

**抗原分子の油状ナノ分散化技術を利用した低侵襲性
経皮ワクチンの創製**

Creation of Transdermal Drug Delivery Systems
Using Solid-in-oil Nano-dispersion Technique

課題番号：16H06369

後藤 雅宏 (GOTO, MASAHIRO)

九州大学・大学院工学研究院・教授



研究の概要（4行以内）

本研究では、抗原分子の油状ナノ分散化技術を応用し、今まで注射でしか投与できなかったワクチンを、塗り薬（あるいは貼り薬）として投与できる低侵襲性経皮システムの構築を行う。具体的には、がん免疫療法や花粉症などのアレルギー減感作療法における効率の良い経皮ワクチンシステムを開発し、臨床応用への橋渡しを行う。

研究分野：プロセス工学・生物化学工学

キーワード：ドラッグデリバリーシステム（DDS）

1. 研究開始当初の背景

ワクチンとは、ウイルスなどの抗原を体内に投与し、抗原特異的な免疫力を増強・記憶させ、以後その病気にかかりにくくする免疫療法である。一般的なワクチン投与は注射によって行われているため、本研究の最終目標である注射でしか投与できなかったワクチンを、塗り薬として投与できる経皮ワクチンの創製は、ワクチン注射における患者の苦痛軽減や感染症回避などが可能となり、我々の生活の質（Quality Of Life: QOL）向上に大きく寄与できると考えられる。

現在までに種々のモデル抗原タンパク質に油状ナノ分散化技術（Solid-in-Oil (S/O) 化技術）を利用することで、皮膚に存在する疎水性バリアを通過しやすくなり、注射と同程度の抗体産生が達成可能であることを明らかにしている [Tahara et al., *Int. J. Pharm.*, **438**, 249, 2012; Kitaoka et al., *Med. Chem. Comm.*, **5**, 20, 2014.]。

2. 研究の目的

本申請ではこれまでの成果を発展させ、実利用可能な経皮ワクチンシステムの創製を目指す。具体的には、①がんワクチン療法と②花粉症などのアレルギー減感作療法への応用という2つの目標を掲げ、これまで行ってきたモデル抗原タンパク質による研究から、より実際の免疫治療に近い形での評価を行う。この中で適切な経皮吸収促進剤や免疫賦活剤（アジュバント）等の添加を行い、より高いワクチン効果の産生に挑戦する。

3. 研究の方法

①経皮がんワクチン療法

経皮がんワクチン療法では、がん特異的な抗原を皮膚から投与することで、がん細胞に対する体内の免疫を誘導することを目的としている。本研究では皮膚がん（悪性度の高い皮膚がんの一種）であるメラノーマを対象として検討を行った。抗原としてはヒトとマウスに共通したメラノーマ特異的配列である TRP-2 ペプチドを用いた。TRP-2 は自然発生の抗原であり、多くのワクチン研究においてモデル抗原タンパク質として一般的に用いられている ovalbumin(OVA)などの外来性抗原と比較すると、免疫反応を誘起しにくいことが知られている。また使用するメラノーマ細胞（B16F10 細胞）は転移性の高いがん細胞であることから、経皮がんワクチンの転移に対する効果についても検討した。

②経皮花粉症減感作療法

本研究では日本国民の4人に1人が罹患しているとの報告があるスギ花粉症を対象として、経皮ワクチンによる治療効果を評価する。中でもスギ花粉由来タンパク質の一部を使用する「T細胞エピトープペプチド」を用いたペプチド免疫療法は、重篤な副作用を引き起こさず、治療期間の短縮を見込める治療法として期待される。本研究では、スギ花粉症モデルマウスを作成し、スギ抗原由来のヒトT細胞エピトープペプチドを用い、ペプチドサイズと徐放性や皮膚浸透性、免疫賦活剤の有無などの関連性を検証した。

4. これまでの成果

①経皮がんワクチン療法

本研究では親水性ペプチド (KKK) を修飾した TRP-2 ペプチドを用い、界面活性剤の種類や比、免疫賦活剤の種類観点から S/O 製剤の最適化を行うことで、最大でマウス皮膚に対して約 10% の TRP-2 抗原を体内に送達できる S/O 製剤の調製に成功した。この製剤を用いてマウスに免疫化を行った後、メラノーマの皮下移植を行った。その結果、未処置群と比較して有意な腫瘍成長の抑制が認められた (図 1 (A))。注目すべきことに、S/O 製剤による腫瘍抑制効果や延命効果は、注射により免疫化を行ったマウスよりも高いことが分かり、肺へのメラノーマの転移性も有意に抑制した [Wakabayashi et al., *Mol. Pharm.*, **15**, 955, 2018]。

②経皮花粉症減感作療法

スギ花粉の T 細胞エピトープ配列を連結し免疫賦活剤を加えた場合、連結させずに免疫賦活剤を加えなかった場合、いずれにおいても S/O 製剤に封入し経皮ワクチンを行ったところ、注射投与と同等以上にアレルギー反応の指標である IgE 抗体の産生が抑制された (図 1 (B)) [Kitaoka et al., *Bioeng. Translational Med.*, **2**, 102-108, 2017; Kong et al., *Int. J. Pharm.*, **529**, 401-409, 2017]。

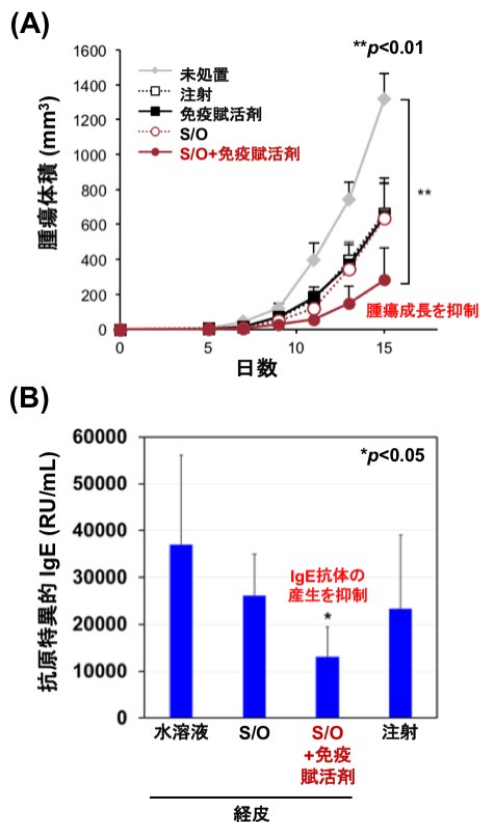


図 1 (A) がんワクチン、(B) 花粉症

5. 今後の計画

これまでの検討で得られた成果を進展させ、実用化に資する経皮ワクチンの開発を行う。具体的には油状ナノ分散製剤に適した抗原の設計や、臨床応用が可能な抗原を利用した経皮システムの構築を行う計画である。

6. これまでの発表論文等

1. R. Wakabayashi, M. Sakuragi, S. Kozaka, Y. Tahara, N. Kamiya, *M. Goto, Solid-in-oil peptide nanocarriers for transcutaneous cancer vaccine delivery against melanoma, *Mol. Pharm.*, **15**, 955-961 (2018).
2. C.M. Raihan, R.M. Moshikur, R. Wakabayashi, N. Kamiya, Y. Tahara, M. Moniruzzaman, *M. Goto, Ionic-liquid-based paclitaxel preparation: A new potential formulation for cancer treatment, *Mol. Pharm.*, **15**, 2484-2488 (2018).
3. M. Kitaoka, A. Naritomi, Y. Kawabe, M. Kamihira, N. Kamiya, *M. Goto, Transcutaneous pollinosis immunotherapy using solid-in-oil nanodispersion system carrying T cell epitope peptide and R848, *Bioeng. Translational Med.*, **2**, 102-108 (2017).
4. Q. Kong, M. Kitaoka, R. Wakabayashi, N. Kamiya, *M. Goto, Transcutaneous immunotherapy of pollinosis using solid-in-oil nanodispersions loaded with T cell epitope peptides, *Int. J. Pharm.*, **529**, 401-409 (2017).
5. M. Kitaoka, R. Wakabayashi, N. Kamiya, *M. Goto, Solid-in-oil nanodispersions for transdermal drug delivery systems, *Biotechnol. J.*, **11**, 1375-1385 (2016).

他 2 2 件

7. ホームページ等

次世代経皮吸収研究センター：
http://www.bioeng.cstm.kyushu-u.ac.jp/ksu_re_center/index.html
 後藤研究室：
<http://www.bioeng.cstm.kyushu-u.ac.jp>
 研究紹介 YouTube：
<https://www.youtube.com/watch?v=4ztxmY2kuDU>