

### 30-0444 W25-4

細菌特異的塩基修飾 *N*<sup>6</sup>-メチルアデニンによる炎症反応誘発

○土谷 博之<sup>1,2</sup>, 松田 正<sup>1</sup>, 原島 秀吉<sup>1,2</sup>, 紙谷 浩之<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>北大院薬,<sup>2</sup>JST)

【目的】哺乳動物は細菌由来 DNA に含まれる非メチル化 CpG 配列を、その塩基修飾の違いに基づいて識別し、自然免疫系を活性化させることが知られている。今回我々は細菌特異的な塩基修飾パターンである GATC 配列の *N*<sup>6</sup>-メチルアデニン (GMTC 配列)に着目し、このメチル化配列を含む DNA を哺乳動物に投与した際、生体内で急性炎症反応を誘発するかどうかを検討した。

【方法】GMTC 配列を持つオリゴ DNA 及びそのコントロールオリゴ DNA を、それぞれ単独もしくは非メチル化 CpG 配列をもつオリゴ DNA と共に Balb/c マウスに腹腔内投与し、血清中に含まれる炎症性サイトカイン (IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ ) の濃度を ELISA 法を用いて定量した。さらにメチル化酵素 Dam 欠損大腸菌株、もしくは野性株由来プラスミド DNA を、カチオン性脂質と複合体を形成させた後に Balb/c マウスに静脈内投与し、炎症性サイトカインの誘導を同様に測定した。

【結果】オリゴ DNA、プラスミド DNA 共に、GMTC 配列を含む DNA は、GATC 配列を含む DNA に対し、マウス生体内において有意に高い濃度の炎症性サイトカインを誘導した。

【考察】今回の結果は、哺乳動物のもつ自然免疫系が、CpG 配列だけでなく GATC 配列のメチル化も認識し、活性化することを示唆している。今後 GMTC 配列が炎症反応を誘発するメカニズムを明らかにすることによって、これをコントロールした遺伝子治療法や新たなワクチン療法の開発が期待できる。