

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) ナチュラルキラーT細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな  
心筋症治療の実用化  
(英語) Development of novel therapeutic strategy for heart failure via activating invariant  
natural killer T cells

研究開発担当者 (日本語) 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 教授 筒井 裕之  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences,  
Kyushu University, Professor, Hiroyuki Tsutsui

実施期間： 平成28年7月7日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 樹状細胞を担体とした  $\alpha$ -GalCer/DC を用いた新たな拡張型心筋症治療法の実用化  
開発課題名 (英語) Development of novel therapeutic strategy for dilated cardiomyopathy with  $\alpha$ -GalCer/DC

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 臨床研修センター 准教授 石森 直樹  
所属 役職 氏名 (英語) Clinical Training Center, Hokkaido University Hospital, Associate Professor,  
Naoki Ishimori

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学 講師 絹川 真太郎  
所属 役職 氏名 (英語) Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medicine and Graduate School  
of Medicine, Hokkaido University, Lecturer, Shintaro Kinugawa

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 循環器内科 医員 齋藤 晶理  
所属 役職 氏名 (英語) Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Hospital,  
Medical staff, Akimichi Saito

- 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 臨床研究開発センター センター長 佐藤 典宏  
所属 役職 氏名 (英語) Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital,  
Director and Professor, Norihiro Sato
- 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学大学院医学研究院連携研究センター 教授 荒戸 照世  
所属 役職 氏名 (英語) Research Center for Cooperative Projects, Faculty of Medicine and Graduate  
School of Medicine, Hokkaido University, Professor, Teruyo Arato
- 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学大学院医学研究院 社会医学講座 准教授 伊藤 陽一  
所属 役職 氏名 (英語) Department of Biostatistics, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine,  
Hokkaido University, Associate Professor, Yoichi Ito
- 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 探索医療教育研究センター 特任教授 杉田 修  
所属 役職 氏名 (英語) Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital,  
Specially Appointed Professor, Osamu Sugita
- 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 臨床研究開発センター 特任准教授 稲毛 富士郎  
所属 役職 氏名 (英語) Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital  
Specially Appointed Associate Professor, Fujio Inage
- 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 臨床研究開発センター 特任准教授 磯江 敏幸  
所属 役職 氏名 (英語) Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital,  
Specially Appointed Professor, Toshiyuki Isoe
- 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 臨床研究開発センター 特任助教 伊藤 経夫  
所属 役職 氏名 (英語) Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital,  
Specially Appointed Assistant Professor, Tsuneo Ito
- 研究開発分担者 (日本語) 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 講師 井手 友美  
所属 役職 氏名 (英語) Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences, Department of  
Cardiovascular Medicine, Lecturer, Tomomi Ide
- 研究開発分担者 (日本語) 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 助教 松島 将士  
所属 役職 氏名 (英語) Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences, Department of  
Cardiovascular Medicine, Assistant Professor, Shoji Matsushima
- 研究開発分担者 (日本語) 北里大学大学院医療系研究科 細胞免疫学 教授 岩渕 和也  
所属 役職 氏名 (英語) Department of Immunology, Kitasato University School of Medicine,  
Professor, Kazuya Iwabuchi

研究開発分担者（日本語）千葉大学大学院医学研究院免疫細胞医学 教授 本橋 新一郎  
所属 役職 氏名（英語）Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University,  
Professor, Shinichiro Motohashi

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 和文

樹状細胞を担体とした $\alpha$ -ガラクトシルセラミド( $\alpha$ -GalCer/DC)を用いて、ナチュラルキラーT細胞を活性化することで慢性炎症を制御し、難治性疾患である拡張型心筋症に対する新たな治療法として実用化に結び付けることを目的に、28年度は下記の内容で研究を行った。

北海道大学ではPMDA薬事戦略相談を受審しながら本治験の実施に向けて準備を進めてきた。PMDAフォローアップ面談を通じて、既に北海道大学での治験実施にあたり、事前に対応が必要な事項についてはすべて解決した。治験開始に向け、北海道大学病院CPCでは既に最終製品(GMP)製造体制が確立した。研究開発代表者である筒井裕之が2016年7月に九州大学へ異動になったことから、当初は北海道大学単独での開発・治験実施を予定していたが、九州大学とあわせて2施設での治験実施を行うべく準備をすすめた。

九州大学ではPOCを補強するため、心不全モデルマウスを作成し、製品投与の条件検討を行い、大量繁殖の体制を整備し、モデルの評価も行った。

### 英文

In order to apply suppression of chronic inflammation by activation of natural killer T cell using  $\alpha$ -GalCer-loaded dendritic cells ( $\alpha$ -GalCer/DC) in clinical setting as a novel therapy for dilated cardiomyopathy, we advanced projects as shown below.

We had regulatory strategy consultation in the pharmaceuticals and medical devices agency (PMDA) and proceed with the preparation for clinical trial in Hokkaido University. We have solved all issues, in advance, for clinical trial in Hokkaido University through follow-up consultation with PMDA. We established production system for a final product (GMP: Good Manufacturing Practice) for clinical trial in Hokkaido University Hospital (CPC: Cell Processing Center). We originally planned conducting a clinical trial only in Hokkaido University. However, we made preparation for it both in Kyushu University and Hokkaido University, as a multiple center study, because Tsutsui H., the principal investigator of this project, moved to Kyushu University from Hokkaido University in July, 2016.

To strengthen proof of concept (POC), we created a model of heart failure in mice, considered administrative condition of  $\alpha$ -GalCer/DC, established large scale mouse breeding system, and evaluated phenotype in heart failure model.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2 件、国際誌 8 件）

1. Takano S, Uchida K, Miyagi M, Inoue G, Aikawa J, Fujimaki H, Minatani A, Sato M, Iwabuchi K, Takaso M. 2016. Synovial macrophage-derived IL-1 $\beta$  regulates the calcitonin receptor in osteoarthritic mice. *Clin Exp Immunol* 2016, 183 (1): 143-9.
2. 佐藤 雅, 岩渕和也. 特集 代謝調節における免疫細胞の役割. NKT 細胞・NK 細胞の脂肪細胞での役割. *医学のあゆみ* 2016, 257 (6): 681-5.
3. Okuno H, Satoh M, Takeuchi E, Eshima K, Terashima M, Komotori J, Habu S, Tamauchi H, Iwabuchi K. Inhibitory function of NKT cells during early induction phase of nickel allergy. *Immunobiology* 2016, 221 (7): 833-8.
4. Satoh M, Hoshino M, Fujita K, Iizuka M, Fujii S, Clingan CS, Van Kaer L, Iwabuchi K. 2016. Adipocyte-specific CD1d-deficiency mitigates diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Sci Rep* 2016, 6: 28473; doi: 10.1038/srep28473.
5. Takano S, Uchida K, Miyagi M, Inoue G, Fujimaki H, Aikawa J, Iwase D, Minatani A, Iwabuchi K, Takaso M. 2016. Nerve growth factor regulation by TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in synovial macrophages and fibroblasts in osteoarthritic mice. *J Immunol Res* 2016, 216, No.5706359: 1-8
6. Satoh M, Iwabuchi K. 2016. Communication between natural killer T cells and adipocytes. *Adipocyte* 2016, 5(4):389-383.
7. Satoh M, Namba K-i, Kitaichi N, Endo N, Kitamei H, Iwata D, Ohno S, Ishida S, Onoé K, Watarai H, Taniguchi M, Ishibashi T, Stein-Streilein J, Sonoda K-H, Van Kaer L, Iwabuchi K. Invariant natural killer T cells play dual roles in the development of experimental autoimmune uveoretinitis. *Exp Eye Res* 2016, 153: 79-89.
8. Wei Y, Zeng B, Chen J, Cui G, Lu C, Wu W, Yang J, Wei H, Xue R, Bai L, Chen Z, Li L, Iwabuchi K, Uede T, Van Kaer L, Diao H. Enterogenous bacterial glycolipids are required for the generation of natural killer T cells mediated liver injury. *Sci Rep* 2016, 6: 36365.
9. 佐伯美帆、佐藤 雅、飯塚みさを、岩渕和也. CRISPR/Cas9 を用いた CD1d 欠損胸腺腫細胞株の作製. *北里医学* 2016, 46 (1): 49-51.
10. Takano S, Uchida K, Miyagi M, Inoue G, Aikawa J, Iwabuchi K, Takaso M. Adrenomedullin regulates IL-1 $\beta$  gene expression in F4/80<sup>+</sup> macrophages during synovial inflammation. *J Immunol Res* 2017, 2017:9832430.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1.  $\alpha$ -Galactosylceramide-pulsed human dendritic cells can ameliorate post-infarct cardiac remodeling and failure in mice, Poster, Saito A, Ishimori N, Nishikawa M, Masaki Y, Kinugawa S, Tsutsui H, European Society of Cardiology Congress 2016, 2016/8/29, 国外(Rome, Italy)
2. 心不全に挑む・患者を救う, 口頭(会長講演), 筒井裕之 第 20 回日本心不全学会学術集会, 2016/10/7, 国内

3. Development of novel therapeutic strategy for heart failure via activating invariant natural killer T cells, 口頭, Ishimori N, Saito A, Kinugawa S, Mizushima W, Shirakawa R, Tsutsui H, 第 20 回日本心不全学会学術集会, 2016/10/9, 国内
4. NADPH oxidase defect leads to aristolochic acid induced acute tubule-interstitial nephritis resulting from imbalance of M1/M2 macrophages. ポスター, Takeuchi E, Morisawa S, Iizuka M, Takeuchi Y, Iwabuchi K, 第 45 回日本免疫学会学術集会. 2016/12/5. 国内
5. NKT cell -adipocyte interaction is necessary to induce adipose tissue inflammation. 口頭 Satoh M, Fujita K, Iizuka M, Iwabuchi K. 第 45 回日本免疫学会学術集会 2016/12./5 国内
6. Role of CD1d in the development and function of invariant natural killer T cells. 口頭 Tateyama M, Iwabuchi K, Watarai H. 第 45 回日本免疫学会学術集会. 2016/12/5 国内
7. Transgenic expression of a T-box molecule, Eomesodermin, in naive T cells induced expression of some activation/exhaustion markers without conferring functionality. 口頭 Eshima K, Misawa K, Noma H, Iwabuchi K. 第 45 回日本免疫学会学術集会. 2016/12/5 国内
8. Leucine-rich repeat kinase 2 is a regulator of B cell function, affecting homeostasis, BCR signaling, IgA production, and TI antigen responses. ポスター, Kubo M, Eshima K, Iwabuchi K, Obata F. 第 45 回日本免疫学会学術集会. 2016/12/7 国内
9. Functional analyses of perioheral T cells and cortical thymic epithelial cells in immune-compromised alymphoplasia mice. ポスター, Misawa K, Eshima K, Iwabuchi K. 第 45 回日本免疫学会学術集会. 2016/12/7 国内
10. 心筋リモデリング・心不全と慢性炎症～病態をふまえた治療開発～, 口頭, 筒井裕之, 第 46 回日本心脈管作動物質学会 2017/2/10, 国内
11. 心筋症に対する新たな細胞治療の開発; ナチュラルキラーT 細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心筋症治療の実用化, 口頭, 筒井裕之, 石森直樹, 絹川真太郎, 松島将士, 齋藤晶理, 佐藤典宏, 荒戸照世, 伊藤陽一, 杉田修, 稲毛富士郎, 磯江敏幸, 高嶋泰之, 伊藤経夫, 本橋新一郎, 2016 年度 AMED 6 事業合同成果報告会, 2017/2/10, 国内.

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 循環器疾患の現状と将来, 講演, 筒井裕之 北海道大野記念病院記念講演会プログラム, 2016/10/09, 国内(札幌)

### (4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) ナチュラルキラーT細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心筋症治療の実用化  
(英語) Development of novel therapeutic strategy for heart failure via activating invariant natural killer T cells
- 研究開発担当者 (日本語) 北海道大学病院 臨床研修センター 准教授 石森 直樹  
所属 役職 氏名： (英語) Clinical Training Center, Hokkaido University Hospital  
Associate Professor, Naoki Ishimori
- 実施期間： 平成28年7月7日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 樹状細胞を担体とした $\alpha$ -GalCer/DCを用いた新たな拡張型心筋症治療法の実用化  
開発課題名： (英語) Development of novel therapeutic strategy for dilated cardiomyopathy with  $\alpha$ -GalCer/DC
- 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学 講師 絹川 真太郎  
北海道大学病院 循環器内科 医員 齋藤 晶理  
北海道大学病院 臨床研究開発センター センター長 佐藤 典宏  
北海道大学大学院医学研究院連携研究センター 教授 荒戸 照世
- 北海道大学大学院医学研究院 社会医学講座 准教授 伊藤 陽一  
北海道大学病院 探索医療教育研究センター 特任教授 杉田 修  
北海道大学病院 臨床研究開発センター 特任准教授 稲毛 富士郎  
北海道大学病院 臨床研究開発センター 特任准教授 磯江 敏幸  
北海道大学病院 臨床研究開発センター 特任助教 伊藤 経夫
- 所属 役職 氏名： (英語)  
Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medicine and Graduate School  
of Medicine, Hokkaido University Lecturer, Shintaro Kinugawa

Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Hospital

Medical staff, Akimichi Saito

Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital

Director and Professor, Norihiro Sato

Research Center for Cooperative Projects, Faculty of Medicine and Graduate School  
of Medicine, Hokkaido University Professor, Teruyo Arato

Department of Biostatistics, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine,  
Hokkaido University Associate Professor, Yoichi Ito

Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital

Specially Appointed Professor, Osamu Sugita

Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital

Specially Appointed Associate Professor, Fujio Inage

Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital

Specially Appointed Professor, Toshiyuki Isoe

Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital

Specially Appointed Assistant Professor, Tsuneo Ito

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・筒井裕之 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

該当なし

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1.  $\alpha$ -Galactosylceramide-pulsed human dendritic cells can ameliorate post-infarct cardiac remodeling and failure in mice, Poster, Saito A, Ishimori N, Nishikawa M, Masaki Y, Kinugawa S, Tsutsui H, European Society of Cardiology Congress 2016, 2016/8/29, Rome, Italy.
2. Development of novel therapeutic strategy for heart failure via activating invariant natural killer T cells, Oral, Ishimori N, Saito A, Kinugawa S, Mizushima W, Shirakawa R, Tsutsui H, 第20回日本心不全学会学術集会, 2016/10/9, 国内.
3. 心筋症に対する新たな細胞治療の開発; ナチュラルキラーT細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心筋症治療の実用化, 筒井裕之, 石森直樹, 絹川真太郎, 松島将士, 齋藤晶理, 佐藤典宏, 荒戸照世, 伊藤陽一, 杉田修, 稲毛富士郎, 磯江敏幸, 高嶋泰之, 伊藤経夫, 本橋新一郎, 2016年度AMED6事業合同成果報告会, 2017/2/10, 国内.

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

- (4) 特許出願

該当なし