

達できる技術であるが、従来のマイクロニードルは金属製の微小針が皮膚内で折れ残る危険性を払拭できなかった。一方、MHは針成分であるヒアルロン酸が皮膚内の水分によって溶解し、内封した抗原を角質層下へ安全に送達できることが期待された。実際に、抗原封入皮膚内溶解型マイクロニードルを貼付すると、針は皮膚内で溶解しており、内包物質の形状が可溶性分子、不溶性粒子にかかわらず、LCが存在する生きた表皮、更にはその下の真皮へと送達できることが示された。現在、TT/DTや3価季節性インフルエンザHA抗原、SE36マラリア抗原を用いた有効性評価において良好な結果が得られており、今後の展開に期待がもたれる。

おわりに

親水性ゲルパッチを応用した経皮ワクチン製剤は、従来までの注射に代わる新規剤形ワクチンとして非常に有用であることが示された。現在著者らは、多種多様な抗原にも適用できる皮

膚内溶解型マイクロニードルを応用した経皮免疫製剤の開発も推進しており、一日も早い実用化を目指している。このような簡便性、普及性に優れる経皮免疫製剤が開発されれば、開発途上国へのワクチン普及を推進できるのみならず、乳幼児へのワクチン接種の負担を大きく軽減し、感染症地域への渡航者に対する事前予防ワクチンの施行、パンデミック発生時におけるワクチンの大規模接種にも大いに役立つものと期待する。

謝辞 本稿にて紹介した研究内容は、'保健医療分野における基盤研究推進事業(独立行政法人医薬基盤研究所)'からの研究助成によるものであり、コスメディ製薬株式会社 神山文男先生、権 英淑先生、ならびに奈良県立医科大学皮膚科学講座 浅田秀夫先生との共同による成果であります。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、TT/DTを快く提供いただきました一般財団法人阪大微生物病研究会に深謝いたします。

参考文献

- 1) Leppin A. et al: Risk perceptions related to SARS and avian influenza: theoretical foundations of current empirical research. *Int J Behav Med* 16(1): 7-29, 2009.
- 2) Haque A. et al: Influenza A/H5N1 virus outbreaks and preparedness to avert flu pandemic. *Ann Biol Clin (Paris)* 65(2): 125-133, 2007.
- 3) Lu H. et al: A Rapid Flp-In System for Expression of Secreted H5N1 Influenza Hemagglutinin Vaccine Immunogen in Mammalian Cells. *PLoS One* 6(2): e17297, 2011.
- 4) Giudice EL. et al: Needle-free vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 58(1): 68-89, 2006.
- 5) Wu C. et al: Innate immune modulation of keratinocytes by antikeratin 16 antibodies. *Exp Dermatol* 17(8): 645-652, 2008.
- 6) Mathers AR. et al: Professional antigen-presenting cells of the skin. *Immunol Res* 36(1-3): 127-136, 2006.
- 7) Valladeau J. et al: Cutaneous dendritic cells. *Semin Immunol* 17(4): 273-283, 2005.
- 8) Barry BW: Breaching the skin's barrier to drugs. *Nat Biotechnol* 22(2): 165-167, 2004.
- 9) Ishii Y. et al: A transcutaneous vaccination system using a hydrogel patch for viral and bacterial infection. *J Control Release* 131(2): 113-120, 2008.
- 10) Matsuo K. et al: Transcutaneous vaccination using a hydrogel patch induces effective immune responses to tetanus and diphtheria toxoid in hairless rat. *J Control Release* 149(1): 15-20, 2010.
- 11) Matsuo K. et al: Characterization of transcutaneous protein delivery by a hydrogel patch in animal, human, and tissue-engineered skin model. *Biol Pharm Bull* 34(4): 586-589, 2011.
- 12) Hu C. et al: Basic fibroblast growth factor stimulates epithelial cell growth and epithelial wound healing in canine corneas. *Vet Ophthalmol* 12(3): 170-175, 2009.
- 13) Nakamura H. et al: Prevention and regression of atopic dermatitis by ointment containing NF- κ B decoy oligodeoxynucleotides in NC/Nga atopic mouse model. *Gene Ther* 9(18): 1221-1229, 2002.

マイクロニードル型経皮ワクチン製剤 (貼るワクチン)の開発

The development of microneedle-based transcutaneous immunization system

特集

松尾 一彦
MATSUO Kazuhiko

岡田 直貴*
OKADA Naoki

中川 晋作**
NAKAGAWA Shinsaku

VPDを制御するためのわが国の課題

Key words 貼るワクチン マイクロニードル 経皮デリバリー

1980年のWHOによる天然痘根絶宣言はワクチン開発の成果であるように¹⁾, 感染症対策においてワクチンは根本的予防手段であると認識されている。しかし実用化ワクチンの大半は注射による投与方法であるために, 経済的・技術的な理由から, ワクチンを最も必要とする地域へとワクチンが行き渡らず, 1日に約3,800人もの子供たちがワクチンで予防可能なはずの感染症で命を落としているのが現状である²⁾。またわが国をはじめ全世界において, 注射恐怖症が原因となり, ワクチン接種率の低下が懸念されている。

著者らは, このようなワクチンで予防可能なはずの感染症によって苦しむ人々あるいは死亡する人々を救う, というコンセプトのもと, 注射投与型ワクチンに代わる新規ワクチン手法として, まさに皮膚に貼るだけで抗原特異的免疫応答を誘導しうる経皮ワクチン製剤(貼るワクチン)の開発を推進している。

本総説では, 近年貼るワクチン用デバイスとして注目を集めているマイクロニードルの開発状況について概説するとともに, 著者らがコスメディ製薬株式会社との共同で推進している皮膚内容解型マイクロニードル(MicroHyla; MH)を応用した貼るワクチンの研究を紹介する。

貼るワクチンの標的組織としての皮膚

貼るワクチンの標的組織である皮膚は外側から角質層, 生きた表皮, 真皮に大別される(図1)。生きた表皮にはランゲルハンス細胞(LC), 真皮には真皮樹状細胞(dermal DC; dDC)といった強力な抗原提示細胞が存在しており, 外界から侵入

してきた異物に対して生体の免疫系を惹起する司令塔としての役割を果たしている^{3,4)}。したがって, ワクチン抗原をこれらの抗原提示細胞へと送達することができれば, 効率よくワクチン効果を誘導できると考えられる。しかしながら, 皮膚の最外層を構成する角質層は外界からの異物侵入を防ぐ物理的バリアとして機能しているために^{5,6)}, ワクチン抗原となる蛋白質やペプチドを, 単に皮膚表面に塗布するだけでは効果的な免疫応答の誘導は期待できない。

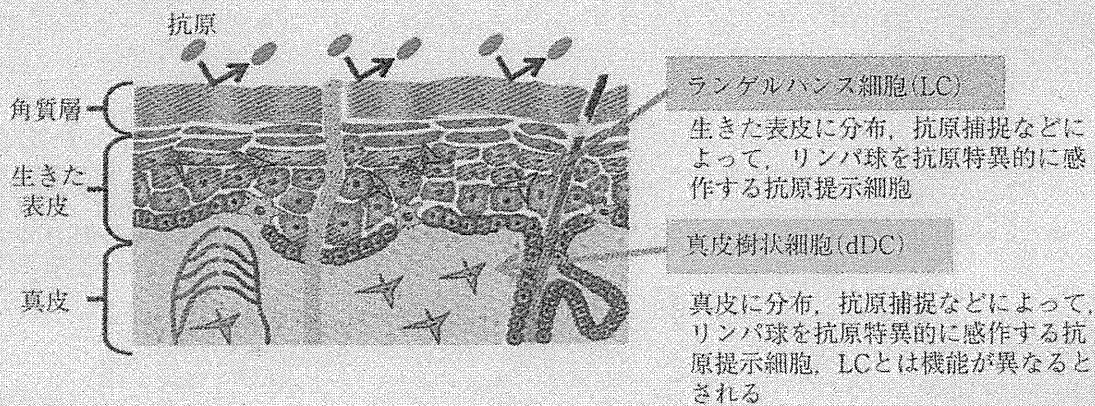
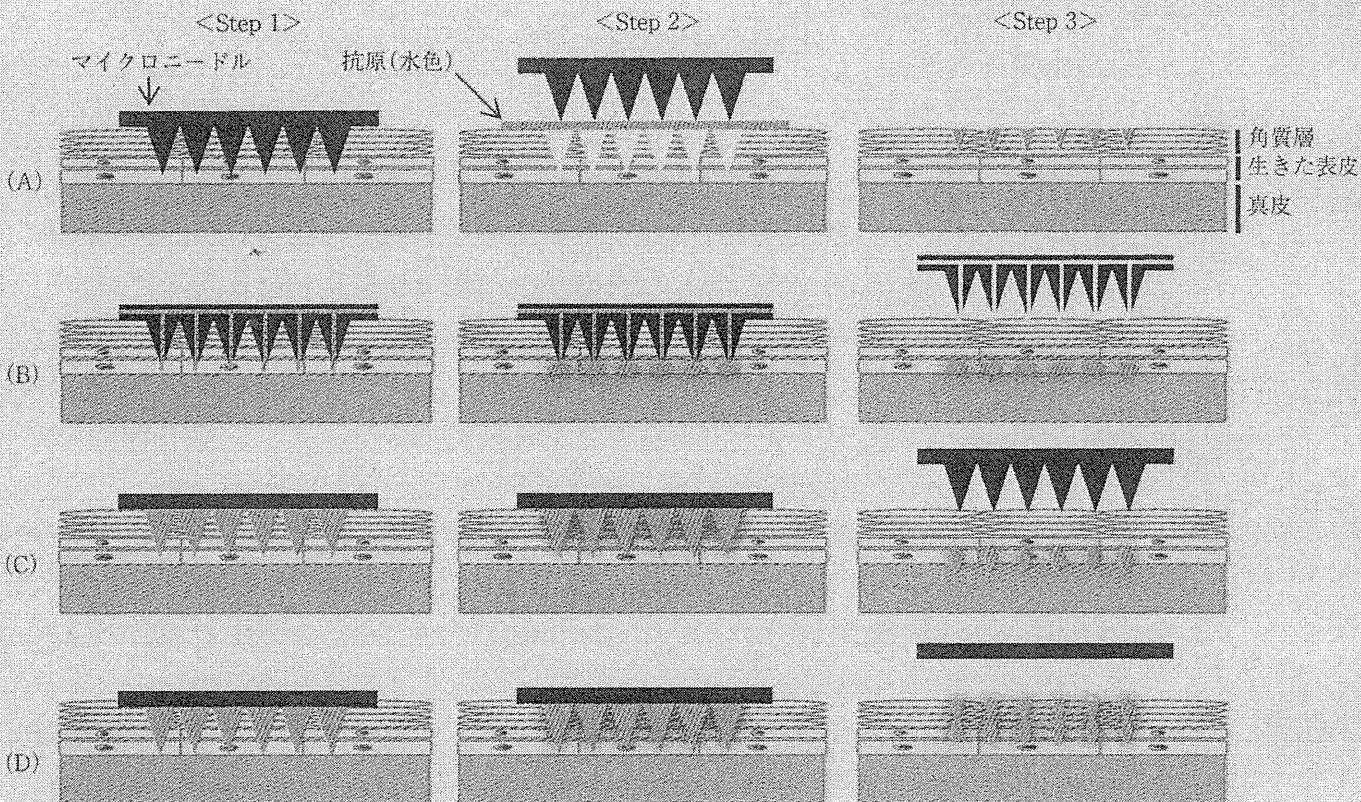


図1 免疫組織としての皮膚の構造

【マイクロニードルを用いた経皮送達機構】



- (A) マイクロニードルを適用した (Step 1) 後に, 抗原溶液を皮膚に塗布し (Step 2), 生じた微小孔を介して抗原を皮膚内へと送達する (Step 3)
- (B) マイクロニードルを貼付し (Step 1), その中空を介して抗原溶液を皮膚内へと注入した (Step 2) 後に, マイクロニードルを剥がす (Step 3)
- (C) 微小針に抗原をコーティングしたマイクロニードルを貼付し (Step 1), 抗原が皮膚内へと拡散した (Step 2) 後に, マイクロニードルを剥がす (Step 3)
- (D) 微小針に抗原をコーティングあるいは装填したマイクロニードルを貼付し (Step 1), 微小針の溶解とともに抗原が皮膚内へと拡散する (Step 2,3)

【マイクロニードル構成成分】

	素材	長所	短所	経皮送達機構
第一世代	■シリコン	■強度が高く, 角質層を貫通しやすい	■皮膚内で針が折れ残る	A,B,C
	■金属(ステンレス, チタン)	■成形しやすい	■危険性がある	
第二世代	■PLA, PGA, PLGA	■生体適合性に優れ, 安全性が高い	■強度が弱い	D
	■ヒアルロン酸		■吸湿しやすい	
	■コンドロイチン硫酸			

図2 マイクロニードルを用いた経皮デリバリー

マイクロニードルシステム

マイクロニードルは、マイクロメートルサイズの微小針を用いて角質層に微小孔をあけることで物質の経皮送達効率を向上させる技術である。この概念は、1976年に Gerstel と Place らによって初めて報告された⁷⁾。それ以来、製造技術が困難であることから費用対効果の面が問題となり開発研究は停滞していたが、1990年代になって電子工業が発展することで微細加工技術が容易になり、現在ではさまざまなマイクロニードルの開発が進められている(図2)。

これまでに開発されてきたマイクロニードルには、経皮送達機構や構成材料の種類によってさまざまなタイプに分類される。第一世代のマイクロニードルはシリコンや金属(ステンレス、チタン)を構成材料としたものであり⁸⁾⁻¹¹⁾、マイクロニードルで処置した皮膚に対してワクチン抗原を塗布する(図2A)、微小針の中空から抗原溶液を注入する(図2B)、微小針にワクチン抗原を吸着させて経皮送達する(図2C)、といった方法がある。これらは剛性に優れる、成形しやすい、といった

利点を有しているが、微小針が生体内で折れ残り、重篤な組織傷害を引き起こす危険性が払拭できないために、実用化するうえで大きな課題を抱えている。そこで近年では、第二世代マイクロニードルとして、ポリ乳酸(PLA)、ポリグリコール酸(PLA)、ポリ乳酸・グリコール酸(PLGA)といった生分解性バイオポリマーやヒアルロン酸などを利用した溶解型マイクロニードル¹²⁾⁻¹⁴⁾の開発が注目されている。これらは生体適合性に優れる構成素材を使用している、微小針自体が溶解することによって装填あるいは吸着した抗原を皮膚内へと送達することができる(図2D)といった特徴を有するために、第一世代マイクロニードルの安全面における問題点を克服できると考えられており、臨床応用・実用化が大いに期待されている。

皮膚内溶解型マイクロニードルを応用した貼るワクチンの開発

著者らと共同研究を行っているコスメディ製薬株式会社は、第二世代マイクロニードルとして独自の皮膚内溶解型マイクロニードル(MicroHyal; MH)の開発に成功し、貼るワクチンへの応用

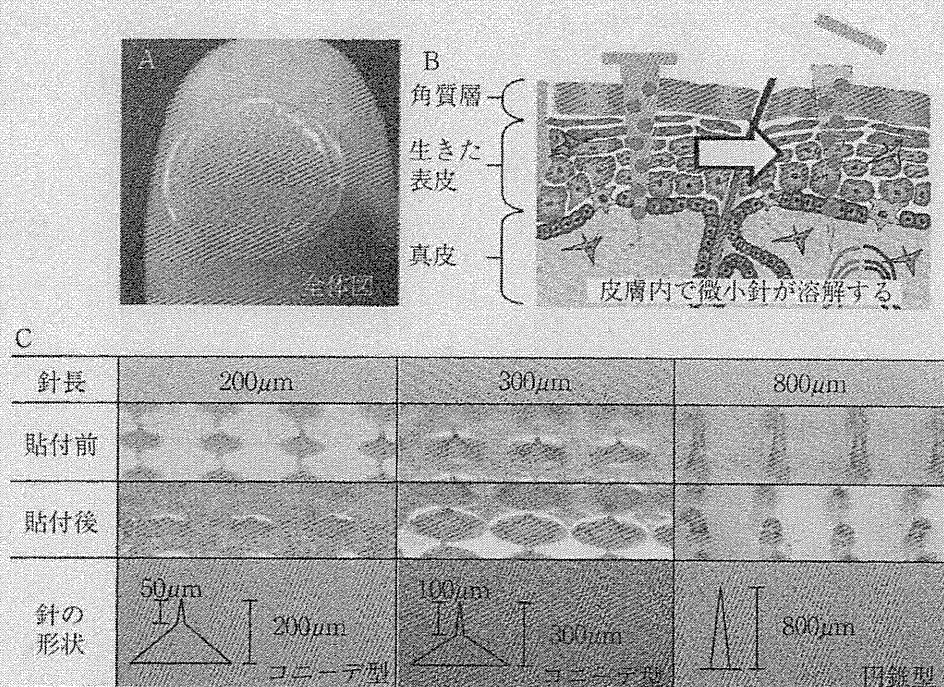


図3 皮膚内溶解型マイクロニードル

が期待される(図3)。MHは皮膚組織成分であるヒアルロン酸を主成分としており、皮膚内に挿入された微小針は水分を吸収することによって溶解し、微小針に装填あるいは吸着させた抗原を皮膚内へと容易に送達するように設計されている。実際に、抗原装填MHを貼付すると、微小針は皮膚内で溶解しており、物質の形状が可溶性分子、不溶性粒子にかかわらず、LCが存在する生きた表皮、さらにはその下のdDCが存在する真皮へと送達できることを明らかとしている。また本マイクロニードルは微小針の形状や長さを自由に制御できる。さらに著者らのマイクロニードルを応用した貼るワクチンは、破傷風・ジフテリアトキソイド混合ワクチンやインフルエンザHAワクチン、ワクチン抗原SE36を用いた新規マラリアワクチンなど、さまざまな抗原の有効性評価におい

て良好な結果が得られており、簡便かつ抗原種を問わない新規ワクチン手法として、今後の展開に期待がもたれる。

おわりに

マイクロニードルはまだ実用例のない新規剤形であるために、承認申請に関するガイドラインの策定や評価基準についての議論が待たれるところではあるが、著者らは現在、MHを応用した貼るワクチンの臨床応用の実現を図るべく、ヒトにおける安全性および有効性の検証を推進している。これらの研究成果が簡便、安価、低侵襲な新規ワクチンの開発へとつながり、ワクチンで予防可能なはずの感染症の制御に大きく貢献できるものと期待する。

文 献

- 1) Radetsky M : Smallpox : a history of its rise and fall. *Pediatr Infect Dis J* 18 : 85-93, 1999.
- 2) http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/en/
- 3) Stoitzner P, Tripp CH, Eberhart A, et al : Langerhans cells cross-present antigen derived from skin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 : 7783-7788, 2006.
- 4) Valladeau J, Saeland S : Cutaneous dendritic cells. *Semin Immunol* 17 : 273-283, 2005.
- 5) Barry BW : Breaching the skin's barrier to drugs. *Nat Biotechnol* 22 : 165-167, 2004.
- 6) Bos JD, Meinardi MM : The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol* 9 : 165-169, 2000.
- 7) Gerstel MS, Place VA : Drug Delivery Device, US Patent No. 3,964 : 482, 1976.
- 8) Henry S, McAllister DV, Allen MG, et al : Microfabricated microneedles : a novel approach to transdermal drug delivery. *J Pharm Sci* 87 : 922-925, 1998.
- 9) Paik SJ, Sangwon B, Lim JM, et al : In-plane single-crystal-silicon microneedles for minimally invasive microfluid system. *Sens Acuta A* 114 : 276-284, 2004.
- 10) Chandrasekaran S, Brazzle JD, Frazier AB : Surface micromachined metallic microneedles. *J MEMS* 12 : 281-288, 2003.
- 11) Verbaan FJ, Bal SM, Van den DJB, et al : Improved piercing of microneedle arrays in dermatomed human skin by an impact insertion method. *J Control Release* 128 : 80-88, 2008.
- 12) Park JH, Allen MG, Prausnitz MR : Biodegradable polymer microneedles : fabrication, mechanics and transdermal drug delivery. *J Control Release* 104 : 51-66, 2005.
- 13) Han M, Hyun DH, Park HH, et al : A novel fabrication process for out-of-plane microneedle sheets of biocompatible polymer. *J Micromech Microeng* 17 : 1184-1191, 2007.
- 14) Sullivan SP, Koutsonanos DG, Del Pilar Martin M, et al : Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination. *Nat Med* 16 : 915-920, 2010.

