

たがん治療は有益か？第14回がんワクチン療法研究会、佐賀、11月。

分子免疫学研究部

教授：斎藤 三郎 免疫学，アレルギー学
教授：黒坂大太郎 臨床免疫学
(兼任)
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)

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 (IL-31RA) は、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、肥満細胞や後根神経節などに発現していることから、IL-31シグナルは多様な生理的機能を担っている。これまでの報告からIL-31はTh2免疫応答をポジティブに調節すると考えられる。しかし、IL-31RA欠損 (KO) マウスを用いた寄生虫感染の研究では野生マウス (WT) 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働いていることが明らかになった。

そこで、これらのIL-31機能の矛盾した結果はIL-31の標的となる組織特異的IL-31RA発現細胞によるのか検証するため、当研究室で作製したIL-31RA KOおよびWTマウスにCryj2アレルギーを点鼻あるいは腹腔内投与してTh2免疫応答能を調べた。その結果、点鼻投与によるIL-31RA KOマウスの特異的Th2免疫応答能は抑制されるが、腹腔内投与では増強することがWTマウスとの比較から判明した。この結果は、Th2免疫反応がIL-31レセプター発現細胞によって制御されることを示唆している。現在、IL-31RA発現組織特異的細胞によるTh2応答調節機構をIL-31signalingの観点から解析している。

II. スギ花粉米を用いた臨床研究

スギ花粉アレルギーの主要なT細胞エピトープ・ペプチドを発見したスギ花粉症緩和米の経口摂取は副作用がなく有効な経口免疫療法になることをこれまで明らかにした。さらに、スギ花粉症緩和米5gの低用量経口摂取においてもプラセボ米投与群と比較して有意にスギ花粉アレルギー特異的免疫応

答が抑制されることを明らかにした。現在、低用量による長期第Ⅱ相臨床研究を二重盲検、ランダム化法により実施している。2年目を終了時点では、経口摂取による副作用はまったく認められていない。現在、基礎的免疫応答と臨床症状の結果を入力し開示の準備をしている。

一方、スギ花粉症に対する遺伝子組換え米であるスギ花粉症治療米がすべてのT細胞を標的にできるのか、さらには副作用の観点から治療米に発現しているポリペプチドとスギ花粉アレルギー特異的IgE抗体との結合性等について検討している。この結果を踏まえて、スギ花粉症治療薬の開発に繋がる治療米の臨床プロトコルを作成したい。

Ⅲ. パラフェニレンジアミン (*p*-phenylenediamine: PPD) 特異的 T 細胞株の抗原認識機構

染毛剤 PPD による接触性皮膚炎の報告が増加している。PPD のように分子量が小さい感作物質は自己タンパク質と反応して免疫原性のある新エピトープ neoepitope または新抗原 neoantigen を形成し接触性皮膚炎を起こすと推測されている。そこで、PPD 特異的 T 細胞株を樹立してどのような形の新抗原が提示され T 細胞に認識されるのか解析を試みている。その結果、PPD は自己蛋白の Cysteine に結合して特異的 T 細胞に提示されることが判明した。さらに、PPD が結合する自己蛋白は、これまで推定されている蛋白とは異なることが示唆された。現在、抗原提示されるエピトープ・ペプチド部分について解析を進めている。

Ⅳ. 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導法

自殺遺伝子療法による癌選択的 CTL 誘導ワクチンの改良を行っているが、マウスモデルでエピトープの決定を経ずに再発防止を含む転移の阻止を行える事が判明した。OVA を発現した癌細胞では、OVA 選択的 CTL が誘導されている事が確認された。OVA 選択的 CTL は凍結免疫によって誘導されている事が認められたので、この CTL 誘導能を強化する方法を模索し、癌免疫を誘導する技術の開発を目指す。

「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再考す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免疫学的有効性は、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により明らかになっている。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現在も進行中である。今後はスギ花粉症緩和米を社会に普及させるための体制作りを急ぐ必要があると思われる。

教育では3年生のコース臨床基礎医学のユニット「免疫と生体防御」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名でコース研究室配属やコース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) Saito S, Aoki A, Arai I, Takaishi S, Ito H, Akiyama N, Kiyonari H. Regulation of Th2 responses by different cell types expressing the interleukin 31 receptor. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017; 13: 23.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 高石慎也, 斎藤三郎, 浅香大也, 遠藤朝則, 杉本直基, 光吉亮人, 鴻信義, 小島博己. スギ花粉症治療米の安全性 - 特異的 IgE 抗体との反応性から -. 第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会. 広島, 5月.
- 2) 高石慎也, 斎藤三郎, 浅香大也, 鴻信義, スギ花

粉症治療米の免疫活性についての検討. 第66回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 6月.

- 3) 高石慎也, 斎藤三郎, 浅香大也, 光吉亮人, 杉本直基, 遠藤朝則, 鴻信義, 小島博己. スギ花粉症治療米の安全性の検討. 第36回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 下関, 2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
准教授: 白石 貢一 DDS, バイオマテリアル, イメージング

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

脳梗塞発症発症 4.5 時間以内の急性期において, 血栓溶解剤 (rt-PA) による血栓溶解療法が行われる。Rt-PA の主作用は血栓溶解であるが, 一方で, 血栓溶解後の副作用に症候性出血がある。Rt-PA による血栓溶解療法の有効性は示されているものの, rt-PA による血栓溶解療法によって短期間における出血率が高まることも示されている。Rt-PA による血栓溶解後に再灌流障害が起こり, その後に誘起される血液-脳関門 (BBB) の破綻によって出血が起こることはよく知られた事実である。再灌流障害時に rt-PA が脳実質に漏出し, 組織内に MMP-2, MMP-9 産生を誘起し, これらの誘導が出血につながると考えられている。これらの観点から, 脳梗塞の発症から血栓溶解治療を行う前までの短時間に脳出血の危険性を診断することが強く求められている。脳梗塞発症後の BBB の病態診断が出血の危険性とともペナンプラ等脳組織状態まで診断し, その後の治療効果にまで結びつくと考えられる。そのため, 医用エンジニアリング研究部は BBB の状態とその機能との関係をイメージング手法を用いて評価する研究を行っている。

これまで, 中大動脈虚血-再灌流ラットモデルにおける再灌流障害後の BBB の病態を, 研究部で作製した大きさ 20nm の高分子ミセル MRI 造影剤, 及び分子量の異なる高分子 MRI 造影剤によって分子サイズと BBB の透過性充進評価の関係を評価してきた。その中で, 分子量が最適な大きさに制御された高分子 MRI 造影剤は高分子ミセル MRI 造影剤とともに BBB 透過性充進状態を明瞭に画像化できることを報告してきており, 本 MRI 造影剤は有用性が高いことが示唆された。これらの結果から, 今後の発展に重要な点は作製した MRI 造影剤の安全性である。これまで一部の低分子 MRI 造影剤において, 腎機能が低下した患者へ投与された MRI 造影剤からガドリニウムイオンがキレート化合物から遊離し, 体内に蓄積することで重篤な副作用である腎性全身性線維症 (NSF) が引き起こされることが