



DNA ワクチンによる免疫活性化

古賀 華子

人類はこれまでに幾度となくウイルスや病原菌など病原体による感染の脅威に晒されてきた。現在でも SARS コロナウイルス (SARS-CoV) や新型インフルエンザウイルスが世間を脅かしているように、人類と病原体の戦いは今後も続くであろう。

そんな戦いの歴史の中で、人類は病原体の脅威を克服する手段としてワクチンを生み出した。無毒化 (不活性化ワクチン) あるいは弱毒化 (生ワクチン) した病原体を生体に接種することで、病原体に対する免疫力を活性化させ感染症を予防することができる。1798年に Jenner が天然痘予防を目的として種痘を行ったのがワクチン利用の最初であり、その後、Pasteur がワクチン開発の基礎を築いたのは有名である。

ワクチンは多くの人命を救ってきた“奇跡の霊薬”であるが、その機能が万能であるとは言えない。不活性化ワクチンは安全性が高く、体液性免疫 (抗体が関与する免疫) を誘導するが、細胞性免疫 (抗体が関与しない免疫) は誘導されにくく、追加接種が必要である。一方、生ワクチンは体液性免疫と細胞性免疫の両方を誘導し、適応免疫も長期間維持されるが、感受性によって発病する危険性がある。このように従来のワクチンは一長一短の特徴を示す。そのため、ワクチンの長所を兼備した新しいタイプのワクチンである「DNA ワクチン」が近年開発され一躍脚光を浴びるようになった^{1,2)}。

DNA ワクチンとは、プラスミドベクターの真核細胞発現用プロモーターの下流に病原体の抗原遺伝子を組み込み、生体内で抗原タンパク質を発現するようにしたものである。これを対象動物に、遺伝子銃で皮内投与、あるいは筋肉へ注射することで、細胞に DNA ワクチンを取り込ませる。その後、プラスミド DNA は核に移行し、取り込んだ細胞は長期間、抗原タンパク質を分泌し続けるようになる。この抗原タンパク質は内因性なので、生ワクチンと同じく体液性免疫と細胞性免疫の両方を誘導する。また、DNA の合成でワクチンを作ることから、安価で均質なワクチンを大量製造できる利点も持つ。DNA ワクチンに用いるプラスミドベクターは一般に、細菌に特徴的な塩基配列である非メチル化 CpG モチーフを持つ³⁾。この非メチル化 CpG モチーフは、DNA ワクチンの

免疫刺激性を高めることが知られている。

Yang らは、SARS-CoV 表面に局在するスパイクタンパク質を、DNA ワクチンの手法を用いてマウス生体内で分泌させることで、SARS-CoV に対する体液性免疫と細胞性免疫の両方を誘導させることに成功している⁴⁾。これまでに、DNA ワクチンを用いることで、マウスなどの動物においてインフルエンザウイルス、HIV、エボラウイルス、西ナイル熱ウイルスなど多様なウイルスに対する免疫活性化が有効であることが実験で示されている。また、従来の DNA ワクチン接種法では免疫活性化までに1ヶ月以上の時間を要していたが、Bins らは振動する極微針の装置を用いてマウスに皮内接種しインフルエンザウイルス抗原を生体内で分泌させることで、接種後僅か2週間でインフルエンザウイルスに対する体液性免疫の誘導に成功しており、DNA ワクチンの実用化に一步近づけたと言える⁵⁾。近年では、DNA ワクチンの手法を用いて、アルツハイマー発病性のマウス生体内で非ウイルス性 β アミロイドペプチドを分泌させることで、アルツハイマー病の発症を長期間抑制することに成功している。この成果は、DNA ワクチンの研究がウイルスや病原菌との戦い以外の場面においてもさらに盛んになることを予見させる⁶⁾。

DNA ワクチンはまさに“究極のワクチン”と言えるが、DNA ワクチンに対するアレルギー反応や発癌の可能性など、安全性が十分立証できていない現状にある。今後も出現し続けるであろう新種の病原体に対して、人類はどのような予防策を講じることができるだろうか？それはやはり、DNA ワクチンの有効性・安全性についてさらに研究を推し進めることこそ、最大かつ最短の予防策なのではないだろうか。

- 1) Ulmer, J. B. *et al.*: *Science*, **259**, 1745 (1993).
- 2) Plotkin, S. A.: *Nat. Med.*, **11**, S5 (2005).
- 3) Klinman, D. M. *et al.*: *J. Immunol.*, **158**, 3635 (1997).
- 4) Yang, Z. -Y. *et al.*: *Nature*, **428**, 561 (2004).
- 5) Bins, A. D. *et al.*: *Nat. Med.*, **11**, 899 (2005).
- 6) Okura, Y. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 9619 (2006).