



Title	RNA is an Adjuvanticity Mediator for the Lipid-Based Mucosal Adjuvant, Endocine
Author(s)	林, 正行
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61553
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	林 正行
論文題名 Title	RNA is an Adjuvanticity Mediator for the Lipid-Based Mucosal Adjuvant, Endocine (RNAを介して免疫効果を増強する脂質アジュバント、エンドシン)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 インフルエンザウイルスなどの呼吸器ウイルスは、感染すると全身性の免疫反応だけでなく、ウイルスが侵入してくる粘膜上においてウイルスに対する防御効果を発揮する粘膜免疫反応を誘導することが知られています。全身性の免疫反応は感染したウイルスの増殖を抑えることで重症化を抑えるのに対し、粘膜免疫反応は粘膜上でウイルスの感染自体を抑える働きをしており、両方の免疫反応を誘導することで、同じウイルスが再度侵入してきた時には強い防御効果を示します。 しかし現行のインフルエンザワクチンは、全身性の免疫反応しか誘導することが出来ず、粘膜免疫反応を誘導することが出来ません。そのため現行のインフルエンザワクチンの有効性を向上させるため、全身性の免疫反応だけでなく、粘膜免疫反応も誘導することが出来る経鼻ワクチンが注目され、開発が進められております。現在開発が進められている経鼻ワクチンの一つ、脂質アジュバントのEndocineは、インフルエンザワクチンと一緒に経鼻投与することで、全身性の免疫反応だけでなく、粘膜免疫反応を強く誘導するワクチンアジュバントです。その有効性・安全性は、マウスなどの動物だけでなく、ヒトでの臨床試験においても確認され、新規のインフルエンザワクチンとして期待されています。しかしながらその作用機序は分かっておらず、作用機序の解明が大きな課題となっていました。本研究では、Endocineの作用機序を明らかにするため、解析を行いました。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 我々はまず、Endocineは脂質アジュバントであることから、リポタンパク質や脂質を認識するToll様受容体TLR2及びTLR4の関与を検討するため、TLR2及びTLR4を欠損したマウスにおけるEndocineのアジュバント効果を調べたところ、野生型マウスと同等のアジュバント効果が認められ、TLR2及びTLR4はEndocineのアジュバント効果には必要ないことが分かりました。次に、アジュバントが誘導する免疫反応において中心的な役割を果たしている樹状細胞への影響をin vitroで調べたところ、Endocineは細胞傷害活性を持っていることが分かりました。そこで傷害を受けた細胞から放出される傷害関連分子パターン (DAMPs) がEndocineの作用機序に関わっている可能性を考えて解析を進めたところ、Endocineは投与局所で細胞を傷害し、DAMPsであるDNA及びRNAが一過的に放出されることが分かりました。さらに興味深いことに、DNA及びRNA認識機構の下流で働いているTbk1欠損マウスではEndocineのアジュバント効果が消失することが分かり、DAMPsとして放出されたDNA又はRNAがEndocineのアジュバント効果に重要な働きをしていることが明らかになりました。さらに1本鎖RNA分解酵素RNaseAをEndocineと一緒に投与すると、Endocineのアジュバント効果が減少することが分かり、DAMPsとして放出されたRNAがEndocineのアジュバント効果に重要な働きをしていることが示唆されました。	
〔総 括(Conclusion)〕 80年以上前から使用されているワクチンアジュバントのアラムや、近年承認されたインフルエンザワクチンに含まれているアジュバントMF59は、どちらも細胞傷害活性を持っており、そのアジュバント効果にはDAMPsが重要であることが報告されています。これらのアジュバントと同様、EndocineもDAMPsがアジュバント効果に重要な働きをしていることが我々の解析で明らかとなり、特にRNAが重要であることが示唆されました。しかしDAMPsの中でも、アラムのアジュバント活性にはDNAが重要であり、MF59にはATPが重要な働きをしていることが報告されており、なぜアジュバントによって重要なDAMPsの種類が異なるのかは分かっていません。アジュバントが誘導する細胞死の種類によって、放出されやすいDAMPsの種類が変わるのかもしれませんが、今後、アジュバントが誘導する細胞死の種類と放出されるDAMPsの関係を調べることで、この疑問の解明に繋がることを期待します。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		林 正行	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	
	副 査	大阪大学教授	竹 田 潔
	副 査	大阪大学教授	堀 井 俊 晃

論文審査の結果の要旨

次世代のワクチンとして、全身性の免疫反応だけでなく、粘膜免疫反応も誘導することが出来る経鼻ワクチンが注目されている。しかしながら現行の季節性インフルエンザワクチンを経鼻投与しても十分な免疫反応を誘導出来ないため、効果を増強するアジュバントの使用が不可欠である。現在数多くの経鼻アジュバントの開発が進められているが、それらの中には作用機序が解明されていないものも存在し、開発を進めて行く上で、作用機序を解明することが大きな課題となっている。

本研究では、インフルエンザワクチンの経鼻アジュバントとして開発が進められている粘膜脂質アジュバント Endocrineの作用機序解析を行い、Endocrineが接種部位で宿主細胞に傷害を与えることで、傷害を受けた細胞から放出されるRNAがEndocrineのアジュバント効果に重要な働きをしていることを明らかにした。

上記研究成果は、これまでに知られていなかったRNAを介して作用するアジュバントが存在することを示唆するものであり、また新規アジュバントであるEndocrineの臨床試験において、作用機序に基づいた有効性、安全性評価を行うことで、開発を安全に、効率良く進めることが可能になると考えられるため、学位の授与に値するものと認める。