

細菌由来DNAを用いたスギ花粉症に対する免疫療法

阪口 雅弘

麻布大学獣医学部獣医学科

微生物由来DNAに存在するメチル化されていない AACGTTなどのプリン-プリン-CpG (チトシン・グアニン)-ピリミジン-ピリミジンの配列には、Th1型免疫誘導の強いアジュバント能がある。このCpGは、TLR-9を介してNK細胞やマクロファージ、樹状細胞、B細胞等を活性化し、IFN- α , β , γ やIL-12の産生を促すことができる。このDNA免疫療法は、大きく分けて次の2つがある。(1) CpGやアレルゲンをコードするDNA配列を含むプラスミドを作製し、これを接種するDNAワクチン療法と、(2) CpGモチーフをアジュバントとしてアレルゲンに結合させて、これを投与するアジュバントワクチン療法である。

1, スギ花粉アレルゲン遺伝子を組込んだDNAワクチン療法

スギ花粉アレルゲンであるCry j 1のcDNAを、発現ベクターに組み込んで、DNAワクチンを作製した。また、ワクチン投与群において、IgG2aの産生が観察された。さらにマウスにワクチンを投与した後に、Cry j 1とアラムを投与した場合、ワクチン投与群では特異的IgE産生の低下が認められた。ワクチン投与により、特異的Th1型の免疫応答が誘導され、IgE抗体の産生が抑制されたと考えられる。

2, T細胞エピトープ遺伝子を組込んだDNAワクチン療法

インバリエント (Ii) 鎖のCLIP領域を、スギ花粉アレルゲンであるCry j 2上のT細胞エピトープに相当するペプチドで置換したIi変異体を発現するDNAワクチンを作製した。あらかじめDNAワクチンを投与してCry j 2とアラムで感作したマウスでは、特異IgE抗体反応の抑制が認められた。DNAワクチン投与により、アレルゲン特異的T細胞、特にTh1細胞が誘導され、その結果、Th2型免疫反応の抑制が認められた。

3, CpGをアジュバントとしたワクチン療法

Cry j 1にCpGモチーフを含むDNAを結合させたワクチンを作製した。ワクチン接種群では、対照群に比べ、特異的IgEの産生が有意に抑制された。また、特異的IgG2aの産生においては、接種群では、対照群に比べ、Cry j 1-アラム投与後に、有意に増加した。さらにマウスの脾臓中のCD4陽性T細胞をCry j 1存在下で培養したときの細胞上清において、接種群は対照群と比べ、有意に高い特異的IFN- γ の産生が認められた。また、IL-5の産生でもワクチン投与群と対照群では有意な差が認められた。