

5-3-50 粘膜免疫を応用したう蝕と歯周病のワクチン開発

<研究概要>

① 粘膜アジュバント作用メカニズムの解析

コレラ毒素と類似の毒素原性大腸菌の易熱性毒素は、粘膜アジュバント効果を有するが、その作用メカニズムが異なることが示されている。そこで、コレラ毒素(CT)と毒素原性大腸菌の易熱性毒素(LT)のアジュバント誘導メカニズムの違いが何に起因するかを明らかにするために、CT-A サブユニットと LT-B サブユニットのキメラ分子(CT-A/LT-B)および LT-A サブユニットと CT-B サブユニットのキメラ分子(LT-A/CT-B)を作製し、タンパク抗原とともにマウスに経鼻免疫した。その結果、CT および LT はそれぞれの B サブユニットを介するシグナルによって IL-12 レセプターの発現とそれに続く T ヘルパーサイトカイン応答を制御していることが示唆された。次に、無毒化変異型 CT(mCT) E112K の A サブユニットと LT-B サブユニットのキメラ分子(mCT-A/LT-B)を作製することにより、無毒であり、かつ IgE の産生を抑えたアジュバントの開発を試みた。その結果、mCT-A/LT-B はそのアジュバント作用誘導に際して、下痢誘導効果および IgE 産生応答を示さないことが示され、安全で有効な粘膜アジュバントであることが示唆された。

② う蝕、歯周病ワクチンの開発

S. mutans の PAc を無毒化コレラ毒素とともにマウスに経鼻投与したところ、唾液中に PAc 特異的な IgA 抗体応答が誘導され、*S. mutans* の口腔内定着を顕著に抑制した。また、*P. gingivalis* の 40k-OMP をコレラ毒素とともにマウスに経皮あるいは経鼻投与したところ、血清中ならびに唾液中に抗原特異的抗体応答が誘導された。さらに、特異的抗体は *P. gingivalis* のベシクルと *S. gordonii* の共凝集を顕著に抑制したことより、*S. mutans*、*P. gingivalis* の感染予防における粘膜ワクチンの有効性が示唆された。

<得られた知見>

コレラ毒素および類似の大腸菌易熱性毒素のキメラ分子を作製し、それらの分子のアジュバント作用メカニズムの解明から、コレラ毒素はその B サブユニットを解して Th2 型とそれに伴う IgE 抗体応答、易熱性毒素 B サブユニットは Th1 型応答を誘導することを見出した。そこで、無毒化変異コレラ毒素の A サブユニットと易熱性毒素 B サブユニットを用いたキメラ分子を作製することにより、無毒で低い IgE 抗体応答を誘導する安全性の高いアジュバントの作製に成功した。また、*S. mutans* ならびに *P. gingivalis* の表層タンパク抗原を経鼻あるいは経皮免疫することにより、*S. mutans*、*P. gingivalis* の感染を阻止できる可能性が示された。