

## 百日咳起因菌に対する新規感染防御抗原の探索

感染制御科学専攻 感染制御・免疫学履修コース ワクチン学

齋藤 桃子

近年、世界中で問題となっている百日咳の再興には、抗原変異を起こした百日咳菌の存在が関与することが示唆されている。一方、百日咳再興のもうひとつの要因として、現行ワクチンが無効であるパラ百日咳菌および *Bordetella holmesii* による百日咳が挙げられる。本研究では、百日咳の再興に関与すると考えられる抗原変異型百日咳菌への対応として、現行ワクチンに含まれない新規感染防御抗原を加えることを考え、その探索を目的に研究を行った。一方、現行ワクチンが効かない *B. holmesii* に対しては、安全性の高い成分ワクチンの開発を目指し、培養上清に含まれている感染防御抗原の探索を行った。

国内で分離された百日咳菌の分子疫学解析を行う過程で、主要病原因子を産生しない株を見出した。この病原因子非産生株で産生量が亢進している抗原KU-Pを見出した。KU-Pは、ほとんどの病原因子が欠損している百日咳菌において、その病原性を補完し得る因子と推測された。このため、組み換え KU-P (rKU-P) を作製し、百日咳菌の感染防御抗原として有望であるか調べた。

現行百日咳ワクチン(DTaP-IPV ワクチン)に rKU-P を混合したワクチン、または rKU-P 単味成分ワクチンでマウスを免疫した場合、血清中に抗 rKU-P 抗体が検出された。また、rKU-P に対する IgG<sub>2a</sub> 血中抗体価を測定したところ、両群において高値を示した。このように IgG<sub>1</sub> だけでなく IgG<sub>2a</sub> 抗体をも強く誘導する抗原は珍しく、rKU-P は無細胞ワクチンでは誘導し難い Th<sub>1</sub> 方向の免疫を惹起させる可能性を有していると考えられた。実際、DTaP-IPV ワクチンに rKU-P を添加すると、混合されている他の抗原に対する免疫応答も Th<sub>1</sub> 方向へシフトした。また、DTaP-IPV ワクチンに rKU-P を混合すると、DTaP-IPV ワクチンに比べて感染防御効果が増強された。これらの結果から、KU-P は百日咳菌の感染防御抗原であり、混合ワクチン用の新規抗原として有望であると考えられた。

*B. holmesii* に対する成分ワクチン開発のため、*B. holmesii* 培養上清に含まれている感染防御抗原候補の探索を試みた。*B. holmesii* に対する感染防御免疫を誘導する無細胞 BH ワクチンをマウスに接種し、得られた免疫血清が認識した培養上清タンパク質を同定したところ、bacterial Ig-like domain family protein であった。このタンパク質は、百日咳菌の外膜タンパク質である BipA (*Bordetella* intermediate protein A) のホモログであった。BipA を欠損させた株の培養上清から作製した無細胞 BH-ΔBipA ワクチンは感染防御効果を示さなかったことから、BipA は *B. holmesii* の主要な感染防御抗原であると考えられた。また BipA を欠損させた *B. holmesii* はマウス気道に対する付着能が低下したことから、BipA は宿主への感染成立において重要な役割を果たしていると考えられた。今後、*B. holmesii* を防御し得る成分ワクチンの開発のため、BipA 単味ワクチンを調整し、その効果を確認していく必要がある。