

## 審査の結果の要旨

氏名 徐 雯

本研究は CpG-ODN が全身性の即時型過敏反応に対して有効な防御効果を有しているかを明らかにすること、またその防御機構を明らかにすることを目的としたものであり、以下の結果を得ている。

1. OVA をアレルゲンとするマウスアナフィラキシーモデルを樹立した。この OVA 特異的アナフィラキシーに対する CpG-ODN の予防効果を検討するために、OVA でアナフィラキシーを誘導する前にマウスを CpG-ODN と OVA で 2 回免疫した。その結果、無処置のマウス、OVA 単独処置、免疫賦活作用のない non-CpG-ODN と OVA 処置、CpG-ODN 単独処置に比べ、血中 IgE 濃度、アナフィラキシー症状、体温、血中ヒスタミン濃度、すべての測定値において劇的な改善が見られ、CpG-ODN が即時型過敏反応に対して有効な防御効果を有していることが示された。
2. 即時型過敏反応に対する CpG-ODN の防御機構に関して検討した。CpG-ODN と OVA で前処置したマウスでは、アナフィラキシー誘導時の OVA 感作後の血中 IgE 濃度が顕著に減少する一方で、IgG2a 濃度が上昇した。また、前処置したマウス脾臓細胞の OVA 感作後の OVA 特異的試験管内サイトカイン産生を検討した結果、IL-4 の産生は見られず、IFN- $\gamma$  のみの産生が見られた。これらの結果から、CpG-ODN と OVA 前処置により、OVA 特異的 Th1 免疫応答が誘導されたことが示された。そこで、CpG-ODN の OVA 特異的アナフィラキシー予防効果が Th1 免疫反応によって誘導される IFN- $\gamma$  に起因しているかを IFN- $\gamma$  欠損マウスを用いて検討した。その結果、CpG-ODN と OVA で 2 回前処置した IFN- $\gamma$  欠損マウスでは、野生型マウスと同程度の OVA 特異的アナフィラキシーに対する予防効果が見られた。これらの結果から、CpG-ODN によって誘導される IFN- $\gamma$  産生は即時型過敏反応の防御には必須ではないことが示された。
3. CpG-ODN の受容体である TLR9 は B 細胞にも発現している。そこで、CpG-ODN の B 細胞に対する効果を試験管内反応で検討した。その結果、抗 CD40 抗体と IL-4 で誘導される IgG1 と IgE 産生は CpG-ODN の添加によって著しく阻害された。また、B 細胞表面上の IgG1 及び IgE 発現も同様に減少し、IgM 発現

が増強していた。これらのことから、CpG-ODNはB細胞のIgMからIgG1、IgEへのクラススイッチを阻害することで、IgG1とIgE産生を阻害していることが示唆された。

4. CpG-ODNはその塩基配列と修飾状態からA型とB型の2種類に大別される。そこで、OVA特異的アナフィラキシーの予防効果を比較検討した。これまでの報告と同様にマウス脾臓細胞を試験管内で刺激するとA型CpG-ODNではIFN- $\alpha$ 産生が誘導されるが、B型CpG-ODNではその効果は見られなかった。このような試験管内反応において機能的な差が見られるものの、A型、B型共にOVA特異的アナフィラキシー予防効果を有し、その効果には有為な差は認められなかった。このことから、1型IFNはCpG-ODNによる即時型過敏反応の防御には重要ではないことが示され、Th1免疫応答が即時型過敏反応の防御には必須ではないことが示唆された。さらにA型、B型のB細胞に対する効果を試験管内反応で検討した結果、両者ともB細胞のIgMからIgG1、IgEへのクラススイッチを阻害する効果を同程度に有していることが示された。

以上、本論文はマウスアナフィラキシーモデルを用いた解析から、CpG-ODNが全身性の即時型過敏反応に対して有効な防御効果を有していること、その効果が、これまで報告されていた機序とは異なり、直接B細胞に作用し、IgEへのクラススイッチを阻害することによることを示した。本研究は生命を脅かす全身性即時型過敏反応を予防するシステムを構築するのに重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。