

【目的】 グルココルチコイド (糖質コルチコイド) は副腎皮質ホルモンの一つであり、グルココルチコイド受容体 (GR) を介して広汎な生体防御機能を発揮する重要なステロイドホルモンである。グルココルチコイドの血中濃度は、ヒトでは昼に高く夜に低い概日変動をする (マウスでは逆転)。免疫系との関係では、グルココルチコイドの抗炎症効果や免疫抑制効果などの薬理作用が注目され広く治療に用いられているが、その生理的な機能についてはほとんど不明であった。我々は、グルココルチコイド濃度の日内変動がインターロイキン7受容体 (IL-7R) とケモカイン受容体 CXCR4 の発現を誘導することで、T細胞のリンパ器官への再配置と免疫応答能を高めることを明らかにした。本研究では、グルココルチコイドが炎症誘導性の Th17 細胞の働きを高め、感染免疫応答や自己免疫疾患の発症を促進することを明らかにする。本研究により、強い抗炎症効果で知られるグルココルチコイドが、生理的な濃度では逆に炎症性免疫応答を高め免疫疾患を誘導するという新たな概念を確立する。

【方法】 本研究では、まず、T細胞特異的 GR 欠損マウスのナイーブ T 細胞を培養して、Th17 細胞への分化誘導が障害されるかを解析した。次に、T細胞ならびに Th17 細胞特異的 GR 欠損マウスの腸管粘膜固有層の Th17 細胞が減少しているかを、フローサイトメトリーにて解析した。さらに、T細胞特異的 GR 欠損マウスにミエリン塩基性タンパク質ペプチドを免疫して実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を誘導し、その神経症状が軽減するかどうかを解析した。

【結果】 まず、T細胞特異的 GR 欠損 (CD4-Cre x GR-flox) マウスのナイーブ T 細胞を IL-1 β 、IL-23、IL-6 存在下で Th17 細胞に分化誘導した。その結果、IL-17A を発現する Th17 細胞の割合が野生型 T 細胞に比べて激減した。次に、T細胞ならびに Th17 細胞特異的 GR 欠損マウスの腸管粘膜固有層の Th17 細胞を調べたところ、野生型マウスと比べて 30~40%減少していた。以上の結果から、グルココルチコイドはナイーブ T 細胞からの Th17 細胞の分化と維持を促進する働きを持つことが示された。さらに、T細胞特異的 GR 欠損マウスにミエリン塩基性タンパク質ペプチドを免疫して実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を誘導したところ、野生型マウスと比べて神経症状が劇的に軽減した。また、脊髄に浸潤しているリンパ球を解析すると、IL-17A を発現する Th17 細胞の割合が野生型マウスと比較して 40%減少していた。以上の結果から、グルココルチコイドは Th17 細胞の分化と維持を促進することで、自己免疫疾患の発症を高める働きを持つことが明らかになった。本研究により、強い抗炎症効果で知られるグルココルチコイドが、生理的な濃度では逆に炎症性免疫応答を高め免疫疾患を誘導するという新たな概念が確立された。

グルココルチコイドによる Th17 細胞誘導を介した自己免疫応答の亢進機構

