

免疫学的な恒常性の維持に寄与する材料設計

杠, 和樹

<https://hdl.handle.net/2324/4110397>

出版情報：九州大学, 2020, 博士（工学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

氏 名	杠 和樹		
論 文 名	Material designs for maintenance of immunological homeostasis (免疫学的な恒常性の維持に寄与する材料設計)		
論文調査委員	主 査	九州大学	准教授 森 健
	副 査	九州大学	教授 片山佳樹
	副 査	九州大学	教授 神谷典穂 (工学府)
	副 査	九州大学	教授 加地範匡 (工学府)

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、免疫学的な恒常性の維持に資する二つの材料を提案している。一つはアレルギー治療のために抗原特異的な免疫寛容を誘導する材料である。これまでの減感作療法では、抗原を少量ずつ投与することで、免疫寛容を誘導してきたが、治療に数年という長期間を要するという問題があった。本研究では、免疫寛容を誘導する性質のあるレチノイン酸およびビタミン D 前駆体と抗原ペプチドを共有結合で連結したコンジュゲートを合成し、これにより樹状細胞を介した制御性 T 細胞の誘導を抗原特異的かつ高効率に行うことを狙ったものである。二種のコンジュゲートのうちレチノイン酸コンジュゲートはマクロファージの $\text{NF-}\kappa\text{B}$ シグナルおよび炎症性サイトカインの分泌を抑制し、樹状細胞を免疫寛容性のフェノタイプに移行することができたことから、レチノイン酸が放出されていることが示唆された。またペプチドを T 細胞に抗原提示することができた。以上から本コンジュゲートが、抗原特異的な免疫寛容を誘導することで、アレルギー治療の高効率化に資する物質となる可能性を示した。

また二つ目は、抗生物質を選択的に吸着する材料を提案した。抗生物質の投与により起こる腸内細菌叢の破壊はディスバイオーシスと呼ばれ、腸炎や *C. difficile* 感染症をはじめとする種々の疾患の原因である。投与された抗生物質の一部が大腸に到達したものを吸着除去する目的で、活性炭が用いられているが、吸着に特異性がないため、腸内の微量栄養素まで除いてしまう恐れがあった。本研究では、抗生物質バンコマイシンを標的として、これを選択的に吸着・除去するマイクロ粒子の開発を行った。抗生物質に対するリガンドとして、細胞壁由来のペプチドを採用し、これを水溶性高分子ベースのマイクロ粒子に対して、多分岐性リシンを利用して高密度に修飾したものを作製した。この粒子は、標的の抗生物質に対する高い選択性を示し、かつ活性炭に匹敵する高い結合容量を示した。マイクロ粒子が、マウスの腸内で抗生物質を吸着し、腸内細菌叢の構成を維持することを明らかとした。また、*C. difficile* 感染から保護することを示し、本粒子がバンコマイシンから腸内細菌叢を保護する吸着剤として利用できる可能性を示した。

以上の成果は、アレルギーおよびディスバイオーシスという免疫学的な恒常性の破綻を正常化するために資する材料を提案したものであり、生命工学の分野において価値ある業績と認められる。

よって、本研究は、博士(工学)の学位を得る資格を有するものと認める。