

## 顕微光学法による免疫応答の研究 New Microscopic Strategy to Study Immune Responses

古野 忠秀

名古屋市立大学大学院薬学研究科

Tadahide FURUNO, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

免疫細胞は外部からの刺激に対して様々な細胞応答を引き起こし、それら個々の細胞応答の集積として免疫反応が誘導される。それゆえ、個々の免疫細胞の活性化機構を解明することは生命科学における重要な研究課題になっている。本講演では、免疫応答機構を明らかにすることを目指して、免疫細胞の細胞内シグナル伝達機構、および、免疫細胞と神経細胞の相互作用の分子機構を顕微光学法を用いて追究した結果を述べる<sup>1-9)</sup>。

### 1) 免疫細胞の細胞内シグナル伝達機構の研究

免疫細胞では細胞膜上に発現している抗原受容体が架橋されると、受容体のリン酸化等を経てセカンドメッセンジャーであるカルシウムイオンの濃度上昇が起こる。その後、種々のシグナル伝達経路が活性化され、受容体を介したシグナルは核へ伝達されて転写活性が制御される。筆者らは、抗原刺激に伴う免疫細胞（マスト細胞、リンパ球）のカルシウムイオン動態を可視化機能解析することにより、カルシウムイオンが細胞質だけでなく核で著しく濃度上昇することを見いだした<sup>1,2)</sup>。次いで、核内で転写制御に関与するリン酸化酵素 MAP キナーゼ(MAPK)に着目し、刺激応答に伴う細胞内動態を解明した。すなわち、MAPK は抗原刺激の数分後に細胞質から核へ移行し、その後速やかに核から排出されることを示した<sup>3,4)</sup>。このような MAPK の核シャトルは MAPK キナーゼ(MAPKK)によって密接に制御されており、その動的挙動を明らかにすることができた。

### 2) 免疫細胞と神経細胞の相互作用の研究

近年、生体内で免疫系と神経系は相互作用していると考えられている。実際に、神経支配はリンパ組織や粘膜組織に及んでおり、そのような組織では神経突起と免疫細胞が接着している様子が観察されている。しかし、両細胞が細胞間相互作用により直接的な情報の授受を行っているかどうかは明らかになっていなかった。そこで、神経細胞とマスト細胞の *in vitro* 共存培養系を確立し、両者の相互作用を追究した。そして、神経細胞の選択的な刺激によって遊離するサブスタンス P が、神経突起と接着しているマスト細胞を活性化することを明らかにした<sup>5,6)</sup>。また、活性化のシグナルはマスト細胞から神経細胞へ逆方向にも伝達されていることが分かった。さらに、神経細胞によって活性化されたマスト細胞では神経突起との接着部位近傍で局所的に脱顆粒反応が起こっていることや両細胞の相互作用には接着分子 SynCAM が重要な役割を果たしていることも明らかにした<sup>7,8)</sup>。

これらの免疫細胞を対象にしたシグナル分子の可視化機能解析による研究成果は、免疫応答の分子機構を解明するための新たな情報を提供するものと考えている。

【謝辞】本研究を遂行するに当たり、終始ご指導ご鞭撻を賜りました名古屋市立大学大学院薬学研究科 中西 守 教授に厚く感謝申し上げます。また、共同研究者の方々に深く感謝申し上げます。

【参考文献】1) *Biophys. J.*, **64**, 665-669. (1993). 2) *Biochem. J.*, **305**, 1011-1015. (1995). 3) *J. Immunol.*, **166**, 4416-4421. (2001). 4) *Immunol. Lett.*, **90**, 173-176. (2003). 5) *J. Immunol.*, **163**, 2410-2415. (1999). 6) *Neurosci. Lett.*, **372**, 185-189. (2004). 7) *Immunol. Lett.*, **74**, 211-214. (2000). 8) *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **283**, C1738-C1744. (2002). 9) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **97**, 8985-8990. (2000)