

樹状細胞リソソーム膜タンパク質 (DC-LAMP) および
リソソーム膜タンパク質 -1 (LAMP-1) に組み込まれた
HIV-1Gag キメラは別個の細胞内輸送経路を持ち、
多様なエピトープのレパートリに対する
T細胞とB細胞の免疫応答を刺激する

Luciana B. Arruda *、Del Sim *、Priya R. Chikhlikar *、Milton Maciel, Jr *、
赤崎健司、J. Thomas August *、Ernesto T. A. Marques *

Journal of Immunology, 177, 2265-2275 (2006)

Dendritic Cell-Lysosomal-Associated Membrane Protein (LAMP) and
LAMP-1-HIV-1 Gag Chimeras Have Distinct Cellular Trafficking Pathways and
Prime T and B Cell Responses to a Diverse Repertoire of Epitopes

Luciana B. Arruda *、Del Sim *、Priya R. Chikhlikar *、Milton Maciel, Jr *、
Kenji Akasaki, J. Thomas August *、Ernesto T. A. Marques *

ABSTRACT : Ag processing is a critical step in defining the repertoire of epitope-specific immune responses. In the present study, HIV-1 p55Gag Ag was synthesized as a DNA plasmid with either lysosomal-associated membrane protein-1 (LAMP/gag) or human dendritic cell-LAMP (DC-LAMP/gag) and used to immunize mice. Analysis of the cellular trafficking of these two chimeras demonstrated that both molecules colocalized with MHC class II molecules but differed in their overall trafficking to endosomal/lysosomal compartments. Following DNA immunization, both chimeras elicited potent Gag-specific T and B cell immune responses in mice but differ markedly in their IL-4 and IgG1/IgG2a responses. The DC-LAMP chimera induced a stronger Th type 1 response. ELISPOT analysis of T cell responses to 122 individual peptides encompassing the entire p55gag sequence (15-aa peptides overlapping by 11 residues) showed that DNA immunization with native gag, LAMP/gag, or DC-LAMP/gag induced responses to identical immunodominant CD4⁺ and CD8⁺ peptides. However, LAMP/gag and DC-LAMP/gag plasmids also elicited significant responses to 23 additional cryptic epitopes that were not recognized after immunization with native gag DNA. The three plasmids induced T cell responses to a total of 39 distinct peptide sequences, 13 of which were induced by all three DNA constructs. Individually, DC-LAMP/gag elicited the most diverse response, with a specific T cell response against 35 peptides. In addition, immunization with LAMP/gag and DC-LAMP/gag chimeras also promoted Ab secretion to an increased number of epitopes. These data indicate that LAMP-1 and DC-

LAMP Ag chimeras follow different trafficking pathways, induce distinct modulatory immune responses, and are able to present cryptic epitopes.

抄録 抗原 (Ag) のプロセッシングはエピトープに特異的な免疫応答を持つレパートリ (異なる機能をもつリンパ球集団) を限定することにおいて決定的な段階である。本研究ではヒト免疫不全ウイルス 1 型 p55Gag 抗原を リソソーム膜タンパク質 -1 (LAMP/gag) またはヒト樹状細胞-LAMP (DC-LAMP/gag) と結合させた DNA プラスミドとして合成し、マウスに免疫した。これら二種類キメラの細胞内輸送を解析すると、両分子とも MHC クラス II 分子と共存するが、エンドソーム/リソソームの区画への全体の輸送は異なることが明らかになった。

DNA 免疫化後、両キメラは強力な Gag-特異的 T および B 細胞が関係する免疫応答をマウスで誘発したが、それらの IL-4 および IgG1/IgG2a 応答は顕著に異なっていた。自然の gag、LAMP/gag、または DC-LAMP/gag DNA による免疫化は CD4⁺ および CD8⁺ T リンパ球の活性化に優先的な同一のペプチドに対する応答を誘発した。しかしながら、LAMP/gag および DC-LAMP/gag は、自然の gag DNA による免疫化の後では認識されない 23 個の付加的な潜在性のエピトープに対して有意な応答を誘発した。これら 3 種のプラスミドは全部で 39 個の異なるペプチド配列に T 細胞応答を誘発した。そのうち、13 個が 3 種全ての DNA 作成物によって応答が誘導された。個別にみると、DC-LAMP/gag が最も多様な応答誘発する。即ち 35 個のペプチドに特異的な T 細胞応答を示す。また、LAMP/gag および DC-LAMP/gag キメラによる免疫化はより多くのエピトープに対する抗体の分泌を促進した。以上のデータから、LAMP-1 および DC-LAMP キメラ抗原は異なる輸送経路を辿り、主要なものとは別個の調節性免疫応答を誘発する。そして、隠れたエピトープを提示することができる。

* Department of Pharmacology and Molecular Sciences, The Johns Hopkins School of Medicine
ジョンズ・ホプキンス大学 医学部 分子薬理学