

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(松山 敏之) 印

(学位論文のタイトル)

IL-8 produced by T cells is under the control of dopamine signaling

(T細胞から産生されたIL-8はドーパミンシグナルの制御下にある)

(学位論文の要旨)

【背景】

重症の気管支喘息には好酸球性炎症だけでなく、好中球性炎症が関与しており、Th2 応答やIL-33 のILC2を介した好酸球性炎症に加え、Th1/17応答に由来する好中球性炎症、ILC3 を介した好中球性炎症の関与が示唆されている。好中球性気管支喘息は重症喘息であることが多く、喘息重症度は好中球遊走因子であるIL-8 や炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor; TNF)- α の喀痰中濃度とそれぞれ相関することも報告されている。従来Th17から産生されたIL-17は気道上皮のIL-17受容体に受容されてIL-8産生を誘導することにより好中球の遊走が惹起すると考えられてきた。しかし近年、Th17自体が大量のIL-8産生することが報告された。本研究ではT細胞が直接好中球性炎症に与える影響とそのシグナルを解析することを目的とした。我々の過去の研究からTh 17細胞分化がドーパミンシグナルによって支配されていることが知られている。そこでIL-8産生におけるドーパミンシグナルの役割を解析した。

【方法】

ヒト健常ボランティアの末梢血より分離した末梢血単核球(peripheral blood mononuclear cells: PBMCs)、およびPBMCsから作成したThクローン細胞をドーパミンD2様Rアンタゴニスト、ドーパミンD2様Rアゴニスト、cAMP阻害剤と共培養させ、好中球遊走因子であるIL-8をELISA法にて測定した。また混合リンパ球培養反応 (Mixed Lymphocyte Reaction: MLR)をもちいてアロ反応性Th1/2/17クローン細胞を作製した。作製したアロ反応性Th1/2/17クローン細胞のTh1/2/17サイトカインとIL-8の相関性を検討した。

【結果】

1. 抗CD3/28抗体で刺激されたPBMCsはIL-8を大量に産生し、これはドーパミンD2様RアンタゴニストであるHaloperidolで増強する。(Figure1)
2. 同じことはThクローン細胞でも観察される。(Figure2)
3. アロ反応性Th1/2/17クローン細胞から産生されるIL-8はTh1/17サイトカインと正の相関関係にある。(Figure3)
4. cAMPの阻害(アナログ共培養)でPBMCsによるIL-8産生が抑制される。(Figure4)
5. PBMCs+カンジダでのIL8産生はドーパミンD2様Rアゴニストであるプラミペキソールやロピニロールで抑制される。(Figure5)

【考察】

抗CD3/28抗体で刺激されたPBMCsをD2様受容体アンタゴニストであるHaloperidolと共培養すると、IL-8の産生が増強することが認められた。また、抗原提示細胞の影響をなくしたThクローン細胞とHaloperidolとの共培養においても同様に、IL-8の産生が増強することが認められた。Th細胞はD2様受容体アンタゴニストであるHaloperidolによってTh細胞上のD2様受容体は阻害され、自身から産生されたドーパミンによって、Th細胞内cAMPが上昇しT細胞からのIL-8産生が増強したと考えられた。T細胞が直接産生しているIL-8にはD1様Rを介したドーパミンシグナルが正に、またD2様Rのそれが負に関与していると考えられる。

MLRにより誘導したアロ反応性Th1/2/17クローン細胞の上清中にIL-8産生が認められた。アロ反応性Th1/17クローン細胞が産生するTh1/Th17サイトカイン産生とIL-8産生には正の相関関係がみられた。アロ反応性Th2クローン細胞が産生するIL-8のレベルはTh1/17に比べて10%程度と低いものであり、しかもTh2サイトカイン産生とIL-8産生には相関関係がみられなかった。Th2は好中球性炎症を増強する作用は弱く、Th1/Th17応答に由来するIL-8が好中球性気道炎症を増強しているものと考えられる。

anti-CD3/28Abで刺激されたPBMCsとcAMP阻害剤を共培養すると、T細胞のIL-8の産生がcAMP阻害剤を添加したT細胞ではIL-8の産生が抑制された。添加されたcAMP阻害剤によって、T細胞内のcAMP上昇は阻害されT細胞から直接産生されるIL-8産生は抑制されたと考えられる。T細胞が直接産生しているIL-8にはcAMP上昇や低下を担うドーパミンシグナルが関与していると考えられる。カンジダ抗原で刺激されたPBMCsはIL-8を大量に産生した。そこにD2様受容体アゴニストであるプラミペキソールやロピニロールを添加すると活性化T細胞から産生されたIL-8の産生が抑制された。T細胞上のD2様受容体が刺激を受けて、cAMP産生の抑制がかかり、T細胞が直接産生しているIL-8産生が抑制されたと考えられる。

ドーパミンシグナル異常であるパーキンソン病や統合失調症の治療には、ドーパミン受容体アンタゴニスト、アゴニストの薬剤が多く使用されている。好中球性炎症を増悪させるIL-8はT細胞より産生されており、そのIL-8は統合失調症の治療に使用されるドーパミンD2様Rアンタゴニストによって増強され、パーキンソン病の治療に使用されるドーパミンD2様Rアゴニストによって抑制された。T細胞から産生されるIL-8はドーパミンシグナルが関与しており、慢性炎症疾患の好中球性炎症はパーキンソン病の治療薬であるドーパミンD2様受容体アゴニストによって、炎症を抑制することが可能である可能性がある。今後は、in vivoにおいてもドーパミンD2様受容体アゴニストによって活性化T細胞からのIL-8産生抑制を確認していきたい。

【結論】

ドーパミンシグナルはTh17の分化誘導相だけではなく、活性化T細胞からのIL8産生にも関与しており、これはパーキンソン病の治療薬であるドーパミンD2様Rアゴニストによって抑制される。