

# 30R-am08

アデノウイルスベクターが惹起する自然免疫応答メカニズムの解析

○立花 雅史<sup>1</sup>, 続木 沙也加<sup>1</sup>, 山口 朋子<sup>2</sup>, 庄司 正樹<sup>1</sup>, 櫻井 文教<sup>1</sup>,  
川端 健二<sup>1,2</sup>, 小檜山 康司<sup>2,3</sup>, 石井 健<sup>2,3</sup>, 審良 静男<sup>3,4</sup>, 水口 裕之<sup>1,2,5</sup> (<sup>1</sup>阪大院  
薬, <sup>2</sup>医薬基盤研, <sup>3</sup>免疫フロンティア研究セ, <sup>4</sup>阪大微研, <sup>5</sup>阪大MEIセ)

【目的】アデノウイルス (Ad) ベクターは遺伝子治療用ベクターとして有用であるが、Ad や搭載遺伝子に対する獲得免疫応答により遺伝子発現低下が引き起こされることが問題となっている。獲得免疫応答誘導には自然免疫活性化が重要で、これまでに我々は Ad ベクターのゲノム DNA や Non-coding RNA が自然免疫を活性化することを明らかにしてきたが、一方で Ad 外殻タンパク質も自然免疫を活性化すると報告もなされている。さて近年、プラスミド DNA ワクチンによって誘導される搭載抗原特異的な獲得免疫応答には、核酸認識受容体の下流分子である TANK-binding kinase 1 (TBK1) が必須であることが明らかにされた。そこで我々は、TBK1 欠損マウスを用い、Ad ベクター搭載遺伝子に対する自然免疫ならびに獲得免疫応答における Ad ベクター由来核酸の寄与を明らかにすることを目的とした。

【方法】モデル遺伝子として  $\beta$ -galactosidase ( $\beta$ -gal) を発現する Ad ベクターを TBK1 欠損マウスに静脈内投与し、Ad 特異的あるいは  $\beta$ -gal 特異的な抗体産生について ELISA により評価した。静脈内投与後の自然免疫応答を明らかにするため、自然免疫応答に関わる各種サイトカインの遺伝子発現を定量的 RT-PCR で、ならびに血中濃度を ELISA により検討した。

【結果と考察】TBK1 欠損マウスにおいて Ad 特異的な抗体産生は減少傾向にあり、 $\beta$ -gal 特異的な抗体産生は有意に低下していた。また、自然免疫応答において重要な役割を果たす I 型 IFN の顕著な低下を認めた。すなわち、Ad ベクターによる免疫応答の誘導には Ad 由来の核酸が強いアジュバント効果を発揮していることが強く示唆され、この分子メカニズムを利用することで従来よりも発現を長期間維持できるような Ad ベクターの開発に繋がる可能性を示した。