

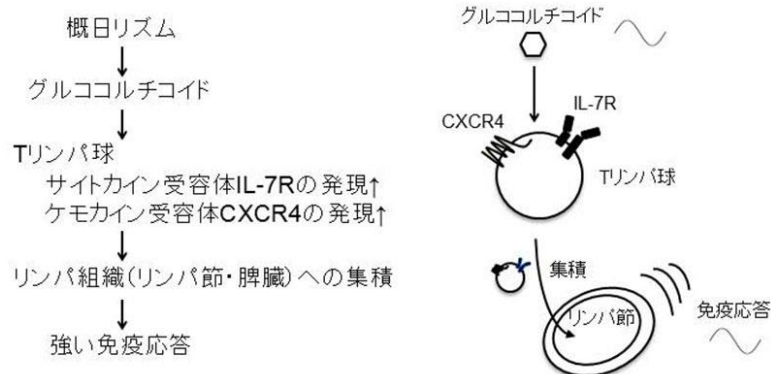
ステロイドが免疫力を高める！？

—免疫の新たな昼夜サイクルを解明—

概要

ステロイドホルモンのひとつであるグルココルチコイド（糖質コルチコイド、ステロイド）は、強い免疫抑制作用を持ち、抗炎症剤や免疫抑制薬としてさまざまな病気の治療に用いられています。グルココルチコイドの濃度は日内変動していますが、免疫機能との関係については今まで不明でした。生田宏一 ウイルス・再生医科学研究所教授と榛葉旭恒 同研究員らの研究グループは、大阪大学、九州大学、ドイツがん研究センターとともに、グルココルチコイドが免疫を担うTリンパ球の体内循環と免疫応答能の日内変動を制御し、免疫力を高めていることを明らかにしました。研究グループは、グルココルチコイドの濃度が日内変動することに着目し、一日の各時間帯におけるマウスのTリンパ球の変化を解析しました。その結果、グルココルチコイドが、Tリンパ球のサイトカイン受容体IL-7Rとケモカイン受容体CXCR4の発現量を夜間に高め昼間に下げていること、その日内変動が、昼間に血中に留まり夜間にリンパ組織に集まるTリンパ球の体内分布の日内変動を引き起こしていることがわかりました。さらに、Tリンパ球が夜間にリンパ組織に集まることにより、リンパ球がより効率的に活性化され、強い免疫応答が引き起こされることがわかりました。以上の結果から、免疫抑制作用で有名なグルココルチコイドが、生体内においてはTリンパ球の循環と応答の日内変動を制御することで、逆に免疫機能を高める働きをもつことが明らかになりました。今回発見したメカニズムは、不規則な生活によるグルココルチコイドの分泌の乱れが免疫力の低下をもたらす可能性を示唆します。また、今後は、気管支喘息などのアレルギーや関節リウマチなどの自己免疫疾患と日内変動の関係性について、さらなる研究に発展することが期待されます。

この研究成果は、米国の学術誌「Immunity」の電子版（米国東海岸標準時 2018年1月23日正午12時）に掲載されました。



1. 研究の背景

グルココルチコイドは副腎皮質から分泌され、代謝・神経など多岐にわたる機能を持っています。また、グルココルチコイドは免疫系との関係も深く、強い免疫抑制作用を持つために、抗炎症剤や免疫抑制薬として、アレルギーや自己免疫疾患などさまざまな病気の治療に用いられています。さらに、グルココルチコイドはその濃度が日内変動することが知られており、早朝にピークになり、昼間は高く、夜間は低値となります（マウ

スでは逆転)。また、ストレスにより分泌が誘導されるという性質も持っています。

私たちの生活リズムが昼と夜のサイクルを軸にするように、免疫力も日内変動することが近年明らかにされてきました。しかし、なぜ昼と夜で免疫機能に違いが生まれるのか、その詳細なメカニズムは今まで不明でした。私たちの研究室では、これまで、グルココルチコイドが、免疫機能を担うTリンパ球の生存力を高めるインターロイキン7受容体(IL-7R)の発現を誘導するという、免疫抑制効果とは矛盾する機能を併せ持つことを見出してきました。しかし、日内変動するグルココルチコイドが、生体内においてどのようにTリンパ球の活動を制御するのか、その全容は未だ明らかにされていません。

2. 研究手法・成果

今回の研究では、Tリンパ球特異的にグルココルチコイド受容体遺伝子を破壊するマウスなどを用いて、グルココルチコイドがどのようにTリンパ球の機能を制御するのかを解析しました。その結果、まず、グルココルチコイドが、IL-7Rの発現を夜間に高め昼間に下げる日内変動を引き起こしていました。次に、IL-7Rからのシグナルが、Tリンパ球の移動を制御しているケモカイン受容体CXCR4の発現を誘導しました。CXCR4が発現することで、夜間に脾臓やリンパ節などのリンパ組織に集まり、昼間に血中に戻る、というTリンパ球の体内分布の日内変動を引き起こしていました。さらに、Tリンパ球の分布の変化が免疫機能に与える影響を調べるため、細菌感染や抗原に対する免疫応答を解析しました。その結果、Tリンパ球が脾臓により多く集まる夜間に、抗原特異的キラーT細胞、濾胞性ヘルパーT細胞、胚中心B細胞がより高頻度に誘導され、より強い抗体産生が見られました。これにより、グルココルチコイドにより誘導されるTリンパ球のリンパ組織への集積が、より強い免疫応答を引き起こすことが明らかになりました。

3. 波及効果、今後の予定

今回の研究で、生理的な濃度のグルココルチコイドが、生体内においてTリンパ球の循環・応答の日内変動を制御することで、免疫力を高める働きをもつことが明らかになりました。ヒトにおいては昼間、マウスにおいては夜間という、活動期の時間帯において免疫系の反応性が高まることになり、外界からの感染リスクに対応していると考えられます。この結果は、規則的な生活リズムによるグルココルチコイドの周期的な分泌が効率的な免疫応答を引き起こし、逆に不規則な生活による分泌の乱れが免疫力の低下をもたらす、細菌やウイルスの感染リスクが上昇する可能性を示唆します。さらに、今後は、気管支喘息などのアレルギーや関節リウマチなどの自己免疫疾患などの免疫異常と日内変動の関係性について、さらなる研究に発展することが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科学研究費補助金、「ウイルス感染症・生命科学先端融合的共同研究拠点」事業、研究連携基盤次世代研究者支援事業、独立行政法人日本学術振興会とトルコTUBITAKとの二国間交流事業(共同研究)、文部科学省研究開発施設共用等促進費補助金/生命動態システム科学推進事業「多次元定量イメージングに基づく数理モデルを用いた動的生命システムの革新的研究体系の開発・教育拠点」の支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Glucocorticoids drive diurnal oscillations in T cell distribution and responses by inducing interleukin-7 receptor and CXCR4

著者 : Akihiro Shimba, Guangwei Cui, Shizue Tani-ichi, Makoto Ogawa, Shinya Abe, Fumie Okazaki, Satsuki Kitano, Hitoshi Miyachi, Hisakata Yamada, Takahiro Hara, Yasunobu Yoshikai, Takashi Nagasawa, Günther Schütz, and Koichi Ikuta

掲載誌 : Immunity 電子版