



Norepinephrine suppresses IFN- γ and TNF- α production by murine intestinal intraepithelial lymphocytes via the β 1 adrenoceptor

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-09-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高柳, 泰宏 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003420

博士(医学) 高柳 泰宏

論文題目

Norepinephrine suppresses IFN- γ and TNF- α production by murine intestinal intraepithelial lymphocytes via the β_1 adrenoceptor

(ノルエピネフリンは β_1 アドレナリン受容体を介してマウス腸管上皮間リンパ球によるIFN- γ とTNF- α 産生を抑制する)

論文の内容の要旨

[はじめに]

カテコールアミンは生命活動に不可欠なアミンの一種である。交感神経線維はリンパ組織に豊富に分布し、放出されるノルエピネフリンは免疫系の調節に重要な役割を果たす。末梢血や脾細胞では、Th2 リンパ球を除くほとんどの免疫担当細胞は β_2 アドレナリン受容体を表出しており、カテコールアミンは β_2 アドレナリン受容体を介してサイトカイン産生、細胞障害活性、増殖、遊走に影響を与えることが近年報告されている。消化管は絶えず多くの病原菌や食餌抗原にさらされ、生体内で最大の免疫組織を有している。交感神経線維は腸管関連リンパ組織にも分布しているが、これまで腸管粘膜免疫におけるノルエピネフリンの役割は十分には研究されていない。本研究では、腸管粘膜免疫の最前線で末梢血や脾臓のリンパ球とは異なる組成、機能を有する腸管上皮間リンパ球 (IEL) を用い、ノルエピネフリンのサイトカイン制御機構を検討し、神経腸管粘膜免疫制御の一端を明らかにすることを目的とした。

[材料ならびに方法]

週齢 7~9 週、雄性 C57BL/6 マウスより小腸 IEL および脾細胞を単離した。アドレナリン受容体サブタイプ表出はフローサイトメトリーにより解析した。単離した IEL および脾細胞を抗 CD3/CD28 抗体で 48 時間刺激し、上清サイトカイン濃度を測定した。ノルエピネフリンがサイトカイン産生に与える影響に加えて、選択的アドレナリン受容体作動薬および拮抗薬を用いて受容体サブタイプの関与を検討し、脾細胞と比較した。

[結果]

IEL は α_{1B} 、 α_{1D} 、 α_{2C} 、 β_1 、 β_2 、 β_3 アドレナリン受容体を表出し、脾細胞と同様の結果であった。IEL は抗 CD3/CD28 抗体刺激により IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-10、IL-17A を産生した。ノルエピネフリンは IEL の IFN- γ 、TNF- α 産生を用量依存的に有意に抑制し、10 μ M のノルエピネフリンにより IFN- γ は 63.1 %、TNF- α は 34.5 %抑制された。IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A 産生には影響しなかった。ノルエピネフリンによる IFN- γ 、TNF- α 産生抑制効果は、IEL では β_1 拮抗薬、脾細胞では β_2 拮抗薬によってのみ拮抗され、 α_1 拮抗薬、 α_2 拮抗薬では拮抗されなかった。さらに β_1 作動薬ザモテロールはノルエピネフリンと同様に IEL の IFN- γ 、TNF- α 産生を用量依存的に有意に抑制し、これは β_1 拮抗薬によってのみ拮抗された。一方、脾細胞では β_2 作動薬フェノテロールによる IFN- γ 、TNF- α 産生抑制効果が認められ、これは β_2 拮抗薬によってのみ拮抗された。以上より、IEL

では β_1 アドレナリン受容体、脾細胞では β_2 アドレナリン受容体を介した異なる制御機構が存在する
と考えられた。

[考察]

本研究では、*ex vivo*の条件下でノルエピネフリンがIELのサイトカイン産生を直接制御することを示した。本研究ではフローサイトメトリーを用いて、現在分類されているアドレナリン受容体サブタイプ9種全てを初めて解析し、IELでは α_{1B} 、 α_{1D} 、 α_{2C} 、 β_1 、 β_2 、 β_3 アドレナリン受容体が出ていることを明らかにした。末梢血リンパ球、脾細胞を用いた検討では、ノルエピネフリンは β_2 アドレナリン受容体を介してTh1系サイトカイン産生を抑制することが知られているが、IELを含めた消化管免疫組織では検討されていなかった。本研究で、IELにおいてもノルエピネフリンは脾細胞に類似してTh1系サイトカインであるIFN- γ 、TNF- α 産生を抑制したが、その抑制効果は、 β_1 拮抗薬によってのみ拮抗されること、また β_1 作動薬がノルエピネフリンと同様の効果を示したことから、IELでは β_1 アドレナリン受容体を介した独自の制御機構が存在していると考えられた。本研究結果により、交感神経系による腸管粘膜免疫制御の一端が明らかにされた。 β_1 アドレナリン受容体リガンドは炎症性腸疾患を含む様々な消化管疾患の病勢を修飾する可能性があり、新たな治療薬となる可能性も示唆される。

[結論]

ノルエピネフリンは、IELに対し β_1 アドレナリン受容体を介してIFN- γ 、TNF- α 産生を抑制的に制御した。交感神経系、カテコールアミンを介した、腸管粘膜免疫系への神経免疫制御の一端が示された。