

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：自然リンパ球の活性化を介した肺炎球菌ワクチン開発
2. 研究開発代表者：金城 雄樹（国立感染症研究所）
3. 研究開発の成果

肺炎は日本人の死因で3番目に多い疾患である。その原因菌として最も頻度の高い細菌が肺炎球菌である。肺炎球菌は肺炎のみならず、髄膜炎や敗血症などの侵襲性感染症の主な原因菌であり、侵襲性感染症は特に5歳未満の小児と65歳以上の高齢者に多い。少子高齢化の進行により、肺炎球菌感染症を予防する取り組みは今後ますます重要となる。肺炎球菌は、菌体表層の多糖体構造により、90種類以上の血清型に分類される。現行の肺炎球菌ワクチンは、その中の主な13または23種類の多糖体を用いたワクチンであり、感染防御効果の有効性が報告されている。しかし、肺炎球菌ワクチン定期接種導入後、現行ワクチンに含まれる血清型が顕著に減少したものの、現行ワクチンに含まれない非ワクチン血清型の割合が増加していることから、今後、非ワクチン血清型の肺炎球菌感染症が問題となることが懸念される。

そこで本研究では、肺炎球菌に対して血清型を超える感染防御効果をもたらす新規ワクチンの開発を目指して解析を行った。肺炎球菌の全ての菌株に存在する蛋白抗原を用いた新規ワクチンの肺炎球菌感染防御効果及び防御免疫誘導機序を解析した。本ワクチンによる免疫応答を誘導するため、自然リンパ球の活性化を応用した。また、現行肺炎球菌多糖ワクチンによる免疫応答の解明をとおして、現行多糖体ワクチンの効果を増強する方法を模索するために、肺炎球菌多糖抗原の認識から抗体産生誘導に至る機序の解析を行った。

新規蛋白ワクチンにて免疫したマウスでは、抗原に対する特異的IgG抗体価の上昇を認め、肺炎球菌感染後の生存率の上昇及び臓器内菌数の減少を認めた。また、肺炎球菌蛋白ワクチンによる感染防御効果における抗体の重要性を明らかにするため、無処置マウスに免疫血漿を移入し、肺炎球菌感染後の生存率を解析した。その結果、免疫血漿移入群では対照群と比較して、有意な生存率の上昇を認め、本ワクチンによる肺炎球菌感染防御に抗体が重要な役割を担うことが示された。さらに、肺炎球菌蛋白ワクチン免疫マウスでは、非ワクチン血清型の肺炎球菌感染後の菌体排除促進効果を認めたことより、現行ワクチンにて対応できない非ワクチン血清型の感染に対しても有効性が期待された。

また、肺炎球菌多糖認識及び感染防御機構を明らかにするため、Dectin-2という分子に着目して解析を行った。Dectin-2欠損マウスの樹状細胞では、肺炎球菌培養上清及びConAカラム結合画分の刺激におけるIL-12p40産生の障害を認めたことから、肺炎球菌多糖抗原の認識にDectin-2が重要な役割を担うと考えられた。Dectin-2欠損マウスでは、肺炎球菌感染後の生存率及び菌体排除の低下を認めたことから、肺炎球菌感染においてDectin-2が多糖抗原の認識及び感染防御に重要な役割を担うことが示唆された。

本研究にて、新規肺炎球菌ワクチンが肺炎球菌感染防御に有用である可能性が示唆された。また、自然リンパ球の活性化が新規ワクチン開発に有用である可能性が示唆された。