

## 分子免疫学研究部

助教授：斎藤 三郎 免疫学，アレルギー学  
 講師：大野 裕治 免疫薬理学  
(兼任)  
 講師：黒坂大太郎 臨床免疫学  
(兼任)

### 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として報告されている。IL-31 の機能を解析するために IL-31 過剰発現 (IL-31 Tg マウス) を作成した。IL-31Tg マウスは 6 週齢ですでに剛毛、脱毛、搔痒行動に伴う引っ掻き傷などの皮膚症状が観察された。血清中の IL-31 濃度は約 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。週齢が経つと、激しい搔痒行動に伴う擦過傷や皮膚障害が多く認められた。これに対して non Tg littermates の皮膚は正常であり、血中 IL-31 も認められなかった。IL-31Tg マウス血清中の IgE レベルは、13 週齢において non Tg マウスと優位な相関が認められた。しかし、7 週齢では認められなかった。興味あることに、IL-31Tg マウスの精子を用いて体外受精した胚を移植したマウスは、妊娠後半になると腹側の広範囲な脱毛がいずれのマウスにおいても観察された。妊娠マウスの血中 IL-31 濃度が約 20 ng/ml と上昇していることから、胎児から分泌される IL-31 によって脱毛が引き起こされたと考えられた。我々の作成した IL-31Tg マウスにおいて皮膚症状、搔痒行動さらには IgE 抗体価の上昇が観察された。これはアトピー性皮膚炎を解析する上で有用なモデルマウスになると思われる。

#### II. スギ花粉症緩和米を用いた食べるワクチンの開発

スギ花粉症緩和米はスギ花粉症を緩和する目的のために作成された遺伝子組換え米である。スギ花粉症緩和米の経口摂取は、予防的および治療的効果が得られることをモデルマウスで実証した。さらに、スギ花粉症緩和米の長期経口摂取による毒性・安全性試験はカニクイサルおよびマウスを用いて実施した。その結果、コントロール米摂取群と比較して変化のある所見は認められなかった。さらに、長期経口摂取によりアナフィラキシーを誘導するような IgE 抗体産生も誘導されないことを確認した。この

ことは、スギ花粉症緩和米は、安全で有望な標品となることが期待される。

#### 「点検・評価」

免疫の基礎研究として免疫応答の調節機構の解明を、応用研究としてスギ花粉症に対する治療法の開発および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。

基礎研究では研究室一丸となって IL-31 の機能解析を進めており、新たな興味ある展開も生まれた。応用研究においても、学内外の多くの研究者との共同研究により、アレルギーや自己免疫疾患に対する病態および発症機構の解明などの研究を進展させることができた。特に、臨床系大学院生や他の教員が数多く当研究部を利用するようになり、開かれた研究室として機能は十分に果たされたと思う。

研究室としては、いくつかのテーマに集約して研究を進めることができたが、獲得した研究費や研究量に比べ本年度も形として残すことができなかったことは猛省しなければならない。論文発表を積極的にする努力が必要と思われた。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Kohno H, Sakai T, Saito S, Okano K, Kitahara K. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with atorvastatin and lovastatin. *Exp Eye Res* 2007; 84(3): 569-76.
- 2) Kurosaka D, Yasueda J, Yoshida K, Yoneda A, Yasuda C, Kingetsu I, Toyokawa Y, Saito S, Yamada T. Abnormal telomerase activity and telomere length in T and B cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33(6): 1102-7.
- 3) Sakai T, Kohno H, Ishihara T, Higaki M, Saito S, Matsushima M, Mizushima Y, Kitahara K. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with poly (lactic acid) nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate. *Exp Eye Res* 2006; 82(4): 657-63.
- 4) Suzuki I, Akiyama N, Tsuji M, Ohashi T, Saito S, Eto Y. Human shugoshin mediates kinetochore-driven formation of kinetochore microtubules. *Cell Cycle* 2006; 5: 1094-101.

#### III. 学会発表

- 1) 斎藤三郎, (シンポジウム)スギ花粉症の食べるワクチン, 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京,

9月. [アレルギー 2006; 55(8-9): S5-3]

2) 三好康介<sup>1)</sup>, 田中宏幸<sup>1)</sup>, 高橋 剛<sup>1)</sup>, 若原恵子<sup>1)</sup>, 広瀬 泉<sup>1)</sup>, 出原賢治 (佐賀大学), 斎藤三郎, McKenzie Andrew NJ (MRC Lab), 稲垣直樹<sup>1)</sup>, 永井博式<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>岐阜薬科大). グニ抗原誘発マウス気道炎症におけるTh2 サイトカインの意義(2). 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 9月. [アレルギー 2006; 55(8-9): 386]

3) 佐藤哲夫, 勝沼俊雄, 長井俊樹, 上出良一, 中川秀巳, 秋山暢丈, 斎藤三郎, 永田欽也(BML). 喘息およびアトピー性皮膚炎患者j末梢血単核球のIL-31産生能と血清IgE値. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 9月. [アレルギー 2006; 55(8-9): 401]

## 分子細胞生物学研究部

部長・助教授:	馬目 佳信	分子細胞生物学, ウイルス学, 脳神経科学
助教授:	小幡 徹	生化学, 内分泌学, 機器分析
助教授:	佐々木博之	細胞生物学, 微細形態学
講師:	渡辺美智子	細胞生物学

## 研究概要

### I. 脳腫瘍への音響化学療法の適用

超音波を利用して細胞膜に穿孔することにより遺伝子などを投与する音響ベクター法の開発をこれまでに行ってきたがマイクロバブルなど音響化学物質と組み合わせることによりキャビテーションの発生効率を上げることが可能である。本年度、細胞や動物を利用して音響化学療法の最適化を行った。音響化学療法は音響ベクター法と異なり組換え遺伝子の作製などが不要なく手軽に実施することができるという利点を有する。脳では音響化学物質を直接腫瘍内に投与することができるため音響化学療法が特に有効な組織と思われた。

### II. 脳腫瘍に対する局所療法用薬剤含有シートの開発

脳腫瘍局所療法のためのアドリアマイシン含有ポリマーシートを作製し動物モデルで効果を確認した。シートは徐放性で組織適合・分解作用があった。電子顕微鏡を用いてシートの構造を明らかにし報告した。

### III. ソフトイオン化法質量分析を用いた定量法の問題点

近年の質量分析システムの発達は、田中・Fenn等のノーベル賞受賞で示されるソフトイオン化法に依るところが多い。その結果GCMSでは出来なかった巨大蛋白や糖、核酸などの難揮発性物質の質量分析が簡単に行えるようになり、プロテオームやメタボロームといった分野への応用が盛んになった。それにつれて、それら物質の定量もソフトイオン化法で行われるようになってきた。しかし、定量に用いるソフトイオン化法には落とし穴があることを指摘し、その検証と問題点を明らかにした。

それは質量分析での定量法の基本である同位体希