第 333 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2015 年 11 月 5 日(木) 17 時 30 分~19 時 00 分

場 所: 実習館 2 階 総合歯科医学研究所セミナールーム

演 者: 寺尾 豊 氏

(新潟大学大学院医歯学総合研究科微生物感染症学分野・教授)

タイトル: イメージング技術が拓く感染症研究の可能性

細菌感染症に対する「魔法の弾丸」として抗生剤が実用化され、一世紀を迎えようとしている。しかし、抗生剤の歴史の陰には耐性菌の出現という負の側面が伴っている。そこで、「脱抗生剤医療」を長期的な展望とし、イメージング技術を用いた以下3テーマの基礎研究を推進している。

最初に紹介するキメラ抗体研究では、抗原特異性を担う抗体 Fab 領域を広範な抗原認識能を有する自然免疫系レセプターと置換し、万能なキメラ抗体を開発する試みを進めている。抗体 Fab 部を Toll 様受容体の種細胞外ドメインと置換させ、原子間力顕微鏡観察で形態確認を行い、「タンパク質のナマの立体構造」と細菌に対するオプソニン活性の相関についての知見を得ることができている。この課題からは、タンパク質が作動する湿潤環境下で、未処理・未加工の生体分子を観察する魅力をお伝えできればと考えている。

次に紹介する新規免疫系研究のテーマは、好中球の細胞死に伴う NETs 免疫である。感染部位に過剰な好中球浸潤と細胞死を引き起こす肺炎球菌感染に着目し、タイムラプス顕微鏡下で肺炎球菌が NETs 誘導能を有することを確認した。そこで、好中球の NETs 免疫作動因子について、肺炎球菌の分子群から網羅的に同定を試みた。その結果、肺炎球菌の α -enolase が NETs 誘導能を有すること、およびオプソニン効果を亢進させることが明らかになった。元来、解糖系の構成酵素である α -enolase は、菌体の細胞質内に局在する。しかし、肺炎球菌は自己融解酵素を有し、後期増殖期等の環境に応じて自身の細胞壁ペプチドグリカンを消化し、菌体内毒素群を放出することで、更なる病原性を発揮する。おそらく、宿主免疫系は同菌の自己融解時に遊離する菌体内 α -enolase を活発な細菌増殖のマーカールとして認識し、肺炎球菌を一気に捕獲排除する NETs を作動させるのではないかと推察している。今後の研究課題として、この α -enolase を NETs 免疫系の作動因子として、感染制御に応用することを目指している。

最後の課題は、「DNA オリガミ」型ワクチンアジュバントの開発である。「DNA オリガミ」法は、一本鎖鋳型 DNA に相補 DNA を編み込んで、DNA を任意の二次元構造に加工・固定する技術である。この技術を用いて、免疫賦活化作用のある CpG モチーフをより機能的に配置するデザインを構築している。現在のところは、様々な「DNA オリガミ」体のプロトタイプを構築し、原子間力顕微鏡装置でナノ検証を終え、*in vivo* の萌芽的な試みと予備的なデータを報告させていただく段階である。「DNA オリガミ」のアジュバント効果が証明されれば、実用化済みの様々なワクチンの量的減少にも繋がる可能性があり、ワクチンで問題とされる副反応の懸念も減弱できると推察している。

以上、これらの3課題をお示しすることで、松本歯科大学の皆さまと一緒に歯学研究とイメージングの可能性を討論できればと考えている。