総説

免疫系と神経系をつなぐ分子

免疫系と神経系で働く新しい分子機構

柳川 芳毅, 久保 靖憲, 松本真知子, 富樫 廣子

要約: 免疫系と神経系との間には相互調節機構が存在する。神経系による免疫系制御の1つとして、アドレナリン受容体を介した樹状細胞（抗原提示細胞）の機能調節があげられる。ノルアドレナリンやアドレナリンは、 α_2 受容体を介して樹状細胞の抗原取り込みを促進し、 β 受容体を介してサイトカイン産生バランスを調節する。アドレナリン β 受容体を介したシグナルは、炎症性サイトカインの産生を抑制するが、アレルギー増悪因子であるインターロイキン-33 の産生を上昇させる。このサイトカイン産生バランスの変化は、ストレス時における免疫力低下とアレルギー性疾患の増悪に関係していると推察される。一方、免疫系による神経系制御の1つとして、Toll 様受容体 (TLR) 7 を介した文脈的恐怖記憶の強化があげられる。この現象は、ウイルス感染時の状況を、好ましくない状況として記憶し、その状況を回避するための機構を反映しているのかもしれない。免疫系と神経系は情報伝達物質や受容体を共有し、それらの分子を介して互いに連携し、免疫反応と危険回避のための行動を併せた広い意味での生体防御において重要な役割を果たしていると考えられる。

1. はじめに

免疫系と神経系は互いに連携し、生体の恒常性維持において重要な役割を果たしている。また、免疫系と神経系における相互調節機構に異常が起これば、様々な疾患の発症につながると考えられる。免疫系と神経系における相互調節機構については、これまで多くの研究が成されてきたが、それぞれが複雑なシステムによって制御されているため、未だ解明されてない分子機構が存在すると思われる。筆者はこれまで、おもに

免疫系の領域において樹状細胞（抗原提示細胞）の機能に着目した研究を進めてきた。最近では“免疫系と神経系で働く新しい分子機構”に関するテーマに取り組んでいる。このテーマに対し、“免疫系からのアプローチ”と“神経系からのアプローチ”を行った結果、いくつかの興味深い知見を得ることができた。そこで本稿では、我々が新たに見出した知見と、この領域における最近の動向をあわせて、免疫系と神経系で働く新しい分子機構について概説する。

2. アドレナリン受容体を介した免疫系の制御

1) ストレスによる免疫機能の調節

現代社会におけるストレスは様々な疾患の病態に関係していると考えられる(1)。ストレスと疾患との関係を分子レベルで解明し、それにもとづく治療法を確立することは、ストレス社会と呼ばれる現代において早急に取り組むべき課題である。免疫領域においては、ストレスが感染症やアレルギー性疾患などの増悪に関係していることが示唆されている(2,3)。一般的に、短期ストレスは免疫反応を増強し、長期（慢性）ストレスは免疫反応を抑制すると考えられている。慢性ストレスによる免疫力の低下とそれに伴う感染症のリスク上昇については、ヒトおよび動物実験において比較的詳しく解析されている。一方、ストレスによる免疫反応の増強については報告が少なく、そのメカニズムについても不明な点が多い。

生体がストレスを受けると交感神経-副腎髄質系からノルアドレナリンおよびアドレナリンが分泌され、緊急事態に対する様々な生理反応が誘導される。また、ノルアドレナリンやアドレナリンは、免疫細胞における炎症性サイトカインの産生を抑制することが知られ

キーワード：アドレナリン受容体, サイトカイン, Toll 様受容体, 文脈的恐怖記憶

北海道医療大学 薬学部 薬理学講座 病態生理学 (〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢 1757)

E-mail: yanagawa@hoku-iryo-u.ac.jp 原稿受領日: 2012 年 10 月 9 日, 依頼原稿

Title: Molecular mechanisms involved in the interaction between the immune system and nervous system

Author: Yoshiki Yanagawa, Yasunori Kubo, Machiko Matsumoto, Hiroko Togashi

ており、このことが慢性ストレスによる免疫力低下の一因と考えられている。本章では、神経系による免疫系の制御機構の1つとして、アドレナリン受容体を介した免疫細胞の機能調節について解説する。なお、ストレスによる視床下部-下垂体-副腎皮質系を介した免疫抑制機構については他の総説を参照されたい。

2) アドレナリン受容体を介した樹状細胞の抗原取り込みの促進

樹状細胞は、強力な抗原提示細胞であり、免疫機構における監視役として全身に分布し、免疫反応の始動および調節に重要な役割を果たしている(4, 5)。病原体が生体内へ侵入すると、樹状細胞がいち早くそれを察知し、病原体抗原を取り込みT細胞に提示し獲得免疫反応が誘導される。また、樹状細胞はToll様受容体(TLR)などのパターン認識受容体を介して病原体構造を認識し、炎症性サイトカインの産生を誘導する。ノルアドレナリンやアドレナリンは、樹状細胞における炎症性サイトカインの産生を β 受容体を介して抑制することが報告されているが(6, 7)、それ以外の作用についてはほとんど解明されていない。

最近、筆者らは樹状細胞の抗原取り込みが、ノルアドレナリンによって数分以内に著しく促進されることを見出した(8)。各種受容体サブタイプに対するアゴニストおよびアンタゴニストを用いた実験から、ノルアドレナリンは α_2 受容体を介して樹状細胞の抗原取り込みを促進すると考えられる(8)。さらに、この抗原取り込みにはPI3K-Akt経路の活性化が関与していることが示唆された(図1)。

3) アドレナリン受容体を介した抗原取り込み促進の意義

神経系における情報伝達は、神経伝達物質の一過性の放出によって調節されている。従って、免疫系の制御においても神経系による短期の調節機構が存在すると思われる。急性ストレスによる交感神経系からの一時的なノルアドレナリンの放出は、樹状細胞の抗原取り込みを速やかに促進すると考えられる。樹状細胞による抗原取り込みは、獲得免疫の誘導において必須のプロセスであることから、この現象は短期ストレスが免疫反応を増強することを説明するメカニズムの1つであると推察される。

図1 ストレスによる樹状細胞の機能調節（想定図）

ノルアドレナリンやアドレナリンは、 α_2 受容体を介して樹状細胞の抗原取り込みを速やかに促進し、その一方で β 受容体を介してサイトカイン産生バランスを調節していると考えられる。TNF、IL-12、IL-18の低下はストレスによる免疫力低下に関与し、IL-33の上昇はストレスによるアレルギー性疾患の増悪に関与していると推察される。図は想定されるシグナル経路を単純化したものであり、実際にはより複雑な経路によって制御されていると考えられる。

創傷部位においては、皮膚のバリア機能の損傷により病原体の侵入が起こるが、創傷ストレスは交感神経系からのノルアドレナリンの放出を誘導すると報告されている(9)。従って、実際の生体において創傷部位に分布する樹状細胞は、病原体認識と同時にノルアドレナリンからの刺激を受けていると思われる。樹状細胞をTLRリガンドで刺激すると、一時的に抗原取り込みが上昇することが報告されており、この現象は獲得免疫の誘導において重要であると考えられる(10)。このTLR刺激による抗原取り込みの上昇は、ノルアドレナリンによってさらに増強された(8)。従って、創傷とそれにとまう病原体侵入の際に、TLRとアドレナリン α_2 受容体を介したシグナルは協調的に作用し、抗原取り込みを促進していると推察される。

4) アドレナリン受容体を介したアレルギー増悪因子 IL-33 の産生増強

インターロイキン (IL)-33 は IL-1 サイトカインファミリーに属する新しい炎症性サイトカインである(11)。IL-33 の受容体である ST2 は、T helper 2 (Th2) 細胞、肥満細胞、好塩基球、好酸球などの Th2 関連細胞に発現し、これらの細胞機能の活性化に関与している。従って、IL-33 は Th2 関連細胞を介した寄生虫などに対する免疫反応を促進していると考えられる。その一方で、IL-33 はアレルギー性疾患において増悪因子として働くことが示されている(12)。IL-33 と同じく IL-1 ファミリーに属する IL-18 は Th1 反応(細胞性免疫)を促進するのに対し、IL-33 は Th2 反応を促進することから、これらのサイトカインの産生バランスは病原体に対する免疫反応の制御と免疫疾患の病態生理において重要な意味を持つと考えられる。また、IL-33 は中枢神経系を含む様々な組織において発現しているが、その発現調節機構については不明な点が多い(13)。

最近筆者らは、樹状細胞の菌体成分認識にとまう遺伝子発現の変化に対するノルアドレナリンの影響について、マイクロアレイ法を用いて網羅的に解析した。その結果、LPS (TLR4 リガンド) 刺激下において、ノルアドレナリンが樹状細胞における IL-33 発現を劇的に上昇させることを見出した(14)。その一方で、ノルアドレナリンは、IL-1 β および IL-18 の発現を減少させた。また、アドレナリンはノルアドレナリンより低い用量で IL-33 産生を上昇させた。各種アドレナリン受容体に対するアゴニストおよびアンタゴニストを用いた実験から、IL-33 の産生増強作用は、おもに β_2 受容体を介していると考えられる。さらに、IL-33 の産生増強には細胞内 cAMP の上昇と PKA の活性化が関

与していることが示唆された(図 1)。その後、マクロファージにおいても同様の機構によって IL-33 の発現が増強されることが報告された(15)。

5) アドレナリン受容体を介した IL-33 産生増強の意義

気管支ぜん息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患は、ストレスによって症状が悪化すると考えられるが、その詳細なメカニズムについては解明されていない(16)。先に述べたように、生体がストレスを受けると交感神経-副腎髄質系よりノルアドレナリンおよびアドレナリンが分泌され、これらのカテコールアミンは樹状細胞やマクロファージにおける炎症性サイトカインの発現を抑制する(6, 7)。これとは逆に、ノルアドレナリンおよびアドレナリンは樹状細胞やマクロファージにおける IL-33 の発現を増強する(14, 15)。IL-33 はアレルギー性疾患において増悪因子として働くことが示唆されており、実際ヒトにおいて、IL-33 遺伝子の多型とアレルギー性疾患との間に相関性が見出されている(17)。従って、ストレスによるアレルギー性疾患の増悪には、ノルアドレナリンやアドレナリンによる IL-33 の産生増強が関係している可能性がある。

アドレナリン β 受容体アゴニストは、cAMP の上昇を介して気管支平滑筋を弛緩することから、気管支ぜん息の治療薬(気管支拡張薬)として広く用いられている。しかしながら、気管支ぜん息患者への長期作用型アドレナリン β 受容体アゴニストの投与は、重症気管支ぜん息の悪化や気管支ぜん息関連死の増加を招くことがメタアナリシスにより示されている(18)。一方、気管支ぜん息は代表的なアレルギー性疾患であり、IL-33 はその増悪因子であると考えられる。樹状細胞における IL-33 産生はアドレナリン β 受容体アゴニストによって著しく増強されることから(14)、このことがアドレナリン β 受容体アゴニストの投与による気管支ぜん息の増悪と関係しているのかもしれない。

3. TLR を介した神経系の制御

1) TLR を介した中枢神経機能の調節

TLR は、免疫系における代表的なパターン認識受容体で、病原体の分子パターンに結合し、自然免疫反応を誘導する。TLR は自然免疫反応のみならず、その後の獲得免疫反応の誘導においても重要な役割を果たしている。哺乳類においては少なくとも 13 種類以上の TLR メンバーが存在し、様々な病原体分子パターンを認識することができる。TLR はおもにマクロファージや樹状細胞などの自然免疫系の細胞に発現しているが、中枢神経系にも発現していることが示されている(19)。

最近, TLR3 欠損マウスにおいて海馬依存性の作業記憶が強化され, その一方で扁桃体関連行動に障害が起こることが報告された(20). すなわち, TLR3 は海馬依存性作業記憶と扁桃体関連行動の調節に関与していると考えられる. しかしながら, 他の TLR メンバーの中枢神経における役割については未だ不明な点が多い.

I 型インターフェロン ($\text{IFN-}\alpha$ や $\text{IFN-}\beta$) は, 抗ウイルス活性および抗腫瘍活性を有し, 臨床においてはウイルス性肝炎や悪性腫瘍の治療に用いられている(21). 一方, I 型 IFN は精神神経系において様々な副作用を引き起こすことが知られている. 実際に, 高用量の $\text{IFN-}\alpha$ は急性錯乱状態を誘発し, $\text{IFN-}\alpha$ の長期投与はうつ様症状を誘導することが報告されている(22). このように, I 型 IFN は中枢神経機能に対して何らかの影響を及ぼすと考えられるが, その詳細なメカニズムや生理的意義についてはほとんど明らかにされていない.

TLR7 はウイルス由来一本鎖 RNA を認識し I 型 IFN の産生を誘導する. TLR7 を介した I 型 IFN の産生は, ウイルスに対する免疫反応において重要な役割を果たしている. 一方, TLR7 は脳内においても発現しているが中枢神経機能における役割については解明されていない(19). そこで我々は, TLR7 の活性化とそれに

伴う I 型 IFN の産生が情動応答に与える影響について検討した. その結果, マウス文脈的恐怖条件付け試験において, TLR7 が条件恐怖に対する行動応答の強化に関与することを見出したので以下に示す.

2) TLR7 を介した文脈的恐怖記憶の強化

マウス文脈的恐怖条件付け試験を用いて, 恐怖記憶における TLR7 の役割について, TLR7 リガンド (イミキモド) と TLR7 欠損マウスを使用して解析した(23). 恐怖条件付けの 4 時間前に TLR7 リガンドを投与した場合, 文脈的恐怖記憶は有意に増強された. 一方, TLR7 欠損マウスにおいて, このような増強作用は認められなかった. また, TLR7 リガンドは恐怖条件付け直後の記憶の獲得に対して影響を示さなかった. 従って, TLR7 は文脈的恐怖記憶の固定強化に関与していると考えられる. また, TLR7 リガンドによる恐怖記憶の強化は, 恐怖条件付けの 5 日後においても認められた. 従って, TLR7 を介した中枢神経系における作用は, 長期にわたって維持されることが考えられる. 一方, 恐怖条件付けの後に TLR7 リガンドを投与した場合, 恐怖記憶の形成に影響は認められなかった. すなわち, 恐怖条件付けの時点における TLR7 を介した反応が恐怖記憶の強化に重要であると思われる.

恐怖記憶の形成過程には海馬が関係していると考え

図2 Toll 様受容体 (TLR) 7 刺激による中枢神経機能の調節とその意義 (想定図)

免疫系において TLR7 は, ウイルス構造を認識し抗ウイルス反応を誘導する (A). その一方で, TLR7 は中枢神経系において文脈的恐怖記憶の固定強化に関与していると考えられる (B). TLR7 による文脈的恐怖記憶の固定強化は, ウイルス感染時の状況を強く記憶し, その状況を回避するための機構を反映しているのかもしれない (C). 図は想定される可能性を示すものであり今後さらなる解析の必要がある.

られているが、TLR7 リガンドの投与によって、海馬における IFN- α の発現は有意に増加した（投稿中）。さらに、海馬における TLR7 の発現は、脳全体と比較して有意に高いことが見出された。一方、TLR7 はアストロサイトやミクログリアに発現しており、これらの細胞は I 型 IFN を産生することが報告されている（24, 25）。また、アストロサイトは海馬において多く存在することが示されている（26）。従って、アストロサイトなどの TLR7 を発現する細胞が I 型 IFN を産生することによって、海馬機能が調節されているのかもしれない。また、TLR7 を介した作用には、I 型 IFN 以外のサイトカインや未知の分子が関与している可能性があり、今後詳細に解析していく必要がある。

3) TLR7 を介した恐怖記憶増強の意義

TLR は様々な病原体を認識し、病原体に対する免疫反応において重要な役割を果たしている。免疫系において TLR7 は、ウイルス構造を認識し抗ウイルス反応を誘導する（図 2A）。免疫系での役割に加え、TLR7 は中枢神経系において文脈的恐怖記憶の固定強化に関与していると考えられる（図 2B）。この現象は、ウイルス感染時の状況を、好ましくない状況として強く記憶し、その状況を回避するための機構を反映しているのかもしれない（図 2C）。従って、TLR7 の中枢神経系における役割やその分子機構を詳細に解析することは、免疫系と神経系が連携した生体防御機構における新しい概念の発見につながる可能性がある。

4. おわりに

本稿では、免疫系と神経系で働く新しい分子機構について最近の我々の知見を中心に概説した。神経系による免疫系制御として、アドレナリン受容体を介した樹状細胞の機能調節があげられる。樹状細胞は免疫反

応の始動および制御において重要な役割を果たしていることから、その機能制御においてストレスに対する交感神経－副腎髄質系の反応機構が関与していることは興味深い。一方、免疫系による神経系制御として、TLR7 を介した文脈的恐怖記憶の固定強化があげられる。文脈的恐怖記憶には海馬が重要であることから、海馬に分布する TLR7 陽性細胞が海馬機能の調節に関与している可能性がある。すなわち、免疫系と神経系は情報伝達物質や受容体を共有し、それらの分子を介して互いに連携し、免疫応答と危険回避のための行動応答を併せた広い意味での生体防御において重要な役割を果たしていると考えられる。

文 献

- 1) Chrousos GP, et al. Nat Rev Endocrinol. 2009;5:374-381.
- 2) Glaser R, et al. Nat Rev Immunol. 2005;5:243-251.
- 3) Segerstrom SC, et al. Psychol Bull. 2004;130:1-37.
- 4) Banchereau J, et al. Nature. 1998;392:245-251.
- 5) Yanagawa Y, et al. J Immunol. 2007;178:6173-6180.
- 6) Goyarts E, et al. Exp Dermatol. 2008;17:188-196.
- 7) Maestroni GJ. J Neuroimmunol. 2002;129:106-114.
- 8) Yanagawa Y, et al. J Immunol. 2010;185:5762-5768.
- 9) Gosain A, et al. J Trauma. 2006;60:736-744.
- 10) West MA, et al. Science. 2004;305:1153-1157.
- 11) Smith DE, et al. J Leukoc Biol. 2011;89:383-392.
- 12) Liew FY, et al. Nat Rev Immunol. 2010;10:103-110.
- 13) Schmitz J, et al. Immunity. 2005;23:479-490.
- 14) Yanagawa Y, et al. Brain Behav Immun. 2011;25:1427-1433.
- 15) Polumuri SK, et al. J Immunol. 2012;189:50-60.
- 16) Wright RJ, et al. J Allergy Clin Immunol. 2005;116:1301-1306.
- 17) Gudbjartsson DF, et al. Nat Genet. 2009;41:342-347.
- 18) Salpeter SR, et al. Ann Intern Med. 2006;144:904-912.
- 19) Mishra BB, et al. J Neuroimmunol. 2006;181:46-56.
- 20) Okun E, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:15625-15630.
- 21) Hauser P, et al. Mol Psychiatry. 2002;7:942-947.
- 22) Raison CL, et al. CNS Drugs. 2005;19:105-123.
- 23) Kubo Y, et al. Pharmacol Biochem Behav. 2012;102:495-501.
- 24) Butchi NB, et al. Glia. 2010;58:650-664.
- 25) van Heteren JT, et al. Glia. 2008;56:568-578.
- 26) Butenko O, et al. PLoS One. 2012;7:e39959.