OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Control of lymphocyte egress from lymph nodes through β2-adrenergic receptors
Author(s)	中井, 晶子
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51966
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、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	中井　晶子
論文題名 Title	Control of lymphocyte egress from lymph nodes through β_2-adrenergic receptors （β_2アドレナリン受容体を介したリンパ節におけるリンパ球の動態制御）

論文内容の要旨

〔目　的〕神経系による免疫系の制御機構が存在することは古くから指摘されてきた．事実，リンパ器官には様々な神経伝達物質を分泌する神経細胞が投射しており，免疫細胞上にはそれらに対応する神経伝達物質受容体が発現している．しかし，どのようにして神経系からの入力が免疫系の出力に変換されるのか，その細胞および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ない．本研究において私は，神経伝達物質ノルアドレナリンの受容体の一つであるβ_2アドレナリン受容体（β_2-adrenergic receptor，β_2AR）がリンパ球上に発現していることに着目し，アドレナリン作動性神経による免疫制御機構を明らかにすることを目的とした．

〔方法ならびに成績〕アドレナリン作動性神経からの入力が免疫系に及ぼす影響を調べるため，β_2ARの選択的な刺激薬であるクレンブテロールをマウスに投与したところ，血液およびリンパ液中のリンパ球数が急激に減少することを見出した．β_2AR欠損マウスをドナーとして骨髄キメラマウスを作製し，血液細胞でβ_2ARが欠損する状況を作ったところ，β_2AR刺激薬の効果が消失したことから，β_2AR刺激薬の投与による循環リンパ球の減少が血液細胞に発現するβ_2ARに媒介されることが分かった．私はβ_2ARを刺激することによる循環リンパ球の減少がリンパ球のリンパ節からの脱出の抑制に起因すると推測し，α_Lおよびα_4インテグリンの中和抗体を投与することによってリンパ球のリンパ節への進入を遮断した上で，一定時間後にリンパ節に残存するリンパ球の数を測定するという方法を用いて，リンパ球のリンパ節からの脱出を評価した．その結果，β_2AR刺激薬の投与によってリンパ節に残存するリンパ球が増加したことから，β_2AR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ことが明らかになった．さらに，β_2AR欠損リンパ球が野生型リンパ球に比べてリンパ節に保持されにくいこと，アドレナリン作動性神経を除去したマウスではリンパ球のリンパ節からの脱出が促進されることから，アドレナリン作動性神経からの生理的なレベルの入力が，β_2ARを介してリンパ球のリンパ節からの脱出を抑制することが明らかになった．

β_2ARによるリンパ球動態制御の分子機構を明らかにするため，リンパ節におけるリンパ球の出入りに関わる走化性因子受容体の反応性がβ_2ARの刺激に伴ってどのように変化するかを，低分子量GTPase Rac1の活性化と細胞走化性を指標として解析した．その結果，β_2AR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ケモカイン受容体CCR7およびCXCR4の反応性が選択的に増強されることが分かった．リンパ球におけるCCR7の欠損あるいはCXCR4の機能阻害によって，β_2AR刺激薬の投与によるリンパ球のリンパ節からの脱出抑制が認められなくなることから，β_2ARの刺激に伴うリンパ球動態の変化がCCR7とCXCR4に依存することが確かめられた．

さらに，β_2ARを介したリンパ球の動態制御機構が，主にTリンパ球によって媒介される炎症性疾患の病態に関与するか検討した．多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎，および皮膚の遅延型過敏反応を誘発したマウスにおいて，β_2AR刺激薬の投与により病気の症状が改善した．一方，β_2AR欠損マウスでは症状の増悪が認められた．これらのことから，β_2ARを介するシグナルがTリンパ球依存性の炎症を抑制することが確かめられた．皮膚の遅延型過敏反応のモデルを用いて抗原特異的T細胞の動態におけるβ_2ARの役割を解析したところ，β_2ARの活性化が抗原特異的T細胞のリンパ節からの脱出を抑制し，炎症部位への到達を妨げることが明らかになり，β_2ARを介するシグナルの抗炎症作用の機序が示唆された．

〔総　括〕アドレナリン作動性神経からの入力が，リンパ球上に発現するβ_2ARを介してケモカイン受容体CCR7およびCXCR4の反応性を高めることで，リンパ球のリンパ節からの脱出を抑制することが明らかになり，このメカニズムが炎症性疾患の病態に関与することも分かった．本研究を通じて，神経系による免疫制御の新たなメカニズムが示されると同時に，β_2ARのシグナルを調節することによって炎症性疾患の病態に介入し得ることが示唆された．

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名） 中井　晶子

論文審査担当者	（職）	氏　名
主　査	大阪大学特任准教授	鈴木一博
副　査	大阪大学教授	竹田潔
副　査	大阪大学教授	熊ノ郷淳

論文審査の結果の要旨

神経系が免疫系に対して調節作用を有していることは古くから指摘されてきたが、その機序は十分に理解されていない。本論文において申請者は、生体のストレス応答の主要な担い手である交感神経（アドレナリン作動性神経）がリンパ球の体内動態に及ぼす影響を検討した。その結果、アドレナリン作動性神経から分泌されるノルアドレナリンが、リンパ球上に発現するβ_2アドレナリン受容体を介して走化性因子受容体CCR7およびCXCR4の反応性を亢進させることによって、リンパ球のリンパ節からの脱出を抑制することが明らかになった。さらにマウスの炎症疾患モデルにおいて、β_2アドレナリン受容体の活性化に伴って病原性リンパ球のリンパ節からの脱出が抑制され、炎症部位への到達が妨げられる結果、炎症疾患の症状が緩和されることが示唆された。したがって本論文は、アドレナリン作動性神経による免疫制御の分子機序の一端を明らかにすると共に、β_2アドレナリン受容体に媒介されるストレス応答を調節することによって炎症疾患の病態に介入し得る可能性を示したものであり、神経系による免疫制御という新たな学問領域の開拓に大きく貢献すると考えられるため学位の授与に値する。