

総 説

## 樹状細胞を活性化する経鼻 DNA アジュバントの開発

— 感染症・NCD 制御を目指す粘膜ワクチン —

片岡 宏介<sup>1)</sup> 土居 貴士<sup>1)</sup> 神 光一郎<sup>1)</sup> 上根 昌子<sup>1)</sup>  
伊藤 博夫<sup>2)</sup> 落合 (栗田) 智子<sup>3)</sup> 三宅 達郎<sup>1)</sup>

**概要**：WHO (2014) のレポートでは、2012 年全世界の総死亡数は 5,600 万人であり、その内訳として非感染性疾患 (NCD) によるものが約 3,600 万人<sup>\*1</sup>、感染症が約 950 万人と報告している<sup>\*2</sup>。超高齢社会のわが国においても、悪性新生物 (ガン)、心疾患、肺炎による死亡数は上位を占め、年々増加の一途をたどっており、「健康寿命の延伸」と「健康格差の縮小」はわが国の保健政策の課題となっている。

われわれはこれまで、粘膜からの病原微生物の侵入阻止ならびに侵入後の体内防御を可能とする粘膜ワクチンの研究を行ってきた。本稿では、粘膜ワクチンによって誘導される粘膜免疫応答と経鼻投与型 (経鼻) ワクチンの特性について述べたうえで、樹状細胞を活性化するサイトカイン Flt3 ligand を発現する DNA ベクターや、CpG オリゴデオキシヌクレオチドを併用した粘膜 DNA アジュバント (免疫賦活化剤) について、われわれのこれまでの研究開発について概説する。またそれらアジュバントを用いた経鼻ワクチンが、肺炎球菌感染下の老齢マウスにおいて、若齢マウスとかわらない免疫応答を誘導し肺炎球菌の定着を阻害することや、歯周病原細菌感染により誘発したアテローム性動脈硬化を経鼻ワクチンが抑制することを紹介する。

近い将来、粘膜ワクチンが、感染症だけでなく NCD をも制御し、わが国の「健康寿命の延伸」と「健康格差の縮小」という国家課題の克服と、世界的に進行する高齢社会の人々の QOL 向上に貢献するツールになりうることを期待する。

**索引用語**：粘膜免疫機構、粘膜ワクチン、粘膜 DNA アジュバント、樹状細胞

口腔衛生会誌 67 : 2-10, 2017

(受付：平成 28 年 8 月 6 日 / 受理：平成 28 年 9 月 9 日)

### 緒 言

#### 1. ユニークな「粘膜免疫機構」下での粘膜免疫応答

口・鼻腔からはじまる消化管・呼吸器などの粘膜面は、病原微生物をはじめとする抗原、アレルゲンに常時曝露されている。そういった状況下での粘膜は、病原微生物の侵入に対して監視・排除を担う<sup>1)</sup>一方、食物抗原やマイクロバイオーームとの共存・バランスを図る<sup>2)</sup>というユニークな生体応答、つまり「粘膜免疫機構」を作動させている。つまり「粘膜免疫機構」は、外界との恒常性を保ちつつ、第一線での監視・バリア機構としてわれわれの体を外敵から守っているのである<sup>2)</sup>。

従来の注射ワクチンは、全身系の免疫応答を引き起こ

せるが、粘膜部での抗原特異的分泌型 IgA 抗体の誘導は非効率的で困難なことが知られている。しかしながら、「粘膜免疫機構」を活用した「粘膜ワクチン」は、粘膜部での抗原特異的分泌型 IgA 抗体を効率的に誘導可能で、さらに全身系の免疫応答の誘導も期待できる (図 1)。つまり、粘膜を介する「粘膜ワクチン」は、病原微生物の粘膜部からの「侵入阻止」と、侵入後の体内からの「駆逐」という二段構えの免疫システムを効果的に作動させることができる。他にも粘膜ワクチンは、注射針や注射筒が不要のため無痛かつ器具の繰り返し使用による二次感染や医療事故を回避、医療廃棄物を排出しないことによる医療費削減、社会的インフラが崩壊した災害時でも簡便に接種できるといった理由などから、新

<sup>1)</sup> 大阪歯科大学口腔衛生学講座

<sup>2)</sup> 徳島大学大学院医歯薬学研究所予防歯学分野

<sup>3)</sup> 日本大学松戸歯学部微生物免疫学講座

<sup>\*1</sup> WHO : Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. [www.who.int/nmh/events/ncd\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/) (2016 年 9 月 8 日アクセス)。

<sup>\*2</sup> WHO : The 10 leading causes of death in the world 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (2016 年 9 月 8 日アクセス)。