

研究室紹介



医学部 免疫学
松下 祥



医学部免疫学は2001年の私の着任をきっかけにその名称を医動物学から免疫学に変更して現在に至っております。平成23年度は、松下(教授)、曾根(講師)、高木(助手)、橋本(実験助手、非常勤)、仁科(准教授、兼担)、東(客員講師)の体制で運営しました。

多くの疾患に対する感受性は、遺伝要因と環境要因の複雑な相互作用によって形成されています。私自身はヒト免疫応答の個体差に関して研究し、遺伝的なリスクファクターとその作用機序を明らかにしてきました。研究生活の初期には、アレルギー、自己免疫、感染免疫がHLAによって支配されていることを集団遺伝学・細胞免疫学的に明らかにしました¹⁰⁾。また、HLA-ペプチド相互作用の研究から、インスリン自己免疫症候群をモデルとして自己免疫病の発症機序を分子レベルで世界に先駆けて解明しました⁹⁾。その後、アナログペプチド、ファージランダムペプチドライブラリー、コンビナトリアルペプチドライブラリーを用いたペプチド抗原の研究、ならびに、HLA分子を介したシグナル伝達機構に関する研究を展開しました。

言い換えれば、獲得免疫側からみた抗原提示を研究してきたわけですが、埼玉医大に着任した直後から、自然免疫側からみた抗原提示の研究にも着手しました。樹状細胞の「質」に関する研究はその中心的位置を占め、ヘルパーT(Th)細胞などとの相互作用も重要です。ヒトTh17細胞のクローン化は当教室が世界に先駆けて行ったものです⁸⁾。これらに影響を与えるアジュバントやその拮抗物質の研究開発にも力を入れています¹⁻⁷⁾。また、動物実験に関わる環境の変化から、ヒトの細胞を用いた評価系の確立が急務となっており、様々な細胞を用いてヒトの免疫機能を試験管内で評価する系の開発を行っています⁴⁾。このほかに

も仁科准教授は核磁気共鳴分光法と画像法を用いた寄生現象に対する宿主の脳の反応の研究、曾根講師はクルーズトリパノソーマの種内変異の研究を展開しております。

これらの研究過程で得られた当教室独自のユニークな成果を3つだけご紹介します。

1. 神経伝達物質のドーパミンは神経細胞のみならず樹状細胞にも蓄積されており、MHC-ペプチド-TCR相互作用が起こるとT細胞に向けて脱顆粒が起こることを解明しました。このドーパミンはT細胞の分化をTh2やTh17の方向に向けます。その他の様々な知見と合わせると、免疫細胞はあたかも神経組織の外に飛び出してきた神経細胞の如き行動をとっています。このことから我々は、ドーパミンを代表とするneurotransmitterをimmunotransmitterと呼んで研究を続けています⁵⁾。
2. D1様ドーパミン受容体拮抗薬(パーキンソン病の治療薬です)はマウスモデルで各種Th17病に対して著名な抑制効果を示します^{1, 2, 5-7)}。抗体医薬に結びつける研究も開始しました。
3. アトピー性皮膚炎の乳児が生直後に飲んだ母乳は高いTh2アジュバント活性を有しており、その物質の本態がコエンザイムAであることを解明しました。マウスにコエンザイムAを飲ませると皮膚炎を発症します³⁾。

平成24年度からは医学部分子生物学でワクチンの研究を展開してきた川野助教が新たに参入してくれます。仁科准教授は動物実験施設の責任者となりますので免疫学兼担を外れます。また、22年度まで在籍した東助教は、23-24年度は客員講師として在籍し教育・研究に携わってくれます。写真には2004年まで在籍していた大山講師(現兵庫医大准教授)も入っ

てくれました。免疫学の実験室では、アレルギーセンター内での共同研究も遂行されております²⁾。多くの研究者、大学院生との共同研究がさらに発展することを希望しておりますので、今後ともどうかよろしくお願い申し上げます。

主要論文

- 1) Nakano K, Yamaoka K, Hanami K, Saito K, Sasaguri Y, Yanagihara N, Tanaka S, Katsuki I, Matsushita S and Tanaka Y. Dopamine induces IL-6-dependent IL-17 production via D1-like receptor on CD4 naive T cells and D1-Like receptor antagonist SCH-23390 inhibits cartilage destruction in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol* 2011;186:3745-52.
- 2) Nakagome K, Imamura M, Okada H, Kawahata K, Inoue T, Hashimoto K, Harada H, Higashi T, Takagi R, Nakano K, Hagiwara K, Kanazawa M, Dohi M, Nagata M, Matsushita S. Dopamine D1-like receptor antagonist attenuates Th17-mediated immune response and OVA-Ag-induced neutrophilic airway inflammation. *J Immunol* 2011;186:5975-82.
- 3) Higashi T, Shimojo N, Suzuki S, Nakaya M, Takagi R, Hashimoto K, Nakagome K, Nakamura K, Kohno Y and Matsushita S. Coenzyme A contained in mothers' milk is associated with the potential to induce atopic dermatitis. *Int Immunol* 2011;23:741-9.
- 4) Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Mizuno Y, Okazaki Y, Tanaka Y and Matsushita S. Curdlan induces DC-mediated Th17 polarization via Jagged1 activation in human dendritic cells. *Allergol Int* 2010;59:161-6.
- 5) Nakano K, Higashi T, Takagi R, Hashimoto K, Tanaka Y and Matsushita S. Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. *Int Immunol* 2009;21:645-54.
- 6) Hashimoto K, Inoue T, Higashi T, Takei S, Katayama S, Takagi R, Okada H, Matsushita S. Dopamine D1-like receptor antagonist, SCH23390, exhibits a preventive effect on diabetes mellitus that occurs naturally in NOD mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;383:460-3.
- 7) Okada H, Inoue T, Hashimoto K, Suzuki H, Matsushita S. D1-Like Receptor Antagonist Inhibits IL-17 Expression and Attenuates Crescent Formation in Nephrotoxic Serum Nephritis. *Am J Nephrol* 2009;30:274-9.
- 8) Takagi R, Higashi T, Hashimoto K, Nakano K, Mizuno Y, Okazaki Y and Matsushita S. B-cell chemoattractant CXCL13 is preferentially expressed by human Th17 cell clones. *J Immunol* 2008;181:186-9.
- 9) Matsushita S, Takahashi K, Motoki M, Komoriya K, Ikagawa S and Nishimura Y. Allele specificity of structural requirement for peptides bound to HLA-DRB1*0405 and -DRB1*0406 complexes: Implication for the HLA-associated susceptibility to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome. *J Exp Med* 1994;180:873-83.
- 10) Hirayama K, Matsushita S, Kikuchi I, Iuchi M, Ohta N and Sasazuki T. HLA-DQ is epistatic to HLA-DR in controlling the immune response to schistosomal antigen in humans. *Nature* 1987;327:426-30.