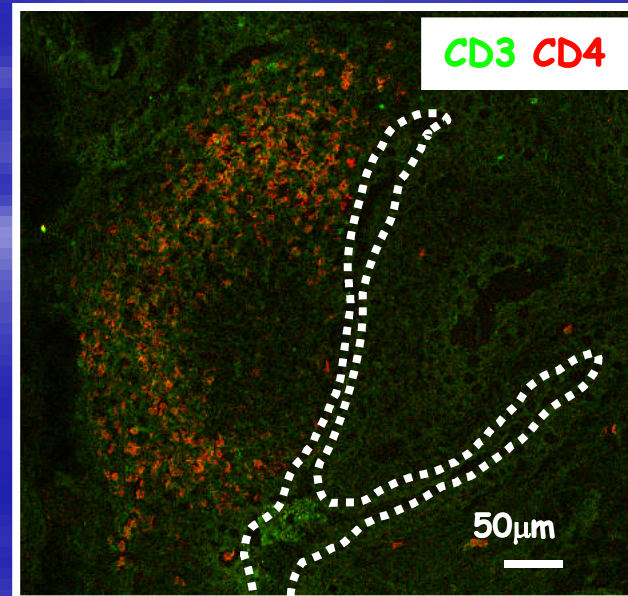
粘膜免疫誘導組織としてのTALT: 免疫担当細胞の集積



CD11c⁺ DC
(上皮細胞層直下)



B細胞
領域



T細胞
領域

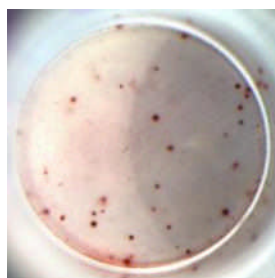
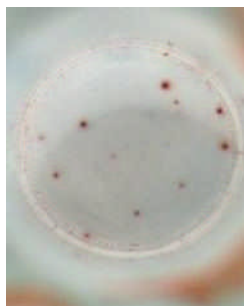
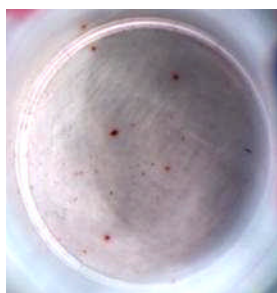
二次リンパ組織としての微細構造

点眼免疫による抗原特異的IgA⁺B細胞とTh細胞免疫応答誘導

涙管

鼻腔

脾臓

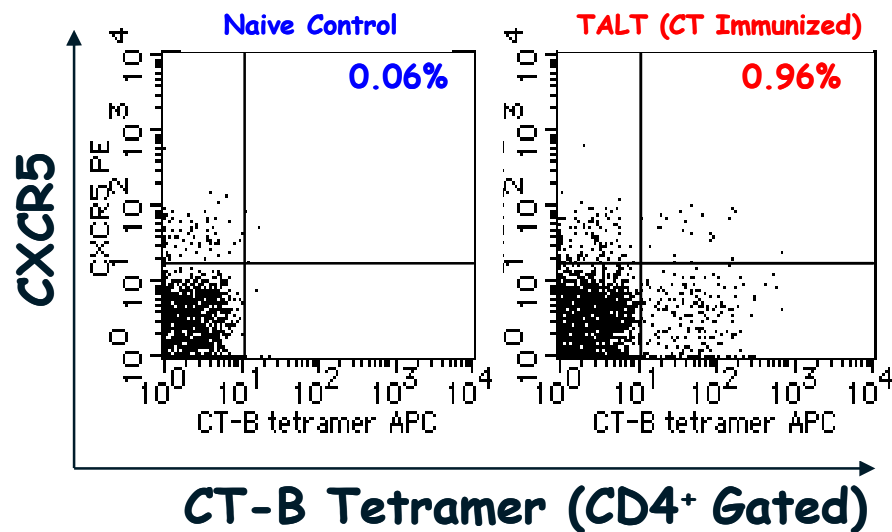
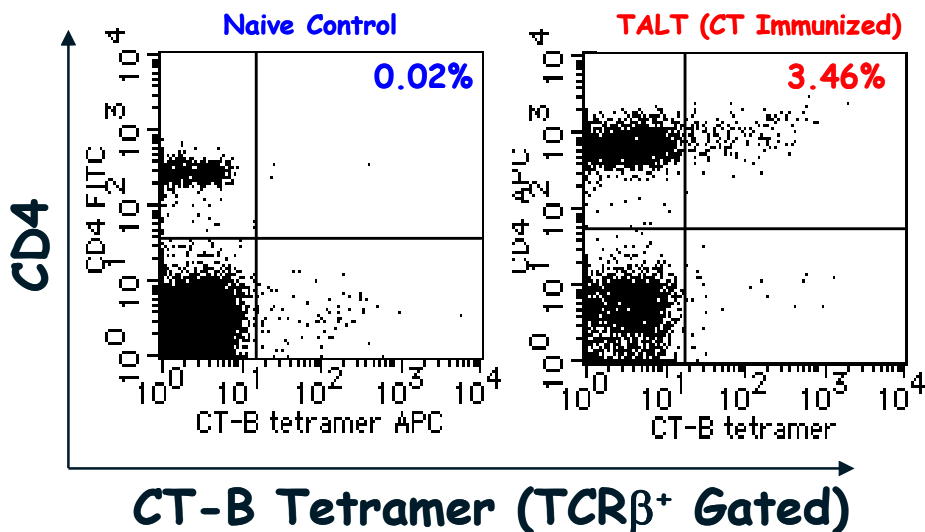


点眼免疫によりTALTとNALTを介して
抗原特異的免疫応答が
粘膜系(涙管・鼻腔)と
全身系(脾臓)に誘導される

CT特異的IgA産生細胞

CT特異的
IgG産生細胞

CT-B特異的CD4⁺T細胞の誘導



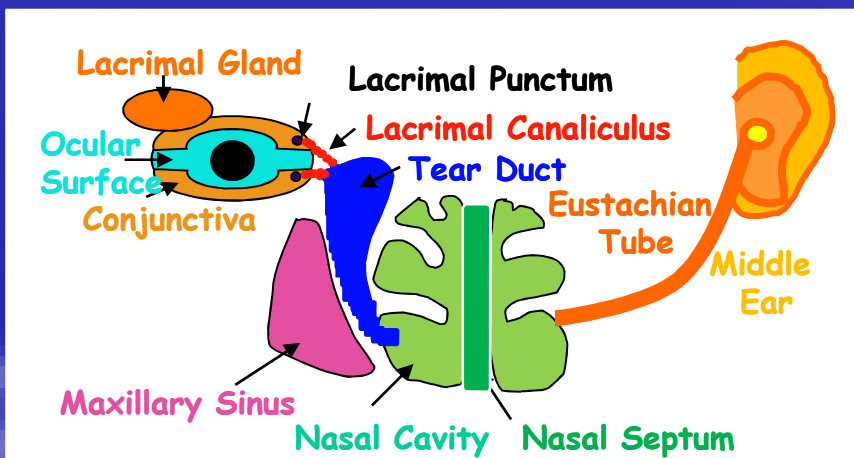
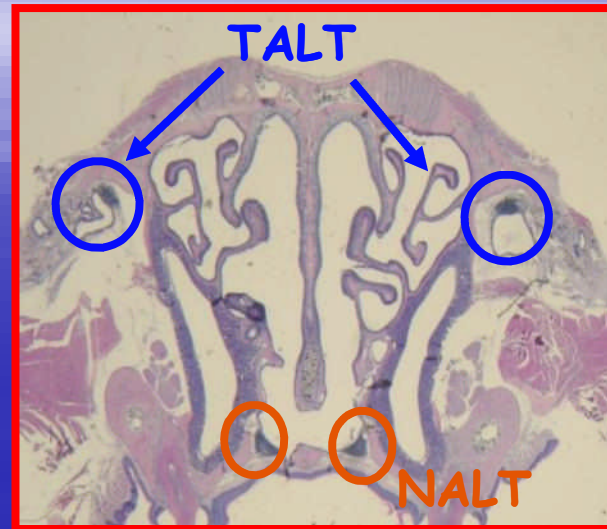
頭部顎顔面粘膜免疫機構としての

TALTの同定とその免疫学的位置付け

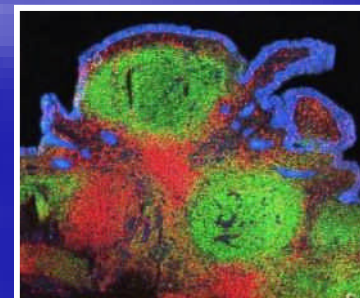


TALT を介した眼・鼻腔 免疫機構制御

点眼ワクチンの可能性？



GALTによる腸管免疫機構制御

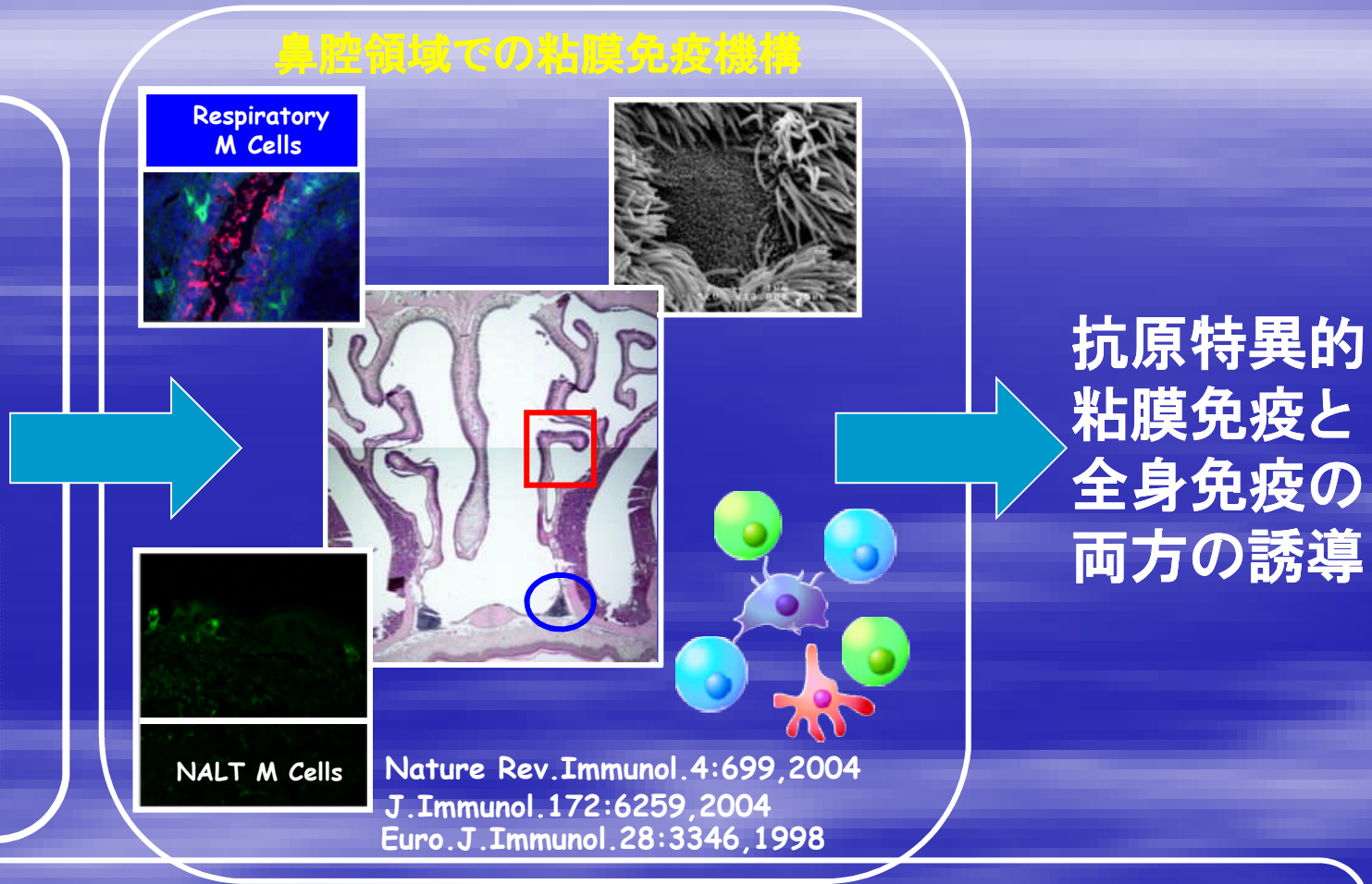
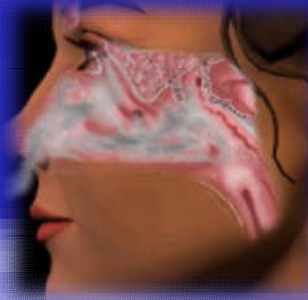


T. Yamanaka &
P. Brandtzaeg
LIIPAT,
Univ. Of Oslo

呼吸器粘膜免疫機構を基盤とした経鼻ワクチン開発

鼻腔領域での粘膜免疫機構

経鼻免疫

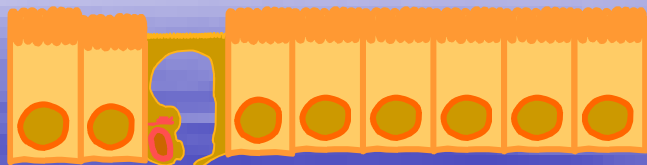


課題

1. 鼻腔は解剖学的に中枢神経系に近い
2. 免疫活性化生物作用のあるアジュバント添加

疎水化高分子を応用したシャペロン型ナノゲル粘膜ワクチンの開発

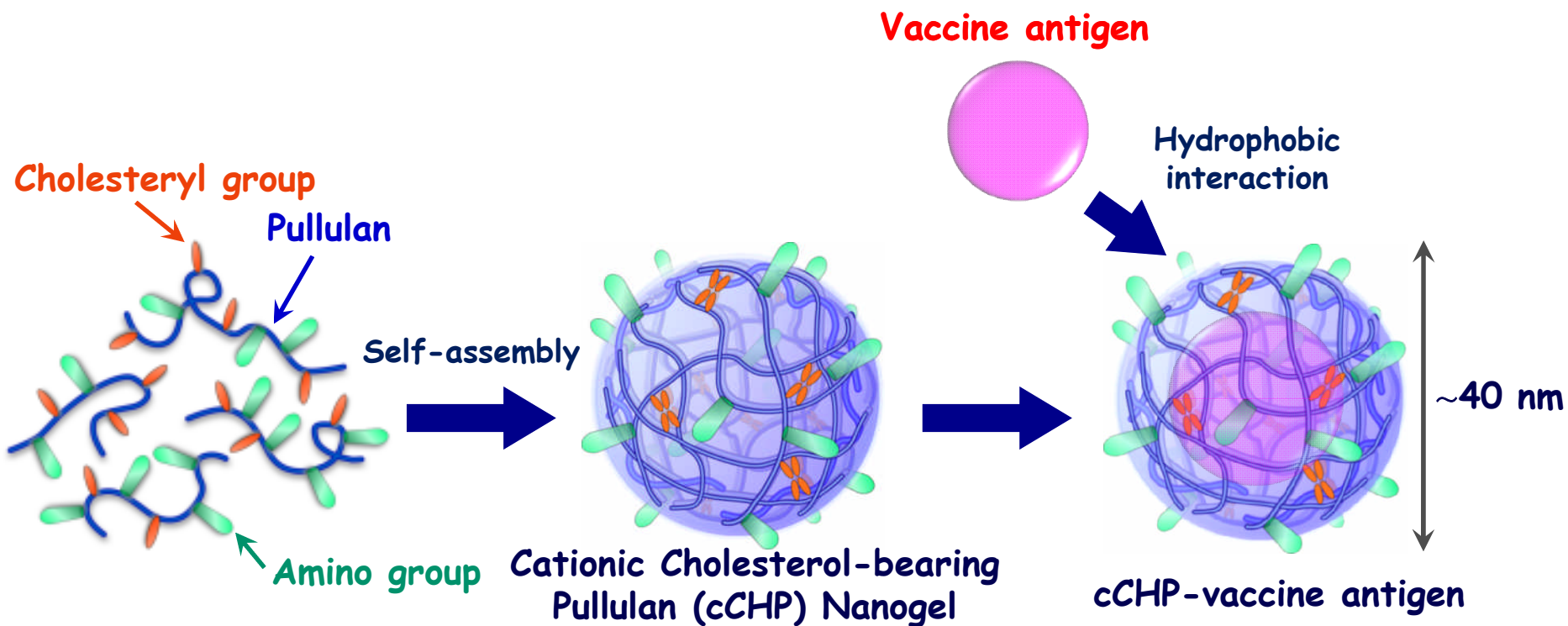
負・Anion(-)



ワクチン抗原を一定期間粘膜面から恒常的に提示出来ないか？

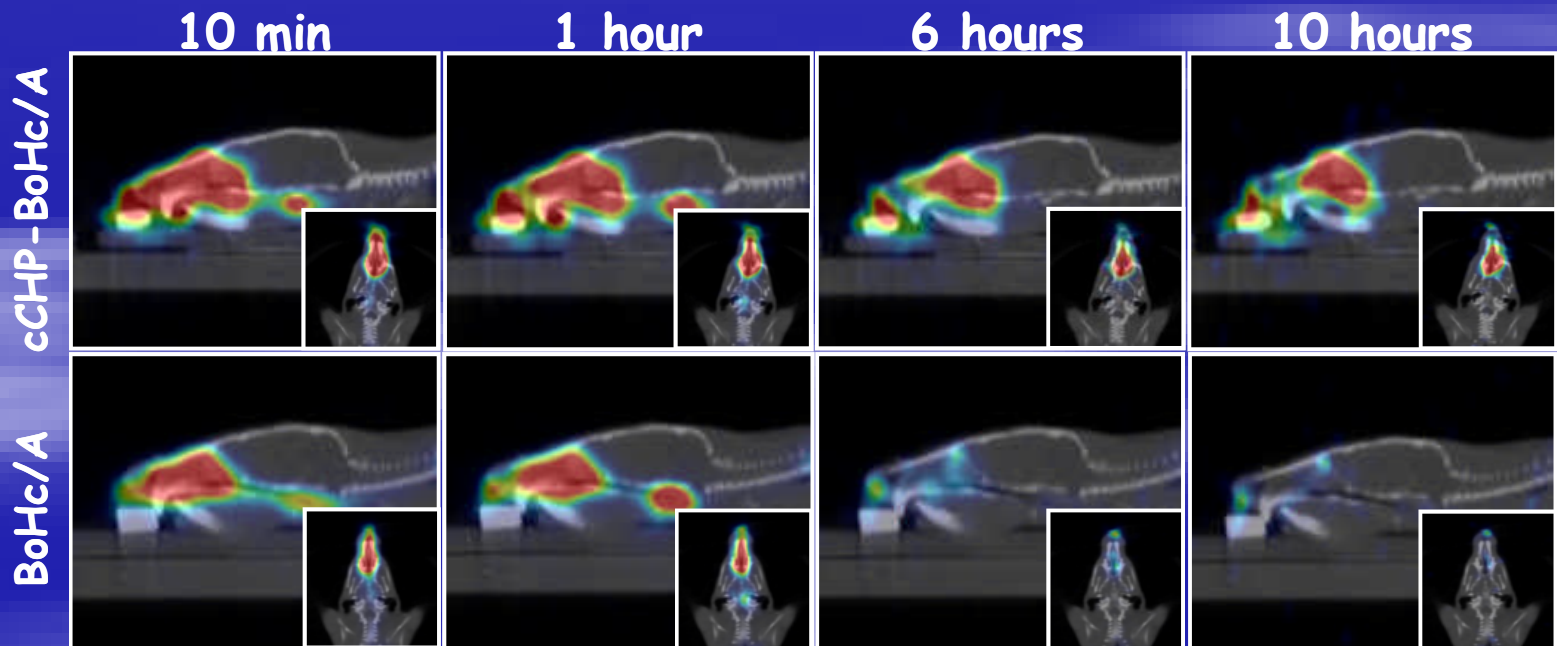
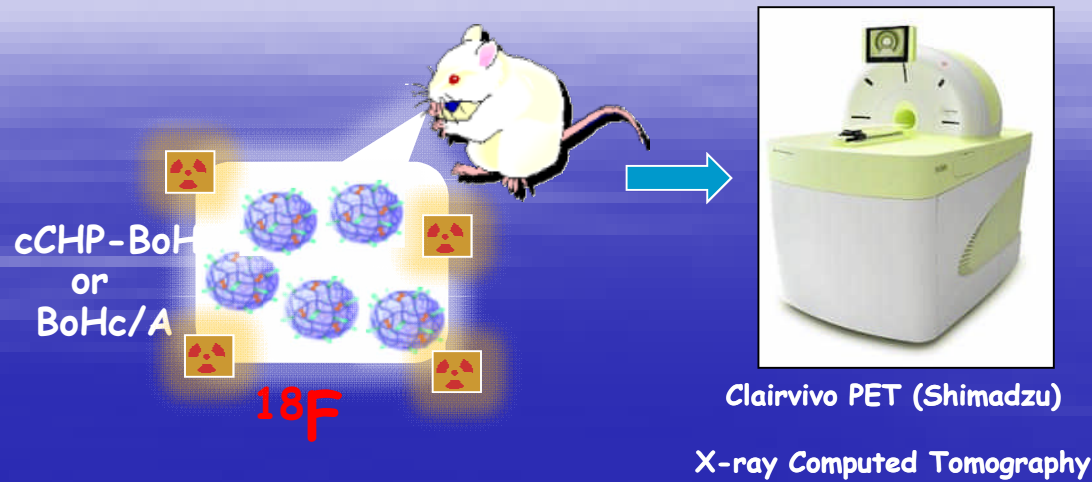


東京医科歯科大学
秋吉一成教授

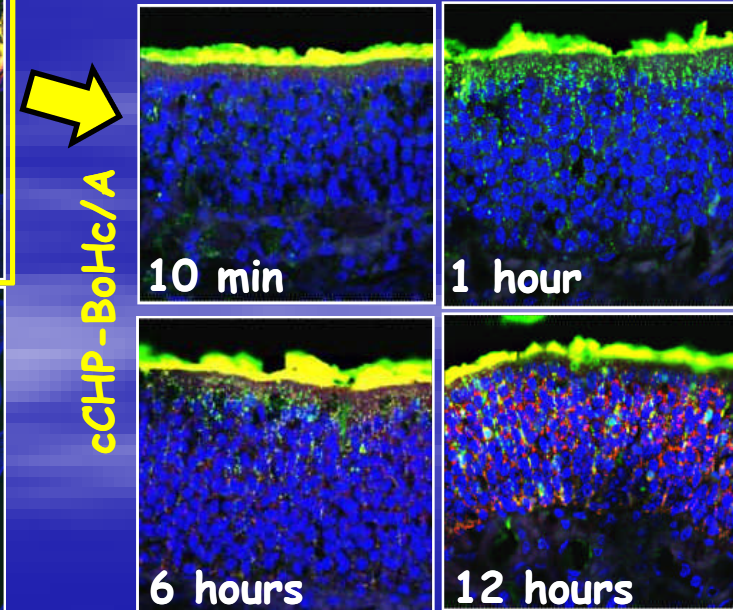
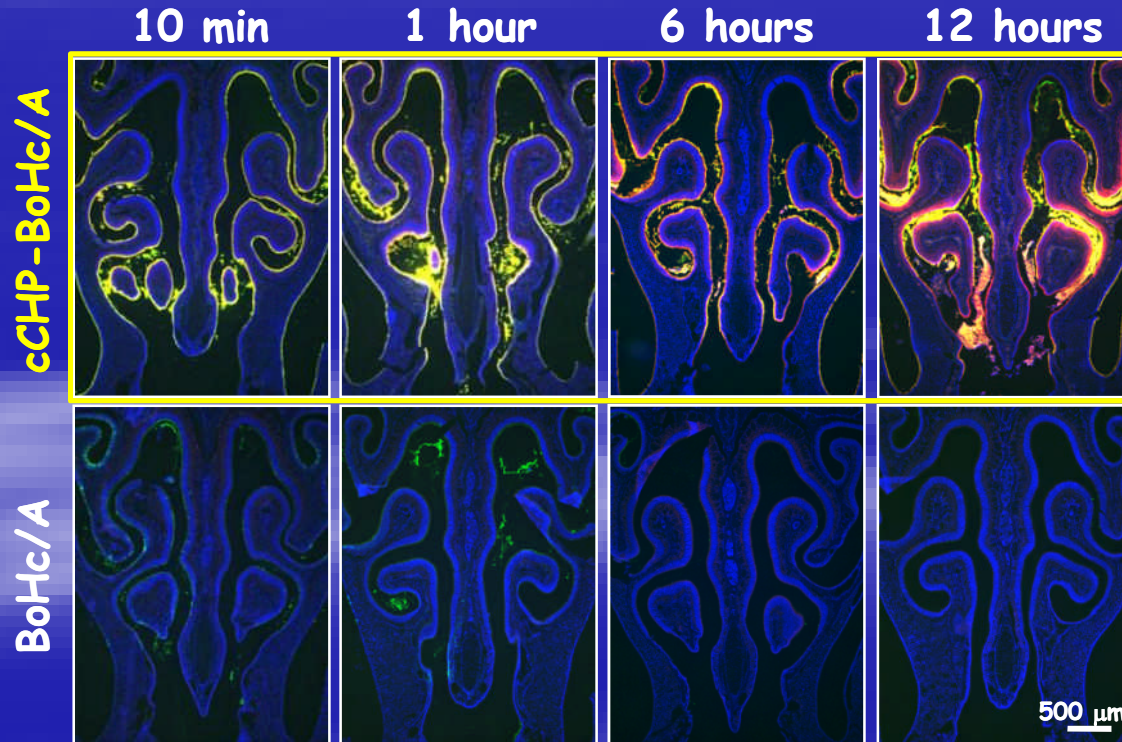
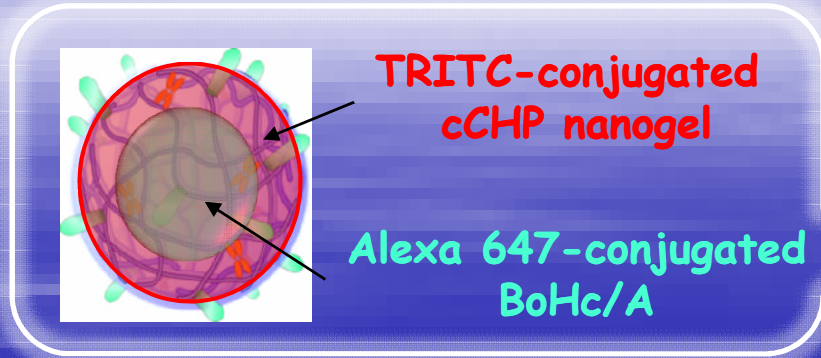


プルラン(グルコースからなる多糖類)に疎水性のコレステロールとカチオン性官能基付加

カチオン化CHP ナノゲル型経鼻ワクチンには鼻腔 粘膜面での抗原長時間付着効果がある



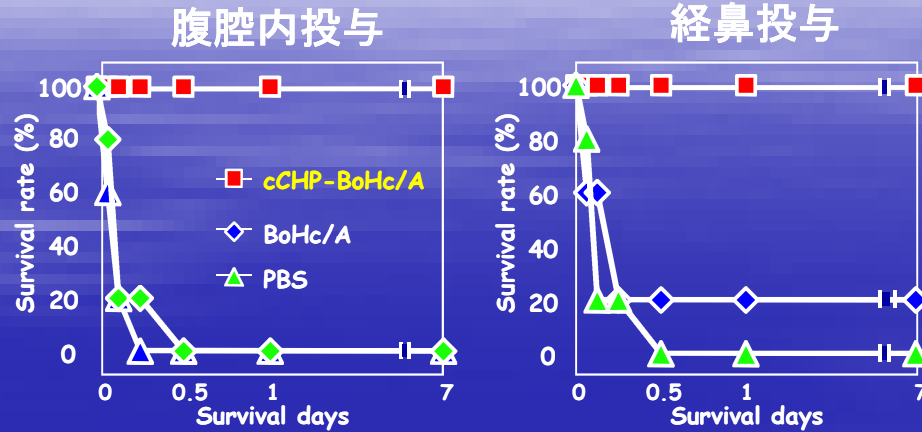
カチオン化CHP ナノゲル型経鼻ワクチンには長期鼻腔 粘膜 付着性だけではなく抗原送達・除法効果もある



BoHc/A cCHP nanogel Nucleus

カチオン化CHP ナノゲル型経鼻ワクチンは粘膜面と全身系両方にボツリヌス菌毒素に対する防御免疫を誘導する

毒素暴露試験

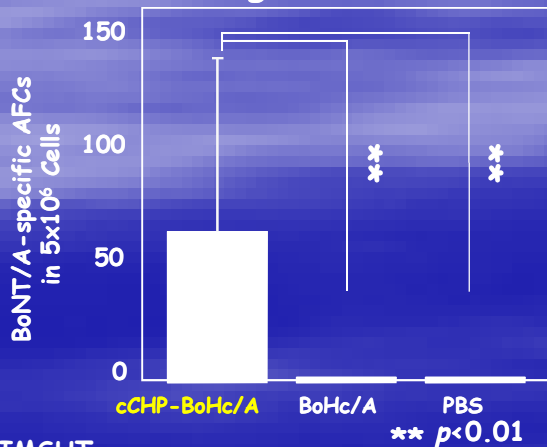


腹腔内暴露 (BoNT/A)
(500 ng, 5.5×10^4 i.p. LD₅₀)

粘膜暴露 (Progenitor Toxin)
(10 mg, 2×10^5 i.p. LD₅₀)

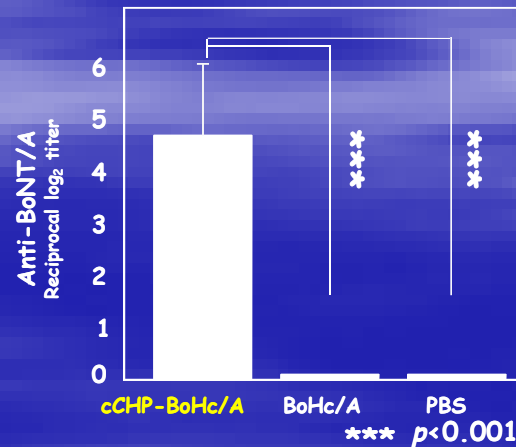
ELISPOT

鼻腔での毒素特異的 IgA 産生細胞

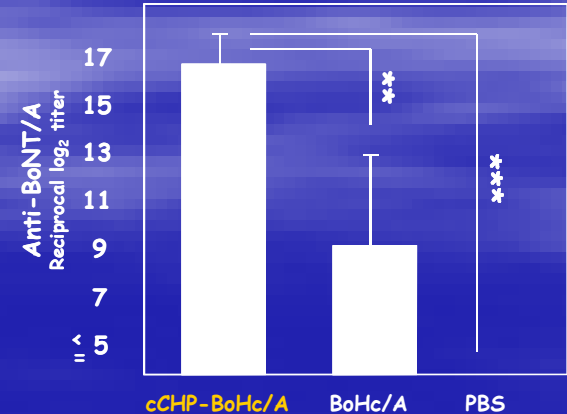


ELISA

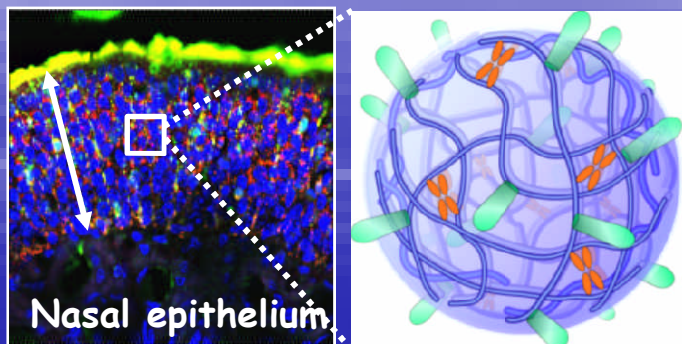
鼻腔分泌液中毒素特異的 IgA



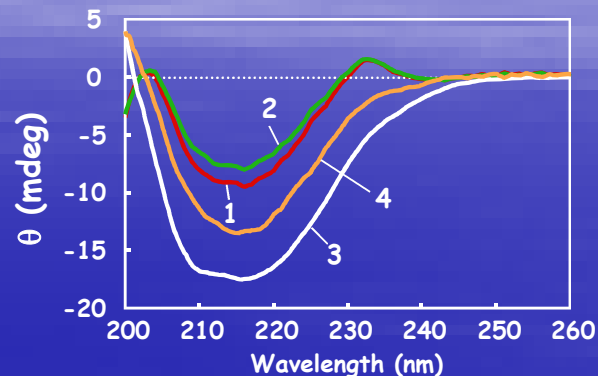
血清中毒素特異的 IgG



カチオン化CHP ナノゲルが人工的シャペロンとして 粘膜系樹状細胞に抗原を効果的に引き渡す

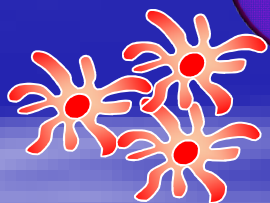


Circular Dichroism Analysis

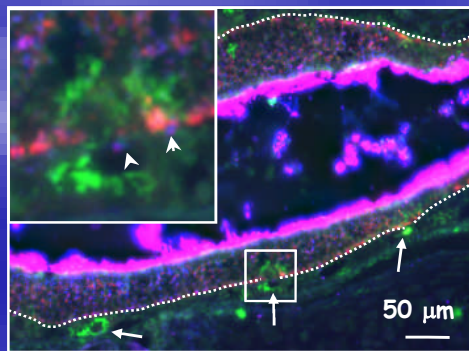


- 1: Native BoHc/A
- 2: BoHc/A heated for 5 h at 45 C
- 3: BoHc/A incorporated cCHP nanogel
- 4: BoHc/A released from cCHP-BoHc/A
(Methyl- β -cyclodextrin)

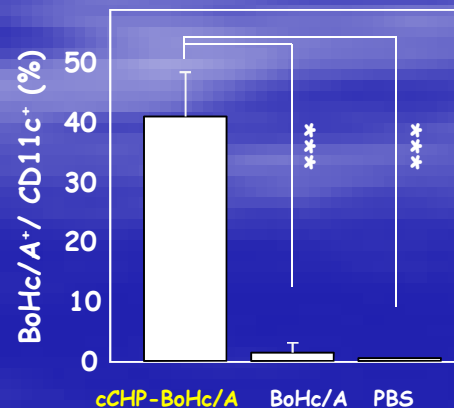
ワクチン抗原の
自然体形状放出



DCs

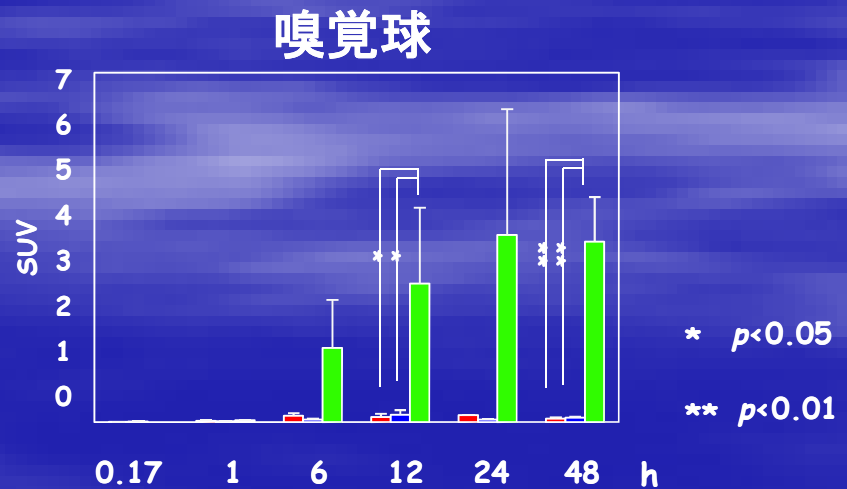
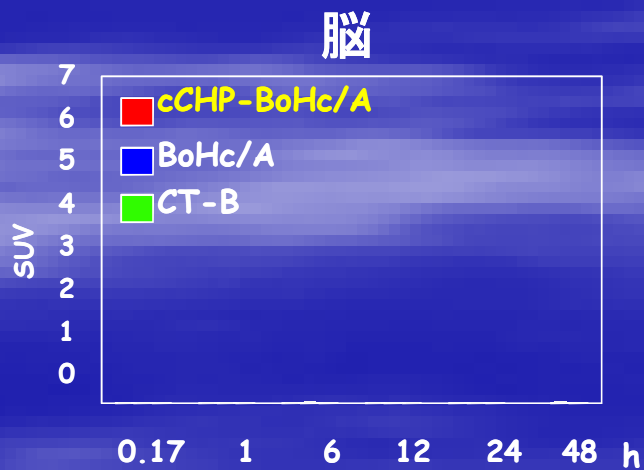
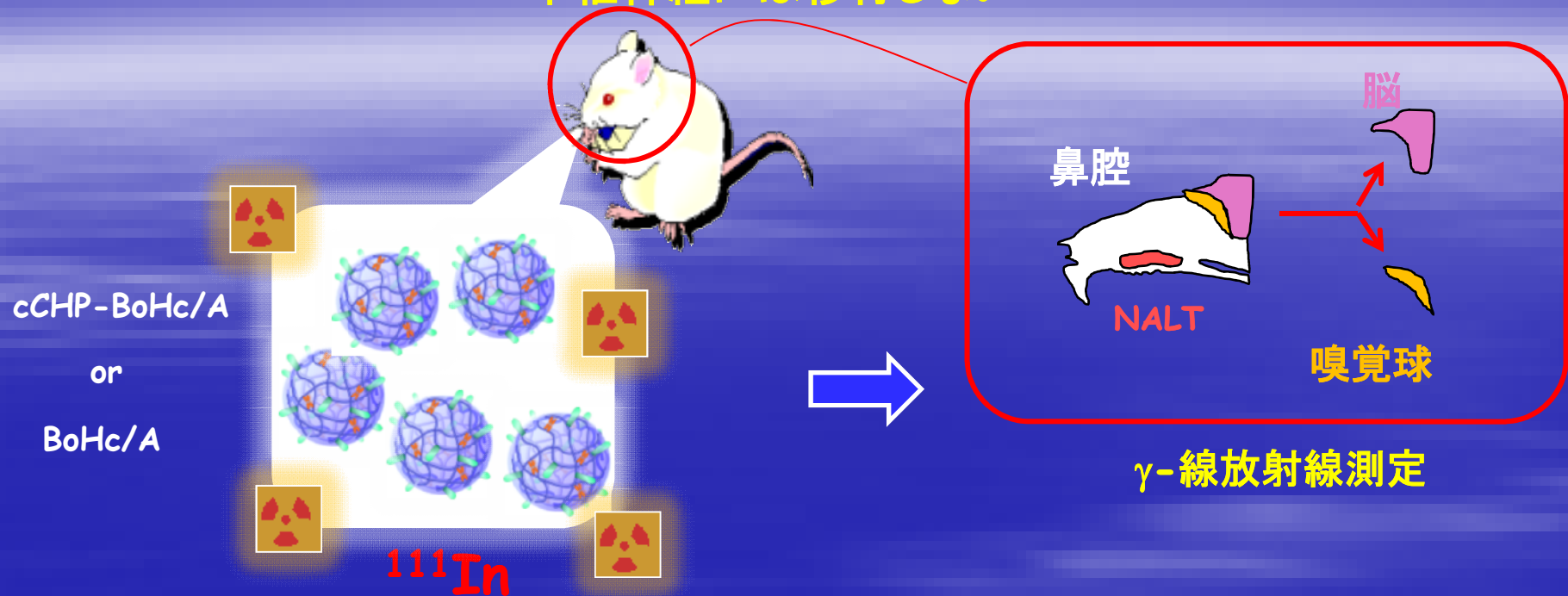


CD11c / cCHP nanogel / BoHc/A

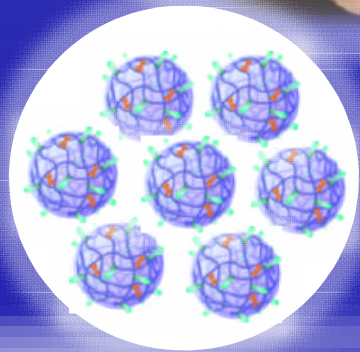


 $p < 0.001$

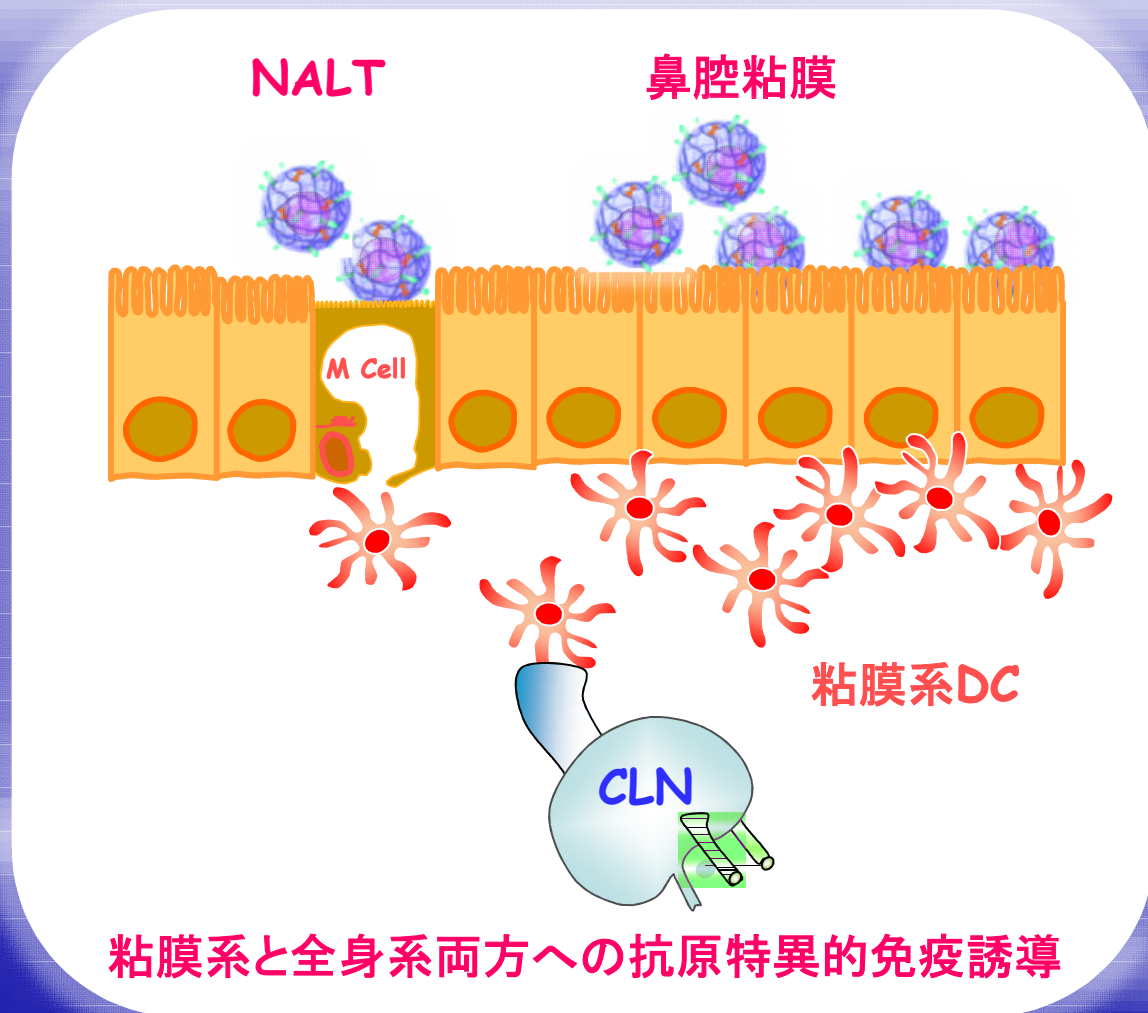
カチオン化CHP ナノゲルにより経鼻投与されたワクチン抗原は 中枢神経には移行しない



粘膜シャペロン型ワクチンとしてのカチオン化CHP ナノゲル



- 長時間付着性
- 抗原自然体形状放出
- 人工シャペロン
- 中枢神経系への抗原移行と付着なし



Tokyo Mucosal Patches (TMP)

Mucosal Immunology
Fascinating World of Immunity!!

The Institute of Medical Science
The University of Tokyo
(IMSUT)



Dong-Young Kim

Ayuko Sato

Satoshi Fukuyama

Takahiro Nagatake

Il Gyu Kong

Jun Kunisawa

Shintaro Sato

M. Igeta

Yoshikazu Yuki

Tomonori Nochi

Daisuke Tokuhara

Mio Mejima

Shiho Kurokawa

Yuko Takahashi

Kazunari Akiyoshi

Haruko Takahashi

Shin-ichi Sawada

Hideo Tsukada

Nobuhiro Harada

Shunji Kozaki

Tomoko Kohda

Understanding of Mucosal Immunity for Vaccine Development

