

Title	Haloperidol Suppresses Murine Dendritic Cell Maturation and Priming of the T Helper 1-Type Immune Response
Author(s)	松本, 充弘
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51938
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	松本 充弘
論文題名 Title	Haloperidol Suppresses Murine Dendritic Cell Maturation and Priming of the T Helper 1-Type Immune Response (ハロペリドールは樹状細胞の成熟を抑制しTH1型免疫応答を抑制する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 Haloperidol has immunomodulatory effects when used to treat schizophrenic patients, and is also used to sedate critically ill patients in the Intensive Care Unit. Although the mechanism by which haloperidol affects immune function is unclear, one possibility is that it alters dendritic cell function. Dendritic cells (DCs) are potent antigen-presenting cells that influence the activation and maturation of T lymphocytes. The aim of this study was to investigate the <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> immunomodulatory effects of haloperidol on DC-mediated immune responses. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 METHODS: Using bone marrow-derived DCs in cell culture, we evaluated the effect of haloperidol on expression of co-stimulatory molecules (CD80 and CD86), major histocompatibility complex class II molecules, and the DC maturation marker CD83. DC culture supernatants were also evaluated for interleukin-12 p40 levels. In addition, we analyzed the effect of haloperidol on a mixed cell culture containing DCs and lymphocytes, and measured the secretion of interferon-γ in the culture supernatants. We also assessed the <i>in vivo</i> effects of haloperidol on hapten-induced contact hypersensitivity responses. RESULTS: Haloperidol inhibited the expression of CD80, CD86, major histocompatibility complex class II, and CD83 molecules on DCs, and the secretion of interleukin-12p40 in DC culture supernatants. In mixed cell cultures containing both T cells (CD4⁺ and CD8α⁺) and DCs, haloperidol-treated DCs suppressed the proliferation of allogeneic T cells and effectively inhibited the production of interferon-γ. <i>In vivo</i>, haloperidol reduced hapten-induced contact hypersensitivity responses. Furthermore, an antagonist to D2-like receptor suppressed the maturation of DCs in a manner similar to haloperidol. 〔総括(Conclusion)〕 The results of our study suggest that haloperidol suppresses the functional maturation of DCs and plays an important role in the inhibition of DC-induced Th1 immune responses in the whole animal. Furthermore, the effect of haloperidol on DCs may be mediated by dopamine D2-like receptors. Together, these results demonstrate that administration of haloperidol suppresses DC-mediated immune responses.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松本 充弘

論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	藤 野 裕 士
	副 査 大阪大学教授	熊 御 淳
	副 査 大阪大学教授	嶋 津 岳 士

論文審査の結果の要旨

ハロペリドールは代表的な抗精神薬であり集中治療における鎮静薬として多くの患者に用いられている。また樹状細胞は抗原提示細胞であり、強力な免疫制御作用ゆえに注目されている。樹状細胞は未熟樹状細胞として存在し、LPSなどの刺激をうけて成熟樹状細胞となる。申請者はこの過程においてハロペリドールを投与することによりどのような影響があるかを検証した。マウス骨髄から誘導される樹状細胞を用いて樹状細胞の成熟、機能、また個体レベルに対するハロペリドールの影響を評価し、さらには効果作用部位を検証した。未熟樹状細胞が成熟刺激を受けて成熟樹状細胞になる過程においてハロペリドールを投与するとドーパミンD2様受容体に作用して樹状細胞の成熟を抑制する。そして細胞増殖刺激機能の低下、Th1型サイトカインであるIFN γ 、IL-2の低下をもたらす。さらには個体レベルにおけるTh1型免疫応答をも抑制することを証明した。以上の研究結果は集中治療の場で鎮静薬として頻用されるハロペリドールが免疫制御に影響することを示したものであり学位に値すると思う。