

臍帯血を用いた自然免疫応答の解明を基盤とした新生児ワクチンの開発

徳原大介, 比嘉勇介

大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学

【研究の背景】

新生児は年長児や健常成人と比較して感染症に罹患・重篤化しやすいため、ワクチンによる予防戦略を構築することは重要な課題である。しかしながら、新生児に対するワクチンによる免疫誘導効果も年長児や健常成人と比較して低いことが知られているため、新生児に対する感染症予防に効果的なワクチン開発をすすめていく必要があり、ワクチンによる防御免疫を効果的に誘導できるアジュバントの開発が鍵を握ると考えられる。

【目 的】

今回我々は、出産後の胎盤から採取される臍帯血を利用して、新生児の Toll 様受容体 (TLR) を介した自然免疫応答を効果的に賦活できるアジュバントの探索を行なったので報告する。

【方 法】

予定帝王切開 20 例から臍帯血を採取し、対照群として健常成人 19 名から末梢血を採取した。リンパ球分離液を用いて単核球を回収した後、磁気細胞分離法により単球を分離した。同様に磁気細胞分離法を用いて樹状細胞 (DC) を分離した。単球の一部は IL-4 と GM-CSF を添加して約 6 日間培養し DC (MoDC) へ分化させた。単球、DC、あるいは MoDC を含んだ培地に LPS (TLR4 リガンド)、Pam3CSK4 (TLR1/2 リガンド)、Flagellin (TLR5 リガンド)、Zymosan (TLR2 リガンド)、CpG (TLR9 リガンド)、Poly (I:C) (TLR3 リガンド) あるいは Imiquimod (TLR7 リガンド) を添加し、12 時間後の培養上清中のサイトカイン (IL-8、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-10) 濃度を測定した。

【結 果】

LPS、Pam3CSK4、flagellin、Poly (I:C) で刺激した場合、単球は成人よりも臍帯血群で低い炎症性サイトカイン産生を示したが、DE では両群に差はなく、MoDC は臍帯血群が成人よりも高い炎症性サイトカイン産生を示した。CpG と imiquimod で刺激した場合、DC は成人と臍帯血群で炎症性サイトカイン産生に差はなく、単球と MoDC は成人と臍帯血の両群で有意な炎症性サイトカイン産生を認めなかった。一方、Zymosan で刺激した場合、単球・DC・MoDC における炎症性サイトカイン産生は成人と臍帯血の両群において差を認めなかった。

【考 察】

新生児において成人と同等の防御免疫誘導効果を期待するためには、単球と DC において成人と同等の炎症性サイトカイン産生を惹起する TLR リガンドが望ましいと考えられる。一方、MoDC は炎症時に炎症組織に遊走し炎症の進展に関与することが示唆されているため、ワクチンによる副反応と関連する可能性があり、新生児における MoDC における過剰な炎症性サイトカイン産生は望ましくない。以上の観点をもとに我々の結果をみると、出芽酵母の細胞壁成分である Zymosan は、成人と同等の自然免疫応答を臍帯血の免疫担当細胞に惹起できることから、新生児感染症に対するワクチンのアジュバントとし

て有用ではないかと考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

Zymosan をアジュバントとしてワクチン抗原とともに新生児に接種することによって、従来のワクチン手法よりも効果的な防御免疫誘導効果を惹起することが期待され、新生児や乳児に効果的なワクチンが開発されていない RS ウイルスなどの重要な病原微生物に対するワクチン開発の基盤となりうる。

【参考・引用文献】

本研究成果は下記のとおり論文化された。

Nohmi K, Tokuhara D, Tachibana D, Saito M, Sakashita Y, Nakano A, Terada H, Katayama H, Koyama M, Shintaku H. Zymosan Induces Immune Responses Comparable with Those of Adults in Monocytes, Dendritic Cells, and Monocyte-Derived Dendritic Cells from Cord Blood. J Pediatr. 2015;167:155-62.