

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 (兼任)	臨床免疫学
講師：秋山 暢丈	免疫学，分子生物学
講師：大野 裕治 (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。

今回、モルヒネ誘発性痒みおよび抗痛覚作用に IL-31 受容体 A (IL-31RA) の関与の可能性について IL-31RA 欠損マウスまたは野生型マウスを用いて検討した。その結果、IL-31RA がおそらく脳よりも感覚神経細胞や脊髄においてモルヒネ誘発性痒みや抗痛覚作用の調節に重要な役割をしていることが示唆された。すなわち、モルヒネによるかゆみと抗痛覚作用に共通メディエーターが存在する、それが IL-31RA である可能性が示唆された。したがって、IL-31RA はモルヒネによる痒みおよび疼痛シグナル伝達の新規メカニズムを検討する際の注目すべき標的となりうる。

II. スギ花粉米を用いた臨床研究

スギ花粉症は、日本で深刻な I 型アレルギー疾患である。皮下免疫療法および舌下免疫療法がスギ花粉症の治療に用いられてきたが、高用量のアレルゲンは IgE を介したアレルギー反応を引き起こす可能性がある。そこで、スギ花粉の 2 つの主要なアレルゲン、Cry j 1 および Cry j 2 を遺伝的に改変し副作用を軽減化して発現させた遺伝子組換え米 (Tg-rice) が経口免疫療法の候補として開発された。

アレルギーの観点から Tg-rice の安全性を検証するために、我々は好塩基球活性化試験 (BAT) において Tg-rice 抽出物によって誘導される活性化好塩基球の割合を調べた。スギ花粉症患者 29 人の血液サンプルを採取した。遺伝子組換え抽出物、野生型米 (Wt-rice) 抽出物、ならびに Cry j 1 および Cry j 2 を各患者血液と混合して、活性化好塩基球の割合を好塩基球活性化マーカーである CD203c 発現によって評価した。

Tg-rice 抽出物による刺激後の活性化好塩基球の

割合は、Cry j 1 および Cry j 2 の混合物によって誘導されるものと比較して有意に低かった。すなわち、Tg-rice 抽出物は、JC 花粉症患者において好塩基球の活性化をほとんど引き起こさなかった。さらに、Tg-rice 抽出物と Wt-rice 抽出物間で活性化好塩基球の割合に有意差はなかった。

これらの結果は、Tg-rice が Cry j 1 および Cry j 2 を含む粗抗原を使用する従来の免疫療法よりもはるかに安全であり、IgE を介したアレルギー反応の危険性に関して Wt-rice と同等に安全であることを示している。

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、PPD がどのように抗原提示されるのか解析を進めている。

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ゲンの精製法の確立、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Ⅱ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) Tsuji M¹⁾, Arai I, Miyagawa K¹⁾, Miyagishi H¹⁾, Saito A¹⁾, Takeda K¹⁾(¹ Int Univ Health Welfare), Takeda H, Akiyam N, Saito S. Involvement of interleukin-31 receptor A in morphine-induced itching and antinociception in mice. *Eur J Pain* 2019; 23(2): 378-88.
- 2) Takaishi S, Saito S, Kamada M, Otori N, Kojima H, Ozawa K¹⁾, Takaiwa F¹⁾(¹ Natl Agriculture Food Res Org). Evaluation of basophil activation caused by transgenic rice seeds expressing whole T cell epitopes of the major Japanese cedar pollen allergens. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 11.

III. 学会発表

- 1) Takaishi S, Saito S. Evaluation of the safety of transgenic rice seeds developed for immunotherapy against Japanese cedar pollinosis. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) Congress 2018. Munich, May.
- 2) Takaishi S, Saito S, Asaka D, Mitsuyoshi R, Sugimoto N, Omae S, Endo T, Otori N. (Oral) Evaluation of the safety of transgenic rice seeds expressing whole T-cell epitopes of Cry j 1 and Cry j 2 in terms of allergies. 第67回日本アレルギー学会学術大会. 千葉, 6月.