

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
講師：大野 裕治	免疫薬理学
(兼任)	
講師：黒坂大太郎	黒坂大太郎
(兼任)	

教育・研究概要

I. インターロイキン 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。当研究部では、活性のあるリコンビナント IL-31 (rIL-31) の精製法や IL-31 を定量するための ELISA 法を確立してきた。さらに、IL-31 過剰発現マウスを作製し、IL-31 の機能を解析した。その結果、これまで報告されてきた IL-31 の多面的機能のほかに IgE 産生が増強されることを見出した。IL-31 の多面的機能は rIL-31 を正常マウスに投与することで検討することができた。現在、IL-31 レセプターに対する中和抗体および IL-31 および IL-31 レセプター欠損マウスを作成して IL-31 の多面的機能がどのような機序で誘導されるのか解析を進めている。

II. 自然免疫による獲得免疫の調節

自然免疫において誘導される炎症性メディエーターの 1 つであるプロスタグランジン D₂ (PGD₂) が後天的な抗原特異的獲得免疫応答、特にヘルパー T 細胞のサブセットにどのような影響を及ぼすのか、PGD₂ のレセプターである CRTH2 および DP 欠損マウスを用いて解析した。その結果、CRTH2 からのシグナルは Th1 応答には抑制的に、Th2 応答には促進的に作用することが判明した。これに対して DP からのシグナルは Th1 応答には促進的に Th2 応答には抑制的に作用することが判明した。このことは、炎症初期に病原体を認識して誘導される自然免疫の内因性メディエーターが、巧みに後天的な免疫応答能、特にヘルパー T 細胞のバランスを調節していることを示唆している。

III. スギ花粉症緩和米の有効性の評価

スギ花粉症緩和米のスギ花粉症に対する有効性の評価をスギ花粉症ニホンザルおよび健常ニホンザルおよび野生餌付けニホンザルを対象として行なった。

スギ花粉症緩和米の投与は 12 月 1 日から開始し 3 月下旬まで毎日経口摂取させて免疫学的解析による客観的評価と症状観察によって評価した。

スギ花粉症緩和米の経口摂取によるアナフィラキシー様の症状はいずれの個体においても認められなかった。経口摂取による体重の減少もまったく認められなかった。さらに、健常ニホンザルの個体においてスギ花粉症緩和米の経口摂取により花粉特異的な免疫反応が誘導されることは認められなかった。スギ花粉症ニホンザル 5 頭の中で、4 個体において抗原特異的 T 細胞の増殖反応が経時的に抑制されることが判明した。抗原特異的 IgE 抗体価もスギ花粉症緩和米を摂取する期間に応じて IgE 抗体価は抑制される傾向が認められたが、2 個体において花粉飛散によって抑制が解除されていた。

以上から、スギ花粉症緩和米の経口摂取はスギ花粉症に対して安全でかつ有効な治療法であることが示唆された。今後スギ花粉症緩和米を長期間経口摂取させることによって、スギ花粉症の症状が十分軽減されるか検討する予定である。

IV. 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 型糖鎖修飾を阻害する事により MHC クラス I 拘束性抗原提示を増強させ、細胞傷害性 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。これまでの IL-31 蛋白質の細胞外放出能の解析から、非極性細胞における非調節性蛋白質の放出は N 型糖鎖修飾によって増強することが判明している。さらに、蛋白質が放出されるか否かは糖鎖により制御されることが、細胞内と細胞外の蛋白質の糖鎖構造の質量分析により判明した。すでに高マンノースタイプの糖蛋白質は樹状提示細胞に捕食された時、クロスプレゼンテーションにより優先的にクラス I に提示される事が知られている。そこで、我々の知見に基づいて意図的に未熟な N 型糖蛋白質を作成する事により、当該蛋白質に由来する MHC クラス I 提示能あるいは CTL 誘導能を、*in vitro* あるいは *in vivo* で検証している。

「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。

基礎研究では搔痒に関与するサイトカイン IL-31

の機能解析および糖鎖修飾による蛋白放出機構に着目した新たな抗癌戦略の構築を進めている。自然免疫が獲得免疫にどのように関与するかも興味ある研究課題である。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。本年も臨床系の大学院生、研究者、さらには学生も数多く当研究部に出入りするようになり、開かれた研究室として機能は十分に果たされたと思う。

しかしながら、当研究室の専任教員は2人と少人数なので研究室配属、選択実習、免疫学実習などの実習教育や講義、さらには大学院生などに対する研究指導や他の施設との共同研究をいかに効率よく集約して進めるかが本年度の大きな課題として残った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kohno H, Sakai T, Tsuneoka H, Imanishi K, Saito S. Staphylococcal enterotoxin B is involved in aggravation and recurrence of murine experimental autoimmune uveoretinitis via Vbeta8+CD4+ T cells. *Exp Eye Res* 2009; 89(4) : 486-93.
- 2) Kurosaka D, Noda K, Yoshida K, Furuya K, Ukichi T, Takahashi E, Yanagimachi M, Kingetsu I, Saito S, Yamada A. Elevation of Bombina variegata peptide 8 in mice with collagen-induced arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10 : 45.
- 3) Kurosaka D, Hirai K, Nishioka M, Miyamoto Y, Yoshida K, Takahashi E, Ukichi T, Noda K, Yanagimachi M, Furuya K, Fukuda K, Yamada A. Correlation between synovial blood flow signals and serum vascular endothelial growth factor levels in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009; 19(2) : 187-91.
- 4) Saeki C, Nakano M, Takahashi H, Saito S, Honma S, Tajiri H, Zeniya M. Accumulation of functional regulatory T cells in actively cell-based autoimmune hepatic inflammation. *Clinical Immunol* 2010; 135(1) : 156-6. Epub 2010 Jan 15.

II. 総説

- 1) 斎藤三郎, 秋山暢丈. 【アレルギーの促進要因と抑制要因】IL-31によるIgE産生増強とその機序. *臨免疫・アレルギー科* 2010; 53(1) : 16-20.

III. 学会発表

- 1) 斎藤三郎, 秋山暢丈, 飯倉克人, 矢野千鶴子, 小澤仁, 今井透, 遠藤朝彦, 平井博之, 小嶋慈之, 永田欽也. 好塩基球活性化テストを用いたヒノキ花粉アレルギーに対する交差反応性. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会. 秋田, 10月.
- 2) 斎藤三郎, 秋山暢丈, 矢野千鶴子, 石渡賢治, 渡辺直博, 平井博之, 永田欽也, 中村正孝. Th1およびTh2炎症反応におけるCRT2の役割. 第39回日本免疫学会総会・学術集会. 大阪, 12月.
- 3) 福田隆浩, 秋山暢丈, 斎藤三郎, 松果体実質細胞腫瘍の腫瘍マーカー. 第126回成医会総会. 東京, 11月.
- 4) 山口真紀, 木村雅子, 竹森重, 大野哲生, 秋山暢丈, 斎藤三郎, 渡辺賢, 湯本正寿, 大塚由美子, 高村毅, 八木直人. 分子動力学シミュレーションとX線回析による心筋症関連トロポニン変異体の構造解析. 第126回成医会総会. 東京, 11月.