

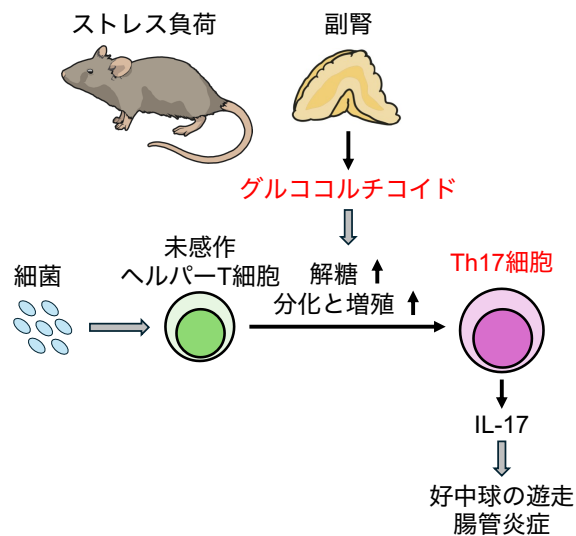
# ストレスが誘導するグルココルチコイドは急性炎症を促進する —グルココルチコイドの新規免疫促進作用の発見—

## 概要

生田宏一 医学研究科特任教授（兼：医生物学研究所連携教授）と榛葉旭恒 同助教（研究当時）らの研究グループは、副腎で産生されるホルモンであるグルココルチコイド<sup>\*1</sup>が炎症性ヘルパーT細胞である Th17 細胞の発生に必要であることを明らかにしました。さらに、ストレスによって分泌されるグルココルチコイドが、Th17 細胞による急性炎症の惹起を促進することを明らかにしました。

ストレスが炎症性疾患の発症に寄与することが知られていますが、ストレスに反応して分泌されるグルココルチコイドが炎症の惹起に関係するかは不明でした。本研究では、サイトカイン<sup>\*2</sup>IL-17<sup>\*3</sup>を産生して慢性炎症や自己免疫疾患を増悪させる Th17 細胞に着目し、細胞特異的にグルココルチコイド受容体 (GR) を欠損したマウスを解析し、グルココルチコイドが Th17 細胞の分化と増殖を促進することを明らかにしました。また、ストレスを負荷したマウスでは、グルココルチコイド依存的に腸管の Th17 細胞が増加するとともに好中球の流入が促進し、腸炎が増悪しました。本研究の成果は、ストレスと Th17 細胞によって増悪する関節リウマチや炎症性腸疾患などの病態の解明と、治療薬の開発に繋がることが期待されます。

本成果は、2025 年 8 月 2 日に、国際学術誌「*Cell Reports*」にオンライン掲載されました。



図：グルココルチコイドは Th17 細胞の分化と増殖を促して腸管炎症を悪化させる

## 1. 背景

ストレスは抗ウイルス・抗がん免疫応答を減弱させる一方で、慢性炎症や自己免疫疾患の惹起や増悪を引き起こすことが知られていますが、その詳細な機構は不明でした。ストレスは副腎皮質からグルココルチコイドを産生させます。グルココルチコイドは免疫抑制作用を持つことが知られ、抗ウイルス・抗がん免疫応答を阻害することが知られています。一方、ストレスが誘導するグルココルチコイドが炎症や疾患に与える影響は解析されていませんでした。慢性炎症や自己免疫疾患の増悪には、ヘルパーT細胞のサブセットのひとつであるTh17細胞が寄与しますが、グルココルチコイドがTh17細胞の機能をどのように制御するかは不明でした。

## 2. 研究手法・成果

研究グループは、まず細胞培養を用いてグルココルチコイドがマウスとヒトのTh17細胞の分化と増殖を促進することを示しました。次に、マウス体内のグルココルチコイドの機能を調べるために、T細胞特異的にグルココルチコイド受容体（GR）を欠損したマウスを解析して、グルココルチコイドが小腸のTh17細胞の分化と維持に必要であることを見出しました。さらに、ストレスが分泌を促すグルココルチコイドがTh17細胞に与える影響を解析するために、マウスに身体拘束と濡れ床敷によるストレスを加え小腸の炎症を惹起しました。その結果、ストレス負荷によるTh17細胞の増加がGR欠損マウスで見られなかったことから、ストレスによって分泌されたグルココルチコイドがTh17細胞を増加させることが明らかになりました。また、グルココルチコイドがSTAT3<sup>\*4</sup>のリン酸化を上昇させ、Th17細胞の解糖や脂質合成などの代謝能を亢進させたことから、グルココルチコイドがSTAT3と代謝を介してTh17細胞の分化と増殖を促すことが示唆されました。また、ストレスによって分泌されたグルココルチコイドが、黄色ブドウ球菌接種に反応したTh17細胞の増幅を促進することを見出しました。さらに、ストレス負荷したマウスに大腸炎を誘導すると、Th17細胞が増加して大腸への好中球の浸潤も亢進し、病態が悪化することを見出しました。一方、GR欠損マウスではストレスによる病態の悪化が減弱したことから、ストレスによって分泌されたグルココルチコイドがTh17細胞を増加させ大腸炎を悪化させることが示唆されました。以上の結果から、ストレスが誘導するグルココルチコイドがTh17細胞を増加させることで、炎症性疾患の病態を増悪させることが明らかになりました。

## 3. 波及効果、今後の予定

本研究によって、グルココルチコイドがTh17細胞の分化を促進させることが明らかになりました。今後は、グルココルチコイドの免疫抑制と免疫促進の相反する機能によって、免疫応答のバランスが生体内でどのように調整されているのか明らかになることが期待されます。さらに、ストレスで増加するTh17細胞を標的とした慢性炎症や自己免疫疾患に対する新規の治療法の確立が期待されます。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（18K15184「グルココルチコイドがTh17細胞の機能を促進し腸管免疫を制御する機構の解明」、20K16284「ストレスがレニンによるTH17細胞の活性化を介して腸管炎症を惹起する機構の解明」、20K21525「グルココルチコイドによる自己免疫疾患の誘導機構」、23H02735「新規IL-15依存性自然免疫系リンパ球による免疫応答と組織恒常性の制御機構」）、武田科学振興財団、藤原財団、金原一郎記念医学医療振興財団、清水免疫学・神経科学振興財団の支援を受け実施しました。

### <用語解説>

※1 **グルココルチコイド**：糖質コルチコイドとも呼ばれる。概日リズムやストレスによって副腎皮質から産生されるステロイドホルモンのひとつで、細胞内のグルココルチコイド受容体に結合して遺伝子発現を制御します。強い抗炎症作用や免疫抑制作用を持ち、アレルギー・自己免疫疾患・慢性炎症の治療に用いられます。

※2 **サイトカイン**：細胞から分泌される可溶性タンパク質で、細胞間の情報伝達の役割を担っています。主に標的細胞の分化・増殖・生存を誘導または抑制します。

※3 **インターロイキン 17 (IL-17)**：炎症誘導性ヘルパーT細胞である Th17 細胞から産生されるサイトカインのひとつで、上皮細胞や線維芽細胞に作用して炎症性サイトカインや好中球を遊走させるケモカインを産生させ、炎症を誘導します。

※4 **STAT3**：Th17 細胞の分化に必要なサイトカイン IL-6 や IL-23 の受容体の下流で活性化されるシグナル分子で、Th17 細胞の分化に必要な遺伝子の発現を誘導します。

### <研究者のコメント>

「Th17 細胞は細菌や真菌による感染に対する免疫応答に重要であるとともに、慢性炎症の惹起にも関係する免疫細胞です。グルココルチコイドなど様々な液性因子によって Th17 細胞の機能を適切に制御することで、感染防御と炎症治療の両方を達成することが期待されます。」(榛葉旭恒)

### <論文タイトルと著者>

タイトル：Stress-induced glucocorticoids enhance acute inflammation by promoting the differentiation of Th17 cells (ストレスが誘導するグルココルチコイドは Th17 細胞の分化を介して急性炎症を促進する)

著者：Akihiro Shimba, Guangwei Cui, Shinya Abe, Keiji Hirota, Eiji Miyauchi, Daichi Takami, Shizue Tani-ichi, Ryoma Kato, Masaki Tajima, Toru Kanahashi, Masaki Miyazaki, Hans-Reimer Rodewald, Hiroyuki Yoshitomi, Hideki Ueno, Hiroshi Ohno, and Koichi Ikuta

掲載誌：Cell Reports, 44(8): 116093

DOI：10.1016/j.celrep.2025.116093