

京都大学	博士（医科学）	氏名	榛葉 旭恒
論文題目	<p>Glucocorticoids drive diurnal oscillations in T cell distribution and responses by inducing interleukin-7 receptor and CXCR4 （グルココルチコイドはインターロイキン7受容体とCXCR4を誘導することでT細胞の分布と応答の日内変動を制御する）</p>		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>グルココルチコイド（GC）は副腎で産生されるステロイドホルモンであり、その血中濃度が日内変動する。GCは強い抗炎症作用をもち、免疫抑制剤として広く用いられるが、T細胞の生存を担うインターロイキン7受容体（IL-7R）の発現を誘導するという反対の作用も併せ持つ。このため、GCの免疫系における生理的な機能については不明の点が多い。</p> <p>そこで、この問題を明らかにするために、T細胞特異的にグルココルチコイド受容体（GR）遺伝子を破壊したGRcKOマウスを解析した。その結果、正常マウスのT細胞で、IL-7Rの発現が昼間は低く夜間に高い日内変動をすること、T細胞が夜間に脾臓・リンパ節・パイエル板などの二次リンパ組織に集積し、逆に昼間に末梢血に多く存在することがわかった。一方、GRcKOマウスではこの日内変動が失われたことから、GCがT細胞の体内分布を制御していると考えられた。</p> <p>次に、GCが誘導するIL-7Rの機能を調べるため、IL-7R遺伝子エンハンサーのGR結合配列（GRE）に点変異を導入したGREmマウスを製作し、同様に解析した。その結果、GREmマウスにおいてもIL-7Rの発現とT細胞の体内分布の日内変動が消失したことから、GCが誘導するIL-7Rの発現がT細胞の体内分布を制御することが示された。また、GRcKOマウスとGREmマウスにおいて、IL-7Rの発現が減少した昼間のT細胞の生存が低下していた。</p> <p>さらに、T細胞の分布が日内変動する機構を明らかにするために、ケモカイン受容体CXCR4の発現を解析した。その結果、正常マウスのT細胞ではIL-7Rと同様の日内変動をしていたが、GRcKOマウスおよびGREmマウスではCXCR4の日内変動が消失した。さらに、T細胞特異的にCXCR4遺伝子を破壊したCXCR4cKOマウスで、T細胞の分布の日内変動が消失したことから、GRとIL-7Rにより誘導されるCXCR4がT細胞の体内分布の日内変動を制御していることが示された。</p> <p>次に、T細胞の分布の変化が免疫機能に与える影響を調べるため、細菌感染および抗原に対する免疫応答を解析した。その結果、T細胞が脾臓により多く集積する夜間に、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、より強い抗原特異的抗体産生が見られた。一方、GRcKOマウスとGREmマウスでは夜間における免疫応答が減弱し、免疫応答能の日内変動が消失していた。これらの結果から、GCにより誘導されるT細胞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</p>			

になった。

さらに、正常マウスに比べGRcKOマウスでは1型ヘルパーT (Th1) 細胞の分化が促進され、逆にTh2細胞の分化とIL-4の産生が低下し、IL-4依存的なB細胞のクラススイッチと抗体産生が障害された。また、記憶Th2細胞のIL-7Rの発現量がGRcKOマウスおよびGREmマウスで正常マウスより減少し、記憶Th2細胞の維持と生存が障害されていた。これらの結果から、GCがヘルパーT細胞の分化のバランスを制御し、記憶T細胞の維持を促進することが明らかになった。

以上の結果から、GCの日内変動がIL-7RとCXCR4の発現を誘導することで、T細胞の体内分布を制御し、T細胞の免疫応答能を高めることが明らかになった。また、生体内のGCがT細胞の免疫機能を高める働きをもつこと、内分泌系が免疫系を直接制御すること、免疫機能が日内変動することが示された。

(論文審査の結果の要旨)

グルココルチコイド (GC) は副腎から産生されるステロイドホルモンであり、グルココルチコイド受容体 (GR) を介して、強い抗炎症作用と免疫抑制効果を発揮する。一方、GCは、T細胞の生存を促すインターロイキン7受容体 (IL-7R) の発現を誘導するが、免疫系における機能については詳細が不明であった。本研究では、IL-7R α 鎖遺伝子エンハンサーのGR結合配列に点突然変異を導入したマウスとT細胞特異的GR欠損マウスを用いて、T細胞の機能を正常マウスと比較した。その結果、正常マウスでは、GCの濃度に応じて、T細胞のIL-7Rとケモカイン受容体CXCR4の発現量が日内変動していた。また、T細胞が夜間にリンパ組織に集積し、逆に昼間に末梢血に多く存在し、T細胞の体内分布が日内変動していた。さらに、脾臓のT細胞の日内変動に応じて、細菌感染に対するT細胞の免疫応答能や抗原刺激に対するB細胞の免疫応答能が日内変動していた。一方、二種類の変異マウスでは、IL-7RとCXCR4の発現量、T細胞の体内分布、ならびに免疫応答能の日内変動が消失していた。以上の結果から、GCがIL-7RとCXCR4の発現を誘導することで、T細胞の体内分布と免疫応答能の日内変動を制御していることが示された。

以上の研究はグルココルチコイドの免疫系における生理機能の解明に貢献し、免疫機能の概日リズムの解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医科学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成30年2月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降