

○ 東京慈恵会医科大学との共同研究

「新規糖脂質ワクチンが誘導する機能的 NKT 細胞による抗体多様性獲得機構の解明」

(微生物学研究室 築地 信 准教授)

(概要)

感染症対策の一つとしての「効果的なワクチン」とは、病原体に対する特異的な免疫応答を効率よく誘導させ、長期に渡って特異的抗体の産生を維持するワクチンである。そして、この長期に渡る抗体産生維持は、とりわけ急性の侵襲性感染症に対する感染防御において極めて重要である。

近年、糖脂質をアジュバントとし、生体内に少数存在するナチュラルキラーT(NKT)細胞の活性化を利用した新規肺炎球菌ワクチン(NKT細胞介在性ワクチン)が樹立された。当該ワクチンは従来のアジュバント含有ワクチンと比較して抗原特異的な抗体産生が長期に渡り維持され、強力な感染防御効果を誘導することが特徴である。しかしながら、産生される特異的抗体の「質; Quality」に関しては不明である。

そこで、本研究は、B細胞受容体(BCR)のシングルセルレパトア解析により抗体の「質; Quality」という側面から、NKT細胞介在性ワクチンの卓越性を明らかにすることを目的とした。

(研究成果報告)

感染症対策における「効果的なワクチン」とは、病原体に対する特異的免疫応答を効率よく誘導し、長期的に特異的抗体の産生能力を維持できるものであるこの長期的な抗体産生の維持は、とりわけ急性の侵襲性感染症に対する感染防御において極めて重要である。

近年、糖脂質をアジュバントとし、体内に少数存在するナチュラルキラーT(NKT)細胞の活性化を利用したNKT細胞介在性肺炎球菌ワクチンが樹立された。従来のアジュバントと比較して、抗原特異的な抗体産生が長期にわたり維持され、強力な感染防御効率を誘導することが特徴である。しかし、産生される特異的抗体の「質(Quality)」に関しては不明である。

そこで、本研究では、B細胞受容体(BCR)のレパトア解析により抗体の「質(Quality)」という側面から、NKT細胞介在性ワクチンの卓越性を明らかにすることを目的とした。

肺炎球菌表層タンパク質 PspA (Pneumococcal surface protein A)を抗原とし、糖脂質 α GalCer(α -galactosylceramide)をアジュバントとして接種したマウスから PspA 抗原特異的 B細胞をシングルセルソーティングにて単離し、BCRレパトア解析を行った研究体制として、林崎は抗原の調整およびマウスへの接種を担当し、築地は免疫担当細胞を回収、シングルセル解析、ならびに抗原受容体可変部の塩基配列解析を担当した。

その結果、 α GalCerを用いた場合、抗体の可変部領域を構成するV(D)J遺伝子断片について、特定の組合せを有するクローンが多いこと、さらに多様度の指標となるクローナリティーが異なることが明らかになった。これら特定の抗体遺伝子断片については、アミノ酸配列に基づく相同性により、ヒト抗体遺伝子断片が同定できた。今後は、この特徴を有する抗体が感染防御にどのように関与するかを解明することが課題である。