

## 論文審査の結果の要旨

氏名：池田 貴裕

専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：**Comparison of Mucosal Immune Response after Oral, Nasal or Sublingual Immunization with an Outer Membrane Protein of *Porphyromonas gingivalis***

(*Porphyromonas gingivalis* 外膜タンパクを用いた経口、経鼻、舌下免疫による粘膜免疫応答の比較)

審査委員：(主査) 教授 小方 頼昌

(副査) 教授 渋谷 鑛

(副査) 教授 高田 和子

(副査) 教授 福本 雅彦

感染症を予防するうえで有効なワクチンは、自然感染による免疫応答の誘導プロセスを模倣できることである。病原微生物が生体に感染する場合、その多くは粘膜を介して感染する。最近の研究から、呼吸器や消化器、泌尿・生殖器といった粘膜に存在する免疫システムが生体防御において重要な役割を担っていることが明らかとなった。従来の免疫の概念では、主に脾臓や胸腺による全身系免疫システムが中心となり研究が展開されて来た。しかしながら、粘膜を介して感染する病原体に対する防御機構という視点で考えると、従来の全身免疫システムは、粘膜を経由して感染した後の防御システムであると言える。一方、粘膜免疫システムは感染の初発部位に存在する免疫システムであり、感染初期の生体防御において重要な役割を担っている。このシステムを利用し、感染の初発部位である粘膜面において感染防御を誘導するのが粘膜ワクチンである。既存の注射によるワクチン接種では、全身系粘膜免疫システムに抗原特異的な免疫応答を誘導することができるが、粘膜免疫システムに免疫応答を誘導することができない。これに対して、抗原を吸わせる、飲ませる、含ませるといった粘膜ワクチンは、注射によるワクチン接種と同様、全身系免疫応答を誘導できると同時に、粘膜面における免疫応答を誘導することができる。すなわち初発感染防御を担う粘膜免疫と病原体感染後の防御機構である全身系免疫との二段構えの防御システムが構築できることから、粘膜ワクチンは種々の感染症に対し絶大な効果が期待出来るワクチンとして期待されている。また近年、経鼻ワクチンによる感染症予防、経鼻あるいは舌下減感作療法によるアレルギー治療が注目され、上気道および口腔の粘膜免疫研究が活発に行われている。

代表的歯周病原性菌 *Porphyromonas gingivalis* は、歯肉縁下歯垢内で増殖し、タンパク分解酵素や LPS 等、種々の病原因子を産生する。中でも 40 kDa 外膜タンパク (40k-OMP) は菌体の共凝集や赤血球凝集因子として知られている。これまでの報告からリコンビナント (r)40k-OMP を用いた経鼻免疫は、*P. gingivalis* による共凝集活性を阻害し、また経口、経鼻又は舌下免疫は、*P. gingivalis* 感染による骨吸収活性を抑制した。従って、粘膜ワクチンとしての r40k-OMP の利用は、歯周病ワクチンの開発や歯周病を誘因とする全身疾患の予防に有用であると考えられる。しかし、歯周病予防にどの投与ルートが最適であるかについては明確に解明されていない。

本研究では r40k-OMP を代表的粘膜免疫アジュバントである Cholera toxin (CT) と共に経口、経鼻、舌下ルートにより免疫し、局所の粘膜および全身応答において最も効果的な投与方法を検討した。

その結果、

1. r40k-OMP+CT を用いての経口、経鼻又は舌下免疫は、いずれも血清中での 40k-OMP 特異的 IgG 抗体応答および脾臓中での 40k-OMP 特異的抗体産生細胞数の増加を誘導した。
2. 経鼻及び舌下免疫においては、経口免疫と比較して唾液および鼻腔洗浄液中の sIgA 抗体価の著しい上昇が認められた。
3. 同時にこれらのルートを介しての免疫は、顎下腺、鼻咽頭関連リンパ組織、鼻腔における 40k-OMP 特異的抗体産生細胞数の増加を誘導した。
4. 一方、r40k-OMP+CT を経口的に投与したマウスにおいては経鼻や舌下免疫と比較して、パイエル板および腸管の粘膜固有層に抗体産生細胞数の増加が認められた。

以上の結果から、*P. gingivalis* 由来外膜タンパク (r40k-OMP) の経鼻および舌下免疫は、40k-OMP 特異的血

清 IgG や唾液 sIgA 抗体産生誘導、顎下腺における抗原特異的抗体産生細胞数の増加を誘導する点で、経口免疫と比較して歯周病の予防により効果的である可能性が示唆された。経鼻免疫による中枢神経系への影響を考慮すると、舌下免疫がより歯周病予防に適している可能性が示唆された。

本研究は、代表的歯周病原菌感染に対する効果的な予防ワクチン開発の為にどの投与ルートが最適であるかを明らかにしたものである。これらの知見から口腔感染症へのワクチン療法が発展し、今後の免疫学分野への応用に大きく貢献するものと期待される。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成26年1月23日