

30W-pm10

新規 claudin-4 binder の創製と粘膜ワクチンへの応用

○山根 誠司¹, 鈴木 英彦¹, 角谷 秀樹², 高橋 梓¹, 松久 幸司¹, 内田 博司³,
渡利 彰浩¹, 近藤 昌夫¹, 八木 清仁¹(¹阪大院薬, ²摂南大薬, ³アスピオファーマ)

【目的】非侵襲性の粘膜ワクチンは全身系免疫だけでなく粘膜系免疫も賦活できることから、粘膜面を介して侵入する病原体に対する予防、治療法として注目されている。現在までに当研究グループでは、claudin-4 (CL-4) 指向性を有するウェルシュ菌下痢毒素断片 (C-CPE) を用いて、粘膜免疫組織に高発現している CL-4 を標的とした粘膜ワクチンの可能性を見出してきた (Kakutani et al., Biomaterial, 2010)。本研究では、C-CPE を prototype として CL-4 結合性を向上させた新規 CL-4 binder を作製し、粘膜ワクチンへの応用を試みた。

【方法】C-CPE 機能ドメインのアラニンスキャンにより C-CPE 変異体を作製し、Biacore により CL-4 結合性を解析した。その後、CL-4 結合性に優れた変異体とモデル抗原である卵白アルブミン (OVA) の融合タンパク質 (OVA-C-CPE 変異体) を作製し、これをマウスに経鼻投与することで、免疫賦活化活性を解析した。

【結果及び考察】作製した変異体の CL-4 結合性を検討し、wild type よりも 10 倍結合性に優れる C-CPE 変異体を獲得した。この変異体と OVA の融合タンパク質の免疫賦活化活性を解析したところ、投与部位である鼻腔粘膜のみならず、血中や遠隔粘膜面である膣粘膜において OVA 特異的抗体価の上昇が wild type 投与群と比較して高く観察された。また、免疫賦活化特性を検証したところ、OVA-C-CPE 変異体投与による Th1・Th2 系双方の免疫応答の誘導が見受けられた。このように、CL-4 への結合性に優れる新規 CL-4 binder を用いることで全身・粘膜系免疫の誘導活性の向上に成功し、新規 CL-4 binder が免疫賦活化効果に優れていることを明らかにした。今後は、感染症モデルに対するワクチン活性等を検討していく予定である。