

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 M¹⁾, Hashiguchi T¹⁾, Shibazaki Y¹⁾, Yoneyama H¹⁾ (¹Stelic 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 S¹⁾, Homma S, Takeda Y¹⁾, Komita H, Morita S (Kyoto Univ), Ito T¹⁾, Morimoto S¹⁾, Oka Y¹⁾, Yanagisawa S, Toyama Y, Ikegami M, Nagano H¹⁾, Ohkusa T, Tajiri H, Sugiyama H¹⁾ (¹Osaka 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 M¹⁾, Yoshizaki S¹⁾, Takakura K, Hayashi K, Kan S, Ishidao T¹⁾, Yusa S¹⁾ (¹Tella), 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、経口摂取する米はパ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

いたスギ花粉アレルギー特異的 T 細胞の増殖反応はスギ花粉症緩和米投与群ではプラセボ投与群に比較して有意に抑制されることが明らかになった。スギ花粉症緩和米摂取の抑制効果は摂取後 4～8 週に認められ、花粉飛散時期にも持続することが判明した。一方、ツベルクリン反応に用いられる結核死菌から抽出した Purified Protein Derivatives (PPD) 特異的 T 細胞の増殖反応は、両群間で有意な差異は認められなかった。このことは、スギ花粉症緩和米の経口投与は非特異的に T 細胞の反応を抑制するのではなく、スギ花粉アレルギー特異的 T 細胞の増殖反応を抑制することを示唆している。また、有意差はないがスギ花粉症緩和米投与群で臨床的症狀が軽減する傾向があった。今後、2年、3年と継続して摂取することにより症状が改善されるのか、さらには有効性が得られる摂取量について検討したいと考えている。

Ⅲ. リポソームベースの細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 誘導ワクチン

腫瘍や病原体に対して特異的な CTL 誘導ワクチンはこれらの病気を征服するために魅力的なアプローチである。これまで抗原と投与する前に単に混合するだけでリポソームに吸着される、新しいリポソームベースのアジュバントを開発した。そこで、メラノーマを移植したマウスにメラノーマ細胞抽出液を抗原としてこのアジュバントの抗腫瘍効果を調べている。その結果、メラノーマの肺転移数が有意に抑制されることが判明した。現在、CTL を強く誘導するメラノーマのがん抗原を解析している。

【点検・評価】

分子免疫学研究部は開かれた研究室を目指している。免疫学の基礎研究としては免疫応答の調節機構の解明を、応用研究としてはアレルギー疾患や自己免疫疾患の病態ならびに治療法の開発を進めている。

基礎研究では、アトピー性疾患に関与する IL-31 の多面的機能、経口免疫寛容のメカニズム、多核巨細胞形成のメカニズム、スギおよびヒノキ花粉アレルギーの精製法の確立、さらには CTL を誘導する新しい抗癌戦略の構築などについて検討を進めている。それぞれについて結果は得られてはいるが、どこまでを出口とするのか考える時期にあると思われる。

応用研究においては、学内外の多くの研究者との共同研究により、花粉症、関節リウマチ、SLE や

葡萄膜炎などの病態および発症機構の解明などの研究を進展させている。特にスギ花粉症緩和米の経口投与による安全性と有効性の評価は、健康人を対象とした第一相試験に引き続いてスギ花粉症患者を対象とした第二相臨床試験を実施した。この医師主導型臨床研究は、大学および病院の各部署からたくさんのご支援を受けており、円滑に実施するための体制作りに十分時間をかける必要があると思われた。

教育では3年生の「免疫と生体防御」のユニットを主に担当している。免疫と生体防御の講義および実習は、他の講座、研究室および学外からの教員のご支援を受けている。特に実習では、教員1人あたり約10人(2班)の学生を受け持って実施するため、前もって実施している予備実習は教員の理解を深めるために不可欠と思われた。さらに、教員2名で研究室配属や選択実習等も担当しているので教育と研究をいかに両立させながら成果発表に導けるかが今年度も大きな課題として残った。様々な課題に挑戦するのは素晴らしいことではあるが、成果をまとめるために課題を絞ることの重要性を痛感している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Arai I, Tsuji M¹⁾, Miyagawa K¹⁾, Takeda H¹⁾ (¹International Univ of Health and Welfare), Akiyama N, Saito S. Increased itching sensation depends on an increase in the dorsal root ganglia IL-31 receptor A (IL-31RA) expression in mice with atopic-like dermatitis. *Itch & Pain* 2014; 1: e467.
- 2) Arai I, Tsuji M¹⁾, Miyagawa K¹⁾, Takeda H¹⁾ (¹International Univ of Health and Welfare), Akiyama N, Saito S. Repeated administration of IL-31 up-regulates IL-31 receptor A (IL-31RA) in dorsal root ganglia and causes severe itch-associated scratching behaviour in mice. *Exp Dermatol* 2015; 24(1): 75-8.
- 3) 斎藤三郎, 後藤慎吾, 油井直子, 野田寿恵. 山を想う心-槍ヶ岳でのアンケートから-. *日本山岳文化学会論集* 2014; 12: 125-7.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Akiyama N, Saito S. Enhancement of CTL induction with cationic liposome by the modification of N-glycan structure. 第43回日本免疫学会学術集会. 京都, 12月.
- 2) 後藤慎吾 (常葉大学), 斎藤三郎. 登山のリスクに関する意識調査-槍ヶ岳でのアンケート調査から. 第12回日本山岳文化学会大会. 東京, 11月.