結核菌 DNA および合成単鎖 DNA による IgE 産生抑制の試み

福井医科大学耳鼻咽喉科学教室

藤 枝 重 治 斎 藤 等

福井医科大学免疫・寄生虫学教室

伊 保 澄 子

国立感染症研究所 細菌・血液製剤部

山 本 三 郎

DNA FROM MYCOBACTERIUM BOVIS (BCG) AND OLIGONUCLEOTIDES SUPPRESSED IGE PRODUCTION BY HUMAN LYMPHOCYTES : PRELIMINARY STUDY.

Shigeharu Fujieda¹⁾, Sumiko Iho²⁾, Saburo Yamamoto³⁾ and Hitoshi Saito¹⁾

¹⁾Departments of Otorhinolaryngology, Fukui Medical University

²⁾Immunology, Fukui Medical University

³⁾Department of Bacterial and Blood Products, National Institute of Infectious Diseases

MY-1, a DNA fraction purified from *Mycobacterium bovis* BCG, induced interferon- γ (IFN γ) production by human peripheral blood mononuclear cells (PBMC). IFN γ has been well-known as the down regulator of IgE production. In this study, we preliminarily investigated whether MY-1 regulates IgE production by human PBMC *in vitro*. We found that MY-1 inhibited IgE production in PBMC from normal donors stimulated with Interleukin-4 (IL-4) plus anti-CD40 monoclonal antibody (mAb). MY-1 enhanced IFN γ production by PBMC. The addition of anti-IFN γ or anti-IL-12 mAb canceled the inhibitory effect of MY-1 on the IgE production.

We found that the sequence including CGTTCG was the most effective in the suppression of IgE production by PBMC. These results suggest that exposure to MY-1 or the oligonucleotides including the CGTTCG sequence may be a novel strategy for the treatment of IgE-related allergic diseases.

Key words : MY-1, IgE, 合成 DNA, IFN γ , IL-12

はじめに

結核菌由来 DNA (MY-1) は当初, BCG の抗腫瘍効果を検討していた際に見つけられ, 98% が核酸 (DNA が 70%, RNA が 28%), 0.15% が蛋白, 0.27% が糖, 0.1% が脂肪から成る¹⁾。マウスの実験では, IFN γ を代表とするインターフェロンの産生を誘導するとともに, NK 活性

を亢進させ, 抗腫瘍効果を認めた²⁾³⁾。ヒトの末梢リンパ球 (PBMC) においても IFN γ 産生亢進を認めている³⁾。アレルギー性鼻炎は IgE に起因する即時型の反応が主であり, IgE の産生はきわめて診断的かつ治療のうえで重要である。IgE の産生は T 細胞存在下もしくは CD40 リガンド (抗 CD40 抗体) の存在下において IL-4 や IL-13 のサイトカインによって誘導される⁴⁾⁵⁾。逆に IgE の産

図1 MY-1 至適濃度の設定
各種濃度の MY-1 を IL-4 と抗 CD40 抗体とともに添加し、14日間の培養を行った。* : $p < 0.01$

生抑制は IgE 誘導初期に $\text{IFN}\gamma$ を作用させると起こるとされている⁴⁾⁶⁾⁷⁾。 $\text{IFN}\gamma$ を産生したり逆に $\text{IFN}\gamma$ に誘導されたりする IL-12 にも IgE の産生抑制作用があるとされている^{8~10)}。そこで今回は、この MY-1 を IgE を誘導する in vitro の系に添加して、IgE 産生を抑制できるかどうか検討した。

対象と方法

正常人を被験者とし、末梢血液から Ficoll-Hypaque にて末梢リンパ球 (PBMC) を分離した。得られた PBMC をリコンビナントヒト IL-4 (小野製薬より恵与された)、抗 CD40 抗体 (G28-5, E. Clark 博士, ワシントン大学, USA より恵与された) にて14日間培養した。培養は IgE 誘導の至適条件である IL-4 (100U/ml)、抗 CD40 抗体 (0.1 $\mu\text{g/ml}$)、培養14日間とした¹¹⁾。MY-1 は培養の最初から添加した。ブロッキングテスト用の抗体は、ブロックに必要な約10倍量を培養の最初から添加した。培養14日目に培養上清を回収し、ELISA 法にて IgE を測定した。ELISA 法は 2 種類の抗体、CIA-E-7.12 と CIA-E-4.15 (A. Saxon 博士, カリフォルニア大学ロサンゼルス校, USA より恵与された) を 96 穴プレートにコートし、サンプルを入れた後、アルカリフォスファターゼ付き 2 次抗体 (goat anti-human IgE, Kirkegaard and Perry Labs Inc., Gaithersburg, MD) を入れ、PNPP の発色を吸光度計 (405nm) にて測定した¹²⁾。

合成 DNA は日清紡 (東京) より購入し、MY-1 は Tokunaga らの方法により作成した¹⁾。

細胞上清中の $\text{IFN}\gamma$ 測定は、ELISA キット (岩城硝子, 東京) を用いた。

図2 IgE 抗体産生の抑制
PBMC ($n = 5$) に MY-1 を IL-4 と抗 CD40 抗体とともに添加し、14日間の培養を行った。培養上清中 IgE は MY-1 の添加にて有意に低下した。
* : $p < 0.05$

結 果

1. MY-1 の IgE 産生への影響

各種濃度の MY-1 を IgE 産生系に添加し、IgE の産生を抑制するかどうか検討した。図 1 には検討した症例の代表例を示す。MY-1 の濃度上昇に伴い IgE の産生が有意に抑制された。MY-1 の濃度が 10 $\mu\text{g/ml}$ を越えると反応はほぼプラトーに達した。そこで、MY-1 の濃度を 50 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度に設定し、以下の実験をおこなった。IgE の抑制率は症例によりばらつきは認められたが、80 % の症例において 50 $\mu\text{g/ml}$ の MY-1 濃度で有意に IgE 産生抑制が認められた。図 2 には 5 症例の MY-1 の IgE 産生への影響を示す。MY-1 自身は PBMC に対して、細胞毒性を示さず、培養後の細胞生存率や細胞増殖率は無添加のものと違いはなかった。

このような MY-1 の IgE 産生抑制の機序としては、 $\text{IFN}\gamma$ の産生亢進がもっとも考えられる。そこで14日間培養した後の培養上清中の $\text{IFN}\gamma$ を測定した。その結果、MY-1 の添加によって PBMC の $\text{IFN}\gamma$ 産生が亢進していた (図 3 A)。MY-1 による $\text{IFN}\gamma$ 産生亢進が、IgE 産生抑制機序であることを確認するために、抗 $\text{IFN}\gamma$ 抗体を MY-1 が添加されている IgE 産生誘導系にさらに添加した。すると図 3 B に示すように IgE 産生抑制が解除されたが、それでもなお約40%程度の抑制がかかったままであった。

$\text{IFN}\gamma$ 産生が MY-1 によって亢進され、MY-1 の IgE 産生抑制に関与していたことは、 $\text{IFN}\gamma$ を in vitro で誘導する IL-12 の関与も推測される⁸⁾⁹⁾。そこで $\text{IFN}\gamma$ と同様に抗 IL-12 抗体を添加し、IgE 産生への影響を検討した。すると抗 IL-12 抗体の添加は抗 $\text{IFN}\gamma$ 抗体の添加と

図3 上清中 IFN γ と抗 IFN γ のによる MY-1 効果の阻止
PBMC に MY-1 を IL-4 と抗 CD40 抗体とともに添加し、14日間の培養を行った。培養上清中の (A) IFN γ の濃度を ELISA 法にて測定した。同時に (B) 抗 IFN γ 抗体を添加すると、MY-1 による IgE 産生抑制機序が解除された。図には代表例をそれぞれ示す。

図4 MY-1 による IgE 産生抑制機序に関する IL-12 の関与
PBMC に MY-1 を抗 IL-12 抗体, IL-4, 抗 CD40 抗体とともに添加し、14日間の培養を行った。抗 IL-12 抗体の添加は、MY-1 による IgE 産生抑制機序を解除した。図には代表例を示す。

同様に、MY-1 の IgE 産生抑制を部分的に解除させた (図4)。しかし、30-50%程度の抑制率が残ったままであった。図3, 図4に示した抗体による MY-1 の IgE 産生抑制の解除は再現性を認めた。

以上のことから1) MY-1 は IgE 誘導を抑制する。2)

その機序として、MY-1 によって産生亢進した IFN γ が関与する。3) IL-12 も MY-1 のによる IgE 産生抑制機序の一端を担っていることが判明した。

2. 合成 DNA の IgE 産生への影響

次に、より高率に IgE 産生を抑制する目的で、MY-1 を細分化しもっとも IgE 産生を抑制する塩基配列を求めることとした。すでに、MY-1 を45塩基ずつに分け、どこがもっともマウスの脾細胞において IFN γ 産生を介した NK 活性の増強が認められるかが同定されている¹³⁾。さらには45塩基よりも6塩基が3つの対になった構造 (パリーンドローム構造) を中心に持つ30塩基がもっとも IFN γ 産生を介した NK 活性の増強が誘導できることが証明されている¹⁴⁾¹⁵⁾。その後、パリーンドローム構造の前半3塩基のパリエーション、すなわち計64 (4x4x4) 種類の30塩基で NK 活性の増強を調べたところ、10種類にて著しく NK 活性の増強が認められた¹⁵⁾。これはヒトの末梢血を用いた実験でも同様であり、その際、IFN γ 産生も平行に上昇していた¹⁶⁾。そこでその10種類と増強しなかった1種類の計11種類で IgE 産生を検討した。IgE 産生抑制は個人差がかなり認められたが、その中で CGTACG を含む30塩基はほとんどの症例で抑制を認めていた。同症例の IFN γ 産生を検討したが、やはり IgE 産生抑制とほぼ平行であり、CGTACG を含む30塩基は高い IFN γ 産生を示した。

そこで CGTACG を含む30塩基の IgE 産生抑制にお

いて、このパラインドローム構造が本当に重要であるのかどうか、4番目の塩基Aを他の塩基に変えてIgE産生を調べてみた。すると検討した6症例いずれにおいてもCGTTCGの塩基配列がもっともIgE産生を抑制した。同様にIFN γ 産生も高値を示した。抗IFN γ 抗体と抗IL-12抗体の添加によって、MY-1と同様に完全にIgE産生抑制を阻止できなかったが、約60-70%のIgE産生抑制を阻止した。すなわちMY-1とこのCGTTCGの30塩基は同様の機序でIgE産生を抑制しているものと考えられた。

考 察

本研究では結核菌由来DNA (MY-1) にて、IL-4と抗CD40抗体にて誘導したヒト末梢リンパ球からのIgE産生を抑制する可能性を示した。さらにもっともその効果を示す部位はBCG蛋白cDNAのno.813-842の30塩基であった。さらに30塩基のなかでもGACGTCのパラインドローム構造がマウスのNK活性では重要であったが¹⁴⁾、IgE産生抑制においては人工的に合成したCGTACGパラインドローム構造も効果的ではあったが、パラインドローム構造を崩したCGTTCGの構造がもっともIgE産生を抑制した。IgE産生抑制機序としてはMY-1や合成単鎖オリゴヌクレオチドによって誘導されるIFN γ とspontaneousに分泌されるIL-12が重要であり、それぞれ抗体にてMY-1およびオリゴによるIgE産生抑制を阻止できた。しかしこれらの抗体にて完全にIgE産生抑制を阻止できなかったことは、他の機序の関与も推測された。

IFN γ とIL-12のIgE産生抑制に関しては、多くの研究がなされ、異論の余地はない⁴⁾⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾。しかしながら臨床応用となると、IFN γ とIL-12ともにいろいろな問題点をかかえている¹⁷⁾¹⁸⁾。アレルギー性鼻炎患者に対してリコンビナントIFN γ の全身的静脈内投与をしたところ、特異的IgEおよび抗原特異的IgEの産生には全く影響をおよぼさず、アレルギー症状に対する効果も認めなかった¹⁷⁾。さらには全身倦怠感や発熱の副作用をかなり高頻度に認めた¹⁸⁾。IL-12に関しては、IFN γ 誘導によるNK活性の亢進をはじめとする抗腫瘍活性に対して多くの臨床家が期待をよせたが、癌治療における臨床試験では、かなりの副作用が認められ、詳細な報告はいまだなされていない¹⁸⁾。唯一この2つのサイトカイン臨床応用の可能性は、ネブライザーによる経鼻腔・経気道的投与によるアレルギー性鼻炎、気管支喘息などのアレルギー疾患治療が残されている¹⁹⁾²⁰⁾。実際、マウスのアレルギーモデルではIFN γ やIL-12のネブライザーによる経鼻

腔・経気道的投与により、気道内でのアレルギー反応の低下や、好酸球の集積、IgE産生亢進の阻止などが報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。我々は、鼻腔粘膜や気道粘膜局所でのIgEへのクラススイッチやIgE産生がおこることを報告し²¹⁾、抗アレルギー薬の治療効果が鼻腔洗浄液内のIgEと相関すると報告した²²⁾。MY-1の癌患者に対する全身的投与では副作用は少なく安全であったとの報告があるが、MY-1や合成オリゴDNAのネブライザーによる鼻腔投与がもっとも臨床効果をあげやすいように思われる。しかしMY-1や合成オリゴDNAのネブライザーによる鼻腔投与によって粘膜の変化（とりわけ肉芽形成）やDNA投与による人為的DNA組み替えによる不可逆的变化の発生（癌化など）の危険性が考えられる。

アレルギー疾患における結核菌もしくはBCGの治療効果の可能性はかなり昔から報告されている。マウスにおいては結核菌にて前処理されたマウスでは抗原特異的IgEの誘導が抑制されるとの報告から、多くの研究がなされている²³⁾。最近でも、Mycobacterium vaccae投与による抗原特異的IgEの誘導抑制²⁴⁾やBCG感染による抗原誘導による好酸球集積の抑制が報告され、IFN γ ノックアウトマウスの使用からそれらの機序がIFN γ によることを証明している²⁵⁾。IFN γ やIL-12の誘導に関しても結核菌やBCGで容易に誘導されることが報告されている⁹⁾。最近ではツベルクリンに対する反応性とアトピー性アレルギー疾患の頻度に有意な負の相関関係があることが統計的に示された³⁶⁾。このことはBCGワクチンによる抗体の獲得とアレルギー治療の可能性を示されたが、臨床研究では早期のBCGワクチン投与はアトピー性アレルギー疾患の形成にはなんら影響を及ぼさなかったとの報告がなされた²⁷⁾。すなわち単に蛋白の投与によるワクチンではアレルギー治療の可能性は少なく、今回の研究で使用したようなDNAの必要性が示唆される。

最近では遺伝子治療が癌を代表として新しい治療法として大いなる注目を集めている。アレルギー性疾患に対する遺伝子治療の可能性は、大まかに2つに分けられる。1つめとしては、体内において免疫反応をアレルギー反応亢進に働くTh2型すなわちIL-4やIL-5のサイトカイン産生パターンから、アレルギー反応抑制に働くTh1型すなわちIL-12やIFN γ のサイトカイン産生パターンに変換することを目的としたある種のDNAを投与するというものである。その代表的なものとして、今回のMY-1がまずあげられる。ついでは我々の効果部位から検討したCGTTCGを含む30塩基からなる合成単鎖オリゴヌクレオチドが該当する。我々の研究と平行して

Krieg らのグループから細菌由来の 5'プリン-プリン-CG-ピリミジン-ピリミジン 3'を含む合成単鎖オリゴヌクレオチドが CpG モチーフとして免疫機能を調整できると報告され、この CpG モチーフに関して多くのことが検討された^{28)~30)}。その結果彼らの提唱する CpG モチーフも Th1 へのスイッチを促進させることが判明した³⁰⁾。Raz らのグループは、免疫刺激 DNA 配列をプラスミドの中に組み込んで筋肉内投与をすると、抗原特異的 IgE が減少し、IFN γ で誘導される IgG2a の増加することを報告した^{31)~33)}。同時に IFN γ や IL-12 が誘導され、IL-4 が減少することを報告した。さらに免疫刺激 DNA 配列をプラスミドの中に組み込まずに単なる合成単鎖オリゴヌクレオチドとしても同様の反応を認めることを報告した。これら多くの報告された免疫刺激 DNA 配列を比較検討してみると周辺の塩基配列はさまざまであるが、中心となる部位には驚くことにすべてに CGTT が組み込まれており、我々が MY-1 を基礎にした検討から得られた CGTTTCG と一致した。

もう一つの遺伝子治療の可能性は、抗原をコードした cDNA を発現ベクターとともに投与するものである³⁴⁾。現在、抗原を精製蛋白として投与する減感作療法がアレルギー疾患とりわけアレルギー性鼻炎の根治療法として広く行われ、その有用性が示されているが、その遺伝子版というものである。抗原をコードした cDNA を発現ベクターを投与されたマウスにおいて、抗原発現がなされ、IgE の産生を押さえヒスタミンの遊離を押さえた³⁴⁾。リコンビナント BCG をつくる発現ベクターに抗原を組み込むと抗原の発現と、さらに大量の IFN γ 産生を認めるとの報告が最近なされ³⁵⁾、こちらの方面からの MY-1 の活用性もあると思われる。今後臨床応用の可能性について検討を行う予定である。

終わりに

なお本研究を行うに際し協力して下さった福井医科大学耳鼻咽喉科技術補助員、舟津泉さんに深く感謝いたします。

文 献

- 1) Tokunaga T, Yamamoto H, Shimada S, et al: Antitumor activity of deoxyribonucleic acid fraction from *Mycobacterium bovis* BCG. JNCI 72: 955-962, 1984.
- 2) Shimada S, Yano O, Inoue H, et al: Antitumor activity of the DNA fraction from *Mycobacterium bovis* BCG. II. JNCI: 74: 681-688, 1985.
- 3) Yamamoto S, Kuramoto E, Shimada S, et al: In vitro augmentation of natural killer cell activity and production of interferon- α/β and- γ with deoxyribonucleic acid fraction from *Mycobacterium bovis* BCG. Jpn J cancer Res 79: 866-873, 1988.
- 4) Zhang K, Clark EA, Saxon A. CD40 stimulation provides an IFN- γ -independent and IL-4-dependent differentiation signal directly to human B cells for IgE production. J Immunol: 146: 1836-1842, 1991.
- 5) Punnonen J, Aversa G, Cocks BG et al: Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. Proc Natl Acad Sci USA 90: 3730-3734, 1993.
- 6) Snapper CM, Paul WE. Interferon- γ and B cell stimulatory factor-I reciprocally regulate Ig isotype production. Science 236: 944-947, 1987.
- 7) Gauchat JF, Lebman DA, Coffman RL, et al: Structure and expression of germline ϵ transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch to IgE production. J Exp Med: 172: 463-473, 1990.
- 8) D'Andrea A, Rengaraju M, Valiante NM, et al: Production of natural killer cell stimulatory factor (interleukin-12) by peripheral blood mononuclear cells. J Exp Med 176: 1387-1398, 1992.
- 9) Flesch IEA, Hess JH, Huang S, et al: Early interleukin 12 production by macrophages in response to mycobacterial infection depends on interferon γ and tumor necrosis factor α . J Exp Med 181: 1615-1621, 1995.
- 10) Kiniwa M, Gately, M, Gubler U, et al: Recombinant interleukin-12 suppresses the synthesis of immunoglobulin E by interleukin-4 stimulated human lymphocytes. J Clin Invest 90: 262-266, 1992.
- 11) Fujieda S, Lin YQ, Saxon A, et al: Multiple types of chimeric germ-line immunoglobulin heavy chain transcripts in human B cells. J Immunol 157: 3450-3459, 1996.
- 12) Fujieda S, Sieling PA, Modlin RL, et al: CD1-restricted T-cells influence IgG subclass and IgE production. J Allergy Clin Immunol 101: 545-551,

- 1998.
- 13) Tokunaga T, Yano O, Kuramoto E, et al: Synthetic oligonucleotides with particular base sequences from the cDNA encoding proteins of *Mycobacterium bovis* BCG induce interferons and activate natural killer cells. *Micobiol Immunol* 36: 55-66, 1992.
- 14) Yamamoto S, Yamamoto T, Kataoka T, et al: Unique palindromic sequences in synthetic oligonucleotides are required to induce INF and augment INF-mediated natural killer activity. *J Immunol* 148: 4072-4076, 1992.
- 15) Kuramoto E, Yano O, Kimura Y, et al: Oligonucleotide sequences required for natural killer cell activation. *Jpn J Cancer Res* 83: 1128-1131, 1992.
- 16) Yamamoto T, Yamamoto S, Kataoka T, et al: Synthetic oligonucleotides with certain palindromes stimulate interferon production of human peripheral blood lymphocytes *in vitro*. *Jpn J Cancer Res* 85: 775-779, 1994.
- 17) Li JTC, Yunginger JW, Reed CE, et al: Lack of suppression of IgE production by recombinant interferon gamma. *J Allergy Clin Immunol* 85: 934-940, 1990.
- 18) Hall SS IL-12 at the crossroads (news). 268: 1432-1434, 1995.
- 19) Lack G, Bradley KL, Hamelmann E, et al: Nebulized IFN- γ inhibits the development of secondary allergic responses in mice. *J Immunol* 157: 1432-1439, 1996.
- 20) Schwarze J, Hamelmann E, Cieslewicz G, et al: Local treatment with IL-12 is an effective inhibitor of airway hyperresponsiveness and lung eosinophilia after airway challenge in sensitized mice. *J Allergy Clin Immunol* 102: 86-93, 1998.
- 21) Fujieda S, Diaz-Sanchez D, Saxon A. Combined nasal challenge with diesel exhaust particles and allergen induces *in vivo* IgE isotype switching. *Am J Respir Cell Mol Biol* 19: 507-512, 1998.
- 22) Fujieda S, Noda I, Saito H, et al. Effect of pretreatment with Suplatast in patients with Japanese Sugi pollinosis. E.R.S. & I.S.I.A.N. meeting '98. In: Stammberger H, Wolf G. Monduzzi Editor. 1998 pp 155-159.
- 23) Suemura M, Kishimoto T, Hirai Y, et al: Regulation of antibody response in different immunoglobulin classes. III. *J Immunol* 119: 149-155, 1977.
- 24) Wang CC, and Rook GAW: Inhibition of an established allergic response to ovalbumin in BALB/c mice by killed *Mycobacterium vaccae*. *Immunology* 93: 307-313, 1998.
- 25) Erb KJ, Holloway JW, Sobeck A, et al: Infection of mice *Mycobacterium bovis*-Bacillus Calmette-Guerin (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 187: 561-569, 1998.
- 26) Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, et al: The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 275: 77-79, 1997.
- 27) Alm JS, Lilja G, Pershagen G, et al: Early BCG vaccination and development of atopy. *LANCET* 350: 400-403, 1997.
- 28) Krieg AM, Yi AK, Matson S, et al: CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation. *Nature* 374: 546-549, 1995.
- 29) Klinman DM, Yi AK, Beaucage SL, et al: CpG motifs present in bacterial DNA rapidly induce lymphocytes to secrete interleukin 6, interleukin 12, and interferon γ . *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 2879-2883, 1996.
- 30) Chu RS, Targoni OS, Krieg AM, et al: CpG oligodeoxynucleotides act as adjuvants that switch on T helper 1 (Th1) immunity. *J Exp Med* 186: 1623-1631, 1997.
- 31) Raz E, Tighe H, Sato Y, et al: Preferential induction of a Th1 immune response and inhibition of specific IgE antibody formation by plasmid DNA immunization. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 5141-5145, 1996.
- 32) Sato Y, Roman M, Tighe H, et al: Immunostimulatory DNA sequences necessary for effective intradermal gene immunization. *Science* 273: 352-354, 1996.
- 33) Roman M, Martin-Orozco E, Goodman JS, et al: Immunostimulatory DNA sequences function as T helper-1-promoting adjuvants. *Nature Med* 3: 849-854, 1997.
- 34) Hsu CH, Chua KY, Tao MH, et al: Immunoprophylaxis of allergen-induced immunoglobulin E

synthesis and airway hyperresponsiveness *in vivo* by genetic immunization. Nature Med 2 : 540-544, 1996.

- 35) Matsumoto S, Yuitake H, Kanbara H, et al : Recombinant *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin secreting merozoite surface protein 1 (MSP1) induces protection against rodent

malaria parasite infection depending on MSP1-stimulated interferon γ and parasite-specific antibodies. J Exp Med 188 : 845-854, 1998.

(1999年 2 月 1 日受稿, 1999年 3 月12日受理)

別刷請求先 〒910-1193 吉田郡松岡町下合月23

福井医科大学耳鼻咽喉科 藤枝 重治