

# 30amC-287

ヒト TNF- $\alpha$  内封コレステロールプルラン (TNF/CHP) は、粘膜および全身性の効果的なワクチンアジュバントとして働く

○長友 大樹<sup>1</sup>, 谷合 まどか<sup>1</sup>, 阿賀 美穂<sup>1</sup>, 有安 晴美<sup>1</sup>, 有安 利夫<sup>1</sup>,  
太田 恒孝<sup>1</sup>, 福田 恵温<sup>1</sup>(<sup>1</sup>林原 研究・開発本部)

【目的】近年、病原微生物の感染における粘膜免疫の重要性が認識されており、経粘膜ワクチンの開発が進められている。しかし、経粘膜によるワクチン投与は感作性が弱く、投与経路に最適化したアジュバント開発が課題となっている。我々はヒト TNF- $\alpha$  の高いアジュバント効果に着目し、DDS 基材であるコレステロールプルラン (CHP) との複合体 (TNF/CHP) による、経鼻ワクチンアジュバントとしての可能性を評価した。

【方法】BALB/c マウス (9 週齢、雌) に、TNF/CHP (ヒト TNF- $\alpha$  として  $5 \mu\text{g}/\text{匹}$ ) と不活化インフルエンザウイルスワクチン (IVV) を  $0.3 \mu\text{g}/\text{匹}$  で週 1 回経鼻投与し、これを 2-4 週間行った。定期的に部分採血及び膺洗浄液を採取し、抗原特異的な IgG<sub>1</sub>/IgA 抗体価を測定した。投与終了後に鼻腔洗浄液を採取し、鼻腔洗浄液中の IgA 抗体価も測定した。併せて、インフルエンザウイルスに対する感染防御効果、組織化学的解析及び樹状細胞 (DC) のモデルを用いて初期免疫反応における作用メカニズムを解析した。

【結果及び考察】TNF/CHP は IVV と共に経鼻投与することで、全身性及び粘膜面の抗原特異的な抗体価を増強し、Cholera Toxin B-subunit に匹敵する強いアジュバント効果を示した。病理組織の所見に加え、TNF/CHP 投与に起因する死亡や全身性の毒性も認められないことから、免疫毒性に関わる懸念要因はないと判断した。マウス血中の血球凝集抑制活性は上昇しており、抗体価は約 7 ヶ月維持された。さらに、マウス *in vivo* におけるウイルス感染実験では、優れた感染防御効果も示した。作用メカニズム解析の結果、TNF/CHP は DC の抗原取り込みを促進し、活性化マーカーの発現を増強したことから、TNF/CHP は初期免疫反応に作用する有益なアジュバントになり得ると推察された。

【謝辞】インフルエンザウイルス感染実験に関して、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 高田礼人教授に深謝します。