

学会総会. 仙台, 11月.

- 12) 若林太一, 小林博司, 嶋田洋太, 樋口 孝, 井田博幸, 大橋十也. Hunter 病モデルマウスに対するレンチウイルスを用いた ex vivo gene therapy. 第 56 回日本先天代謝異常学会総会. 仙台, 11月.
- 13) 大橋十也, 嶋田洋太, 樋口 孝, 飯塚佐代子, 井田博幸, 衛藤義勝, 小林博司. 免疫寛容導入による効果的ボンベ病酵素補充療法の開発. 第 56 回日本先天代謝異常学会総会. 仙台, 11月.
- 14) 嶋田洋太, 若林太一, 保科宙生, 樋口 孝, 小林博司, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. ムコ多糖症 II 型における疾患特異的グリコサミノグリカン測定法の開発. 第 56 回日本先天代謝異常学会総会. 仙台, 11月.
- 15) Wakabayashi T, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. Ex vivo gene therapy improves the accumulation of glycosaminoglycans in brain from murine model of mucopolysaccharidosis type II. Society for Glycobiology (SFG) & Japanese Society of Carbohydrate Research (JSCR) 2014 Joint Annual Meeting. Honolulu, Nov.
- 16) 白井祥睦, 矢永勝彦, 岩瀬亮太, 春木考一郎, 藤原佑樹, 古川賢英, 飯田智憲, 柴 浩明, 宇和川匡, 大橋十也, 大木隆生. 膵臓癌に対する NF- $\kappa$ B 阻害剤併用放射線照射療法の抗腫瘍効果の検討. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 千葉, 4月.
- 17) Horiuchi T, Shiba H, Shirai Y, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. Nafamostat mesilate suppresses NF- $\kappa$ B activation and enhances antitumor effect of gemcitabine plus nab-paclitaxel therapy for pancreatic cancer. 10th Annual Academic Surgical Congress. Las Vegas, Feb.
- 18) Shimada Y, Wakabayashi T, Akiyama K, Hoshina H, Higuchi T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Non-reducing terminal 2-sulfofudronic acid of glycosaminoglycans is disease-specific biomarker in mucopolysaccharidosis type II. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease. Taipei, Mar.
- 19) Ohashi T. (Japan-Taiwan Fabry Disease Exchange Workshop) Prospective of Fabry disease in Japan. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease. Taipei, Mar.
- 20) Shimada Y, Wakabayashi T, Akiyama K, Higuchi T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Development of novel method for analysis of disease-specific glycosaminoglycans in mucopolysaccharidosis type II. Society for Glycobiology (SFG) & Japanese Society of Carbohydrate Research (JSCR) 2014 Joint Annual Meeting. Honolulu, Nov.

## 悪性腫瘍治療研究部

- 教授: 本間 定 腫瘍免疫学  
 教授: 銭谷 幹男 肝臓病学  
(消化器・肝臓内科)  
 准教授: 赤崎 安晴 脳腫瘍の診断と治療  
(脳神経外科学)  
 准教授: 小井戸薫雄 消化器病学  
(消化器・肝臓内科)

### 教育・研究概要

#### I. セリンプロテアーゼ阻害剤によるがん細胞の programmed cell death ligand-1 の発現制御と治療への応用

がん細胞上に発現する programmed cell death ligand-1 (PD-L1) 分子は代表的ながん細胞の免疫チェックポイント分子であり, がん細胞を攻撃する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 上に発現する programmed cell death-1 (PD-1) と結合することにより CTL のアポトーシスを誘導する。その結果, がん細胞は免疫から逃れて増殖するが, 近年, 抗 PD-1 抗体, 抗 PD-L1 抗体の抗腫瘍効果が報告され注目された。がん細胞上の PD-L1 は多くが CTL から産生されるインターフェロングamma (IFN-gamma) により誘導されたものであり, この反応を抑制できればがん細胞の免疫逃避機構を抑制することが可能となるかもしれない。われわれは, 合成セリンプロテアーゼ阻害剤である nafamostat mesylate (NM) が IFN-gamma によるがん細胞の PD-L1 発現誘導を強く抑制することを発見した。NM は抗 PD-L1 抗体との併用によりがんの免疫チェックポイント抑制療法に寄与する可能性がある。

#### II. 悪性膠芽腫に対する樹状細胞ワクチン療法の臨床成績の解析

悪性膠芽腫 (グリオブラストーマ, 以下 GBM) に対する樹状細胞ワクチン療法の臨床試験の治療成績の評価を行った。Temozolomide (TMZ) 治療後再発 9 例と初発 20 例の GBM を対象として検討すると, いずれの群においても既存療法プラス樹状細胞ワクチン療法併用例の方が既存療法単独治療例に比較して無増悪生存期間, 全生存期間とも有意な延長が認められた。TMZ 治療後再発例においては腫瘍組織における chemoresistance-associated peptide (CAP; WT1, gp-100, MAGE) の発現増強が認められ再発への関与が示唆されたが, 樹状細胞ワクチン治療後はこれらの CAP に対する T 細胞免疫反応の誘導が tetramer 法により確認された。

### Ⅲ. 細胞性免疫を誘導する人工タンパク質抗原の作製

細胞性免疫を誘導するワクチンには、抗原由来エピトープペプチドとともにアジュバント（免疫賦活剤）を投与する事が必須である。現在使用されているアジュバントは、経験に基づいて使用が続けられているアルミニウム塩やオイルエマルジョンなどであり、新たなワクチンアジュバントの開発が期待されている。アジュバントは機能面から、抗原提示細胞への抗原の取込を促進する物理アジュバント機能と、抗原提示細胞の成熟化を誘導する信号アジュバント機能に大きく分ける事ができる。我々は、抗原タンパク質自身がアジュバント機能を有する人工タンパク質抗原の創製を目指している。モチーフプログラミングは、複数のペプチドモチーフを組合わせた結合する事により、様々な機能を有する人工タンパク質を創製する進化分子工学技術である。モデル抗原として Ovalbumin (OVA) を用い、MHC class I および class II エピトープモチーフ、 $\alpha$ ヘリックス 2 次構造モチーフなどを組合わせた人工タンパク質ライブラリーを作製した。In vitro 抗原提示アッセイにより、OVA 特異的エピトープを抗原提示するタンパク質をスクリーニングした。その結果、天然タンパク質 OVA や、その他の人工タンパク質よりも強く抗原提示する人工タンパク質抗原 F37A が得られた。さらに、F37A を、信号アジュバントである MPL (モノフォスホリルリピッド A) とともにマウスに投与した結果、OVA 特異的 CTL (細胞障害性 T 細胞) が誘導され、OVA を発現する腫瘍細胞の増殖が抑制された。OVA エピトープペプチドと共に MPL を投与しても細胞性免疫誘導は認められず、エピトープペプチドによる細胞性免疫誘導には、物離アジュバント (鋳物オイル) と信号アジュバント (結核菌死菌体) の両方からなる完全フロイントアジュバント (CFA) が必要であった。F37A は、信号アジュバントである MPL を加えるだけで、抗原特異的細胞性免疫を誘導した事から、物離アジュバント機能が有している抗原である事が示唆された。本研究により開発された人工タンパク質抗原を創製する技術は、細胞性免疫誘導が必要なエイズ、マラリア、がんなどの疾患に対するワクチンの開発に繋がる可能性が示された。

### Ⅳ. 癌細胞の全エクソン解析による遺伝子変異型タンパク質由来の HLA 結合ペプチドの探索

癌細胞には多くの遺伝子変異があることが知られ

ており、この結果様々な変異型タンパク質がつけられる。このような変異型タンパク質に由来するペプチドが、癌細胞特異的な抗原ペプチドとして腫瘍免疫で大きな役割を果たしていると考えられている。そこで、癌細胞の遺伝子変異を次世代シーケンサーを用いた全エクソン解析によって網羅的に解析し、得られた遺伝子変異から変異型タンパク質配列に HLA (human leukocyte antigen) と高い結合能が予測されるペプチドがあるかどうかについての研究を行っている。これまでの解析から前立腺癌細胞では、正常型タンパク質と比べ変異型タンパク質で HLA と高い結合能が予測されるペプチドが複数発見された。このような変異型ペプチドは正常型ペプチドと比べ癌特異性が高いと考えられ、新たな抗腫瘍免疫の標的分子となる可能性がある。また、このような探索手法により個々の癌に適した変異型ペプチドワクチンを提供できるようになると考えられる。

### Ⅴ. ゲムシタピンによる CD20 発現増強誘導と rituximab を用いた B 細胞リンパ腫に対する強化抗体療法の開発。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の細胞表面に発現する CD20 を標的分子とした抗体製剤 rituximab (RTX) は同疾患治療に高く貢献しているものの、難治例、再発例などに対するより強力な治療法の開発が望まれる。われわれはゲムシタピン (GEM) がヒト DLBCL 細胞の CD20 の発現を増強させる効果を示すことを見いだした。この効果は蛋白レベルのみならず mRNA レベルで認められ、GEM の NF- $\kappa$ B 活性化作用がこの現象に深く関与することが示された。GEM で前処理された DLBCL 細胞にはより多くの RTX の結合と、それによる補体依存性細胞傷害の増強が認められた。GEM と RTX の併用療法は DLBCL に対し有効な治療法となることが期待される。

### Ⅵ. 血中可溶性 programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) の抗腫瘍免疫抑制における意義

癌細胞上に発現する programmed cell death ligand-1 (PD-L1) はその受容体である programmed cell death-1 (PD-1) を発現するキラー T 細胞に細胞死を誘導し、抗腫瘍免疫反応抑制の重要な担い手となる分子である。近年、PD-L1 は癌患者血中に可溶性 PD-L1 として放出されることが知られるようになったが、われわれは進行癌患者血中に高濃度の sPD-L1 が存在することを見出した。この癌

患者血中 sPD-L1 濃度は腫瘍の進展状態とは無関係に化学療法の施行による血中リンパ球数の減少と並行して低下し、さらに、膀胱癌患者では血中 CD4<sup>+</sup>T 細胞の細胞表面には PD-L1 が高発現していることが明らかとなった。担癌生体においては CD4<sup>+</sup>T 細胞などの免疫担当細胞が sPD-L1 を産生・放出し、腫瘍微小環境下のみならず末梢血レベルにおいても抗腫瘍免疫を抑制している可能性がある。

### 「点検・評価」

免疫チェックポイント阻害剤を中心とした癌治療の大きな変革はますます強まり、ASCO 2015 においても話題を独占した。免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1 抗体製剤は日本において世界に先駆けて悪性黒色腫に対する承認を獲得し、さらに腎臓癌や肺扁平上皮癌に対する承認も確実視されている。しかし、発展の目覚ましいこの分野も多くの解決すべき問題点を残している。特に、高度進行例に対して腫瘍完全退縮をもたらすような劇的で持続的な効果を発揮する一方で、その効果は総体的に治療症例の約 2 割にとどまるため奏功バイオマーカーが必要であること、また、抗 PD-1 抗体などの抗体製剤が極めて高価であるため、1 症例につき数千万円の治療費を要するなどの点は大きな問題として残されている。

本研究室も免疫チェックポイント阻害療法の解決すべき問題点に焦点をあてて研究を行ってきた。高価な抗体製剤に頼らず癌細胞の PD-L1 発現を抑制する機能を示す nafamostat をどのように癌治療に組み込んでいくか、実際の治療技術を視野に入れた検討が今後の問題である。また、樹状細胞ワクチンの反応性が良好な GBM を対象として、次世代シーケンサー解析により抗腫瘍免疫の標的抗原となる neo-antigen の探索を進めており、このような抗原に対する免疫反応が免疫チェックポイントにより抑制される担癌生体の抗腫瘍免疫の標的抗原と考えられる。上記の研究に関して本研究室ではようやく発表可能な成績が得られつつあるが、本年度は本格的な論文発表には至っていない。急速に発展する免疫チェックポイント阻害療法の研究の中で、いかに独創的かつ魅力的な研究成果を公表できるかが今後の大きな目標であり、次年度における遅滞のない研究成果の発表が求められている。

研究室配属における学生教育においても癌治療の大きな変革を自覚させ、将来の癌治療を担う学生に最新の知見を提供するよう努めている。癌治療における分子メカニズム解明の魅力を伝えられるよう努

力する方針である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ito M, Hayashi K, Adachi E<sup>1)</sup>, Minamisawa T<sup>1)</sup>, Homma S, Koido S, Shiba K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Japanese Foundation for Cancer Research). Combinatorial contextualization of peptidic epitopes for enhanced cellular immunity. *PLoS One* 2014; 9(10): e110425.
- 2) Koido S, Homma S, Okamoto M (Kitasato Univ), Takakura K, Mori M<sup>1)</sup>, Yoshizaki S<sup>1)</sup>, Tsukinaga S, Odahara S, Koyama S, Imazu H, Uchiyama K, Kajihara Mikio, Arakawa H, Misawa T, Toyama Y, Yanagisawa S, Ikegami M, Kan S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Ishidao T<sup>1)</sup>, Yusa S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tella), Shimodaira S (Shinshu Univ), Gong J (Boston Univ), Sugiyama H (Osaka Univ), Ohkusa T, Tajiri H. Treatment with chemotherapy and dendritic cells pulsed with multiple Wilms' tumor 1 (WT1)-specific MHC class I/II-restricted epitopes for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(16): 4228-39.
- 3) Koido S, Ohkusa T, Kan S, Takakura K, Saito K, Komita H, Ito Z, Kobayashi H, Takami S, Uchiyama K, Arakawa H, Ito M, Okamoto M, Kajihara M, Homma S, Tajiri H. Production of corticotropin-releasing factor and urocortin from human monocyte-derived dendritic cells is stimulated by commensal bacteria. *World J Gastroenterol* 2014; 20(39): 14420-9.
- 4) Koido S, Ito M, Sagawa Y, Okamoto M (Keio Univ), Hayashi K, Nagasaki E, Kan S, Komita H, Kamata Y, Homma S. Vaccination with vascular progenitor cells derived from induced pluripotent stem cells elicits antitumor immunity targeting vascular and tumor cells. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63(5): 459-68.
- 5) Koido S, Homma S, Kan S, Takakura K, Namiki Y, Kobayashi H, Ito Z, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Arakawa H, Okamoto M (Keio Univ), Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes by fusion cells generated from allogeneic plasmacytoid dendritic and tumor cells. *Int J Oncol* 2014; 45(1): 470-8.
- 6) Koido S, Kan S, Yoshida K<sup>1)</sup>, Yoshizaki S<sup>1)</sup>, Takakura K, Namiki Y, Tsukinaga S, Odahara S, Kajihara M, Okamoto M (Kitasato Univ), Ito M, Yusa S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tella), Gong J (Boston Univ), Sugiyama H (Osaka Univ), Ohkusa T, Homma S, Tajiri H. Immunogenic modulation of cholangiocarcinoma cells by

chemoimmunotherapy. *Anticancer Res* 2014; 34(11) : 6353-61.

- 7) Takakura K, Koido S, Fujii M<sup>1)</sup>, Hashiguchi T<sup>1)</sup>, Shibazaki Y<sup>1)</sup>, Yoneyama H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Stellic Institute & Co.), Katagi H, Kajihara M, Misawa T, Homma S, Ohkusa T, Tajiri H. Characterization of non-alcoholic steatohepatitis-derived hepatocellular carcinoma as a human stratification model in mice. *Anticancer Res* 2014; 34(9) : 4849-55.
- 8) Fujita Y<sup>1)</sup>, Okamoto M (Kitasato Univ), Goda H<sup>1)</sup>, Tano T<sup>1)</sup>, Nakashiro K<sup>1)</sup>, Sugita A<sup>1)</sup>, Fujita T<sup>2)</sup>, Koido S, Homma S, Kawakami Y<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Keio Univ), Hamakawa H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Ehime Univ). Prognostic significance of interleukin-8 and CD163-positive cell-infiltration in tumor tissues in patients with oral squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2014; 9(12) : e110378.
- 9) Koido S, Kinoshita S, Mogami T, Kan S, Takakura K, Okaoto M (Kitasato Univ), Homma S, Ohkusa T, Tajiri H, Harada J. Immunological assessment of cryotherapy in breast cancer patients. *Anticancer Res* 2014; 34(9) : 4869-76.

## II. 総 説

- 1) Koido S, Homma S, Okamoto M (Kitasato Univ), Takakura K, Gong J (Boston Univ), Sugiyama H (Osaka Univ), Ohkusa T, Tajiri H. Chemoimmunotherapy targeting Wilms' tumor 1 (WT1)-specific cytotoxic T lymphocyte and helper T cell responses for patients with pancreatic cancer. *Oncoimmunology* 2014; 3(10) : e958950.

## III. 学会発表

- 1) Ito M, Hayashi K, Minamisawa T<sup>1)</sup>, Koido S, Homma S, Shiba K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Japanese Foundation for Cancer Research). Combinatorial contextualization of peptidic epitopes for enhanced cellular immunity. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 2) Komita H, Koido S, Kan S, Ito M, Kamata Y, Hayashi K, Sagawa Y, Takahashi N, Tsuboi K, Nakata K, Mitsumori N, Tajiri H, Homma S. Gastrointestinal stromal tumors might be immunogenic to become a new target of cancer immunotherapy. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 3) Kan S, Koido S, Okamoto M (Kitasato Univ), Hayashi K, Ito M, Kamata Y, Komita H, Nagasaki E, Homma S. HER2 up-regulation by gemcitabine augments antitumor effect of trastuzumab emtansine against low HER2 breast cancer cell. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.

- 4) カンシン, 小井戸薫雄, 岡本正人, 林 和美, 伊藤正紀, 鎌田裕子, 込田英夫, 永崎栄次郎, 本間 定. ゲムシタピンによるHER2発現増強効果を利用した膀胱癌に対する新たな分子標的療法. 第52回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 8月.
- 5) 小井戸薫雄, 本間 定, 田尻久雄. ウイルムス腫瘍遺伝子産物(WT1)由来のヘルパーとキラーペプチドをマルチプル・パルスした樹状細胞ワクチンと化学療法を併用した新規免疫化学療法. JDDW (Japan Digestive Disease Week) 2014. 神戸, 10月.
- 6) Sagawa Y, Hayashi K, Kamata Y, Kan S, Ito M, Komita H, Koido S, Uwagawa T, Yanaga K, Homma S. Nafamostat Mesylate suppresses GEM-induced PD-L1 up-regulation of pancreatic cancer cells. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 7) Hayashi K, Kamata Y, Nagasaki E, Kan S, Ito M, Koido S, Aiba K, Homma S. CD20 up-regulation in B cell lymphoma by some chemotherapeutic agents enhances antitumor activity of rituximab. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 8) 本間 定, 林 和美, 小井戸薫雄, 佐川由紀子, カンシン, 込田英夫, 伊藤正紀, 鎌田裕子, 宇和川匡, 矢永勝彦. Nafamostat Mesylate は Gemcitabine による膀胱癌細胞のPD-L1発現上昇を抑制する. 第18回日本がん免疫学会総会. 松山, 7月.
- 9) 伊藤正紀, 林 和美, 小井戸薫雄, 本間 定, 南澤宝美后<sup>1)</sup>, 芝 清<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>がん研究会). 細胞性免疫を誘導する人工抗原の作用メカニズムの解析. 第18回日本がん免疫学会総会. 松山, 7月.
- 10) カンシン, 小井戸薫雄, 岡本正人 (北里大), 林和美, 伊藤正紀, 鎌田裕子, 込田英夫, 永崎栄次郎, 本間 定. ゲムシタピンによるHER2発現増強効果を利用した膀胱癌に対する新たな分子標的療法. 第18回日本がん免疫学会総会. 松山, 7月.
- 11) 小井戸薫雄, 本間 定, 岡本正人 (慶應義塾大), 伊藤正紀, 杉山治夫 (大阪大), 大草敏史, 田尻久雄. Dendritic cells pulsed with WT1-specific MHC class I/II restricted epitopes for pancreatic cancer. 第18回日本がん免疫学会総会. 松山, 7月.
- 12) 西田純幸<sup>1)</sup>, 小井戸薫雄, 本間 定, 武田 裕<sup>1)</sup>, 石川 剛<sup>2)</sup>, 古倉 聡<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>京都府立医科大), 江川新一 (東北大), 森本創世子<sup>1)</sup>, 江口英利<sup>1)</sup>, 森田智視 (京都大), 岡 芳弘<sup>1)</sup>, 杉山治夫<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>大阪大). WT1 peptide-based cancer vaccine in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer. 第18回日本がん免疫学会総会. 松山, 7月.
- 13) Nishida S, Egawa S, Kokura S, Ishikawa T, Koido S, Homma S, Morimoto S, Morita S, Oka Y, Sugiyama H. Gemcitabine pulse WT1 peptide-based cancer vac-

cine versus gemcitabine alone for advanced pancreatic cancer: randomized phase II clinical study in multi-center -Interim analysis-. 7th International Conference on WT1 in Human Neoplasia. Barcelona, Apr.

- 14) Kan S, Koido S, Okamoto M (Keio Univ), Hayashi K, Ito M, Kamata Y, Komita H, Nagasaki E, Homma S. HER2 upregulation induced by gemcitabine treatment augments antitumor effect of trastuzumab emtansine against pancreatic cancer. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2014. San Diego, Apr.
- 15) Takakura K, Fujii M<sup>1)</sup>, Hashiguchi T<sup>1)</sup>, Shibazaki Y<sup>1)</sup>, Yoneyama H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Stelic Institute & Co.), Koido S, Homma S, Ohkusa T, Tajiri H. Clinicopathological characterization of non-alcoholic Steatohepatitis (NASH)-derived hepatocellular carcinoma (HCC) as a patient stratification model in mice. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2014. San Diego, Apr.
- 16) 伊藤正紀. 細胞性免疫を誘導する人工タンパク質ワクチンの開発. 第5回千葉癌免疫治療研究会. 千葉, 4月.
- 17) Koido S, Nishida S<sup>1)</sup>, Homma S, Takeda Y<sup>1)</sup>, Komita H, Morita S (Kyoto Univ), Ito T<sup>1)</sup>, Morimoto S<sup>1)</sup>, Oka Y<sup>1)</sup>, Yanagisawa S, Toyama Y, Ikegami M, Nagano H<sup>1)</sup>, Ohkusa T, Tajiri H, Sugiyama H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Osaka Univ). Wilms' tumor gene 1 (WT1) peptide-based cancer vaccine combined with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2014. San Diego, Apr.
- 18) Koido S, Homma H, Okamoto M (Keio Univ), Mori M<sup>1)</sup>, Yoshizaki S<sup>1)</sup>, Takakura K, Hayashi K, Kan S, Ishidao T<sup>1)</sup>, Yusa S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tella), Shimodaira S (Shinshu Univ), Uchiyama K, Kajihara M, Imazu H, Arakawa H, Ohkusa T, Tajiri H. Dendritic cells pulsed with Wilms' tumor gene 1 (WT1)-specific and MHC class I and II-restricted epitopes with gemcitabine induce antitumor immune responses in patients with advanced pancreatic cancer. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2014. San Diego, Apr.

## 分子免疫学研究部

准教授：斎藤 三郎 免疫学, アレルギー学  
 講師：秋山 暢丈 免疫学, 分子生物学  
 教授：黒坂大太郎 臨床免疫学  
(兼任)  
 講師：大野 裕治 免疫薬理学  
(兼任)

### 教育・研究概要

#### I. インターロイキン 31 (IL-31) の機能解析

IL-31は、T細胞から産生され、かゆみや脱毛を誘発し、アトピー性皮膚炎(AD)や気管支炎などのアレルギー疾患に関与するサイトカインとして知られている。IL-31レセプターは、IL-31 receptor A (IL-31RA)とオンコスタチンMレセプター(OSMR)からなるヘテロダイマーで、後根神経節ばかりでなく表皮ケラチノサイト、気管支上皮細胞、活性化マクロファージや肥満細胞などに発現していることから、IL-31が多様な生理的機能を担っていると考えられる。IL-31の発現量はAD患者で高くTh2サイトカインと関連することが知られている。IL-31過剰発現マウスではADに似た症状が認められることから、IL-31がTh2免疫応答に関与することが示唆される。

一方、IL-31RAノックアウトマウス(KO)を用いた解析では野生マウスに比べて強い炎症反応やTh2サイトカイン発現が誘導されることから、IL-31のシグナルはTh2反応を促進するよりもむしろ抑制的に調節していると報告されている。これらのIL-31機能の矛盾した結果はIL-31RAKOマウスを用いた解析のために、他のレセプター(OSMR)の動態によると指摘されている。しかしながら、Th2免疫応答はIL-31の標的となるIL-31RA発現細胞によって正にも負にも調節されることが、当研究室で作成したIL-31RAKOマウスを用いたin vivo試験で明らかになった。

#### II. スギ花粉症緩和米を用いた第二相臨床研究

第二相臨床研究では、被験者をプラセボ米80g摂取群15名とスギ花粉症緩和米80g摂取群15名の2群に無作為に割付し、試験医薬品を5ヵ月間(20週間)経口摂取させて安全性と有効性を評価する比較試験を実施した。なお、経口摂取する米はバック型加工米として供給した。投与期間中にスギ花粉症緩和米の経口摂取に関わる重篤な有害事象は認められなかった。免疫学的評価では、末梢血単核球を用