



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

論文審査の結果の要旨

カテコールアミンは免疫担当細胞の 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、遊走に影響を与えている。消化管は生体内で最大の免疫組織を有し、絶えず多くの病原菌や食餌抗原にさらされており、交感神経線維は腸管関連リンパ組織にも分布している。しかし、腸管粘膜免疫におけるノルエピネフリンの役割は明らかでない。

申請者らは本研究で、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た。対象として週齢 7~9 週、雄性 C57BL/6 マウスより単離した小腸 IEL および脾細胞が用いられた。フローサイトメトリーによる検討から、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。IEL の IFN- γ 、TNF- α 産生は、ノルエピネフリンおよび β_1 作動薬キサモテロールにより有意に抑制され、この作用は β_1 拮抗薬で拮抗された。一方、脾細胞ではノルエピネフリンおよび β_2 作動薬フェノテロールにより IFN- γ 、TNF- α 産生抑制効果が認められ、この作用は β_2 拮抗薬によってのみ拮抗された。ノルエピネフリンは IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A 産生には影響しなかった。

申請者らは本研究により、ノルエピネフリンが 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て、Th1 系サイトカインである IFN- γ 、TNF- α 産生を制御することを初めて明らかにした。その成果は、 β_1 アドレナリン受容体リガンドが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を示唆するものであり、新たな治療法開発にも貢献するものとして高く評価される。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	渡邊 裕司
副査	梅村 和夫	副査 中村 利夫