

による。第74回日本癌学会学術総会。名古屋。10月。

- 11) 永崎栄次郎, 林 和美, 鎌田裕子, 本間 定. (ポスター: 薬理効果の評価と予測 (6)) エリブリン耐性乳癌細胞株の樹立と耐性機序の検討. 第74回日本癌学会学術総会。名古屋。10月。

## 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<br>(兼任) | 臨床免疫学       |
| 講 師: 大野 裕治<br>(兼任) | 免疫薬理学       |

### 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 (KO) マウスを用いた解析では野生マウスに比べてより強い炎症反応や 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。当研究室で作成した IL31RAKO マウスを用いた解析では, 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明らかになった。このことは, Th2 免疫応答に関与する IL-31 シグナルは IL-31 レセプターを発現している細胞によって異なることを意味している。

#### II. スギ花粉症緩和米を用いた第二相臨床研究

前回の臨床研究では, 被験者をプラセボ米 80g 経口摂取群 15 名とスギ花粉症緩和米 80g 経口摂取群 15 名の 2 群に無作為に割付し, 試験食品を 5 ヶ月間 (20 週間) 経口摂取させた。その結果, スギ花粉症緩和米 80g 経口摂取安全性と免疫学的有効性が明らかになった。そこで, 今回少量のスギ花粉症

緩和摂取においても免疫学的有効性が認められるのか、被験者 21 名を、プラセボ群、5 g 摂取群、20 g 摂取群の 3 群に無作為に割付し、試験食品を 8 週間経口摂取させて用量検定の臨床試験を実施した。花粉アレルギー特異的 T 細胞の増殖反応は、20 g 摂取群ばかりでなく 5 g 摂取群においてもプラセボ米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。この結果は、より少ない量で臨床学的有効性が期待できることを示唆している。

### 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。これまでに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。開発されたアジュバントは、ある種の構造を持つ抗原と共に免疫すると、クロスプライミングによって CTL が誘導できる事が見出された。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みた。その結果、メラノーマの肺転移数と増殖が有意に抑制されることが判明した。現在、他の癌細胞を用いて、CTL を誘導する投与法の開発を進めている。

#### 「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は、スギ花粉症患者を対象とした用量検定の第二相臨床試験で評価した。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いるが、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、前もっての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おり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 M<sup>1)</sup>, Miyagawa K<sup>1)</sup>, Takeda H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Int Univ Health Welfare), Akiyama N, Saito S. Prostaglandin D<sub>2</sub> improves IL-31-induced alopecia: itch-stimulation becomes pain-stimulation in mouse skin. *Itch & Pain* 2016; 3: e1138.
- 2) Miyaji K<sup>1)</sup>, Okamoto N<sup>1)</sup>, Saito A<sup>2)</sup>, Yasueda H<sup>2)</sup>, Takase Y<sup>1)</sup>, Shimakura H<sup>1)</sup>, Saito S, Sakaguchi M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Azabu Univ). Cross-reactivity between major IgE core epitopes on Cry j 2 allergen of Japanese cedar pollen and relevant sequences on Cha o 2 allergen of Japanese cypress pollen. *Allergol Int* 2016; 65(3): 286-92. Epub 2016 Feb 23.
- 3) Kohno H, Koso H (Univ Tokyo), Okano K, Sundermeier TR (Case Western Reserve Univ), Saito S, Watanabe S, Tsuneoka H, Sakai T. Expression pattern of Ccr2 and Cx3cr1 in inherited retinal degeneration. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 188.

### II. 総説

- 1) 斎藤三郎. 食べる免疫療法 スギ花粉症遺伝子組換え米. *新薬と臨* 2016; 65(2): 216-21.

### III. 学会発表

- 1) 浅香大也, 遠藤朝則, 中上桂吾, 小島博己, 室井祐介, 水野秀則, 高木秀典, 若佐雄也, 小沢憲二郎, 高野 誠, 高岩文雄, 斎藤三郎. スギ花粉症緩和米の安全性と有効性の評価. 第 64 回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 5 月.
- 2) Saito S, Akiyama N, Asaka D, Endo T, Takaiwa F. Evaluation of allergen-specific immune responses in

duced by oral immunotherapy with transgenic rice containing major T-cell epitopes of Japanese cedar pollen allergens in cedar pollinosis patients. 第44回 日本免疫学会学術集会, 札幌, 11月.

## 医用エンジニアリング研究部

教授：横山 昌幸 DDS, バイオマテリアル  
講師：白石 貢一 DDS, バイオマテリアル

### 教育・研究概要

#### I. 急性期脳梗塞診断及び治療のための高分子キャリア開発

脳梗塞発症急性期（発症後4.5時間以内）に使用される血栓溶解剤（rt-PA）の問題は使用後に起こる脳出血である。この脳出血は血栓溶解後の再灌流障害を経て誘起される血液-脳関門の破綻が起因となり、rt-PAの使用が脳出血リスクをさらに高める。血栓溶解治療の際に、血液-脳関門の病態を診断し、脳出血リスクの有無を事前に診断することが効果的な脳梗塞急性期における血栓溶解治療へと結びつくと考えられる。前年度まで、高分子ミセルMRI造影剤を用いたラット中大動脈虚血-再灌流モデルにおいて、大きさ20nmのナノ粒子である高分子ミセルMRI造影剤が血液-脳関門の透過性亢進を描出し、脳組織内に分布することを高磁場MRIによって明らかにしてきた。本年度は、ラット中大動脈虚血-再灌流モデルにおける虚血-再灌流後の血液-脳関門の透過性亢進の時間の影響を評価した。また、血液-脳関門の透過性亢進における分子の大きさ、すなわち分子量67kのrt-PAの血液-脳関門透過性について評価するために新たな高分子MRI造影剤を設計し、その作製と血液-脳関門の透過性評価を実施した。

##### 1. 虚血-再灌流後の血液-脳関門（BBB）透過性亢進の時間の影響

###### 1) 虚血-再灌流後のBBB透過性の時間の影響

昨年度まで行っていたナイロン糸を挿入し、血管閉塞を作製するラット中大動脈閉塞（MCAO）モデルにおいて、再開通した後のBBB透過性の時間変化を高分子ミセルMRI造影剤を用いて評価した。血管造影によるMCAOモデル作製完了後に高分子ミセルMRI造影剤（0.033mmol Gd/kg）を投与した後、2時間後にナイロン糸を抜去することで再開通を行った。再開通1時間後、24時間後、及び72時間後にMRI測定を行い、BBBの透過性を高分子ミセルMRI造影剤の漏出によって評価した。再開通1時間後に閉塞された半球内に $T_2$ 強調画像、及び拡散強調画像により浮腫の形成を確認した。一方、 $T_1$ 強調画像は高分子ミセルMRI造影剤の血管外漏出を示した。再開通24時間後の $T_1$ 強調画像は、