

交感神経による適応免疫応答の概日リズム制御

大阪大学免疫学フロンティア研究センター

鈴木 一博

1. 目的

神経系による免疫系の制御機構が存在することは古くから指摘されてきたが、そのメカニズムは現在でもなお十分に解明されていない。そこで我々は、これまで神経系による免疫制御の細胞・分子基盤の解明に取り組んできた。その過程で、交感神経から分泌されるノルアドレナリンが、リンパ球に発現する β_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 の反応性を高めることによって、リンパ球のリンパ節からの脱出を抑制することを見出した（文献1）。しかし、その免疫応答における意義は不明であった。

交感神経の活動性は、一般的に身体の活動性に合わせて変動し、ヒトの場合には昼間に、マウスのような夜行性の動物の場合には夜間にピークに達する。そこで本研究では、交感神経の活動性の日内変動に注目し、我々が見出した交感神経によるリンパ球動態の制御機構の免疫応答における意義を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

リンパ球のリンパ節からの脱出の測定：リンパ球のリンパ節への進入に必須の α_4 および α_L インテグリンの中和抗体（それぞれ100 μ g）をマウスに静脈注射し、リンパ球のリンパ節への進入を遮断した。その12時間後に腋窩、腕頭および鼠径リンパ節に残存するB細胞およびT細胞の数を測定することによって、リンパ球のリンパ節からの脱出の程度を評価した。

マウスの免疫：13時または1時にマウスの耳にモデル抗原 NP-CGG を皮内注射し、血清中の NP 特異的な抗体価を ELISA で経時的に測定するとともに、所属リンパ節（頸部リンパ節）における胚中心 B 細胞の生成をフローサイトメトリーで解析した。

交感神経の除去：6-hydroxydopamine を 0.01%のアスコルビン酸を含む生理食塩水に溶解し、免疫の7日前および5日前に100 mg/kgの用量で、免疫の3日前に200 mg/kgの用量でマウスの腹腔内に注射した。

3. 結果

12時間の明暗サイクル（8時点灯、20時消灯）のもとで飼育されている野生型マウスのリンパ節におけるノルアドレナリンの含有量を測定したところ、夜間にノルアドレナリンの含有量がピークに達したことから、交感神経の活動性の日内変動がリンパ節においても認められることがわかった。リンパ節における交感神経の活動性の日内変動がリンパ球の体内動態にどのように反映されるかを明らかにするため、リンパ球のリンパ節からの脱出頻度を昼間と夜間で比較したところ、交感神経の活動性が高まる夜間にリンパ球のリンパ節からの脱出が昼間に比べて抑制されていることが判明した。それに伴って、リンパ節におけるリンパ球数が昼間に比べて夜間に増加することが確認された（図1左）。リンパ節におけるリンパ球数の日内変動がリンパ節において惹起される適応免疫応答の強度に反映されるとの仮説のもとで、昼間と夜間にマウスを免疫したところ、夜間に免疫した方が昼間に免疫した場合に比べて血清中の抗体価の上昇、および所属リンパ節における胚中心 B 細胞の生成が顕著であった（図1右）。交感神経除去マウスあるいは β_2 アドレナリン受容体欠損マウスでは、この液性免疫応答の日内変動が消失したことから、リンパ節における適応免疫応答の日内変動が交感神経の活動性に依存することが確かめられた。また、リンパ節におけるリンパ球の出入りを遮断したマウスにおいても、液性免疫応答の日内変動が消失したことから、リンパ節における適応免疫応答の日内変動がリンパ節を介するリンパ球の体内循環に依存することも示唆された。

以上の結果から、我々が見出した交感神経によるリンパ球動態の制御機構が、適応免疫応答の日内変動の形成に寄与することがわかった（図2、文献2）。

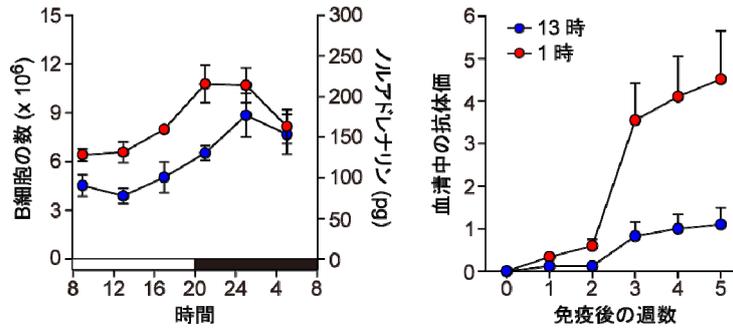


図1. リンパ節におけるリンパ球数と適応免疫応答の日内変動

左：マウスのリンパ節における B 細胞の数（赤）とノルアドレナリンの含有量（青）を 1 日を通して測定した。いずれも昼間（8 時から 20 時）に比べて夜間（20 時から 8 時）に高い値をとる。

右：昼間（13 時）と夜間（1 時）にマウスを免疫し、血清中の抗体価を測定した。交感神経の活動性が高まる夜間に免疫した方が抗体価の上昇が顕著である。

4. 考察

交感神経の活動性が高まる時間帯は、身体の活動性の高まりとともに病原体に遭遇するリスクも高まる時間帯である。このような時間帯に、リンパ節においてより強い適応免疫応答を惹起する準備ができていくということは、感染防御の観点から非常に理にかなっており、ここに交感神経によってリンパ球の体内動態が制御されることの生理的な意義があると考えられる。

我々の得た結果は、交感神経の活動性が高く、リンパ節においてより強い適応免疫応答が惹起される時間帯を選んで感染症ワクチンを接種すれば、より高い予防効果が得られる可能性を示唆している。事実、ヒトの交感神経の活動性が高まる午前中にインフルエンザワクチンを接種すると、午後にワクチンを接種した場合に比べて血清中の抗体価の上昇が顕著であることが最近報告されている（文献 3）。したがって、我々の研究成果は、適応免疫応答の日内変動を利用した効果的なワクチン接種法に科学的根拠を与えるものである。

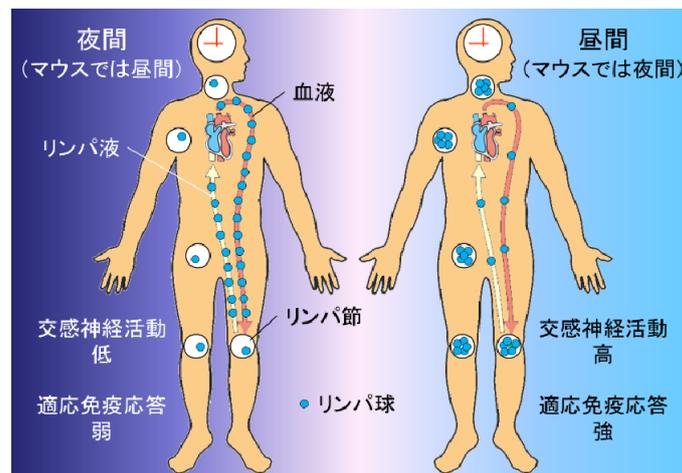


図2. 交感神経による適応免疫応答の日内変動の仕組み

1 日のうちで交感神経の活動性が高まる時間帯（ヒトでは昼間、マウスでは夜間）には、リンパ球のリンパ節からの脱出が抑制され、リンパ球がリンパ節に蓄積する。この時間帯に免疫を施すと、リンパ節におけるリンパ球数の増加を反映して、交感神経の活動性が低い時間帯に比べてより強い適応免疫応答が起こる。

5. 参考文献

1. Nakai, A., Hayano, Y., Furuta, F., Noda, M. and Suzuki, K. Control of lymphocyte egress from lymph nodes through β_2 -adrenergic receptors. *J. Exp. Med.* 211: 2583-2598, 2014.
2. 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.
3. Long, J.E., Drayson, M.T., Taylor, A.E., Toellner, K.M., Lord, J.M. and Phillips, A.C. Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: A cluster-randomised trial. *Vaccine* 34: 2679-2685, 2016.