

## シンポジウム 1-2

## 学生発セレンディピティからの経皮ワクチン開発

中川晋作

大阪大学大学院薬学研究科

現在の発達した産業は世界のボーダレス化を推進し、国家間での人、動物、植物などの交流が盛んに行われている。これは各種疾病を引き起こす病原体についても同様で、様々な物流に伴う国境を越えた病原体の移動は、新たな新興・再興感染症を世界的規模で流行させる脅威となっている。この新興・再興感染症の流行防止に対して最も効果的な方法は、ワクチン接種である。しかしながら、科学技術の進歩により迅速かつ大量のワクチンを製造できたとしても、従来のワクチンが注射による接種であるため、現実的には広く普及するまでには至っていない。注射は痛みを伴い、投与局所における腫脹や発熱といった副作用の発現、さらには注射針を介した感染の危険などの問題を有している。また、注射の施行には医療技術者を必要とし、注射剤の輸送・保管にはコールドチェーンが不可欠であり、これらの点は実際にワクチンを最も必要としている開発途上国などの地域に技術的・経済的な理由からワクチンが浸透しにくい原因となっている。これら注射による投与の問題点を解決出来る魅力的な手法として経皮ワクチンがある。

皮膚は物理的バリアーとしてだけでなく、生体を守る免疫系が高度に発達した「免疫学的バリアー」をも兼ね備えた組織である。生きた表皮には各種サイトカインやケモカイン、増殖因子を分泌するケラチノサイトや抗原提示細胞の一つであるランゲルハンス細胞（LC）が散在している。さらに真皮には真皮樹状細胞（dDC）が常在しており、異物を認識・捕食したLCやdDCは所属リンパ節へと遊走し、T細胞、B細胞を抗原特異的に活性化することで、異物に対する免疫応答を誘導する。したがって、ワクチン抗原をLCやdDCに送達することができれば、高いワクチン効果の誘導が期待できる。しかし、皮膚の最外層に存在する角質層は生体内への異物侵入の第一関門となる物理的バリアーとして働くため、単に抗原を塗布するだけではワクチン効果は見込めない。その為、効果的な貼るワクチンを開発するにあたっては、LCやdDCへの抗原送達を可能とする基盤技術の開発が必要とされる。

我々は、親水性ゲルパッチを用いる事で、ワクチン抗原が皮膚から吸収され、注射と同等以上の抗体が産生されることを見出した。この現象は、あらかじめ予想して得られたものではなく、学生が行った実験の中で偶然発見したものである。もし我々が「高分子の薬物は皮膚から吸収されない」という固定観念を持っていて、学生が出したデータを素直に読み取っていなかったら、この研究はここまで発展しなかったであろう。本シンポジウムでは、この偶然の発見から臨床研究にまで発展した経皮ワクチンに関する我々の研究について紹介する。

## Development of Transcutaneous Vaccination System by Serendipity of a Student

Shinsaku Nakagawa

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

The recent vigorous transnational migration of people and materials reflecting the development of transportation facilities have increased the global spread of infections. On the basis of this social background, the development of vaccination, which is the only fundamental prophylaxis, is in attention. Even if, however, rapid manufacture of vaccine antigen is actualized, there are several problems that vaccine is not easily spread across the developing country, because conventional vaccination is performed mainly by injection. Problems of conventional injectable vaccination has pain, the requirement for medical personnel or techniques, needle-related disease or injuries, and storage or transport issues, such as the cold chain. Transcutaneous immunization (TCI) is an attractive vaccination method that eliminates these issues.

The skin, the access site for TCI, acts not only as a physical barrier but also as an immunologic barrier, and is enriched with various immunocompetent cells such as Langerhans cells (LCs), keratinocytes, dermal dendritic cells, and mast cells. In particular, LCs have a critical role as potent antigen-presenting cells against external antigens. Direct delivery of antigens to the LCs is expected to induce an effective immune response. Antigenic proteins applied to the bare skin, however, cannot access LCs in the epidermal layer, because the stratum corneum acts as a physical barrier to substance penetration. Therefore, it is essential to develop a delivery technique that accelerates antigen penetration through the stratum corneum to promote the induction of immune responses by the LCs.

We developed a hydrogel patch formulation to deliver the antigenic proteins into the epidermal layer and dermal layer. This vaccine system study started by serendipity of a student. In this report, we review the process of TCI system study, and the characteristics of the immune responses induced by TCI using a hydrogel patch containing vaccine antigens.