

教室紹介

愛知県がんセンター腫瘍免疫学部

葛島清隆

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

E-mail : kkuzushi@aichi-cc.jp

http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/400/420/
421/421-05.html

はじめに

愛知県がんセンターは、名古屋市東部の静かな住宅地に位置し、周辺には平和公園、猫ヶ洞池などがあります。市内には珍しく豊かな緑と自然に囲まれた環境下にあり、春の雪柳、桜を初め、四季折々の花々が研究で疲れた目を癒してくれます。

がん専門病院と研究所を併設した当がんセンターは、昭和39年（1964年）に創立され、昨年には40周年を迎えました。がんセンター中央病院は日本経済新聞社のがん診療実力病院第一位にランクされるなど、良質な医療を社会に提供しています。研究所は、これまでも多数の優れた人材を大学や他の研究施設に送り出しており、様々な学会・研究会での活動を通じてわが国の基礎および臨床研究に貢献しています。また、科研費の取得率が、ほぼ毎年全国3位以内にランクされるなど、少数精鋭で質の高い研究を続けていることも特徴です。

私は、名古屋大学大学院医学研究科において森島恒雄先生（現岡山大学小児科教授）の指導のもと臨床ウイルス学を学ぶことからこの分野に入りました。また同時期に名古屋大学医学部免疫学教室において、当時の中島泉教授、磯部健一助教授の指導のもと単純ヘルペスウイルス特異的CTLの機能解析研究をする機会を得ました。このころよりウイルス特異的細胞性免疫に対する興味が強くなり、大学院終了後に米国アルバート・アインスタイン大学に留学し、Dr. Stanley G. Nathenson教授の教室にてアロ特異的CD8⁺T細胞が認識するペプチドの研究に携わる機会を得ました。帰国後しばらくは臨床に従事しておりましたが、平成10年に愛知県がんセンター研究所・腫瘍ウイルス学部の鶴見達也先生にお誘いを受け、同研究室でEBウイルスに対する細胞性免疫応答の研究を開始いたしました。平成14年に同研究所・腫瘍免疫学部に異動し、現在に至っております。

主な研究テーマ

現在の腫瘍免疫学部では私の他、赤塚美樹室長、辻村邦夫室長、伊藤嘉規主任研究員、出町文子リサーチ・レジデントの他数名の任意研修生が日夜研究に励んでおります。



研究室のメンバー

細胞性免疫応答の基礎、非臨床および臨床研究が中心で、がん細胞に発現する様々な抗原を標的とした研究を行っています。ここでは、ウイルス抗原を標的とした研究について御紹介します。

(1) EBV 陽性がんに対する細胞性免疫応答の研究

未分化上咽頭癌のほとんど、種々のリンパ腫および胃癌の一部にはEBVが感染しており、これらの癌の発生と進展に関与していると考えられています。一方EBV陽性癌局所には、多数のCTLが浸潤していることから、宿主の細胞性免疫が何らかの抗原に反応していることが推察されます。標的抗原としては、1) EBV由来の蛋白と、2) 宿主由来のいわゆる腫瘍抗原蛋白が考えられますが、私達はこれらの免疫応答を利用したEBV陽性癌に対する免疫EBV治療の構築を目指した基盤研究を進めています。EBV由来蛋白の中では、これまでlatent membrane protein (LMP) 1および2が主要なCTL標的抗原と考えられていましたが、2004年になりウイルス核抗原のEBV-nuclear antigen (EBNA) 1も標的となり得ることが示されました。私達は既に、HLA-A*0206拘束性LMP1、HLA-A*2402拘束性LMP2、HLA-Cw*0303拘束性EBNA1等に由来する新規のCTL認識エピトープを同定しました。特にLMP1エピトープに特異的なCTLクローンはEBV陽性のNK細胞臨床分離株に対して傷害性があることが判明しており、将来の免疫治療応用への可能性が示されています。

(2) ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 特異的CTL応答の研究

HCMVは造血幹細胞移植後や種々の臓器移植後で免疫抑

制剤の投与を受けている患者さん、エイズ末期の患者さんなどにおいて再活性化し、重篤な疾患を引き起こすことが知られています。HCMV 特異的な CTL は HCMV の再活性化制御や疾患の予防および終息に重要な役割を果たしている主な免疫担当細胞であると考えられます。当研究室では、日本人に多く見られる HLA によって CTL に提示される HCMV の phosphoprotein-65 由来の CTL 認識エピトープを複数同定しています。

(3) ヒトパピローマウイルス (HPV) 特異的 CTL 応答の研究

子宮頸癌では HPV の E6 及び E7 蛋白が発現しており、免疫療法の標的となる可能性があります。私達の研究室では、日本人に多い HLA-A24 が提示する HPV16 型 E6 の新

規 CTL エピトープ同定をしました。このエピトープは、何らかの機序で癌細胞株では提示されにくいものですが、プロテアソーム阻害剤の bortezomib とインターフェロン γ で、標的がん細胞を同時処理するとエピトープの提示が改善されることが明らかとなっています。今後、同薬剤効果の機序の解明および併用免疫療法の開発を検討する予定です。

おわりに

私達の研究は宿主の細胞性免疫を軸として、基礎から臨床にわたる幅広いものです。研究やその臨床応用に夢を持つ、若い人材を歓迎しています。興味のある方は、ぜひ御連絡下さい。