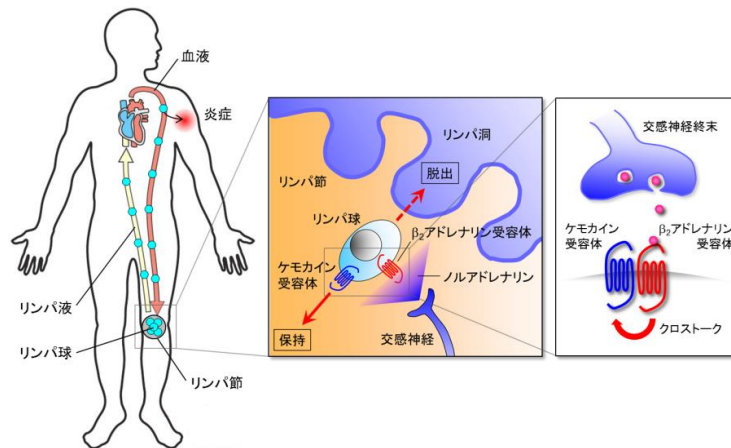


「病は気から」の根拠を実験的に証明

交感神経による免疫制御のメカニズムの一端を明らかに

❖ 概要

免疫学フロンティア研究センターの鈴木一博准教授らの研究グループは、交感神経から分泌される神経伝達物質ノルアドレナリンが、 β_2 アドレナリン受容体(※1)を介してリンパ球の体内動態(※2)を制御する仕組みを分子レベルで解明し、このメカニズムが炎症性疾患の病態にも関わることを突き止めました(図)。今回の研究によって、交感神経が免疫を調節する分子メカニズムの一端が明らかになりました。



❖ 研究の背景

「病は気から」と言われるように、神経系が免疫機能の調節に関わっていることは古くから広く知られていますが、その分子レベルでのメカニズムはこれまで十分に理解されていませんでした。交感神経は、ストレスや情動による中枢神経の活動性の変化を全身の臓器に伝達する主要な経路であることから、神経系による免疫調節においても中心的な役割を果たしていると考えられています。そこで研究グループは、交感神経が免疫に及ぼす影響をリンパ球の体内動態に注目して解析を進めました。

❖ 研究の内容

1. 交感神経からのノルアドレナリンの入力が、リンパ球に発現する β_2 アドレナリン受容体を介して、リンパ球のリンパ節からの脱出を抑える(リンパ球をリンパ節に保持する)ことを見出し、交感神経がリンパ球の体内動態の恒常性を保つ役割を果たしていることを明らかにしました。
2. そのメカニズムとして、 β_2 アドレナリン受容体がリンパ球の動きを司るケモカイン受容体(※3)と複合体を形成し、ケモカイン受容体の感受性を高めるという受容体間での情報のやりとり(クロストーク)が存在することを突き止めました。このことから、神経伝達物質受容体と免疫受容体から成る分子複合体が、神経系からのインプットを免疫系からのアウトプットに変換する「神経 - 免疫コンバーター」として機能していることが示されました。
3. 多発性硬化症(※4)およびアレルギー性皮膚炎のマウスモデルにおいて、 β_2 アドレナリン受容体からの入力が、炎症を引き起こすリンパ球のリンパ節からの脱出を抑制し、それらが炎症部位に到達するのを妨げることがわかりました。このことから、交感神経によるリンパ球の動態制御が炎症性疾患の病態にも関わることを示され、「病は気から」の分子メカニズムの一部が明らかになりました。

❖ 研究の意義

巷間「ストレスは免疫力を低下させる」と言われますが、そのメカニズムに関しては十分な科学的根拠が得られているわけではありません。しかし、交感神経による免疫制御の分子メカニズムの一端を解明した今回の研究を足掛かりとして、ストレスあるいは情動が交感神経を介して免疫機能にどのように反映されるのか、まさに「病は気から」を明確な分子の言葉で語る事が可能になると予想されます。それが実現すれば、交感神経による免疫制御に関わる分子を標的として、ストレス応答を人為的にコントロールするという新しいコンセプトに基づいた病気の予防・治療法の開発につながると期待されます。

※1 β_2 アドレナリン受容体

アドレナリン受容体の一つで、リンパ球を含む免疫細胞に発現することが知られる。

※2 リンパ球の体内動態

B 細胞、T 細胞をはじめとするリンパ球は、リンパ節からリンパ液中に出て行き(脱出し)、リンパ液が血液と合流するのにもなって血流に乗り、再びリンパ節に戻るといふかたちで全身を巡っている。

※3 ケモカイン受容体

細胞の移動を促す分子であるケモカインの受容体で、約 20 種類存在する。 β_2 アドレナリン受容体は、このうち CCR7、CXCR4 という 2 つのケモカイン受容体と選択的に複合体を形成する。

※4 多発性硬化症

自己の神経細胞を攻撃するリンパ球が現れ、中枢神経系の神経細胞が傷害されることによって様々な神経麻痺症状を呈する炎症性疾患。

❖ 特記事項

本研究は、独立行政法人科学技術振興機構(JST)の戦略的創造研究推進事業(さきがけ) 研究領域:「炎症の慢性化機構の解明と制御」(研究総括:高津聖志 富山県薬事研究所 所長)、研究課題名:「慢性炎症における免疫細胞動態の神経性制御機構の解明」、研究者:鈴木一博(大阪大学免疫学フロンティア研究センター准教授)の一環として行われました。

❖ 掲載論文・雑誌

Akiko Nakai, Yuki Hayano, Fumika Furuta, Masaki Noda and Kazuhiro Suzuki.

Control of lymphocyte egress from lymph nodes through β_2 -adrenergic receptors.

The Journal of Experimental Medicine (JEM)

2014 年 11 月 25 日 オンライン掲載 (米国・東部時間 11 月 24 日午後)

解説

❖ 研究の背景

「病は気から」と言われるように、神経系が免疫系に対して何らかの調節作用を有していることは古くから指摘されています。事実、リンパ節をはじめ免疫反応の場であるリンパ器官には神経が投射しており、免疫反応の担い手である免疫細胞には神経からの入力を受け取る神経伝達物質受容体が発現しています。しかし、神経系からのインプットがどのようにして免疫系からのアウトプットに変換されるのか、その分子レベルでのメカニズムは現在でもなお十分に理解されていません。特に交感神経は、ストレスや情動による中枢神経の活動性の変化を全身の臓器へと伝える主要な経路であることから、神経系による免疫調節においても中心的な役割を果たしていると考えられます。さらに昨今の健康志向の高まりとともに、ストレスと免疫の関係が注目されるようになり、一般的に「ストレスが免疫力を低下させる」と言われます。しかし、そのメカニズムに関しては十分な科学的根拠が得られているわけではありません。そこで研究グループは、交感神経が免疫に及ぼす影響とそのメカニズムについて研究を行いました。

❖ 研究でわかったこと

1. 交感神経によるリンパ球の体内動態の制御

交感神経が免疫に及ぼす影響を明らかにするにあたって、研究グループは交感神経から分泌される神経伝達物質ノルアドレナリンの受容体の一つ、 β_2 アドレナリン受容体がリンパ球に発現していることに着目しました。まず交感神経が興奮したのと似た状況を作り出すため、マウスに β_2 アドレナリン受容体を刺激する薬剤を投与したところ、血液とリンパ液に含まれるリンパ球の数が急速に減少することがわかりました(図 1)。マウスの体内でリンパ球に β_2 アドレナリン受容体が発現していない状況にすると、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬の作用がほとんど消失することから、リンパ球に発現する β_2 アドレナリン受容体が刺激されることで血液・リンパ液中のリンパ球が減少することがわかりました。

リンパ球は、リンパ節からリンパ液中に出て行き(脱出し)、リンパ液が血液に合流するのに伴って血流に乗り、再びリンパ節に戻るといった形で全身を巡回しています。研究グループは、 β_2 アドレナリン受容体が刺激されることで血液・リンパ液中のリンパ球が減少するのは、リンパ節からのリンパ球の脱出が抑えられることが原因ではないかと推測しました。そこで、リンパ球が血液からリンパ節に戻るの(進入)を遮断し、その一定時間後にリンパ節に残っているリンパ球の数を測定するという方法で、

時間内にどれだけのリンパ球がリンパ節から出て行ったかを評価したところ、 β_2 アドレナリン受容体が刺激されることに

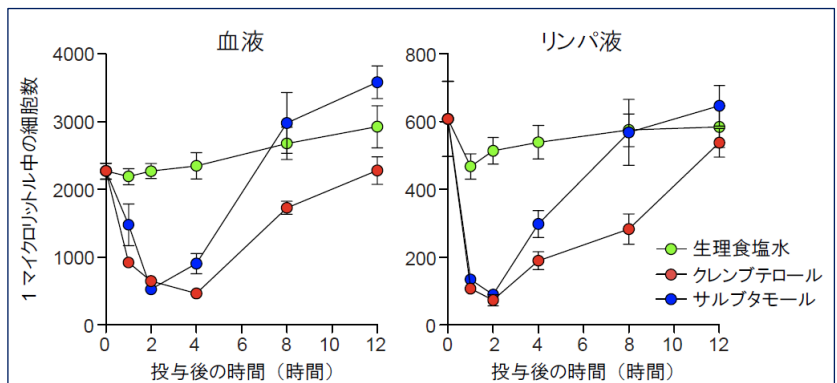


図 1. β_2 アドレナリン受容体の刺激による血液・リンパ液中でのリンパ球の減少。 β_2 アドレナリン受容体刺激薬であるクレンブテロールあるいはサルブタモールの投与により血液(左)およびリンパ液(右)に含まれるリンパ球の数が数時間のうちに急速に減少する。

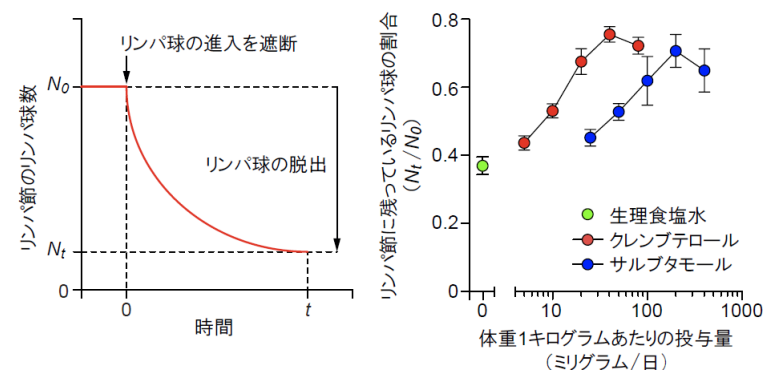


図 2. β_2 アドレナリン受容体の刺激によってリンパ球のリンパ節からの脱出が抑制される。(左)リンパ球のリンパ節への進入を遮断して一定時間後にリンパ節に残るリンパ球の数 (N_t) を測定し、遮断前のリンパ球数 (N_0) との比 (N_t/N_0) をとることでリンパ球のリンパ節からの脱出の度合いを評価した。(右) β_2 アドレナリン受容体刺激薬の投与により、リンパ節に残るリンパ球数が増える。つまりリンパ球のリンパ節からの脱出が抑制されている。

よって、リンパ球のリンパ節からの脱出が抑えられることが証明されました(図 2)。さらに、体内から交感神経を除いたマウスでは、リンパ球がリンパ節から出て行きやすくなることも判明しました。これらの結果から、交感神経からの入力がリンパ球に発現する β_2 アドレナリン受容体を刺激することによって、リンパ球のリンパ節からの脱出を抑制することが示され、交感神経がリンパ球の体内動態の恒常性を保つ役割を果たしていることが明らかになりました。

2. β_2 アドレナリン受容体とケモカイン受容体のクロストーク

リンパ球がリンパ節から脱出する頻度は、リンパ節からの脱出を促す信号と、リンパ節への保持を促す信号のバランスで決定されます。そこで研究グループは、これらの信号を受け取る受容体の感受性が、リンパ球に発現する β_2 アドレナリン受容体を刺激することによってどのように変化するか調べました。その結果、 β_2 アドレナリン受容体を刺激することによって、リンパ球のリンパ節への保持を促す信号を受け取るケモカイン受容体 CCR7 と CXCR4 の感受性が高まることがわかりました(図 3)。このことから、 β_2 アドレナリン受容体と CCR7 および CXCR4 の間には情報のやりとり(クロストーク)があり、 β_2 アドレナリン受容体が刺激されるとこれらの 2 つのケモカイン受容体からの入力が強まり、リンパ球のリンパ節への保持が促される結果、リンパ球のリンパ節から

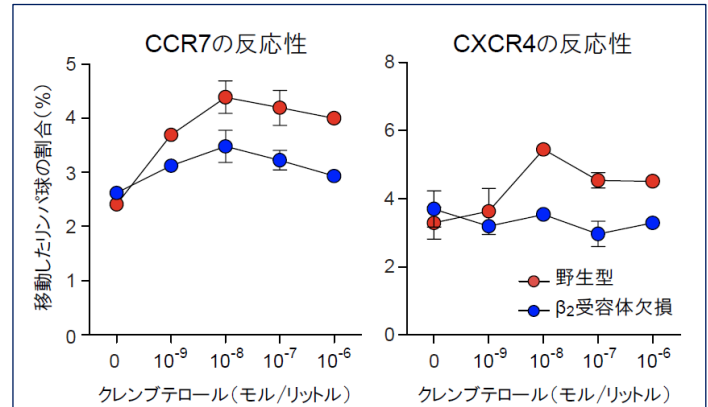


図 3. β_2 アドレナリン受容体の刺激によるケモカイン受容体の感受性の向上。 β_2 アドレナリン受容体の刺激薬(クレンブテロール)の存在下で CCR7(左)あるいは CXCR4(右)を刺激すると、リンパ球の移動が亢進する。 β_2 アドレナリン受容体(β_2 受容体)を欠損させたリンパ球を比較対象として実験を行った。

の脱出が抑制されることが判明しました。さらに、 β_2 アドレナリン受容体がこれら 2 つのケモカイン受容体と複合体を形成することも確認され、神経伝達物質受容体と免疫受容体の分子複合体が、神経系からのインプットを免疫系からのアウトプットに変換する「神経 - 免疫コンバーター」として機能していることが明らかになりました。

3. β_2 アドレナリン受容体を介した炎症の制御

さらに研究グループは、 β_2 アドレナリン受容体あるいは交感神経によるリンパ球動態の制御が、炎症性疾患の病態においてどのような意味を持つのか検討しました。多発性硬化症とアレルギー性皮膚炎のマウスモデルに β_2 アドレナリン受容体の刺激薬を投与したところ、いずれの炎症性疾患モデルにおいても病気の進行が抑えられました(図 4)。一方、 β_2 アドレナリン受容体の発現を遺伝子操作で欠損させたマウスでは、症状が重くなることがわかりました。これらの結果から、 β_2 アドレナリン受容体から入力は炎症を鎮静化する方向に作用することが確かめられました。

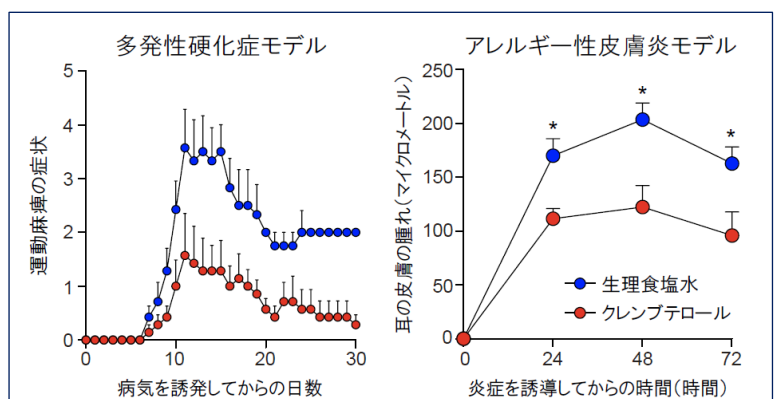
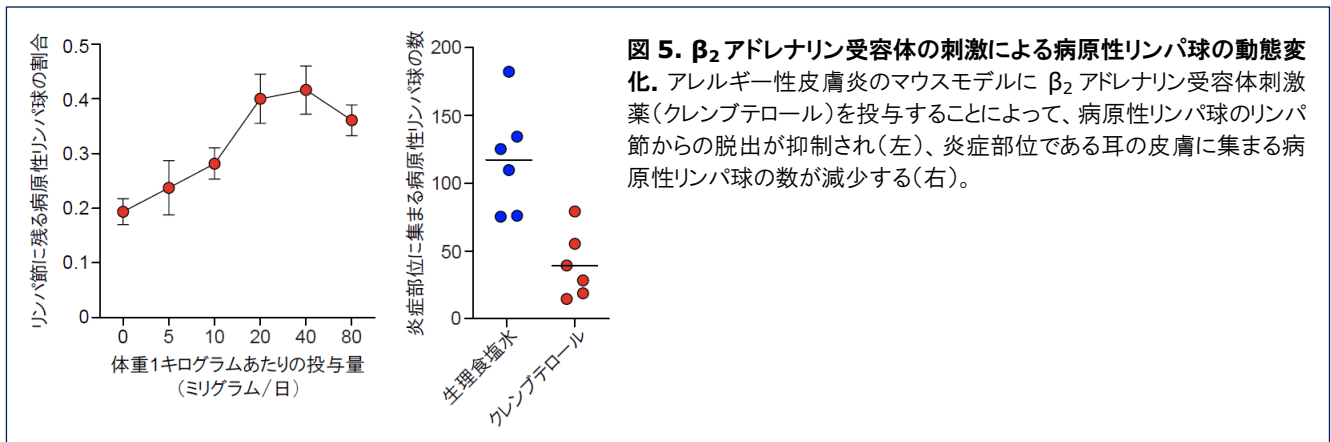


図 4. β_2 アドレナリン受容体の刺激によって炎症性疾患の症状が緩和される。ヒトの多発性硬化症(左)およびアレルギー性皮膚炎(右)のマウスモデルに β_2 アドレナリン受容体刺激薬(クレンブテロール)を投与することによって、病気の進行が抑えられる。

これらの炎症性疾患モデルでは、リンパ節で産生された炎症の誘導に関わるリンパ球(病原性リンパ球)が、それぞれ中枢神経あるいは皮膚に移動して炎症を引き起こすことで病態が形成されます。そこで研究グループは、アレルギー性皮膚炎のモデルを利用して病原性リンパ球の体内動態について解析した結果、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬の投与によって、病原性リンパ球のリンパ節からの脱出が抑制され、炎症部位である皮膚への到達が妨げられることがわかりました(図 5)。一方、 β_2 アドレナリン受容体の発現を欠損させた病原性リンパ球は、 β_2 アドレナリン受容体を発

現する病原性リンパ球よりもリンパ節から脱出しやすく、炎症部位に到達しやすいことが判明し、交感神経からの生理的なレベルの入力もまた病原性リンパ球の動態に関与することが明らかになりました。これらの結果から、交感神経によるリンパ球動態の制御が炎症性疾患の病態にも関与することが示されました。



❖ 研究が意味すること

今回の研究によって、交感神経からの入力がある種の炎症性疾患では、交感神経が興奮し β_2 アドレナリン受容体が刺激されると炎症を起こすリンパ球が炎症部位に到達できなくなり、炎症が鎮静化に向かうことを示唆しています。これを我々のからだに病原体が侵入した場合に置きかえてみると、炎症性疾患で炎症の誘導に関わっていたリンパ球は、感染症という局面では病原体の排除にはたらく有益なリンパ球であり、それらが病原体の侵入部位に到達できなくなることは、病原体の排除を妨げ、感染症の治癒を遅らせることにつながります。したがって、今回の研究で明らかになった交感神経によるリンパ球の体内動態の制御は、ストレスが加わった際に感染防御という免疫の本来の機能が損なわれる、つまり「ストレスによって免疫力が低下する」ことの一因となる可能性があります。交感神経による免疫制御の分子メカニズムの一端を解明した今回の研究を足掛かりとして、ストレスあるいは情動が交感神経を介して免疫機能にどのように反映されるのか、まさに「病は気から」を明確な分子の言葉で語る事が可能になると予想されます。それが実現すれば、交感神経による免疫制御に関わる分子を標的として、ストレス応答を人為的にコントロールするという新しいコンセプトに基づいた病気の予防・治療法の開発につながると期待されます。

