

## 免疫調節の理想をめざして

キーワード：微生物と共に生きる，微生物に対する免疫応答，微生物成分を利用した免疫調節，食品の免疫機能，疾患モデルからヒトの病気を探る，神経免疫内分泌，病は気から，重症感染症，自己免疫疾患，悪性腫瘍

教授：大野尚仁（薬学博士）

講師：三浦典子（薬学博士）

准教授：安達禎之（薬学博士）

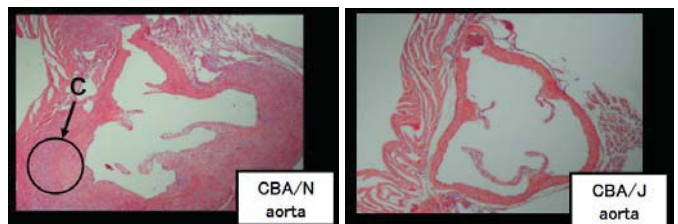
助教：石橋健一（薬学博士）

生体の恒常性は神経系，内分泌系，免疫系の3つの柱がバランスよく機能して維持されています。ヒトの寿命は80年を超え，その間，一時も休まずに，恒常性を維持し続けることは大変な仕事です。ヒトは誕生とともにすぐに身の回りに存在する様々な微生物に接します。必ずしも病原菌ではありませんが，これらの菌はすぐにヒトを好み住み着きます。その後，80年以上にわたって，様々な外敵と戦いつつ身を護ることは容易な事ではないはずですが，外敵とは病原微生物だけを指し示すわけではありません。環境中には多数の化学的・物理的ストレスもあるので，これらに対しても対抗する必要があります。生体内でも細胞の分裂・分化に伴って異常細胞，癌細胞ができるのでこれらとも戦っていることとなります。免疫系が尖兵となって戦うのですが，その力は神経・内分泌・免疫の相互作用によって調節されることとなります。科学技術の進歩にともなって，様々な治療薬や治療法が開発されてきましたが，各々はまだまだ「断片」を捕らえているに過ぎないのではないのでしょうか。

免疫学教室は2001年，今世紀の誕生とともに発足しました。私たちは，微生物とヒトとのつながりを通じて，免疫調節について深く考察し，理想の免疫調節手法の開発を目指しています。以下に最近の研究の一端を紹介いたします。

1) 真核微生物成分による免疫修飾：微生物は多様ですが，その一群には真核細胞を基本とする微生物があります。いわゆるカビ，酵母ですが，キノコもこの仲間です。微生物というにはあまりにも巨大な生物といえます。目に見える子実体も大きいものですが，地中に存在する菌糸は野山を東西南北に走り回っています。この真菌の代表的細胞壁成分がβグルカン（BG）です。BGは免疫系を刺激することがよく知られており，一部は医薬品としても用いられています。我々は，BGによる免疫系の活性化を分子レベルで解析しています。菌によってBGの構造は異なりますが，免疫系の修飾作用も異なります。ここ数年，TLRをはじめとする自然免疫に関する様々な分子が注目を集めており，BG受容体とシグナル伝達に関する研究も急速に広がっています。BG受容体であるDectin-1KOマウスの開発もその流れに拍車をかけています。また，ヒトや動物はBGを抗原として認識し，抗体をつくっています。各種の病気で，抗体価は変動することがわかってきました。BGが真菌感染症における病原因子として，宿主免疫系に対して，どのように作用するのか，またBGが免疫機能を強化する医薬品や食品として，どのように活用できるのか，Dectin-1のBG認識の分子メカニズムはどのようになっているのか，さらに研究を推進していきます。

2) 冠状動脈炎・心筋炎モデルの開発と応用：血管はからだ中に酸素・栄養素を運び，老廃物を処理する大切な器官です。免疫担当細胞も輸送します。様々な太さのものが様々な機能を発揮しています。血管が老化し，動脈硬化を起こすと，様々な疾病が誘発されます。超高齢化社会にあつて，様々な病気が血管の異常に関連しています。血管病変の発症メカニズムの解析と治療は最も注目されている分野の一つです。我々は，病原性真菌*Candida albicans*の菌体外多糖であるCAWSがマウスに冠状動脈炎を惹起すること（写真），これが致死的な心筋炎を起こすことを見出し，解析しています。これまでに，遺伝的背景と疾患の関連，サイトカイン産生と疾患の関連，遺伝子欠損と疾患の関連，構造要求性，受容体（Dectin-2）などについていくつかの知見が得られてきました。また，遺伝子治療による，血管炎治療も試みています。現在，治療薬開発のためのモデルとするため種々の角度から解析しています。



（CAWSを投与したマウスの大動脈と冠状動脈。左は血管壁が炎症を起こし，著しく肥厚している。マウスはやがて死亡する。右は抵抗性の系統で，血管炎ができない）

二つの例を紹介しましたが，その他に，敗血症ショックモデル，癌モデル，リウマチモデルなどを用いて，免疫調節の仕組みを解析し，治療法を開発を目指しています。大学のWebから教室にLinkしているので，詳細はそちらをご覧ください。

Dectin-1KO マウス：Nature Immunol., 8:39-46, 2007.

Dectin-2KO マウス：Immunity 32:1-11, 2010.

真菌β-1,3-グルカン類の構造と宿主応答性（総説）

（ドージンニュース 114：http://www.dojindo.co.jp）

BGによる免疫増強システムの分子メカニズム（総説）

（International Immunopharmacology, 2008;8:556-66）

CAWSによって惹起される致死的血管炎モデル（総説）

（医学のあゆみ第一土曜特集 214 巻1号）