

令和7年5月21日

報道機関 各位

## 経鼻免疫により鼻粘膜に誘導される分泌型 IgA 抗体がウイルス感染を抑制する機構をモノクローナル抗体レベルで解明

### ■ ポイント

- ・経鼻免疫したマウスの鼻腔に誘導された抗体産生細胞からモノクローナル抗体<sup>※1)</sup>を大規模に単離し、それぞれの特性を解析することに成功しました。
- ・経鼻免疫によって誘導された抗体産生細胞は、鼻粘膜組織のみならず体の他のリンパ組織へも移行し、各組織で抗体を生産することが分かりました。
- ・取得された IgA 抗体<sup>※2)</sup> クローンの 70%は、単量体では新型コロナウイルスに対する中和活性を示しませんでした。しかしそれらを 2 量体や 4 量体からなる分泌型 IgA 抗体に変えると中和活性を示すことが判明しました。
- ・ウイルス中和活性を持つ分泌型 IgA 抗体を鼻粘膜に誘導できる経鼻ワクチン<sup>※3)</sup>の有効性が明らかになりました。

### ■ 概要

鼻腔に病原体由来の抗原を摂取する経鼻ワクチンは、鼻粘膜上に分泌型 IgA 抗体を誘導すると共に、血液中にも抗体を誘導できることから、感染防御と重症化予防の両者を兼ね備えた次世代ワクチンとしてその効果が期待されています。しかし、なぜ経鼻ワクチン接種により鼻腔以外の組織で抗体が産生されるのかについては不明でした。我々のチームは、新型コロナウイルス由来のタンパク質を経鼻免疫したマウスから抗原特異的モノクローナル抗体を大規模に取得し、得られた各抗体クローンの遺伝子配列を解析しました。その結果、鼻粘膜で抗原刺激を受けた抗体産生細胞が、鼻粘膜で分泌型 IgA 抗体を産生するのみならず、その一部が全身のリンパ組織に移行して単量体抗体の産生にも関与することを明らかにしました。さらに、単量体 IgA モノクローナル抗体の約 70%は中和活性を示さなかったが、これらを 4～8 箇所の抗原結合部位を持つ分泌型 IgA 抗体に変えると強い中和活性を示すようになることを発見しました。本研究成果は、経鼻ワクチン特有の抗体誘導機構の一端を明らかにするものであり、感染防御能力と重症化抑制能力を兼ね備えた高性能な経鼻ワクチン開発に貢献すると期待されます。

本研究成果は、「*elife* (掲載誌)」に 2025 年 5 月 9 日 (金) (日本時間) に掲載されました。

## ■研究の背景

皮下や筋肉注射型ワクチンは、血中に IgG 抗体を誘導することでウイルス感染後の重症化予防に大きな効果を上げています。一方で、この種のワクチンは、インフルエンザウイルスや新型コロナウイルスなどの呼吸器系ウイルスの感染経路である上気道粘膜組織において、感染防御を担う分泌型 IgA 抗体の発現を誘導する効果が乏しいとされています。このため、ウイルス感染の場である鼻粘膜上に抗原特異的な分泌型 IgA 抗体を誘導できる経鼻ワクチンの開発に注目が集まっています。経鼻ワクチンの有効性評価は、複数の抗体が含まれている鼻腔洗浄液を用いて行われてきましたが、経鼻ワクチンのウイルス感染防御機構を理解するためには、鼻腔洗浄液中で抗ウイルス活性を担っている抗体集団をモノクローナルレベルで網羅的に解析することが必要です。

## ■研究の内容・成果

我々は、マウスの鼻粘膜のような微量組織からでも多数の抗原特異的モノクローナル抗体を短期間で作製するための技術を開発し、これを用いて新型コロナウイルスのスパイクタンパク質を経鼻免疫したマウスから、数百種類のモノクローナル抗体を単離しました。取得された抗体の遺伝子配列解析により、鼻粘膜由来の分泌型 IgA 抗体と非粘膜組織由来の単量体抗体が、鼻粘膜組織で抗原刺激を受けた共通の B 細胞に由来する抗体産生細胞から作られていることを見出しました。これらの結果から、経鼻免疫が粘膜組織での抗体応答と非粘膜組織での抗体応答の両方を誘導できることを分子レベルで明らかにすることに世界で初めて成功しました。

さらに我々は、ウイルス中和活性を示さない単量体抗体であっても、これらを分泌型 IgA 抗体に変えることで、ウイルス中和活性が誘導されることを証明しました。この現象は、分泌型 IgA 抗体が 4~8 箇所の抗原結合部位を持つことにより、2 つしか抗原結合部位を持たない単量体抗体では、十分な効果が得られなかったウイルスに対する中和活性を増強させたことによるものと考えられます。更に、ハムスターに予防投与として分泌型 IgA 抗体を投与すると、新型コロナウイルス感染によって引き起こされる体重の減少を低減できることが分かりました。

## ■今後の展開

本研究の成果は、従来の注射型ワクチンには見られない、経鼻ワクチン特有の作用機序の一端を明らかにしたものであり、経鼻ワクチンのメカニズムをさらに理解する上で有用な知見を提供します。また、分泌型 IgA 抗体を利用した新たな感染予防薬の開発にもつながることが期待されます。

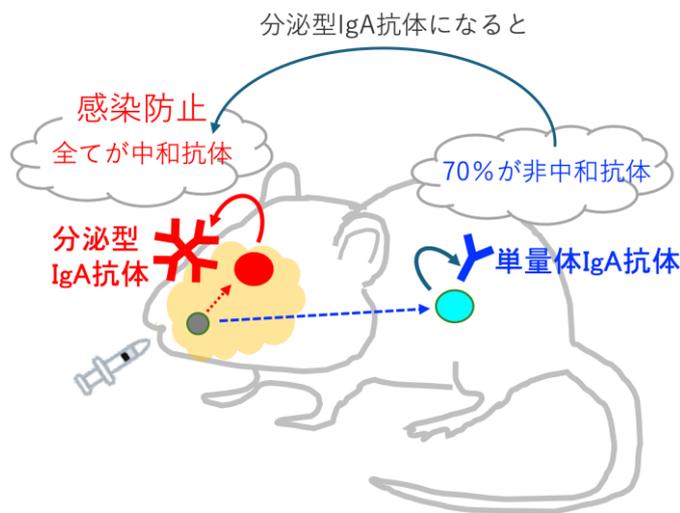


図1. 経鼻免疫により、分泌型 IgA 抗体（赤色）が鼻粘膜組織に誘導されると共に、血中の単量体 IgA 抗体（青色）も誘導される。両者は、鼻粘膜で抗原刺激を受けた共通の抗体産生細胞（●）に由来する抗体産生細胞（●と●）から産生される。単量体 IgA 抗体の多くはウイルス中和活性を示さないが、分泌型 IgA 抗体は高いウイルス中和活性を持つため、鼻粘膜でのウイルス感染を防ぐことができる。

#### 【用語解説】

#### ※1) モノクローナル抗体

単一の抗体産生細胞に由来する細胞集団（クローン）から作られる抗体。

#### ※2) IgA 抗体

免疫グロブリンの主要な 5 つのクラスの中の 1 つ。主に粘膜の表面に分泌型として分泌される。分泌型 IgA 抗体は多量体として存在するため 4~8 個の抗原結合部位を持つ。血清中では 2 個の抗原結合部位を持つ単量体 IgA として存在する。

#### ※3) 経鼻ワクチン：

鼻粘膜に抗原を投与する新しいタイプのワクチン。呼吸器感染症の予防において、注射型ワクチンでは得にくいとされる感染予防効果が期待できる。

#### 【論文詳細】

論文名：

Comprehensive analysis of nasal IgA antibodies induced by intranasal administration of the SARS-CoV-2 spike protein

著者：

和氣健太郎<sup>1</sup>, 谷英樹<sup>2</sup>, 河原永悟<sup>3,4</sup>, 佐賀由美子<sup>2</sup>, 畠田嵩久<sup>2</sup>, 山崎笑子<sup>2</sup>, 小池誠一<sup>5</sup>, 森永芳智<sup>3</sup>, 磯部正治<sup>3</sup>, 黒澤信幸<sup>3,5</sup>

- 1 富山大学大学院理工学教育部
- 2 富山県衛生研究所 ウイルス部
- 3 富山大学先端抗体医薬開発センター
- 4 富山大学学術研究部医学系
- 5 富山大学学術研究部工学系

掲載誌：

elife

DOI：

<https://doi.org/10.7554/eLife.88387.3>

**【本発表資料のお問い合わせ先】**

富山大学学術研究部工学系

教授 黒澤 信幸

TEL：076-445-6982 Email：kurosawa@eng.u-toyama.ac.jp