

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
 准教授：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 の機能解析

インターロイキン 31 (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である。

IL-31 の機能を解析するために作製した IL-31 過剰発現 (IL-31Tg) マウスにおいては、これまで報告されてきた激しい掻痒行動および脱毛の他に、抗原非特異的 IgE 抗体産生の増強が認められた。IL-31Tg で観察された多面的機能は、リコンビナント IL-31 (rIL-31) を正常マウスに投与することで検証している。さらに、抗原非特異的 IgE 抗体産生は Th2 サイトカイン依存的に増強することが判明したので、IL-31 レセプター発現細胞に焦点を絞って、IL-31 刺激によって誘導される Th2 サイトカイン産生増強因子を解析した。その結果、M2 マクロファージが IL-31 の標的細胞となり Th2 細胞への分化を促すことが示唆された。

一方、当研究部では IL-31 または IL-31RA のかわりにレポーター遺伝子 LacZ をノックインしたマウス、IL-31-LacZ ノックインマウス 2 系統と IL-31RA-LacZ ノックインマウス 2 系統を作成している。現在遺伝的背景を均一にするために戻し交配をしている。

IL-31RA-LacZ ノックインヘテロマウスでは、X-gal 染色により毛根部に IL-31RA が強く発現していることを観察している。今後はこれらのマウスを用いて IL-31RA 発現細胞の動態ならびに IL-31 の機能を解明したい。

II. スギ花粉症治療米を用いた経口免疫療法

経口摂取した異種蛋白に対して免疫応答が抑えられることは、経口免疫寛容として古くから知られている。これまでヒトと同様な症状を示す自然発症のスギ花粉症ニホンザルに、スギ花粉症を克服するために開発されたスギ花粉症治療米を経口摂取させて、安全性および有効性を評価してきた。

経口摂取 1.5 カ月後には末梢血単核球のスギ花粉アレルギーに対する増殖反応性が抑制されることが判明した。この抑制効果は、連日経口摂取群に比較して弱くなる傾向はあるが、週 3 回の経口摂取でも抑制効果があることが判明した。一方、アナフィラキシー様の症状や体重減少などの副作用はいずれの個体においても認められなかった。

花粉症のない健常ニホンザルでは、スギ花粉症米の 4 週間連日経口摂取後もスギ花粉アレルギー特異的 T 細胞および IgE 抗体が誘導されるなどの副反応は認められていない。現在、スギ花粉症治療米を自然発症ニホンザルおよび健常ニホンザルに長期間経口摂取させており、安全性と有効性を評価している。

III. 糖鎖修飾に着目した新しい抗癌戦略の構築

癌細胞に代表される非極性細胞において、N 型糖鎖修飾阻害により MHC クラス I 拘束性抗原提示を増強し、当該細胞に対する細胞障害性 T 細胞 (CTL) を誘導する新しい抗癌戦略の構築を進めている。IL31 蛋白質の細胞外放出に端を発した研究により、選択的にクラス I 提示を増強する糖鎖構造を同定したが、この知見を用いて意図的に未熟な N 型糖鎖蛋白質を作成し T 細胞性ワクチンの作成を試みている。その結果、これまでの開発の知見を基に作成したワクチンが *in vivo* で CTL を誘導できることが明らかとなった。現在、このワクチンで誘導した CTL の抗腫瘍効果あるいは抗ウイルス効果について検討している。

「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インターロイキン 31 (IL-31) の多面的機能、スギ花粉症治療米の有効性と安全性の評価、さらには細胞傷害性 T 細胞 (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。研究するための環境は十分備

わっていると思われるが、応用研究を進展させるためには、臨床系大学院学生や研究員を獲得することが必要と思われた。

教育の面では、当研究室の専任教員2名で研究室配属、選択実習、免疫学実習などの実習教育や講義を担当している。学生の心に火を付けるような講義ならびに実習の質を高める努力が必要と思われた。さらに、教育と研究を両立させながら成果を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の課題を絞ることも重要であると思われた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe M, Fujioka K, Akiyama N, Takeyama H, Manabe N, Yamamoto K, Manome Y. Conjugation of quantum dots and JT95 IgM monoclonal antibody for thyroid carcinoma without abolishing the specificity and activity of the antibody. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2011; 10(1): 30-5.
- 2) Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito H, Matsumoto K. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155 (Suppl.1): 27-33.

III. 学会発表

- 1) 斎藤三郎. (シンポジウム: スギ花粉症に関する最新治療－病態から治療まで－) スギ花粉症治療薬の有効性評価－スギ花粉症ニホンザルを用いた経口摂取による検討－. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉, 5月.
- 2) 斎藤三郎, 小澤 仁, 今井 透, 遠藤朝彦. 都内に飛散したスギ花粉の免疫学的性状. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11月.
- 3) 斎藤三郎, 秋山暢丈. 外来抗原によるB細胞トレランスの誘導. 第40回日本免疫学会学術集会. 千葉, 11月.

分子細胞生物学研究部

教授: 馬目 佳信 分子細胞生物学・神経科学

教育・研究概要

I. 超音波による脳腫瘍局所療法の開発

1. 脳腫瘍への核酸デリバリー

本研究部では脳腫瘍治療の新規システム, 特に超音波を用いた音響化学療法の開発を行っており, マイクロバブルなど音響化学活性化剤の存在下で選択的照射部位に局所でキャビテーションを発生させ, 細胞膜を破壊, 脳腫瘍細胞を死滅させるシステムを作製して改良を行ってきた。また, この装置の治療効果を更に増強させるために, 核酸分子も前後で局所にデリバリーさせる研究も行なっている。核酸分子を腫瘍組織内に誘導するためには超音波が有効あることをこれまでに示し, 核酸の細胞内へのデリバリーが発生する具体的な照射条件を決定してきたが, 本年度, さらにナノマテリアルと結合させることにより導入効率を上げることが可能であることを示した。

2. RNA 干渉による細胞増殖シグナルのノックダウン

脳腫瘍への核酸デリバリー研究の過程で, 脳腫瘍ではいくつか特徴的な増殖細胞内カスケード分子の発現の亢進や低下が認められることを示してきたが, この遺伝子転写のパターンは脳腫瘍のみに限らず胃がん等, 他の腫瘍でも類似していることが判明した。これまでに ROCK など G タンパク関連タンパクを RNA 干渉によりノックダウンすると, 細胞の増殖能および抗悪性腫瘍薬への感受性に変化が認められることを報告したが, その効果を上皮増殖因子受容体 (EGFR) の抑制や, 腫瘍抑制因子 PTEN の過剰発現と比較した。その結果, どの方法でも細胞増殖を抑制する効果が認められたが, 細胞周期への影響は方法毎に異なることが分かり, ROCK のアイソフォーム 2 の抑制および PTEN の導入が強い腫瘍抑制効果, 抗悪性腫瘍薬への感受性増強作用を持つことが判った。この成果は直接, 腫瘍への核酸デリバリーのターゲットの核酸の選定に役に立つため, 腫瘍の種類を変えていくとともに他のより効果的な細胞内分子の探索を続けていく。

II. 光触媒によるウイルス, 真菌への不活化効果の検討

酸化チタンを介した光触媒では照射による活性化