

平成15年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

### 第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

# 目 次

## 課題番号

20030933A KH51041	臍帯血を用いた移植・再生医療に関する研究	梨井 康 …… 1
934A KH51042	組換えDNA食品遺伝子産物の慢性経口毒性評価モデルの確立	廣瀬 雅雄 …… 5
935A KH51043	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦 善治 …… 10
936A KH51044	細胞内脂質輸送系に着目した血清脂質改善薬の開発のための基礎的研究	最上 知子 …… 16
KH51045	粘膜インフルエンザワクチンの実用化に関する研究	佐多 徹太郎 …… 21
937A KH51046	日本人糖尿病感受性遺伝子に基づく脂肪細胞を分子標的とした糖尿病・肥満の予防及び治療薬の開発	門脇 孝 …… 24
938A KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチン開発のための基礎研究	竹森 利忠 …… 27
939A KH51048	ノーウォークウイルスの超高感度核酸定量システム、及びベッドサイド抗原検出システムの開発	武田 直和 …… 31
940A KH51049	ワクチン創製の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島 朝人 …… 38
941A KH51050	食品および環境中の食中毒原因菌の病原因子に対する免疫学的高感度検出法に関する研究	五十君 静信 …… 43
942A KH51051	安全なアジュバントを用いた粘膜ワクチンの開発に関する研究	後藤 紀久 …… 48
943A KH51052	リポソーム表面結合型抗原のアレルギー予防・治療への応用に関する研究	内田 哲也 …… 55
944A KH51053	肺炎球菌感染症の標準的抗体価測定方法の確立に関する研究	岡部 信彦 …… 61
945A KH51054	PPAR $\alpha$ をターゲットとした生活習慣病予防薬の開発	片山 茂裕 …… 64
946A KH51055	感染症領域における先端的遺伝子診断技術の開発に関する研究	薄井 貢 …… 68
947A KH51056	乳幼児下痢症の原因ウイルス検出法に関する研究	西尾 治 …… 71
948A KH51057	可溶性ウイルス受容体等によるウイルス吸着阻止を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口 文広 …… 77
949A KH51058	EPA・DHA含有エステル交換構造脂質の体脂肪蓄積抑制効果に関する研究	斎藤 衛郎 …… 86
950A KH51059	エネルギー消費調節機構に立脚した生活習慣病予防薬に関する基礎研究	大坂 寿雅 …… 89
951A KH51060	遺伝子解析によるヒトエンテロウイルス同定の標準化	清水 博之 …… 93
952A		

## リポソーム表面結合型抗原のアレルギー予防・治療への応用に関する研究

所 属 国立感染症研究所 血液・安全性研究部  
研究者 内田哲也

研究要旨 リポソーム結合抗原はリポソームの脂質組成を選択することにより MHC クラス I を介して抗原提供され細胞性免疫をよく誘導することが明らかになった。このことから、リポソーム結合抗原を腫瘍治療薬、ウイルスワクチンの創製に応用することが期待された。

### 分担研究者

- |                    |       |
|--------------------|-------|
| (1) 日本油脂株式会社       | 森真人   |
| (2) (財) 化学及血清療法研究所 | 大隈邦夫  |
| (3) 大鵬薬品工業株式会社     | 木庭守   |
| (4) 滋賀医科大学病理学第二講座  | 小笠原一誠 |
| (5) 東京大学医学部分子予防医学  | 石川昌   |
| (6) 埼玉医科大学微生物学教室   | 赤塚俊隆  |

### A. 研究目的

外来の抗原に対する生体の免疫反応のひとつであるアレルギー反応は喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症等のいわゆるアレルギー性疾患の他、ワクチン接種後の接種局所の発赤、腫脹、あるいは全身性のショック症状といった副反応の原因となっている。これらのアレルギー反応の一部に宿主が産生する抗原特異的 IgE 抗体が関与していることが知られており、IgE 抗体産生を抑制することがアレルギーの予防および治療において必須であると考えられている。しかしながら現在までのところ、IgE 抗体産生の調節機構については未だ不明の点が多く、IgE 抗体産生を抑制する手段は得られていない。我々はこれまでに、リポソーム表面に結合させた抗原が IgE 抗体産生の選択的無反応を誘導することを見いだした。さらに、リポソーム結合抗原を2次免疫に用いると IgG 抗体産生のみ増強して IgE 抗体産生には影響しないことが明らかになった。このことから、リポソーム表面結合抗原をアレルギー反応を惹起しないワクチンの創製にだけでなく、アレルギー治療薬としても応用する可能性が期待され、検討を行ってきた。さらに、最近の検討の結果、リポソームの脂質組成を選択することによりリポソーム結合抗原が抗原特異的な細胞性免疫をよく誘導することが確かめられたことから、本年度はリポソーム結合抗原を腫瘍治療薬およびウイルスワクチンの創製に応用することを目標とした検討を行った。

### B. 研究方法

- a.** リポソームの脂質組成と誘導される免疫応答との関連：これまでの検討においてはフォスファチジルコリン(PC)を含有するリポソームを使用してきたが、PC をフォスファチジルセリン(PS) に置き換えたものを作製して抗原との結合に使用し、抗原特異的免疫応答の誘導について従来の PC 含有のものと比較検討した。リポソームに蛍光標識した OVA を結合させたものをマクロファージの培養中に添加し、1時間培養後、マクロファージを回収して細胞の蛍光強度を FACS を用いて観察した。また、細胞内で消化を受けると蛍光を発する OVA (DQ-OVA™) をリポソームに結合させ、同様の検討を行った。次に、PC または PS を含有するリポソームに OVA を同一条件で結合させたものを OVA 特異的 T 細胞株の培養中に抗原提供細胞(マウス脾臓付着性細胞:SAC)とともに添加し、24時間培養後、培養上清の IL-2 量を測定して OVA-リポソームを貪食した抗原提供細胞による T 細胞への抗原呈示を、PC 含有リポソーム、PS 含有リポソームの間で比較した。また、これら2種類の OVA-リポソーム結合物をマウスに免疫し、抗 OVA IgG 抗体産生の誘導について比較検討を行った。
- b.** リポソーム結合抗原による細胞性免疫の誘導：3種類の異なる脂質組成(飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、飽和脂肪酸-PS 置換)のリポソームを作製し、MHC クラス I を介しての免疫誘導(細胞性免疫誘導)の可否について比較検討した。不飽和脂肪酸、飽和脂肪酸-PC 含有(従来のもの)、および飽和脂肪酸-PS 置換の3種類の脂質組成のリポソームに OVA を結合させたものを OVA 特異的 CD8 陽性 T 細胞の培養中に抗原提供細胞とともに添加し、T 細胞によるサイトカイン産生の誘導について比較検討した。
- c.** リポソーム結合抗原経口投与の免疫系に及ぼす影響の検討：BALB/c マウスに蛍光標識

OVA あるいはリポソーム結合蛍光標識 OVA を経口投与した後、腸管の凍結切片を作製し、蛍光顕微鏡下で抗原の局在を検討した。また、OVA 喘息モデルにおいて、リポソーム結合 OVA 経口投与が肺における好酸球浸潤、血中 IgE 抗体産生に及ぼす影響を検討した。

**d.** リポソーム結合腫瘍関連抗原ペプチドによる腫瘍免疫誘導の試み：マウスリンフォーマ細胞 EL4 に OVA 遺伝子に移入した細胞 EG7 を B6 マウスの皮下に移植した。腫瘍径が 7~10mm になった時点で、腫瘍周囲に OVA ペプチドを結合したリポソーム（約 20 $\mu$ g のペプチドをリポソーム溶液 100 $\mu$ l に含有するもの）、CpG、抗 IL-10 抗体等を投与し、その後の腫瘍の成長を計測した。また、これとは別に、phosphatidylserine と phosphatidylcholine の比率が 3 : 7 で構成された多層性リポソームに OVA ペプチド（100 $\mu$ g）を封入したものを作製して比較を行った。

**e.** C 型肝炎ウイルス由来ペプチドを結合したリポソームによる細胞性免疫誘導の試み：HHD マウスを使用した。このマウスはマウス固有の MHC クラス I 遺伝子をノックアウトし、代わりにヒト HLA-A2 遺伝子の $\alpha$ 1, $\alpha$ 2-ドメインとマウス H-2Kb 遺伝子の $\alpha$ 3-ドメイン、そしてヒトの $\beta$ 2-ミクログロブリン遺伝子を導入してある。このマウスに DNA ワクチンと組換えアデノウイルスワクチンで HCV 特異的 CTL を誘導した。HHD 遺伝子を持つ標的細胞にリポソーム抗原を作用させ、HCV 特異的 CTL により細胞傷害が引き起こされるか否かをテストした。リポソーム抗原として、CTL エピトープ配列を持つペプチドを表面結合したものと、同じ配列を有する炭疽菌毒素融合ペプチドの 2 種類について検討した。

**f.** リポソーム結合リコンビナント HBs 抗原による免疫応答の誘導：リコンビナント HBs 抗原とリポソームとの結合物を 3 種類の脂質組成（飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、飽和脂肪酸-PS 置換）を有するリポソームを用いて作製し、それぞれについてマウスにおける HBs 特異的免疫応答の誘導を検討した。リコンビナント HBs 抗原を上記 3 種類のリポソーム（90 mg lipid）とグルタルアルデヒドを用いて結合させた。リポソームに結合しなかった HBs 抗原は CL-4B カラムにて分離除去し、リポソーム画分のみを最終濃度 10 mg lipid/ml になるように調整した。この HBs-リポソーム溶液を BALB/c マウスにマウスあたり 0.2 ml、腹腔投与し、経時的に採血して血清中の抗 HBs IgG および IgE 抗体を ELISA

にて測定した。HBs 免疫マウスにおける HBs 特異的遅延型過敏症反応(DTH)は以下の方法で検討した。初回免疫 6 週後、マウス footpad に HBs の PBS 溶液(100  $\mu$ g/ml)を 50  $\mu$ l 投与し、24 時間後に footpad の厚さをノギスにて測定した。

**g.** リポソーム結合スギ花粉抗原による免疫誘導：スギ花粉抗原とリポソームとの結合物を 3 種類の異なる脂質組成（飽和脂肪酸-PC 含有、不飽和脂肪酸、飽和脂肪酸-PS 含有）のリポソームと、2 種類の抗原-リポソーム結合方法（グルタルアルデヒド(GA)あるいは DSS 架橋）を用いて作製し、それぞれについてマウスにおけるスギ花粉抗原特異的免疫応答の誘導を比較検討した。定法によりスギ花粉から抽出、精製したスギ花粉抗原（5 mg）を上記 3 種類のリポソーム（90 mg lipid）と GA あるいは DSS を介して結合させた。リポソームに結合しなかったスギ花粉抗原は CL-4B カラムにて分離除去し、リポソーム画分のみを最終濃度 10 mg lipid/ml になるように調整した。このスギ花粉抗原-リポソーム溶液を BALB/c マウスにマウスあたり 0.2 ml、腹腔投与し、経時的に採血して血清中のスギ花粉抗原特異的 IgG および IgE 抗体を ELISA にて測定した。

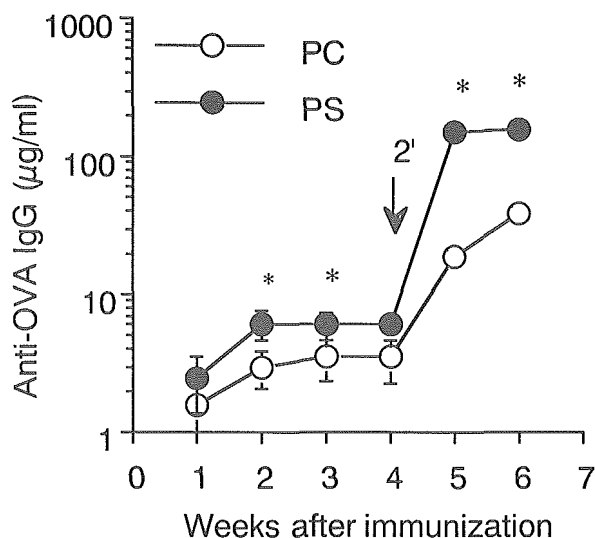
（倫理面への配慮）

本研究に使用する実験動物は各研究者の所属する施設における実験動物管理運営規定に基づいて飼育され、実験動物の取扱は（社）日本実験動物学会の定めた「動物実験の指針」に従って、苦痛の軽減、安楽死等に配慮しつつ行った。

## C. 研究成果

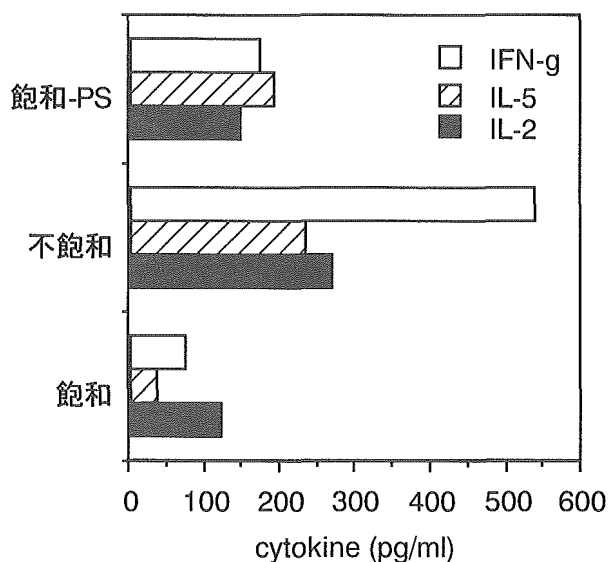
**a.** リポソームの脂質組成と誘導される免疫応答との関連：リポソームの脂質組成のうち、PC を PS に置き換えると、リポソームに結合した抗原（OVA）が抗原提供細胞によってより認識され易くなることがマクロファージによる蛍光標識 OVA-結合リポソームの貪食によって示された。また、同一時間内でのマクロファージにおける抗原の消化量についても PS リポソームで PC リポソームと比較して有意に増加し、抗原特異的 T 細胞への抗原提供においても有意な増強が観察された。PC 含有リポソームおよび PS 含有リポソームと OVA との結合物をマウスに免疫すると、誘導される抗 OVA IgG 抗体価には有意な差が認められた（図-1）。

図-1：PC-および PS-リポソーム結合 OVA による抗体産生の誘導



b. リポソーム結合抗原による細胞性免疫の誘導：3種類の脂質組成のうち、不飽和脂肪酸からなるリポソームと OVA との結合物を培養中に添加したときに OVA 特異的 CD8 陽性 T 細胞から最も高値のサイトカインが産生された。また、飽和脂肪酸の PC を PS に置き換えることによって CD8 T 細胞への抗原提供が有意に増強された (図-2)。

図-2：リポソーム結合 OVA の CD8 陽性 T 細胞への抗原提供



c. リポソーム結合抗原経口投与の免疫系に及ぼす影響の検討：リポソーム結合 OVA はパイエル板 SED 領域以外に粘膜固有層に直接とりこまれることが明らかになった (図-3)。また、OVA 喘息モデルにおいてリポソーム結合 OVA

の経口投与は BAL 中の好酸球浸潤と血中 IgE 抗体産生を顕著に抑制した (図-4)。

図-3：OVA-リポソームの粘膜固有層への取り込み

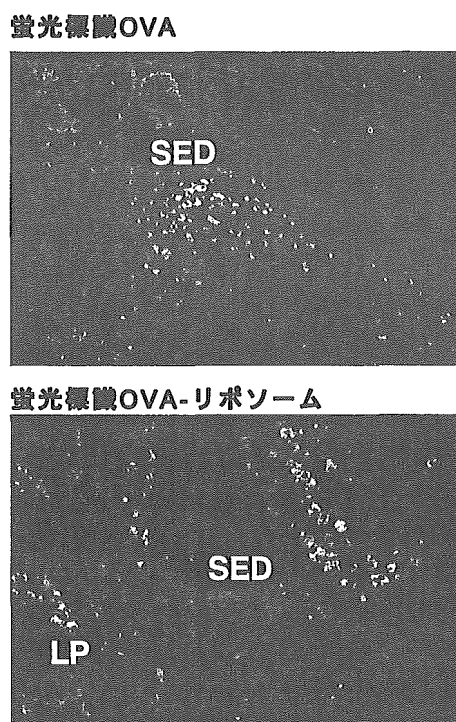
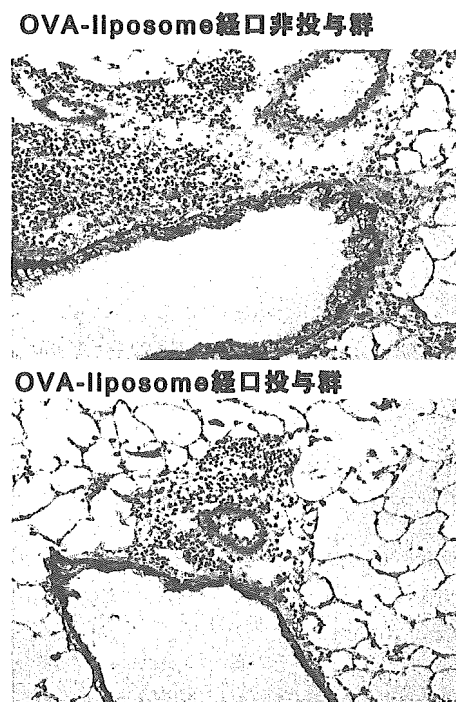


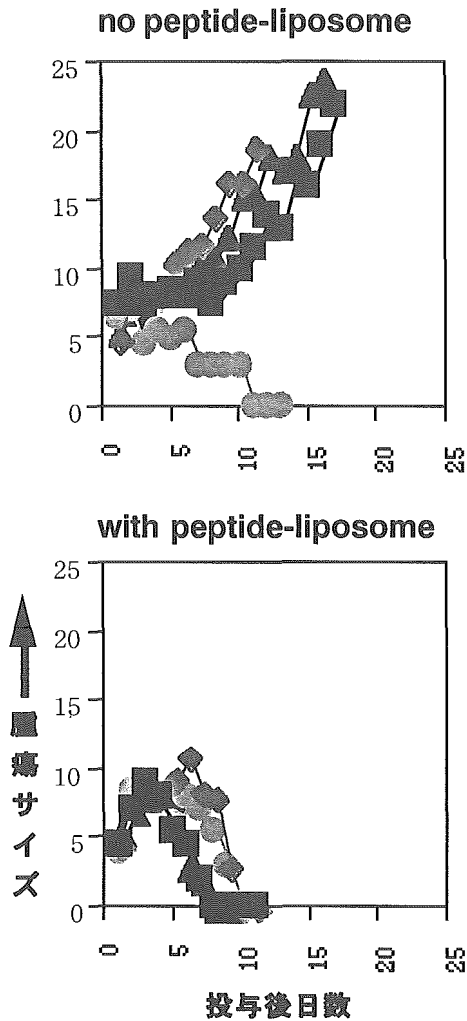
図-4：OVA-リポソーム経口投与による BAL 中好酸球浸潤の抑制



d. リポソーム結合腫瘍関連抗原ペプチドによる腫瘍免疫誘導の試み：1) CpG (20μg) + 抗 IL-10 抗体 (100μg) + リポソーム結合抗原ペ

プチド (200 $\mu$ l) を投与すると 4/4 のマウスで腫瘍拒絶が認められた (図-5)。一方、別途作製した、多層性リポソームに OVA ペプチドを封入したものを CpG (20 $\mu$ g) + 抗 IL-10 抗体 (100 $\mu$ g) と共に投与しても、1/4 のマウスでしか腫瘍拒絶は認められなかった。

図-5 : 腫瘍関連抗原ペプチド-リポソーム投与マウスにおける腫瘍拒絶



2) 別の実験では、CpG (5 $\mu$ g) + リポソーム結合抗原ペプチド (200 $\mu$ l) を投与した。その場合には 1/4 で腫瘍拒絶が見られた。一方、これに抗 IL-10 抗体を加えると、2/4 で腫瘍拒絶が見られ、他のひとつの腫瘍の成長も遅くなった。

3) CpG (5 $\mu$ g) + 抗 IL-10 抗体 (100 $\mu$ g) に種々の量のリポソーム結合抗原ペプチドを投与すると、容量依存性に抗腫瘍効果が認められた。

e. C 型肝炎ウイルス由来ペプチドを結合したりリポソームによる細胞性免疫誘導の試み：ペプチド結合リポソームと炭疽菌毒素融合ペプチドを結合したりリポソームのいずれも、HHD 遺伝子

発現細胞に作用させると、CTL により効率良く傷害された。同じ細胞を免疫マウスの脾細胞に作用させると、CTL 活性を誘導することも観察された。いずれの効果もペプチドや炭疽菌毒素融合ペプチドを直接細胞に作用させた場合と同程度に見られ、非常に効率良く抗原が MHC クラス I 経路に送り込まれることがわかった。

f. リポソーム結合リコンビナント HBs 抗原による免疫応答の誘導：上記 a および b の結果を踏まえ、抗原としてリコンビナント HBs を用いたときに同様の結果が得られるかについて検討を行った。3 種類の脂質組成のリポソームを用いて作製したりリポソーム結合 HBs をマウスに免疫すると、抗 HBs IgG 抗体産生の誘導については 3 群の間に有意差が見られなかったが、HBs 特異的遅延型過敏症反応 (DTH) の誘導については不飽和脂肪酸からなるリポソーム群で他の 2 群と比較して有意に高値となった。また、いずれの場合においても抗 HBs IgE 抗体産生は選択的に抑制された。

g. リポソーム結合スギ花粉抗原による免疫誘導：スギ花粉抗原を飽和脂肪酸からなる PC 含有リポソームと結合させてマウスに免疫すると、アルミニウムアジュバントを用いて免疫した時と同程度のスギ花粉抗原特異的 IgG 産生が誘導されたが IgE 産生は誘導されなかった。一方、同一抗原量をアルミニウムアジュバントを用いて免疫した群では、顕著なスギ花粉抗原特異的 IgE 産生が観察された。同一抗原量の PBS 溶液で免疫した時に誘導されるスギ花粉抗原特異的 IgG 産生はスギ花粉抗原-リポソーム免疫群と比較して有意に低値であったことから、リポソームのアジュバント効果が確認された。スギ花粉抗原を上記 3 種類のリポソームに結合させてマウスに免疫したとき、飽和脂肪酸-PC 含有、および飽和脂肪酸-PS-含有リポソームを使用した群で高値のスギ花粉抗原特異的 IgG 産生が誘導され、不飽和脂肪酸からなるリポソームを使用した群では他の 2 群と比較して有意に低値であった。スギ花粉抗原とリポソームとの結合方法については GA と DSS のいずれの方法によっても高値のスギ花粉抗原特異的 IgG 抗体産生が誘導され、いずれの場合にも IgE 抗体産生は誘導されなかった。

#### D. 考察

フォスファチジルセリン (PS) は生体内で食細胞が死細胞を貪食、排除する時の指標として用いられると考えられており、リポソーム表面に PS を存在させることにより抗原提供細胞に認識

されやすくなった結果、リポソームのアジュバント効果が増強されることが期待されたが、本研究で得られた結果からそれが裏付けられた。さらに、PS 含有リポソームに結合した抗原は MHC クラス I を介した抗原提供も促進されることが示され、リポソームに PS を含有させることによって単にリポソームのアジュバント効果を増強するという量的な差だけでなく、液性免疫/細胞性免疫の誘導といった質的な変化をも生じることが示唆された。細胞性免疫の誘導については脂質組成に不飽和脂肪酸からなるリポソームを使用した際にクラス I を介した抗原提供が最も効率的に行われた。これらの結果から、リポソームの脂質組成を選択することにより液性免疫および細胞性免疫の誘導を選択的に行うことが可能であることが示唆された。そこで今年度はリポソーム結合抗原によって抗原特異的な細胞性免疫を誘導する試みを腫瘍治療薬および C 型、B 型肝炎ワクチンの創製への応用を通じて行った。

リポソーム結合抗原ペプチド、CpG、抗 IL-10 抗体の 3 者を投与した時に明確な腫瘍の拒絶が認められた。これまでの検討により、CpG + 抗 IL-10 抗体により活性化樹状細胞を誘導できることが見いだされており、これにペプチド結合リポソームを加えて投与することによって、活性化樹状細胞に腫瘍関連抗原をパルスしたことになる。また、抗 IL-10 抗体により腫瘍周囲の免疫抑制的環境の一部解除も同時に行っていると考えられる。腫瘍拒絶の詳細なメカニズムに関しては、現在腫瘍周囲の樹状細胞を解析中であるが、ペプチド結合リポソームによって完全な腫瘍の排除が誘導されたことから、リポソーム結合抗原が腫瘍治療薬の創製に応用される可能性が強く示唆された。

今回 C 型肝炎ワクチンの試作に用いた 2 種の抗原のいずれも、リポソームを使用せずに単独で投与すると殆ど CTL は誘導しないことが確認されており、ここでもリポソーム結合抗原が MHC クラス I を介した免疫応答を誘導することが示された。抗原がリポソーム表面に結合した状態で細胞に接すると MHC クラス I 経路に入り込むことから、これを生体に接種すれば、マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞に接触し、その細胞に効率良く抗原エピトープを発現させ、HCV 特異的 CTL が誘導されると期待できる。

B 型肝炎ワクチンにおいても細胞性免疫の誘導が有効であると考えられるが、現行のリコンビナント HBs 抗原は主として液性免疫を誘導す

ることが知られている。リポソーム結合リコンビナント HBs は HBs 特異的 DTH 反応をよく誘導したことから、これを B 型肝炎ワクチンに応用することによって細胞性免疫応答を誘導することが可能であることが示された。

前年度の検討により、リポソーム結合 OVA を経口投与すると経口寛容が誘導されず全身性感作が誘導されることが明らかになっているが、今年度の検討結果から、リポソーム結合 OVA の経口投与による全身性感作の機序として、粘膜固有層への直接的取り込みが示唆された。さらに、リポソーム結合 OVA の経口投与が OVA 特異的喘息モデルにおいても有効であることが示唆された。今後リポソーム結合 OVA 経口投与後の抗原移動のキネティクスや感作 T 細胞の局在部位の検討と、喘息モデルにおける IgE 産生抑制機序を明らかにすることが必要であると考える。今年度得られた結果は、リポソーム結合アレルゲンの経口投与をアレルギー治療に応用する可能性を強く示唆している。

以上、今年度得られた結果により、リポソーム結合抗原が従来知られている抗原特異的 IgE 産生の選択的抑制効果に加えて、細胞性免疫の誘導効果を有することが示唆された。このことは、リポソーム結合抗原の臨床応用の可能性を、従来考えられていたアレルギー反応を惹起しにくいワクチンおよびアレルギー治療薬の創製への応用に加えて、腫瘍治療薬およびウイルスワクチン(HCV、HIV、インフルエンザ等)の創製への応用についても検討する価値があることを示唆している。来年度以降はさらに、リポソームにタイプ I 免疫応答を誘導する機能を付加することにより、積極的に IgE 産生を抑制し、細胞性免疫を誘導するアジュバントを開発することを計画している。

## E. 結論

リポソーム表面結合型抗原が CTL 誘導型ワクチン、腫瘍治療薬の創製に応用される可能性が示唆された。リポソームの脂質組成を選択することにより、リポソーム結合抗原によって液性免疫、細胞性免疫を自在に誘導することが可能であることが示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Uchida T. (2003) Stx-liposoma conjugate as candidate vaccines. *Drugs of Today* 39:673-693.
- 2) Uchida T. (2003) Surface-linked liposomal antigen induces IgE-selective unresponsiveness in

- a T-cell independent fashion. *Curr Drug Targets* 3:119-135.
- 3) Arai, C., Ichiji, T., Tanaka, Y., Okada, Y., Umeda, M., Uchida, T., Kuniwa, M., Kakiuchi, T. (2003) Selective enhancement of B cell antigen receptor-mediated antigen presentation by treatment with tumor growth factor-beta. *Eur. J. Immunol.* 33:1806-1815.
  - 4) Tanaka, Y., Kasai, M., Taneichi, M., Naito, S., Kato, H., Mori, M., Nishida, M., Maekawa, N., Yamamura, H., Komuro, K., Uchida, T. (2004) Liposomes with differential lipid components exert differential adjuvanticity in antigen-liposome conjugates via differential recognition by macrophages. *Bioconjugate Chemistry* 15:35-40.
  - 5) Ito, T., Ishikawa, S., Sato, T. et al. (2004) Defective B1 cell homing to the peritoneal cavity and preferential recruitment of B1 cells in the target organs in a murine model for SLE. *J. Immunol.* 172:3628.
  - 6) Takikita-Suzuki, M., Haneda, M., Sasahara, M., Owada, M.M., Nakagawa, T., Isono, M., Takikita, S., Koya, D., Ogasawara, K., and Kikkawa, R. (2003) Activation of Src kinase in PDGF-B-dependent tubular regeneration after acute ischemic renal injury. *Am J Pathol* 163, 277-286.
  - 7) Fujimoto, N., Ishida, H., Ichiro Nakamura, I., Ogasawara, K., and Itoh, Y. (2003) Quantities of interleukin-12p40 in mature CD8a negative dendritic cells correlate with strength of TCR signal and determine Th cell development. *Microbiol Immunol* 47, 1017-1024.
  - 8) Teramoto, K., Kontani, K., Okazaki, Y., Sawai, S., Tezuka, M., Nagata, T., Koide, Y., Fujino, S., Itoh, Y., and Ogasawara, K. (2003) DNA encoding a pan-MHC class II peptide analogue augmented antigen-specific cellular immunity and suppressive effects on tumor growth elicited by DNA vaccine immunology. *Cancer Res* 63, 7920-7925.
  - 9) Onoe, K., Gotohda, T., Nishihori, H., Aranami, T., Iwabuchi, C., Iclozan, C., Morohashi, T., Ogasawara, K., Good, R. A. and Iwabuchi, K. (2003) Positive and negative selection of T cell repertoires during differentiation in allogeneic bone marrow chimeras. *Transp Immunol* 12, 79-88.
  - 10) Nakamura, I., Kajino, K., Bamba, H., Itoh, H., Takikita, M. and Ogasawara, K. (2004) Phenotypic stability of mature dendritic cells tuned by TLR or CD40 to control the efficiency of cytotoxic T cell priming. *Microbiol Immunol* 48, 211-219.
2. 学会発表
- 1) 内田哲也：リポソーム結合抗原によって誘導される T 細胞非依存的 IgE 産生抑制  
第 53 回 日本アレルギー学会総会
  - 2) 加藤博史、内藤誠之郎、種市麻衣子、田中ゆり子、内田哲也：修飾抗原と非修飾抗原によって修飾される T-cell epitope の違いについて 第 33 回日本免疫学会総会
  - 3) 内藤誠之郎、田中ゆり子、加藤博史、種市麻衣子、内田哲也：リポソーム結合 OVA に対する MHC 非依存的、strain 拘束性免疫応答 第 33 回日本免疫学会総会
  - 4) 種市麻衣子、加藤博史、田中ゆり子、内藤誠之郎、内田哲也：T-cell epitope の異なる CD4 陽性 T 細胞におけるサイトカインプロファイルの違いについて 第 33 回日本免疫学会総会
  - 5) 田中ゆり子、種市麻衣子、内藤誠之郎、加藤博史、笠井道之、内田哲也：フォスファチジルセリン含有によって増大するリポソームのアジュバント効果 第33回日本免疫学会総会
  - 6) Itoh Y, Ishida H, Ogasawara K, Germain RN : Differential TCR Signaling Induced by Agonist Ligand in Polarized Th1 and Th2 Cells with Identical Antigen Receptors. KEYSTONE SYMPOSIA (Colorado, USA)
  - 7) Itoh Y, Fujimoto N, Ishida H, Ogasawara K : The role of antigen presenting cells and partial agonists in Th1 and Th2 differentiation. Kyoto T Cell Conference The 3rd International Workshop (Kyoto)
  - 8) Kajino K, Yamamoto Y , Takada H , Itoh Y , Ogasawara K :可溶性 TGF- $\beta$  受容体を用いた腫瘍抗原特異的TILの誘導. 第6回基盤的癌免疫研究会
  - 9) Kajino K , Ogasawara K :コンピューターデザイン環状ペプチドによるウィルス特異的抗体産生誘導の試み. 第50回日本ウィルス学会学術集会
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当無し



---

平成15年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究  
重点研究報告書

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

平成16年9月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号  
共同ビル（小伝馬町駅前）4F  
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社