



Title	Chemically Synthesized Alcaligenes Lipid A Shows a Potent and Safe Nasal Vaccine Adjuvant Activity for the Induction of Streptococcus pneumoniae-Specific IgA and Th17 Mediated Protective Immunity
Author(s)	吉井, 健
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96330
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	吉井 健
論文題名 Title	Chemically Synthesized <i>Alcaligenes</i> Lipid A Shows a Potent and Safe Nasal Vaccine Adjuvant Activity for the Induction of <i>Streptococcus pneumoniae</i> -Specific IgA and Th17 Mediated Protective Immunity (化学合成したアルカリゲネスLipid Aは経鼻ワクチンアジュバントとしてIgA抗体産生及びTh17細胞応答を増強することで肺炎球菌感染を防御する)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 病原体や毒素の初発感染予防に有効な粘膜ワクチンにおいては、抗原のみの投与では免疫誘導能が乏しいため、免疫増強作用を示すアジュバントの開発が必要とされている。申請者の所属研究室においては、小腸の免疫誘導組織であるパイエル板の組織内共生細菌として同定された<i>Alcaligenes faecalis</i> (アルカリゲネス) の菌体成分であるリポ多糖 (LPS) はTLR4に対する弱いアゴニストとして機能することで、細菌感染防御に有効なTh17細胞応答や抗体産生を適度に誘導しつつ、体重減少を含めた副作用は最小限に抑えるなど、有効かつ安全なアジュバントとして有用であることを報告している。さらに、アルカリゲネスLPSのユニークな特性を示す要因について、LPSの活性中心であるLipid Aが大腸菌由来のLipid Aとは異なる構造を持つことを見いだしており、化学合成にも成功している。本研究では、Th17細胞応答誘導能を示すアルカリゲネスLPSの活性中心であるLipid Aの化学合成品を用いて、肺炎球菌経鼻ワクチンアジュバントとしての有用性の検証を目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 肺炎球菌ワクチンの抗原として肺炎球菌表面タンパク質A (PspA) を用いて、アルカリゲネスLipid Aと共にマウスに経鼻免疫し、鼻腔や肺などの呼吸器におけるPspA特異的IgA抗体産生を調べた。アルカリゲネスLipid A投与群では、PspA単独投与群よりも鼻腔洗浄液及び肺胞洗浄液中におけるPspA特異的IgA抗体産生が増強され、特に鼻腔洗浄液中においては実験的粘膜ワクチンアジュバントとして汎用されているコレラ毒素投与群よりも有意に増強されることが判明した。その機序として、アルカリゲネスLipid Aは鼻の免疫誘導組織である鼻咽頭関連リンパ組織において、濾胞ヘルパーT細胞の割合を増加させることで、胚中心B細胞を含む胚中心の形成を誘導することが明らかとなった。また、血清中におけるPspA特異的IgG抗体産生もコレラ毒素投与群と同等の増強作用を示した。抗体産生の結果を踏まえて、鼻の所属リンパ節である頸部リンパ節におけるCD4陽性ヘルパーT細胞応答を調べたところ、アルカリゲネスLipid A投与群では、コレラ毒素投与群と同様にIL-17産生がPspA特異的に亢進した一方で、コレラ毒素投与時に認められたIFN-γの産生は抑制するなど、アルカリゲネスLipid AはTh17細胞応答を選択的に増強することが分かった。アルカリゲネスLipid Aによる粘膜免疫及び全身免疫応答の増強効果を踏まえて、ワクチン投与マウスに肺炎球菌を呼吸器感染させ、マウスの生存試験を実施したところ、アルカリゲネスLipid A投与群では、コレラ毒素投与群と同様に、肺炎球菌の感染から2週間にわたって全てのマウスが生存することが分かった。さらに、感染マウスの肺を用いたIVISによるイメージング解析から、アルカリゲネスLipid A投与群においてはコレラ毒素投与群と同様に、PspA単独投与群の肺に認められた肺炎球菌の発光シグナルは観察されず、CFUカウントによる解析からも肺における肺炎球菌の検出は認められなかったことから、呼吸器における粘膜免疫応答や血中での全身免疫応答の増強により、肺炎球菌の肺への定着を阻害することが示唆された。また、粘膜面におけるTh17細胞応答の増強を踏まえ、感染局所である鼻粘膜における好中球のリクルートについて調べたところ、アルカリゲネスLipid A投与群では、肺炎球菌感染時には鼻粘膜における好中球数の増加が認められた。コレラ毒素投与群においても同様に好中球数の増加が確認された一方で、非感染時においても、PspA単独投与群やアルカリゲネスLipid A投与群と比べて好中球数が増加することが分かり、その要因としてCD4陽性ヘルパーT細胞におけるTNF-αの産生が亢進することが判明した。一方で、アルカリゲネスLipid A投与群においては、TNF-αの産生は抑制しつつもIL-10の産生は亢進することから、アルカリゲネスLipid Aは経鼻ワクチン投与に伴う鼻腔組織における非特異的な炎症反応を抑制することのできる安全性の観点から優れた粘膜ワクチンアジュバントとして機能することが分かった。	
〔総 括(Conclusion)〕 アルカリゲネスLipid Aを肺炎球菌経鼻ワクチンアジュバントとして用いることで、鼻腔組織においてワクチン投与による副反応を抑えつつ、PspA特異的なIgA抗体産生ならびにTh17細胞応答を増強し、肺炎球菌感染時には好中球の感染局所へのリクルートを促進することで、肺炎球菌に対する感染防御効果を示すことが明らかとなった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 吉井 健			
論文審査担当者	(職)		氏 名
	主 査	大阪大学招聘教授	岡澤 純
	副 査	大阪大学教授	石井 優
	副 査	大阪大学教授	山口 昌

論文審査の結果の要旨

病原体の初発感染予防効果を示す粘膜ワクチンは抗原のみでの免疫誘導能が乏しいため、アジュバントの添加が必要である。本研究において申請者は、所属研究室で見いだされたパイエル板組織内共生細菌であるアルカリゲネス菌由来のLipid Aに着目し、肺炎球菌経鼻ワクチンアジュバントとして、鼻腔組織におけるIgA抗体産生や頸部リンパ節におけるTh17細胞応答を抗原特異的に増強することを見いだした。ワクチン投与マウスに肺炎球菌を呼吸器感染させたところ、肺における肺炎球菌の定着阻害や好中球のリクルートを促進することで、感染後のマウスの個体死を抑制した。さらに、実験的粘膜ワクチンアジュバントとして汎用されるコレラ毒素の経鼻投与時に認められる鼻腔組織における非特異的な炎症反応が誘導されないなど、安全性にも優れていることを明らかにした。

本研究により、アルカリゲネスLipid Aは経鼻ワクチンアジュバントとして有用であることが示唆され、未だ臨床応用されていない経鼻ワクチンアジュバントの開発につながると期待される成果であることから、博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。