

「狂犬病の鞘内免疫法における髄膜内樹状細胞の役割」

研究者名：坂井 祐介

所属・役職：北海道大学 大学院獣医学研究科
比較病理学教室 博士研究員

T-3-23

研究分野

生物・農学
研究領域

研究キーワード

狂犬病、ワクチン
樹状細胞、中枢神経

背景・目的

狂犬病は狂犬病ウイルスが中枢神経系(CNS)内に侵入することで発症する。ワクチンの予防接種のみが有効な対策であるが、CNSは免疫機構から隔離されているため発症後の有効な治療法はない。

鞘内免疫法は脳脊髄液や脳室といったCNS内部にワクチンを接種する手法であり、CNSに免疫を誘導し発症後の狂犬病の治療法として有効である可能性が示唆されている。鞘内免疫法の欠点は注射針によりCNSにアプローチしなければならず、侵襲性が高いことである。

本研究はこれをクリアするために鞘内免疫法によるCNS免疫成立機序を解析し、より侵襲性の低いCNS免疫療法の開発基盤を形成することを目的とした。

研究の成果

獲得免疫応答は、(1) 貪食細胞による抗原の取り込みと抗原提示細胞によるリンパ球への抗原提示 → (2) リンパ球の活性化 → (3) 活性化リンパ球の標的臓器への侵入、というステップで誘導される。(1)に関して鞘内投与された抗原は、髄膜内の貪食細胞や浅頸部リンパ節の辺縁洞貪食細胞によって効率的に取り込まれることがわかった(図1, 2)。このことから、鞘内免疫法で観察される効率的な中枢神経系への免疫誘導の際の抗原提示には髄膜内貪食細胞や浅頸部リンパ節の辺縁洞貪食細胞が重要な役割を担っていることが示唆された。次に(2)に関して浅頸部リンパ節の活性化の程度を頸部皮下免疫群と比較したところ、鞘内免疫群で活性化マーカーの発現は3~5倍と高かった。この浅頸部リンパ節の反応性の違いの原因として、上述の髄膜内貪食細胞や辺縁洞貪食細胞の介在の有無が考えられた。最後に(3)に関して、他のリンパ節と比較して頸部リンパ節で高発現するTrkBを刺激することにより脳抽出物に対するリンパ球の走化性が2倍~3倍程度上昇することが明らかとなった(図3)。このことから、リンパ球の中枢神経系への移行にはTrkBを介したシグナル伝達経路が重要な役割を担っていることが示唆された。このように、本研究は樹状細胞に着目するという当初のアプローチとは異なるものの、鞘内免疫法による中枢神経系への免疫誘導メカニズムの概要を解明したものと言える。

研究成果で研究目的である「中枢神経系に効率的かつ安全に免疫を誘導する新規免疫療法の確立」へ応用し得る点は、TrkBシグナル経路が中枢神経向性をリンパ球に賦与する、という点である。ワクチンにアジュバントとしてTrkB agonistを添加することで鞘内に抗原を投与せずとも中枢神経系に免疫を誘導できる可能性があるものの、TrkB agonistの生体内での効果やTrkBによる走化性の中枢神経系特異性などがクリアでなく、これらを解明しつつ、ワクチンへの応用可能性を検討していきたい。

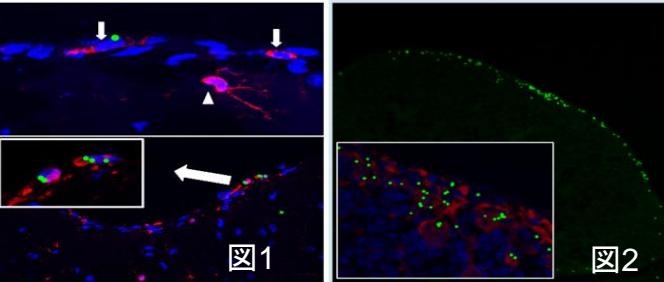
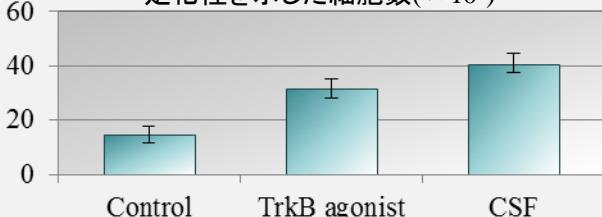
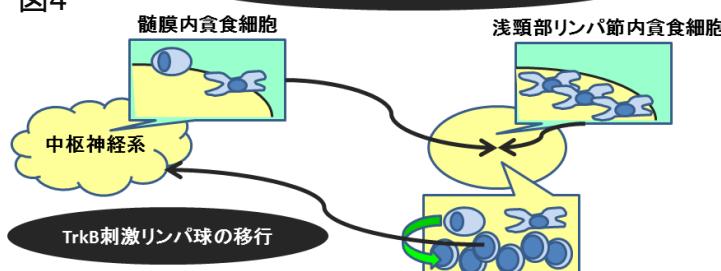
図3 走化性を示した細胞数($\times 10^4$)

図4



抗原提示、免疫応答増強
TrkBを介した中枢神経移行性賦与