



TITLE:

Circadian rhythm affects the magnitude of contact hypersensitivity response in mice(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Miyake, Toshiya

CITATION:

Miyake, Toshiya. Circadian rhythm affects the magnitude of contact hypersensitivity response in mice. 京都大学, 2022, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2022-07-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24133>

RIGHT:

許諾条件により本文は2023-07-01に公開; This is the peer reviewed version of the following article: Circadian rhythm affects the magnitude of contact hypersensitivity response in mice, which has been published in final form at <http://doi.org/10.1111/all.15314>. This article may be used for non-commercial purposes in accordance with Wiley Terms and Conditions for Use of Self-Archived Versions. This article may not be enhanced, enriched or otherwise transformed into a derivative work, without express permission from Wiley or by statutory rights under applicable legislation. Copyright notices must not be removed, obscured or modified. The article must be linked to Wiley's version of record on Wiley Online Library and any embedding, framing or otherwise making available the article or pages thereof by third parties from platforms, services and websites other than Wiley Online Library must be prohibited.

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	三 宅 俊 哉
論文題目	Circadian rhythm affects the magnitude of contact hypersensitivity response in mice (概日リズムはマウス接触過敏反応の強度に影響を与える)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>概日リズムは睡眠や摂食のパターンのみならず、体温、ホルモン産生、細胞再生など多くの生命現象や細胞生理を制御している。近年では免疫機能における概日リズムの役割が注目されており、炎症反応や宿主と病原体の相互作用にも影響することが報告されている。これは免疫細胞や血液内皮細胞上の受容体や接着分子の発現レベルが概日リズムで制御されており、血液やリンパ組織への免疫細胞の分布が日内変動しているためと理解されている。リンパ球は$\beta 2$ アドレナリン受容体 ($\beta 2AR$) を発現しており、$\beta 2AR$ 刺激によりリンパ節からの流出が抑制されることが示されているが、リンパ節では$\beta 2AR$ のリガンドであるノルアドレナリンが夜間に増加することで概日リズムが生みだされる。このように概日リズムは免疫反応を含む多くの生命現象を制御しているが、皮膚の獲得免疫に与える影響については不明な点が多い。</p> <p>この課題を検証するために、ヒトのアレルギー性接触皮膚炎のマウスモデルである接触過敏反応 (CHS) が概日リズムの影響を受けるかについて研究を行った。ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) を日中または夜間にマウスの腹部に塗布し感作を行い、5 日後にマウス耳介に DNFB を再度塗布して CHS 反応を惹起したところ、夜間に感作したグループが日中に感作したグループと比較して耳介腫脹が増悪することを見出した。また、夜間に感作したマウスでは皮膚の所属リンパ節でのメモリーT 細胞やエフェクターT 細胞数、サイトカイン産生が増加していることが観察された。これらの違いは、リンパ節におけるノルアドレナリン量の日内変動を通じて、体内の白血球分布が変動しているために夜間に効率よく感作が成立しているためであると推測した。このことを確かめるために$\beta 2AR$ 作動薬と拮抗薬の投与を行いCHS 反応の変化を観察した。CHS 反応は日中に$\beta 2AR$ 作動薬を投与することで増悪し、夜間に$\beta 2AR$ 拮抗薬を投与することで減弱した。加えて、日中に$\beta 2AR$ 作動薬を投与すると血液中の CD8 陽性 T 細胞をはじめとするIV型アレルギーに関与する免疫細胞数は減少し、反対にリンパ節中の CD8 陽性 T 細胞などの細胞数は増加した。一方、夜間の$\beta 2AR$ 拮抗薬投与は、血中の免疫細胞数を増加させ、リンパ節中の免疫細胞数を減少させることが判明した。</p> <p>これらの結果は CHS 反応の強度が生理的な条件下でも日内変動を示し、それが$\beta 2AR$ シグナルを介した免疫細胞の分布の変化に依存することを示している。アレルギー性接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患の病態形成においては、抗原感作が重要なトリガーとなる。現在これらの疾患では発症後のコルチコステロイドや免疫抑制剤の外用が主な治療法となっているが、本研究の知見に基づいて効率的な抗原感作が生じる時間帯に重点的にスキンケアを行うことで、予防的な立場からこれらのアレルギー性皮膚疾患患者の治療・管理の改善に繋がることが考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

近年では免疫機能における概日リズムの役割が注目されているが、血液やリンパ組織への免疫細胞の分布が日内変動していることが一つの要因と理解されている。しかしながら皮膚の獲得免疫に与える影響については不明な点が多い。本研究ではヒトのアレルギー性接触皮膚炎のマウスモデルである接触過敏反応 (CHS) における概日リズムの影響について研究を行った。ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) を日中または夜間にマウスの腹部に塗布し感作を行い、5 日後にマウス耳介に DNFB を再度塗布して CHS 反応を惹起したところ、夜間に感作したグループで耳介腫脹が増悪し、皮膚の所属リンパ節でのエフェクターT 細胞数、サイトカイン産生も増加していた。さらに CHS 反応は日中に $\beta 2AR$ 作動薬を投与することで増悪し、夜間に $\beta 2AR$ 拮抗薬を投与することで減弱した。加えて、日中に $\beta 2AR$ 作動薬を投与すると血液中の CD8 陽性 T 細胞をはじめとする免疫細胞数は減少し、反対にリンパ節中の細胞数は増加した。一方、夜間の $\beta 2AR$ 拮抗薬投与は、血中の免疫細胞数を増加させ、リンパ節中の免疫細胞数を減少させることが判明した。以上より CHS 反応が生理的な条件下でも日内変動を示し、それが $\beta 2AR$ シグナルを介した免疫細胞の分布の変化に依存することが示された。

以上の研究は接触過敏反応における概日リズムの影響の解明に貢献し皮膚免疫反応の日内変動機序の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 5 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降