

令和元年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		細胞外アデノシンによるT細胞の機能分化と慢性炎症性疾患の制御 機構解明
新規・継続の別		新規・継続
研究代表者	所属	神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター免疫機構研究部
	職名・氏名	部長・太田明夫
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター免疫機構研究部
	職名・氏名	主任研究員・但馬正樹
	所属	神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター免疫機構研究部
	職名・氏名	研究員・生田直子
	所属	神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター免疫機構研究部
	職名・氏名	研究員・李鵬
	所属	神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター免疫機構研究部
	職名・氏名	研究員・鈴木健介
	所属	神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター免疫機構研究部
	職名・氏名	研究員・徳丸陽介
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・北村秀光
概要 (100～150 字程度)		アデノシンによる炎症反応や免疫応答の調節機構はよく知られているが、これまで炎症が遷延化した場合に慢性的なアデノシンへの暴露が免疫系に及ぼす影響は明確にされていない。本研究において、ヘルパーT細胞の機能分化におけるアデノシンの影響を解明し、炎症に対する新たな制御メカニズムの一端を明らかにする。
研究目的 (300 字程度)		細胞外アデノシンは内因性の免疫調節分子であり、炎症の進行に伴うアデノシン濃度の上昇が負のフィードバックとなり、過剰な炎症反応を抑制する。炎症性疾患においては、免疫細胞が慢性的にアデノシンに暴露されると考えられ、このような状況で免疫細胞に対して起こる変化が疾患の行く末に影響を及ぼす可能性がある。 本研究は、A2A, A2B アデノシンレセプターに対する刺激がヘルパーT細胞の機能分化に与える変化を解析し、慢性的な炎症性疾患に及ぼす影響を考察することを目的とする。
研究内容・成果 (1000 字程度)		本共同研究において、アデノシン依存的なCD4+ T細胞の機能分化についてin vitro培養系による解析を行った。アデノシンレセプターのアゴニストの存在下で活性化させた場合、Th1, Th2細胞の割合が減少した。これはIL-12を加えてTh1、IL-4を加えてTh2を優先的に誘導した場合においても同様であった。それに対して、Th17細胞は逆に増加するという結果が得られた。アデノシンの免疫系に対する作用は概ね抑制的であり、実際にTh1, Th2が抑制されたのに対し、

	炎症性であるTh17に対しては逆に促進的である点は興味深い。 さらに <i>in vivo</i>マウス生体モデルにおいて、マウスに抗原を免疫する際にアデノシンレセプターアゴニストを同時投与すると、Th17が増加することが示された。 以上の結果より、炎症モデルのメカニズム、すなわちいずれかのThサブセットへの依存性の違いによって、アデノシンの炎症調節における影響が変化する可能性が考えられ、場合によってはアデノシンの作用による疾患の増悪がTh17型免疫反応の増加によって説明できる可能性を示唆する。今後、Th1またはTh17優位なものを含む複数の炎症モデルを用いて比較することによって、発症メカニズムに関する新規の知見が得られる可能性があると考えられた。 また、イミキモド誘発乾癬マウスモデルによる解析・検証を行った結果、STAT1シグナルの欠損により、病態が軽減されることを見出した。さらに本マウスモデルの各種リンパ系組織の解析を行った結果、STAT1欠損マウスの脾臓細胞において、細胞外アデノシンレベルを調節する作用効果を持つCD73分子の発現亢進が確認された。従って、STAT1依存的なアデノシンおよびアデノシン受容体を介した炎症・免疫応答の抑制が、乾癬の発症や重篤化に関与する可能性が示唆され、今後、生体内でのアデノシン/アデノシンレセプターを介した炎症反応や免疫応答、Th細胞の機能分化の調節により、乾癬の予防や改善、重篤化を制御することが期待される。
成果	【学会報告】 令和元年度 なし
	【論文発表】 令和元年度 なし
	【新聞報道】 令和元年度 なし