

まえがき

免疫セラピーは、ヒトが本来もっている免疫システムを活性化あるいは抑制することによる疾患の治療法である。免疫セラピーの対象となる疾患には、感染症、アレルギー、ガンなどがある。また、自分自身の生体成分を異物として認識して免疫システムが作用する自己免疫疾患も、免疫セラピーの対象となる。現在使用されている抗ガン剤の多くは、ガン細胞に対して直接作用するが、免疫セラピーでは、薬剤が免疫システムを活性化することによって間接的にガン細胞に作用する。免疫セラピーのための薬剤として、近年、DNAやRNAなどの核酸、あるいはタンパク質やペプチドなど、生体分子を利用する研究開発が行われている。このような生体分子は、ヒトが本来もっている分子であるので比較的安全である反面、体内で容易に分解されてしまうという欠点がある。また、薬剤としての生体分子の多くは細胞内に作用点があるが、生体分子は、細胞内に自然に入っていくことはできない。したがって、薬剤としての生体分子をそのまま投与しても大きな効果は期待できない。ナノ免疫セラピーは、このような薬剤としての生体分子をナノマテリアルと複合化することによって、生体分子薬剤が本来もっている効果を引き出す技術である。すなわち、核酸やタンパク質を薬剤として開発するためには、複合化のためのナノマテリアルの開発がキーテクノロジーとなる。

生物科学や生物工学とナノテクノロジーの融合領域は、ナノバイオロジーあるいはナノバイオテクノロジーと呼ばれている。ナノバイオロジーという場合は、一般に、ナノテクノロジーと生物学あるいは生命科学との融合分野を指す。例えば、細胞内のある特定の分子の挙動を観察して、その分子の機能を解析することによって生物学的な知見を見出す研究などがそれに当たる。一方、ナノバイオテクノロジーという場合は、ナノテクノロジーと生物工学あるいは生命工学との融合分野で、応用を目指した研究のことを指すことが多い。診断用のデバイス開発や、治療用のデバイス開発などがそれに当たる。

ナノバイオテクノロジーの研究の中で、病気の診断や治療に関連した領域は、ナノメディシンと呼ばれる。ナノメディシンは、ナノスケールあるいはナノ構造がも

つユニークな性質を利用した診断法、あるいは治療法と定義することができる。一般に、ナノスケールというときには100 nm以下の材料を指すが、ナノメディシンにおけるサイズの定義はそれほど厳密ではなく、多くの場合、1000 nm以下のサイズを対象にしている。免疫セラピーを目的としたナノメディシンは、ナノメディシンの中でも比較的新しい研究領域である。

ナノメディシンを習得するためには、生物科学・生物工学とナノテク・材料工学の異なる学問領域に関する知識、および技術が必要である。このような異なる学問領域の専門知識を習得することをダブルメジャーという。専門分野が細分化されている現在、二つの専門分野を習得することは容易ではないが、ナノメディシンの習得を志すためには、ダブルメジャーをつねに意識する必要がある。

本書は、免疫を対象としたナノメディシンに関する参考書として執筆した。本書は、3部構成になっている。第1部では免疫の生物学に関する基礎を概説した。生物学を専門としない読者には第1部の内容を理解することは忍耐が必要かもしれないが、専門外でも最低限知っておいたほうがよい内容だけについて記述した。第2部では免疫セラピーのためのナノマテリアルをマテリアルの種類別に扱った。ナノメディシンのための新しいナノマテリアルは指数的な勢いで開発されている。それらを網羅することはできないので、ナノマテリアルの開発の根底として必要な事項のみについて記述した。さらに、第3部では、核酸やタンパク質などの生体分子でできた薬剤とナノマテリアルからなるナノメディシンを評価するための技術について概説した。ナノメディシンの安全性や免疫活性化作用をどのように評価するのか、あるいはナノマテリアルのサイズや電荷密度はどのような方法によって測定することができるのかなど、評価法の原理あるいは評価装置の原理について記述した。本書が融合分野であるナノメディシンに対する理解の一助になれば幸いである。

なお、本書を出版するにあたり株式会社コロナ社に並々ならぬご助力をいただいた。ここに感謝を申し上げます。

2014年12月

花方 信孝

目 次

第 1 部 免疫システムの基礎

1. 免疫の生物学

1.1 病原体の感染に対する三つの防御システム	2
1.2 血液細胞の分類	4
1.3 適 応 免 疫	5
1.3.1 適応免疫の概要	5
1.3.2 サイトカイン	8
1.3.3 抗原提示細胞による病原体の捕捉と抗原提示	10
1.3.4 Th0 細胞の分化	12
1.3.5 B 細胞の分化	16
1.3.6 Th1 細胞と Th2 細胞のバランス異常による疾患	18
1.3.7 花粉症のメカニズム	19
1.3.8 細胞傷害性 T 細胞	21
1.4 自 然 免 疫	23
1.4.1 上皮による防御	23
1.4.2 食細胞による防御	24
1.4.3 インターフェロンによる防御	25
1.4.4 病原体を認識するセンサー	26
1.4.5 TLR4 による LPS の認識	29
1.4.6 TLR の MyD88 依存的シグナル伝達経路	30
1.4.7 TLR の TRIF 依存的シグナル伝達経路	33
1.4.8 細胞質の RNA 受容体	33
1.4.9 細胞質の DNA 受容体	36
1.4.10 インフラマソーム形成による炎症性サイトカインの誘導	38

1.4.11	NLR ファミリーによる病原体の認識	39
1.4.12	TLR の内在性リガンド	41
1.4.13	細胞質 DNA 受容体の内在性リガンド	43

2. イムノセラピーの戦略

2.1	イムノセラピーとは	44
2.2	自然免疫の活性化	45
2.3	アジュバント	46
2.3.1	アジュバントとは	46
2.3.2	アラムの作用機序	47
2.3.3	アジュバント効果を有する TLR リガンド	48
2.3.4	CpG DNA	49
2.3.5	アジュバントとしての CpG ODN のクラス	50
2.3.6	CpG ODN の分子構造に依存した細胞内局在	53
2.3.7	ホスホジエステル骨格の CpG ODN	57
2.4	ワクチン	61
2.4.1	ガンワクチン	61
2.4.2	ガンの予防ワクチン	62
2.4.3	DNA ワクチン	63
2.4.4	DNA ワクチンのアジュバント効果	65
2.4.5	RNA ワクチン	66
2.5	その他の核酸医薬	67
2.5.1	アンチセンスおよび siRNA	67
2.5.2	MicroRNA	68
2.5.3	デコイ DNA	70
2.6	ヒト化抗ヒト IgE マウス IgG 抗体	73

第2部 イムノセラピーのためのナノキャリア

3. ナノイムノセラピーの基本概念

3.1	ドラッグデリバリーシステムのご概念	76
3.2	イムノセラピーのためのドラッグデリバリーシステム	77
3.3	キャリア粒子の受動的性質	78
3.4	薬剤の体内動態	79
3.5	薬剤の細胞内動態	81
3.6	キャリアからの薬剤の放出システム	83
3.7	薬剤の投与方法	86

4. ナノキャリアとしてのウイルス

4.1	ウイルスの構造	89
4.2	アデノウイルスナノキャリア	90
4.3	アデノ随伴ウイルスナノキャリア	91
4.4	レトロウイルスナノキャリア	92
4.5	レンチウイルスナノキャリア	94
4.6	ウイルスタンパク質による細胞質へのデリバリー	95
4.7	ウイルスタンパク質による核内へのデリバリー	98

5. リポソームキャリア

5.1	リポソーム	99
5.2	脂質分子の特性	99
5.3	リポソームとリピッドマイクロスフェア	103
5.4	カチオン性リポソーム	104
5.4.1	カチオン性リポソーム	104
5.4.2	カチオン性リポソームによる CpG ODN のデリバリー	107

5.4.3	マウス TLR9 に関する新たな知見	107
5.5	リポソームの細胞内動態の制御	109
5.5.1	イムノセラピーのための薬剤の細胞内デリバリー	109
5.5.2	pH 応答性リポソームによる細胞質へのデリバリー	110
5.5.3	ペプチドリポソーム	112
5.5.4	プロテオリポソーム	113
5.5.5	リポソームと超音波による細胞質へのデリバリー	115
5.5.6	核内へのデリバリー	116
5.6	リポソームの体内動態制御	117
5.7	エクソソームのナノキャリアへの応用	119
5.8	リポソームによる薬剤の放出制御	120

6. ポリマーキャリア

6.1	ナノキャリアとしてのポリマー	121
6.2	合成ポリマー	122
6.2.1	カチオン性ポリマー	122
6.2.2	ポリマー粒子の構造	124
6.2.3	生分解性合成ポリマー	125
6.2.4	脂肪族ポリエステル	126
6.2.5	ポリマーの粒子化	128
6.2.6	PLGA ナノ粒子によるイムノセラピー	130
6.2.7	ポリ乳酸-PEG ブロック重合体粒子	131
6.2.8	ポリマーミセル	132
6.2.9	デンドリマー	136
6.3	天然ポリマー	139
6.3.1	天然ポリマーの生分解性	139
6.3.2	多糖	141
6.3.3	アテロコラーゲン	143
6.3.4	ゼラチン	144

7. 無機系, 炭素系, および金属ナノキャリア

7.1 金属系ナノ粒子	146
7.1.1 金ナノ粒子	146
7.1.2 金ナノ粒子のプラズモン共鳴	148
7.2 半導体ナノ粒子	150
7.2.1 量子ドット	150
7.2.2 コアシェル型量子ドット	153
7.2.3 シリコン量子ドット	154
7.3 炭素系ナノマテリアル	157
7.4 セラミックス系ナノ粒子	159
7.4.1 窒化ホウ素ナノ粒子	159
7.4.2 リン酸カルシウム	161
7.4.3 メソ細孔シリカナノ粒子	164

第3部 ナノイムノセラピーのための評価技術

8. 生物学的評価技術

8.1 ナノマテリアルの安全性評価	168
8.1.1 <i>In vitro</i> 評価と <i>in vivo</i> 評価	168
8.1.2 細胞活性を指標としたナノマテリアルの <i>in vitro</i> 評価	168
8.1.3 死細胞の測定	171
8.1.4 フローサイトメーター	172
8.2 細胞の単離	173
8.3 サイトカインの定量	175
8.3.1 ELISA 法	175
8.3.2 リアルタイム定量 PCR 法	177
8.4 抗原特異的抗体の定量	180

8.5 共焦点レーザー走査蛍光顕微鏡	180
--------------------------	-----

9. ナノマテリアルの物性評価技術

9.1 ナノマテリアルの形態観察	183
9.1.1 走査電子顕微鏡	183
9.1.2 透過電子顕微鏡	185
9.1.3 原子間力顕微鏡	186
9.1.4 ナノ粒子のサイズ測定	188
9.1.5 メソ細孔ナノ粒子の比表面積と細孔径の解析	190
9.2 ゼータ電位	194
9.3 ナノマテリアルの化学構造解析	195
9.3.1 赤外分光法	195
9.3.2 X線回折	197
9.3.3 ラマン分光法	200
9.4 示差走査熱量分析	202

参 考 文 献	204
索 引	205

第1部

免疫システムの基礎

われわれは、つねにさまざまな外敵に曝^{さら}されている。われわれにとっての外敵は、大きくウイルス (virus)、細菌 (bacteria)、菌類 (fungus)、および寄生虫 (parasite) に分けることができる。これらの外敵は病気を引き起こす原因となるので病原体 (pathogen) と呼ばれる。しかしながら、これらの外敵が侵入してきたとき、われわれは自らを守るシステムを備えている。このシステムが免疫システムである。ヒトがインフルエンザウイルスに感染すると、発熱し衰弱するが、たいていの場合は1~2週間程度で完治する。これは、感染したインフルエンザウイルスに対して免疫システムが働いたためである。発熱は、免疫システムが働いているために起こる症状と考えることができる。免疫セラピーは、われわれが備えている免疫システムを利用した治療といえる。免疫システムを理解することは、病原体による感染症の治療のみならず、ガンやアレルギー、さらに自己免疫疾患の治療への応用のためにも重要である。第1部では自然免疫と適応免疫で構成される免疫システムについて述べ、免疫セラピーのための方法について概説する。

1

免疫の生物学

1.1 病原体の感染に対する三つの防御システム

皮膚はつねに外部の環境に曝^{さら}されている。病原体は外部環境中に存在するので、皮膚は病原体の感染のための入口となる。皮膚の外部環境に接している層は、頑丈な角化細胞からできていて、病原体はこの障壁をなかなか通過できない。すなわち、皮膚は、病原体の侵入に対するバリア機能を有しているといえる。消化管や気道の上皮は、口および鼻を通して外部環境とつながっているため内表皮と呼ばれる。消化管や気道の上皮は**粘膜** (mucosa) と呼ばれ、**粘液** (mucus) を分泌している。この粘液が消化管や気道の上皮を覆うことによって、病原体の侵入を防いでいる。

皮膚や内表皮はバリア機能を有しているが、これらに傷ができると、傷口から病原体が侵入する。侵入を許してしまった病原体に対しては、まず**自然免疫** (innate immunity) が働く。自然免疫は、生まれながらに備わっている防御システムであり、そのシステムは大きく二つに分けることができる。一つは、**マクロファージ** (macrophage) や**好中球** (neutrophil) といった**食細胞** (phagocyte) が侵入してきた病原体を**飲食作用** (エンドサイトーシス, endocytosis) で分解する防御システムである。**補体** (complement) と呼ばれる血清中のタンパク質を病原体に結合させることにより、攻撃すべき病原体に印を付け、マクロファージや好中球がこの印の付いた病原体を食作用により細胞内へ取り込む。二つ目は、病原体を認識した細胞がサイトカインと呼ばれるタンパク質を分泌することによる防御システムである。サイトカインとは、情報伝達分子の総称である。自然免疫におけるサイトカインの役割は、感染した組織において炎症を誘導することである。炎症は、血管が拡張したり血流が増えたりすることによって熱をもったり浮腫が起こったりして、た

いていの場合、痛みを伴う。この炎症反応によって血液中から大量の白血球が集まってくる。

自然免疫により炎症が起こると、その部位に集まってきた白血球により**適応免疫** (adaptive immunity) が誘導される。適応免疫の主人公は**抗体** (antibody) であり、抗体は病原体に結合することによって病原体の増殖や細胞感染を防ぐ。自然免疫が病原体の感染後の迅速な応答であるのに対して、適応免疫は自然免疫に引き続いて起こるので効果が出るまで時間がかかる。インフルエンザに感染すると発熱し体がだるくなる。これは自然免疫による症状である。しかし、これらの症状は10日もすると回復してくる。この回復は、適応免疫による。自然免疫が、ほぼすべての生物に存在するシステムなのに対して、適応免疫は脊椎動物にだけ備わったシステムである。また、自然免疫は病原体に対する特異性が低い応答であるのに対して、適応免疫は一つの病原体に対する免疫応答であり、病原体に対する特異性が高い。すなわち、抗体には特異性があるため、ある病原体の抗体は、他の病原体には作用しない。さらに自然免疫には**免疫記憶** (immunological memory) がないが、適応免疫には免疫記憶がある。ヒトは過去に感染した病原体に対しては免疫記憶があるため、同じ病原体に再び感染しても適応免疫が素早く対処し**重篤な**症状に陥ることはない。予防接種は、適応免疫の免疫記憶を利用している。免疫記憶による適応免疫を**獲得免疫** (acquired immunity) と呼ぶ。

このように、皮膚や内表皮がバリアとなって病原体の侵入を防いでいるが、これらのバリアが打ち破られてしまった場合には、自然免疫が素早く対処することによって感染の拡大を遅らせ、さらに適応免疫によって病原体による被害を完全に食い止めるのである (図 1.1)。

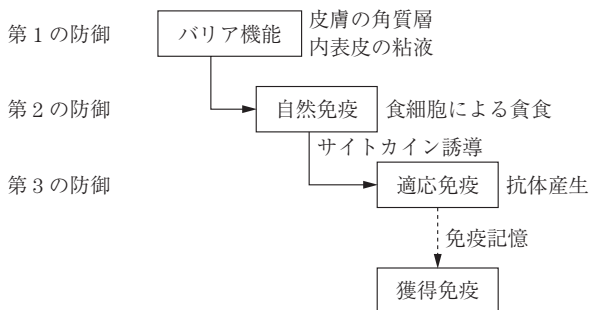


図 1.1 病原体の感染に対する防御システム

1.2 血液細胞の分類

血液中には免疫システムに関与する細胞が多く存在する。血液中に存在する細胞は、大きく**血小板** (platelet), **赤血球** (erythrocyte), および**白血球** (leukocyte) に分けることができる (図 1.2)。血小板は、核のない細胞で、血管の損傷部分で凝固し、傷ついた血管から血液の流出を防ぐ作用を有している。赤血球は、ヘモグロビンにより酸素を運搬する機能をもつ。

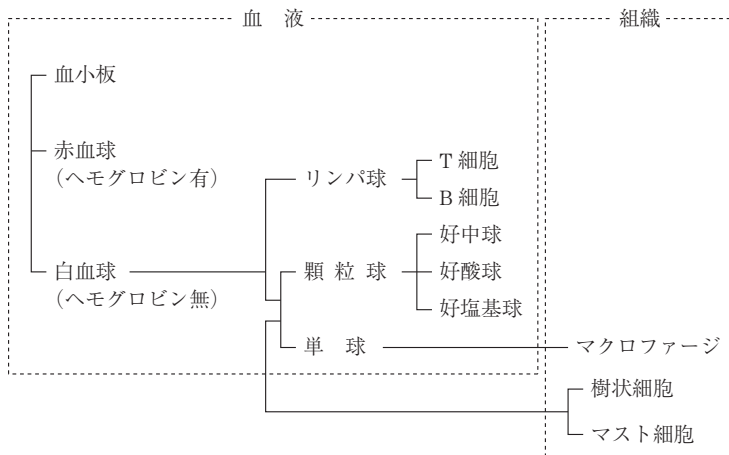


図 1.2 血液細胞の分類

免疫システムには白血球が重要な役割を果たす。白血球は、**リンパ球** (lymphocyte), **顆粒球** (granulocyte), および**単球** (monocyte) の総称である。リンパ球は、さらに**B細胞** (B cell) および**T細胞** (T cell) に区別される。顆粒球は、好中球、**好酸球** (eosinophil), および**好塩基球** (basophil) に区別される。好中球は、自然免疫において感染部位に素早く移動し、細菌を取り込み殺す作用をもった食細胞である。好中球は寿命が短く、感染部位で死んで膿となる。好酸球は、腸内寄生虫の防御に関与するが、好塩基球の免疫システムにおける詳しい役割はわかっていない。単球は、血液から組織に移動し、組織で成熟してマクロファージとなる。マクロファージも好中球と同じく食細胞で、細菌やウイルスを貪食する。また、細菌やウイルスに感染して死滅した細胞も食作用により取り込んで分解する。

体内の組織には、マクロファージと同様に食作用を有する**樹状細胞**（dendritic cell）が存在する。また、結合組織や粘膜組織には**マスト細胞**（mast cell）が存在する。樹状細胞やマスト細胞は、血液細胞ではないが、顆粒球や単球と同様に**骨髄系前駆細胞**（myeloid progenitor）から分化した細胞である。樹状細胞とマクロファージは、細菌やウイルスを貪食して、その分解物である**抗原**（antigen）をT細胞に提示するので、**抗原提示細胞**（antigen presenting cell）と呼ばれる。この抗原提示によって活性化したT細胞は、さらにその情報をB細胞に伝えることで抗原に特異的な抗体が生産される。したがって、マクロファージと樹状細胞は、細菌やウイルスを食作用で取り込むことによって感染の拡大を防ぐ自然免疫に関与するばかりではなく、食作用で取り込んで分解した細菌やウイルスの抗原をT細胞に提示することで適応免疫にも関与している。マスト細胞は、アレルギー症状を引き起こす原因となる細胞である。

1.3 適 応 免 疫

1.3.1 適応免疫の概要

適応免疫において重要な役割を果たす細胞は、樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞、T細胞、およびB細胞である。

T細胞もB細胞も骨髄においてリンパ系前駆細胞から分化する。B細胞が骨髄中で成熟するのに対し、T細胞は未熟の段階で骨髄から血液に移動し、**胸腺**（thymus）で成熟する。骨髄で成熟したB細胞および胸腺で成熟したT細胞は血流に乗り、**リンパ節**（lymph node）に入る。リンパ節の中でB細胞とT細胞は別々の場所に存在する。リンパ節に入ったB細胞およびT細胞の一部は、**リンパ管**（lymphatic vessel）を經由して胸管から再び血管系へ戻る。すなわち、B細胞とT細胞は、循環しているのである（**図 1.3**）。

外から侵入した病原体は、感染部位で樹状細胞によって捕捉され、リンパ管を通過してリンパ節に運ばれT細胞と出会う（**図 1.4**）。樹状細胞に取り込まれた病原体は細胞内で分解される。分解された病原体のペプチドや糖鎖は抗原として樹状細胞の表面に運搬され、T細胞と相互作用する。すなわち、樹状細胞は抗原をT細胞に提示するのである。マクロファージも樹状細胞と同様に抗原提示を行う細胞である。樹状細胞とマクロファージの違いは、樹状細胞が感染部位で病原体を捕捉し、

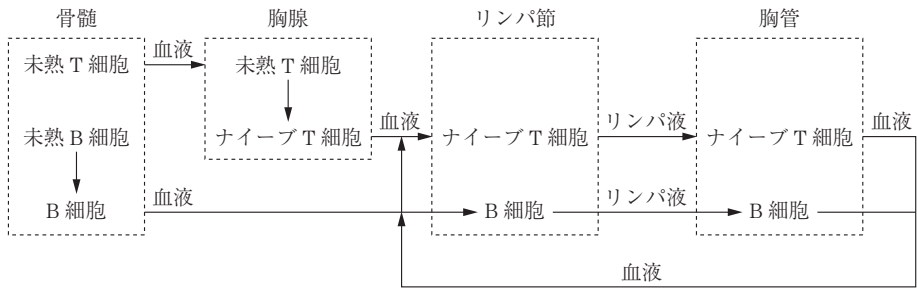


図 1.3 リンパ球の循環

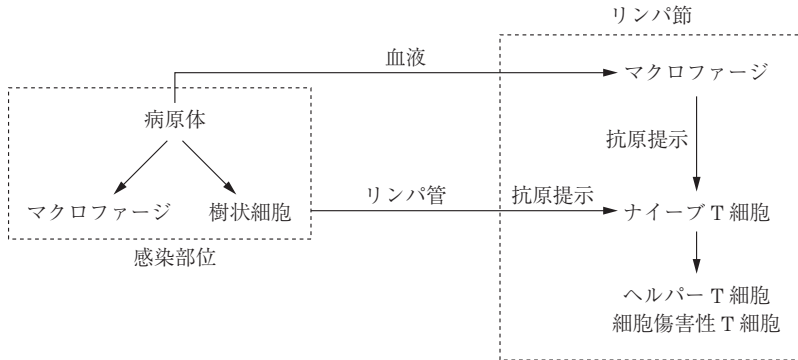


図 1.4 樹状細胞・マクロファージに関する抗原提示

これをリンパ節まで運搬する能力を有するのに対して、マクロファージは感染部位に^{とど}まり動かないので T 細胞と出会う機会がほとんどない。マクロファージはリンパ節にも存在するので、樹状細胞に捕捉されずにリンパ節に直接入り込んだ病原体を捕捉し、この病原体の抗原を T 細胞に提示することができる。抗原を提示した樹状細胞あるいはマクロファージと接触した T 細胞は活性化し、その抗原特異的な T 細胞となる。抗原によって活性化される前の T 細胞は、**ナイーブ T 細胞** (naive T cell) と呼ばれる。

ナイーブ T 細胞は 2 種類あり、一つは $CD4^+CD8^-$ ナイーブ T 細胞で、もう一つは $CD4^-CD8^+$ ナイーブ T 細胞である。CD4 および CD8 は**表面抗原** (surface antigen) と呼ばれるマーカー分子であり、 $CD4^+CD8^-$ ナイーブ T 細胞は、細胞表面に CD4 を有しているが CD8 はもっていない。一方、 $CD4^-CD8^+$ ナイーブ T 細胞は、

CD4 はもっていないが、CD8 をもっている。

CD4⁺CD8⁻ナイーブ T 細胞 (Th0 cell) は、リンパ節で樹状細胞あるいはマクロファージなどの抗原提示細胞によって活性化される (図 1.5)。Th0 細胞が活性化されると**ヘルパー T 細胞** (helper T cell, CD4⁺T cell) となる。ヘルパー T 細胞はさらに二つの細胞種に分類され、一つは**ヘルパー 1T 細胞** (helper 1 T cell, **Th1 cell**) で、もう一つが**ヘルパー 2T 細胞** (helper 2 T cell, **Th2 cell**) である。適応免疫では Th1 および Th2 の両方の細胞が関与する。

Th1 細胞はリンパ節からリンパや血液を通して感染部位に移動し、樹状細胞やマクロファージを活性化するとともに、さらに炎症反応を誘導するサイトカインを分泌する。一方、Th2 細胞はリンパ節に留まり、B 細胞を抗体生産能力を有する**形質細胞** (plasma cell) に分化させる。形質細胞はリンパ節に留まるか、リンパや血液を通して骨髄に移動し、抗体を大量に分泌する。樹状細胞およびマクロファージの抗原提示によって分化した Th1 細胞、Th2 細胞、および形質細胞は、**免疫記憶細胞**

コラム ①

表面抗原

表面抗原は、細胞表面に存在する膜タンパク質 (主に糖タンパク質) あるいは膜タンパク質の複合体で、この膜タンパク質の違いによって白血球の細胞種を識別することができる。表面抗原は英語の cluster of differentiation の略である CD の後ろに番号を付けることによって表示される。表面抗原は 350 種以上あり、それぞれ番号が付けられているが、番号に意味はない。例えば、CD14 は単球やマクロファージなどの表面にある分子量 55 万のタンパク質であり、CD3 は T 細胞の表面で T 細胞受容体と会合する 4 種の膜タンパク質サブユニットからなる複合体である。

表面抗原は、モノクローナル抗体が結合する抗原として同定されたため CD14 や CD3 は分類番号にすぎない。CD14 は gp55 (gp は糖タンパク質である glycoprotein の略、55 は分子量が 55 万 Da) というタンパク質であり、CD3 は gp16, gp20, gp22 および gp25 というタンパク質の複合体である。すなわち、あるモノクローナル抗体が結合した膜タンパク質を CD14 として分類し、そのモノクローナル抗体が結合したタンパク質は gp55 であるということである。抗体は B 細胞から産生されるが、モノクローナル抗体は、1 種類の B 細胞からつくられる 1 種類の抗原に結合する抗体のことである。多種類の B 細胞からつくられる抗体は多くの抗原と結合するのでポリクローナル抗体と呼ばれる。

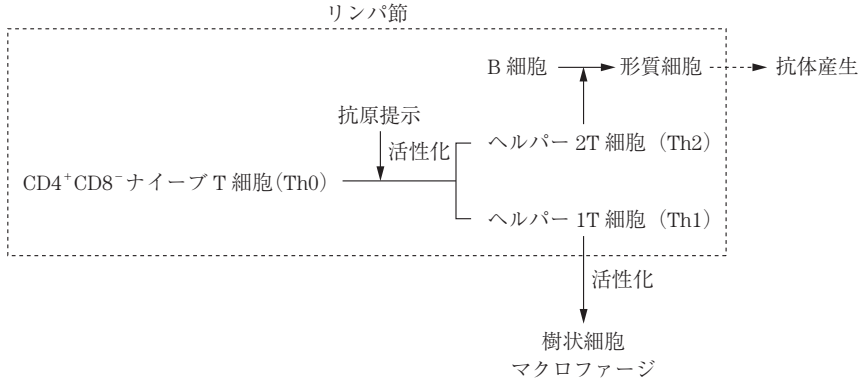


図 1.5 Th0 細胞の活性化

胞 (memory cell) として体内に長い間留まり、同じ病原体に感染したときには、この獲得免疫によって素早く対処することができる。

病原体が感染部位で樹状細胞に捕捉されると、B 細胞活性化までの一連の反応は主にリンパ節で起こる。しかし、血液中に病原体が入った場合は、脾臓において Th0 細胞および B 細胞の活性化が起こる。脾臓は損傷した赤血球を除去する組織であるが、リンパ節と同様の機能も有している。

適応免疫によって誘導された抗原特異的抗体は、病原体に対する毒性は示さない。抗体は中和 (neutralization) あるいはオプソニン化 (opsonization) によって病原体を不活性化する。中和は、抗体が病原体の増殖に必要な部位に結合することによって、あるいはヒトへの感染に必要な部位に結合することによって感染力を弱める作用である。オプソニン化とは、抗体が病原体に結合して、その表面を覆ってしまうことである。マクロファージなどの食細胞は、抗体のある領域 (Fc 領域) と結合する受容体をもっているため、病原体を覆っている抗体は食細胞とも結合し、エンドサイトーシスが促進される。血清中の補体は、それ自身でもオプソニン化の作用を有しているが、抗体の病原体への結合を補助する機能を有している。

1.3.2 サイトカイン

適応免疫では、病原体の抗原情報が、抗原提示細胞から Th0 細胞へ伝達され、その伝達情報によって分化した Th1 細胞および Th2 細胞から B 細胞にさらに情報伝達が行われ、抗体が生産される。この情報伝達において重要な役割を果たすのが

索 引

【あ】		【え】		【き】	
アジュバント	46, 65	エクソソーム	119	記憶 B 細胞	18
アデノウイルス	90	エネルギー準位	151	キチン	140
アデノウイルスベクター	65	エレクトロポレーション	65	キトサン	122, 140
アデノ随伴ウイルス	91	炎 症	24	吸着等温線	191
アテロコラーゲン	144	炎症性サイトカイン	9, 24	競合法	175
アネキシン V	171	エンドサイトーシス	2	共重合体	126
アピジン	97	エンドトキシン	29	共焦点レーザー走査蛍光顕 微鏡	180
アプタマー	73	エンペロープ	89	胸 腺	5
アポトーシス	23, 171	【お】		金ナノ粒子	146
アミノプロピルトリエトキシ シラン	166	オートクライン	15	【く】	
アミロイドβ	66	オプソニン化	8	クッパー細胞	24
アラム	47	オリゴデオキシヌクレオチド	50	クラススイッチ	17
アルギン酸	139	【か】		グラフェン	157
αヘリックス構造	95	カーボンナノチューブ	157	グラフト共重合体	126
アレルギー疾患	19	開環重合	127	【け】	
アレルギー症状	73	回折角	197	形質細胞	7
アレルゲン	20	回折電子	185	形質細胞様樹状細胞	26
暗視野像	185	化学気相成長法	157, 159	形質転換	42
アンチストークス散乱	201	核移行シグナルペプチド	98	形質転換試薬	104
アンチセンス DNA	67	核酸医薬	67, 78	血小板	4
アンチセンス RNA	67	獲得免疫	3	ケモカイン	9
【い】		カチオン性ポリマー	122	ゲル	142
一本鎖 RNA	27	カチオン性リポソーム	104	原子間力顕微鏡	186
イミダゾキノリン誘導體	28	価電子帯	151	【こ】	
イムノセラピー	44	カプシド	89	好塩基球	4
飲作用	10	ガラス状態	128	広角 X 線散乱	198
飲食作用	2	ガラス転移温度	127	後期エンドソーム	54
インターフェロン	9, 25	顆粒球	4	抗 原	5
インターロイキン	9	関節性リウマチ	19	抗原受容体	16
インターロイキン-12	16	ガンワクチン	61	抗原提示細胞	5
インターロイキン-2	14			交互共重合体	126
インターロイキン-4	16				
インフラマソーム	38				

ビオチン	97	ヘルパー 2T 細胞	7	メソ細孔シリカナノ粒子	164
非競合法	175	ヘルパー T 細胞	7	免疫寛容	87
非弾性散乱電子	185	変性	144	免疫記憶	3
ヒトバビローマウイルス	62	変性温度	144	免疫記憶細胞	7
ピノサイトーシス	10			免疫複合体	41
非メチル化 CpG	28				
表面抗原	6	【ほ】		【よ】	
表面プラズモン	148	傍分泌	15	葉酸受容体	80
ビリオン	90	ホーミング現象	88		
		ホール	152	【ら】	
【ふ】		補助刺激分子	14	ラバー状態	128
ファージディスプレイ	163	ホスホジエステル結合	50	ラマン散乱	200
ファゴサイトーシス	10	ホスホロチオエート化	50	ラマンシフト	201
ファゴソーム	10	補体	2	ラマンスペクトル	201
ファゴリソーム	10	ポリ-L-リシン	122	ランダム共重合体	126
フーリエ変換赤外分光光度計	196	ポリアミドアミン	137	ランダムコイル構造	95
		ポリエチレンイミン	98, 122		
物理ガス吸着法	190	ポリエチレングリコール	117	【り】	
フラーレン	157	ポリグリコール酸	125	リアルタイム定量 PCR 法	177
プライマリーサイズ	106, 189	ポリ乳酸	125, 127	リソソーム	10
プラスミド	42	ポリプレックス	122	リゾチーム	23
プラスミドベクター	65	ポリマーアロイ	132	リピドナノスフェア	104
プラズモン	148	ポリマーミセル	124, 132	リピドマイクロスフェア	104
ブラッグ角	197			リポソーム	99, 103
フルオレセインイソチオシア		【ま】		リポ多糖	27
ネート	155	マイクロ細孔	164	量子ドット	150
プルラン	142	マクロ細孔	164	両親媒性	99
フローサイトメーター	171	マクロ相分離	132	リン酸カルシウム	161
ブロック共重合体	126	マクロピノサイトーシス	10	リン脂質	99
プロテアソーム	12	マクロファージ	2, 24	リンパ管	5
プロテオリポソーム	113	マスト細胞	5, 73	リンパ球	4
プロトンスポンジ効果	123, 137			リンパ節	5
		【み】			
プロビディウムイオダイド	171	マイクロ相構造	131	【れ】	
分子線エピタキシー	159	マイクロ相分離	132	レイリー散乱	200
		ミセル	102	レトロウイルス	92
【へ】				レンチウイルス	94
ヘキサゴナル II 相構造	102	【む】			
ベクター	42	ムコ多糖	140	【わ】	
ペプチドリポソーム	112			ワクチン接種	44
ヘマグルチニン	95, 149	【め】			
ヘルパー 1T 細胞	7	明視野像	185		
		メソ細孔	164		

	[A]	FTIR 196	PEG 117
		GALA 96, 112	PEI 122
AFM 186		[H]	PGA 125
AIDS 94		HA 95, 149	pH 応答性リポソーム 111
AIM2 38		HBV 45	PI 171
APTES 166		hexon 98	PLA 125
	[B]	HIV-1 94	PLGA 125
B7.1 14		HLA 61	pri-miRNA 68
B7.2 14		HPV 62	[R]
B7 分子 14		[I]	RIG-I 33
BCR 16		IFI16 37	RNA ポリメラーゼ III 36
B-DNA 36		IFN 9	[S]
BNA 72		IL 9	SEM 183
B 型肝炎ウイルス 45		IL-12 16	siRNA 67
B 細胞 4, 16		IL-2 15	ssRNA 27
	[C]	IL-4 16	STING 37
CD4 ⁺ CD8 ⁻ ナイーブ T 細胞 7		[L, M]	[T]
CD80 14		LPS 27	Tat 112
CD86 14		MBE 159	Tat タンパク質 97
cGAS 37		MDA5 35	TCR 12
CpG 28, 49		MHC 10	TEOS 164
CpG モチーフ 53		MHC クラス I 12	Th1 cell 7
CVD 159		microRNA 67	Th2 cell 7
	[D]	miRNA 68	TLR 26
DAI 36		MyD88 30	TNF 9
DDS 76		[N]	TRIF 30
DDX41 37		NALP3 39	T 細胞 4
DLS 188		NK cell 24	T 細胞受容体 12
DNA ワクチン 63		NLR ファミリー 39	[W]
DOTAP 104		Nod 2 39	w/o/w 型エマルション 130
DOTMA 104		Nod1 39	w/o 型エマルション 130
DSC 202		[O, P]	water in oil 型エマルション 128
dsRNA 27		o/w 型エマルション 130	WT1 ペプチド 62
	[E~G]	ODN 50	[X]
ELISA 法 175		oil in water 型エマルション 130	XRD 197
<i>ex vivo</i> 44		PAMAM 137	X 線回折 197
Fcγ 受容体 41		pDC 26	
FITC 155			

— 著者略歴 —

- 1994年 東京大学大学院博士課程修了（先端学際工学専攻）
博士（工学）
1994年 三井造船株式会社千葉研究所研究員
1997年 東京大学先端科学技術研究センター助教授
2001年 東京工科大学教授
2005年 物質・材料研究機構首席研究員
2011年 物質・材料研究機構ナノテクノロジー融合ステーション
ステーション長
2008年 北海道大学生命科学院連携分野教授兼任
現在に至る

ナノイムノセラピー — 免疫を制御するナノメディシン —

Nano Immunotherapy — Nanomedicine for Immune Regulation —

© Nobutaka Hanagata 2015

2015年2月27日 初版第1刷発行



検印省略

著者 ^{はな}花 ^{がた}方 ^{のぶ}信 ^{たか}孝
発行者 株式会社 コロナ社
代表者 牛来真也
印刷所 三美印刷株式会社

112-0011 東京都文京区千石 4-46-10

発行所 株式会社 コロナ社

CORONA PUBLISHING CO., LTD.

Tokyo Japan

振替 00140-8-14844・電話 (03) 3941-3131 (代)

ホームページ <http://www.coronasha.co.jp>

ISBN 978-4-339-06748-4 (金) (製本：愛千製本所)

Printed in Japan



本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製・転載は著作権法上での例外を除き禁じられております。購入者以外の第三者による本書の電子データ化及び電子書籍化は、いかなる場合も認めておりません。

落丁・乱丁本はお取替えいたします