

令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		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 ・ <u>継続</u>		
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	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	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・鈴木健介		○
		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	/	/
		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、慢性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。 そこで本共同研究では、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、大腸炎や乾癬などの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・Web 会議の回数)		本共同研究において、はじめにアデノシン依存的な CD4 陽性 T 細胞の機能分化について <i>in vitro</i> 培養系による解析を行った。アデノ		

も記載)	シンレセプターのアゴニストの存在下でT細胞を活性化させたところ、Th1細胞及びTh2細胞の割合が減少した。また、培養系にIL-12を加えてTh1細胞、あるいはIL-4を加えてTh2細胞を優先的に誘導した場合においても同様の結果であった。一方、Th17細胞については、逆に増加するという結果が得られた。これまでの先行研究、知見から、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細胞及びTh2細胞が抑制されたのに対し、炎症性であるTh17細胞に対しては逆に促進的である点は非常に興味深いと考えている。 さらに<i>in vivo</i>マウス生体モデルを構築し、マウスに抗原を免疫する際にアデノシンレセプターに対するアゴニストを同時投与すると、Th17細胞が増加することを確認した。 以上の結果より、炎症モデルのメカニズム、すなわち各種Th細胞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、IFN-STAT1 シグナル伝達経路の欠損により、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、本共同研究の実施により、IFN-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	<table><tr><td>【学会報告】</td></tr><tr><td>令和 2 年度 なし</td></tr><tr><td>【論文発表】</td></tr><tr><td>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</td></tr><tr><td>令和 2 年度 なし</td></tr><tr><td>【新聞報道】</td></tr><tr><td>令和 2 年度 なし</td></tr></table>	【学会報告】	令和 2 年度 なし	【論文発表】	著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと	令和 2 年度 なし	【新聞報道】	令和 2 年度 なし
【学会報告】								
令和 2 年度 なし								
【論文発表】								
著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと								
令和 2 年度 なし								
【新聞報道】								
令和 2 年度 なし								