

Title	The mechanism of Alcaligenes Lipid A as a potent mucosal adjuvant
Author(s)	Sun, Xiao
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/92978
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

氏 名 (SUN XIAO)	
論文題名	The mechanism of <i>Alcaligenes</i> Lipid A as a potent mucosal adjuvant (粘膜アジュバントとしてのアルカリゲネス菌リポドAの作用機序の解明)
論文内容の要旨	
<p>現在、ほとんどのワクチンは皮下注射や筋肉注射によって行われており、しかし、全身のおよび局所的な副作用が生じ、弱い粘膜免疫が観察された。粘膜は外部環境に対する最初の防御バリアであり、粘膜ワクチンによって誘導される粘膜免疫は特定の病原体からの保護において全身性ワクチンよりも優れている。また、粘膜ワクチンは粘膜免疫だけでなく全身性免疫も誘導でき、ほとんどの全身の副作用はほとんど発生しない。これらの粘膜ワクチンの特性から、他のワクチン投与方法よりも有利であると考えられた。ワクチン接種の過程では、アジュバントは抗原提示細胞を活性化して抗原を認識し、特異的な免疫応答を引き起こす役割を果たす。この応答はリンパ組織だけでなく粘膜でも起こる。</p> <p>以前、私が所属する研究室ではアルカリゲネス菌を腸管リンパ組織常在菌として同定されており、その後の研究によってリポ多糖およびその中心的な活性成分であるリポドAが、特異的な抗原に対するTh17応答と抗体産生を促進する強力なアジュバント活性を持つことが示されています。本研究では、アルカリゲネス菌のリポドA (ALA) を、ライセンスされたリポドAベースのアジュバントであるサルモネラ由来の単リン酸リポドA (MPLA) と比較し、ALAの粘膜アジュバント特性の免疫学的なメカニズムを解明することを目的としました。</p> <p>MPLAと比較して、ALAは皮下および鼻内投与において、特異的な抗原に対する抗体の分泌レベルをより高く誘導しました。特に、鼻内ワクチン接種において優れた結果を示しました。また、ALAはMPLAと同等の安全性を示しました。ALAのより優れたアジュバンティシティの理由として、ALAは樹状細胞 (DCs) 上でMHCクラスII分子および共刺激子CD40、CD80、CD86の発現を高め、それによりT細胞の活性化を強化しました。さらに、ALAはMPLAよりもDCsからのIL-6およびIL-23の産生を効果的に促進し、それによりTh17細胞の優先的な誘導が引き起こされました。ALA-TLR4軸がMyD88およびTRIFを介したシグナル伝達経路の両方を刺激することが明らかになりましたが、MPLAはTRIFシグナル伝達に偏っていました。これらの結果は、ALAのDCsおよびT細胞への影響およびシグナル伝達経路における誘導パターンを明らかにしました。鼻ワクチンのアジュバンティシティに関連して、ALAはケモカイン (CCL2、CCL3、CCL4など) の増加を介して活性化したCD11b⁺ cDC2を鼻組織に募集しました。</p> <p>これらの結果は、ALAのシステミックおよび鼻アジュバントとしての独自性と優位性を生体内および体外の観点から明らかにしました。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (SUN XIAO)	
(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査 招へい教授 國澤 純 副 査 教授 中川 晋作 副 査 教授 近藤 昌夫

論文審査の結果の要旨

本論文においては、腸管リンパ組織に共生する菌として同定されたアルカリゲネス菌の主要菌体成分であるリポ多糖の中心的な活性本体であるリピドAに着目し、そのアジュバント活性と作用メカニズムの解明に向けた研究をまとめている。具体的には、アルカリゲネス由来リピドA (ALA)と、リピドAベースのアジュバントとしてすでに臨床使用が承認されているサルモネラ菌由来の修飾モノホスホリルリピドA (MPLA) を比較することにより、ALAのアジュバント特性の基盤となる免疫学的メカニズムを明らかにした。

アジュバントとして皮下免疫に用いた場合、ALA は MPLA と同等かやや高い抗原特異的抗体産生を誘導した。一方、経鼻免疫では、MPLA は鼻腔内での IgA 抗体産生をほとんど誘導できなかったのに対し、ALA は非常に高い抗体産生を誘導した。また、全身性の安全性評価においては、ALA、MPLA共に副反応は認められなかった。ALAのアジュバント活性がMPLAより優れているメカニズムを解明するため、抗原提示細胞である樹状細胞を対象にin vitroの細胞培養系での活性化機能を検討した。その結果、ALA は樹状細胞上の MHC クラス II 分子や CD40、CD80、CD86 などの共刺激分子を高レベルに誘導し、より強いT細胞の活性化をもたらした。さらに、ALAはMPLAよりも効果的に樹状細胞からのIL-6およびIL-23産生を促進し、Th17細胞を優先的に誘導した。次に、分子メカニズムを解明した結果、ALAは受容体であるTLR4に結合した後、MyD88およびTRIFを介するシグナル伝達経路の両方を刺激するのに対し、MPLAはTRIFシグナル伝達に偏ることがわかった。これらの知見をもとに、経鼻ワクチンのアジュバント性に関連した検討を行ったところ、ALAは鼻腔組織においてケモカイン (CCL2、CCL3、CCL4など) の産生促進を介して、樹状細胞の鼻腔組織へのリクルートと活性化を誘導してした。

以上、本研究は、in vivoおよびin vitroの両方の観点から、ALAのワクチンアジュバントとしての独自性と優位性を明らかにした研究として非常に優れたものであり、博士 (薬科学) の学位論文に値するものと認める。