

論文要旨

論文名

経口 HIV ワクチン開発に関する薬学生化学的基礎研究

生命薬科学専攻 環境分析化学講座 (薬学生化学分野) 増山光明

要旨内容

AIDS の原因ウイルスである HIV-1 は性交渉において膣や直腸を介して侵入し、標的細胞の豊富な腸管のリンパ組織で爆発的に増殖する。HIV-1 の侵入を防ぐためには粘膜免疫を誘導することが必須であるが、そのような粘膜免疫を誘導するには、皮下への注射による HIV-1 の侵入・複製を阻止するワクチン抗原の免疫では誘導できず、腸管などの粘膜面での抗原感作、特に M 細胞といわれる抗原取り込み細胞によって抗原が取り込まれることが必要である。

M 細胞標的能を持つ分子としてレクチンなどが知られているが、腸管におけるタンパク質分解や毒性を有しているといった欠点があり、ヒトにおいて粘膜ワクチンのデリバリー分子として使用するのは困難である。

本研究では、粘膜ワクチンのデリバリー分子として M 細胞標的分子 tetragalloyl-D-lysine dendrimer (TGDK) を合成した。サルエイズモデルにて検討するため、アカゲザルを用いて *in vivo* で M 細胞標的能を検討したところ、TGDK が回腸のパイエル板の M 細胞によって取り込まれ、さらに胚中心にまで達していることを確認することができた。また TGDK をデリバリー分子として用い HIV-1 ワクチンとして、CCR5 に対する抗体を誘導できる Rh-cDDR5、SIVmac239

のエンベロープ由来の gp140、アジュバンドとして TLR9 のリガンドである CpG-ODN をコンジュゲートさせた新規 HIV-1 粘膜ワクチンを調製した。この HIV-1 粘膜ワクチンを経口投与したところ、腸管内に CCR5 特異的な IgA 抗体が検出され、さらに SIVmac239 の *in vitro* における感染を有意に抑制した。さらにヒト M 細胞モデルを用いた実験においても TGDK の M 細胞標的能、さらに M 細胞を介して TGDK が管腔側から基底面側へ取り込まれることも確認できた。これらの知見は、TGDK がヒトにおいてもワクチン抗原特異的な粘膜免疫応答を誘導できることが期待できる。つまり TGDK はヒトにおける粘膜ワクチンデリバリー分子として非常に魅力的であると考えられる。