

28P-pm03S

免疫応答の制御に有用な新規抗フコシル化糖鎖抗体の樹立

○松村 龍志¹, 平川 城太郎¹, 永井 基瑛¹, 池田 俊暁¹, 今井 康之¹, 川島 博人¹
(¹静岡県大薬)

血中を流れるリンパ球は、高内皮細静脈 (HEV) と呼ばれる特殊な血管を通り、免疫応答の場であるリンパ節に移行する。リンパ球が血中と二次リンパ組織を循環することをリンパ球ホーミングと呼び、リンパ球がリンパ節内で効率良く抗原と接触するために必須である。リンパ球がリンパ節内に移行する過程の第一段階はローリングと呼ばれ、リンパ球表面に発現する L-selectin と HEV 上の糖タンパク質リガンドに付加する 6-sulfo sialyl Lewis X (6-sulfo sLe^x) と呼ばれるユニークな末端糖鎖構造との相互作用により媒介される。このことから、この糖鎖構造に特異的に結合するプローブの開発は、二次リンパ組織における過剰な免疫応答を制御し、アレルギー疾患等の免疫疾患の治療に役立つと考えられる。

これまでにフコース転移酵素欠損 (KO) マウスを用いた解析により、6-sulfo sLe^x 構造中のフコース残基が L-selectin との相互作用に必須であることが示されている。そこで本研究では、新規抗フコシル化糖鎖抗体の樹立を試み、そのリンパ球ホーミングおよび免疫応答抑制効果を検討した。はじめに、6-sulfo sLe^x の発現を欠損する KO マウスを 6-sulfo sLe^x 強制発現株で免疫することにより、新規抗フコシル化糖鎖抗体 F1, F2 を得た。KO マウスの組織を用いた免疫染色と糖鎖アレイの結果から、F1, F2 の最小認識単位はフコシル化糖鎖の一種である sLe^x であることがわかった。また、F1, F2 はヒト HEV のみでなく、既存の抗 sLe^x 抗体が反応しないマウス HEV にも強く反応した。次に、マウスに F1, F2 を静脈内投与したところ、末梢リンパ節および腸管膜リンパ節へのリンパ球ホーミングの抑制、および接触性皮膚炎モデルマウスにおける炎症反応の抑制がみられた。今回得られた新規抗フコシル化糖鎖抗体は、既存の抗体と比べて高い汎用性を持つとともに強い中和活性を持つことから、免疫応答制御において有用なツールになると考えられる。