

平成 29 年 4 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15153

研究課題名（和文）神経伝達物質産生リンパ球の実体解明

研究課題名（英文）Functional analysis of neurotransmitter-producing lymphocytes

研究代表者

鈴木 一博（Suzuki, Kazuhiro）

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任准教授（常勤）

研究者番号：60611035

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：我々の研究から、神経伝達物質ノルアドレナリンがリンパ球動態を制御する仕組みが明らかになった。本研究は、ノルアドレナリン産生能を有する免疫細胞のリンパ球動態制御における役割を明らかにすることを目的とした。しかし、B細胞あるいは骨髄球系細胞で特異的にノルアドレナリンの生合成酵素を欠損するマウスを用いた解析から、これらの免疫細胞に由来するノルアドレナリンのリンパ球動態への寄与は小さいことがわかった。

研究成果の概要（英文）：We had previously revealed a mechanism by which noradrenaline, the principal neurotransmitter released from adrenergic nerves, controls lymphocyte exit from lymph nodes. Additionally, we had found that fractions of B cells and myeloid cells are capable of producing noradrenaline. This research project aimed to clarify the role of these noradrenaline-producing immune cells in the control of lymphocyte trafficking. To this end, we generated B cell- or myeloid cell-specific knockout mice lacking the gene encoding a noradrenaline-synthesizing enzyme. However, these mutant mice showed no alterations in lymphocyte exit from lymph nodes. These observations suggest that noradrenaline derived from these immune cells makes little contribution to this aspect of the immune system.

研究分野：免疫学

キーワード：免疫学 リンパ球 神経伝達物質

## 1. 研究開始当初の背景

神経系による免疫系の調節機構が存在することは古くから指摘されてきたが、そのメカニズムは今なお十分に理解されていない。我々はこれまでの研究において、交感神経から放出される主要な神経伝達物質であるノルアドレナリンが、リンパ球に発現する 2 アドレナリン受容体を介してケモカイン受容体 CCR7 および CXCR4 のシグナル伝達を増強することによって、リンパ球のリンパ節からの脱出を抑制することを明らかにした (J. Exp. Med. 211: 2583-2598, 2014)。リンパ節には交感神経が投射しているが、リンパ節におけるノルアドレナリンがもっぱら交感神経から供給されるのか、あるいは他にも供給源があるのかは不明であった。そこで我々は、ノルアドレナリン産生細胞に蛍光タンパクを発現するレポーターマウスのリンパ節を蛍光顕微鏡で観察したところ、交感神経の他にも形態学的に免疫細胞と思われる細胞に蛍光タンパクの発現が認められた。フローサイトメトリーによる免疫細胞表面マーカーの解析から、これらの蛍光タンパク発現細胞は B 細胞であることがわかった。さらに、これらの B 細胞が実際にノルアドレナリンを産生することも確認された。

## 2. 研究の目的

我々は、これらの B 細胞もリンパ節におけるノルアドレナリンの供給源としてリンパ球動態の制御に関与しているのではないかと考えた。そこで本研究では、ノルアドレナリン産生 B 細胞の特性およびリンパ球動態の制御における役割を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) マウスの作製

B 細胞が造血幹細胞から成熟 B 細胞に至るまでのどの分化段階でノルアドレナリン産生能を獲得するかを明らかにするため、細胞がノルアドレナリン産生能を獲得した時点から蛍光タンパクを発現するマウスを作製した。

また、ノルアドレナリン産生免疫細胞の生体内における機能を明らかにするに当たり、ノルアドレナリン産生免疫細胞をマウスの体内において不活性化することを目的として、B 細胞あるいは骨髄球系の細胞で特異的にノルアドレナリンの生合成酵素を欠損するマウスを作製した。

### (2) リンパ球のリンパ節からの脱出の評価

マウスに 4 および L インテグリンの中和抗体 (クローン PS/2 および M17/4, 各 100  $\mu$ g) を投与することによってリンパ球のリンパ節への進入を遮断し、その 12 時間後にリンパ節に残存するリンパ球の数を測定した (J. Exp. Med. 211: 2583-2598, 2014)。

## 4. 研究成果

(1) ノルアドレナリン産生 B 細胞の特性解析  
B 細胞がどの分化段階でノルアドレナリン産生能を獲得するかを明らかにするため、細胞がノルアドレナリン産生能を獲得した時点から蛍光タンパクを発現するマウスを用いて細胞運命解析を行った。その結果、分化途上の幼弱な B 細胞から成熟 B 細胞に至るまで、各分化段階の B 細胞の 3~5% が蛍光タンパクを発現しており、ノルアドレナリン産生能を有することが示唆された。

(2) ノルアドレナリン産生 B 細胞のリンパ球動態制御における役割の解明

B 細胞特異的にノルアドレナリン生合成酵素を欠損するマウスにおいて、リンパ球のリンパ節からの脱出をはじめとしてリンパ球の体内動態を解析したが、異常は認められなかった。

ノルアドレナリン産生細胞のレポーターマウスの解析を進めた結果、リンパ節に存在する一部の骨髄球系の細胞もノルアドレナリン産生能を有することがわかった。そこで、骨髄球系の細胞で特異的にノルアドレナリン生合成酵素を欠損するマウスを作製した。しかし、これらのマウスにおいてもリンパ球動態の異常は認められなかった。

これらの結果から、B 細胞あるいは骨髄球系の細胞から産生されるノルアドレナリンのリンパ球動態への寄与は小さいことがわかった。今後これらのノルアドレナリン産生免疫細胞の機能を明らかにするに当たっては、免疫系の異なる側面に注目する必要がある。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者に下線)

[雑誌論文](計 7 件)

Suzuki, K. and Nakai, A. Control of lymphocyte trafficking and adaptive immunity by adrenergic nerves. Clin. Exp. Neuroimmunol. 8: 15-22, 2017. (査読有り)  
DOI:10.1111/cen3.12376

Suzuki, K., Hayano, Y., Nakai, A., Furuta, F. and Noda, M. Adrenergic control of the adaptive immune response by diurnal lymphocyte recirculation through lymph nodes. J. Exp. Med. 213: 2567-2574, 2016. (査読有り)

DOI:10.1084/jem.20160723

Suzuki, K. and Nakai, A. Autonomic control of inflammation. Clin. Exp. Neuroimmunol. 7: 10-17, 2016. (査読有り)  
DOI:10.1111/cen3.12292

[学会発表](計 14 件)

Suzuki, K. Control of lymphocyte

trafficking and adaptive immune responses by adrenergic nerves. The 6th NIF Winter School on Advanced Immunology, Grand Copthorne Waterfront Hotel, Singapore, January 22-26, 2017.

Suzuki, K. Control of lymphocyte trafficking by adrenergic nerves. The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. Laguna Garden Hotel, Ginowan, Okinawa, Japan, December 5-7, 2016.

Suzuki, K. Overview talk: neuro-immune interactions. The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. Laguna Garden Hotel, Ginowan, Okinawa, Japan, December 5-7, 2016.

鈴木 一博 . 交感神経によるリンパ球動態と免疫応答の制御 第3回六甲医学研究会, 淡路夢舞台国際会議場, 淡路市, 兵庫県, 2016年10月28日~29日 .

鈴木 一博 . 交感神経によるリンパ球の動態制御とその免疫応答における意義 . 千里ライフサイエンスセミナーK1, 千里ライフサイエンスセンター, 豊中市, 大阪府, 2016年5月31日 .

鈴木 一博 . 交感神経によるリンパ球の動態制御 . 膜生物学・医学学術講演会, 神戸大学大学院医学系研究科・医学部, 神戸市, 兵庫県, 2016年3月3日 .

Suzuki, K. Adrenergic control of lymphocyte recirculation through lymph nodes. The 7th IFRc Symposium "Immunology at the Forefront", Knowledge Theater at Grand Front Osaka, Osaka, Japan, January 21-22, 2016.

鈴木 一博 . 交感神経系によるリンパ球動態の制御メカニズム . 第38回日本分子生物学会年会, 神戸ポートアイランド, 神戸市, 兵庫県, 2015年12月1日~4日 .

鈴木 一博 . 交感神経によるリンパ球動態と炎症の制御 . 第43回日本臨床免疫学会総会, 神戸国際会議場, 神戸市, 兵庫県, 2015年10月22日~24日 .

鈴木 一博 . 2 アドレナリン受容体を介したリンパ球動態の制御機構 . BioJapan 2015, パシフィコ横浜, 横浜市, 神奈川県, 2015年10月14日~16日 .

Suzuki, K. Control of lymphocyte trafficking and inflammation through 2-adrenergic receptors. The 4th CSI/JSI/KAI Joint Symposium on Immunology,

Jinling Guanyuan International Hotel, Suzhou, China, September 20-21, 2015.

鈴木 一博 . 交感神経系による免疫調節のメカニズム . GSK 皮膚免疫カンファレンス, 大津プリンスホテル, 大津市, 滋賀県, 2015年7月26日 .

鈴木 一博 . 交感神経による免疫調節のメカニズム . 第17回免疫サマースクール, 淡路夢舞台国際会議場, 淡路市, 兵庫県, 2015年7月21日~24日 .

Suzuki, K. Control of lymphocyte dynamics by adrenergic nerves. NCNP Neuroimmunology International Symposium, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan, June 10, 2015.

〔図書〕(計1件)

Suzuki, K. Chapter 33: Adrenergic control of lymphocyte dynamics and inflammation. In Chronic Inflammation: Mechanisms and Regulation. M. Miyasaka and K. Takatsu, editors. Springer Japan, KK, Tokyo. 429-439, 2016.

〔その他〕

鈴木研究室ホームページ

URL:<http://kazuhirosuzuki.com/>

大阪大学免疫学フロンティア研究センターホームページ

<http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/>

アウトリーチ活動

JST 市民公開講座 (富山県民会館, 富山市, 富山県, 2015年10月3日) にて講演 . 講演タイトル: 神経系と免疫系 - 病は気からのメカニズム .

報道発表

「ワクチン接種は午前が効果的？」

朝日新聞 (11月1日朝刊)

<http://www.asahi.com/articles/ASJBW66W5JBWPLBJ002.html>

「ワクチン接種 午前がいい? 交感神経働き 免疫アップ」

読売新聞 (11月1日朝刊)

<https://yomidr.yomiuri.co.jp/article/20161101-0YTET50013/>

「ワクチン接種 午前中が効果的」

共同通信 (10月31日配信)

「ワクチン接種 午前が効果大? マウスで仕組み解明」

時事通信 (10月31日配信)

<http://medical.jiji.com/news/2143>

「ワクチンは午前中が効果的!？」  
読売テレビ かんさい情報ネット ten  
(11月4日放送)

「予防接種 効果的なのはいつ？」  
TBS あさチャン  
(11月10日放送)

「Study reveals that adrenergic nerves  
control immune cells' daily  
schedule」

Newswise (米国, 10月31日配信)

<http://www.newswise.com/articles/view/663455/?sc=rsla>

## 6. 研究組織

研究代表者

鈴木 一博 (Kazuhiro Suzuki)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター

・特任准教授 (常勤)

研究者番号: 60611035