

## 睡眠ホルモンメラトニンによる免疫調節機能について

桑田啓貴

キーワード：睡眠、メラトニン、  
自然免疫、炎症、口腔環境



(くわた・ひろたか)  
ICDフェロー  
昭和大学歯学部  
口腔微生物学講座

私の研究室では、メラトニンによる免疫調節機構について研究を行っている。メラトニンは一般に脳松果体から分泌される睡眠ホルモンとして知られており、睡眠誘導や概日リズム、体温調整など、中枢神経系に作用する生理活性物質とみなされている<sup>1)</sup>。その他にも様々な働きを有していることも分かってきている。

メラトニンは、トリプトファンを原料としセロトニンを経て複数の酵素反応により合成されるが、過程に必須の律速酵素（アリルアミ-N-アセチル化転移酵素）は腸管や唾液腺などの腺組織の他に、胸腺などの免疫組織で発現している。さらに、グラム陰性菌成分リポポリサッカライド（LPS）で自然免疫系細胞（マクロファージ）を刺激すると発現誘導が見られる。またメラトニン受容体は、脳、水晶体以外にはリンパ球や肝臓でも認められる。このように、メラトニンは体の幅広い部位で産生・機能する全身的機能の分子である。では、どのような機能を持っているのであろうか。

近年、特に免疫系との関係に関する研究が注目されつつある。具体的には、メラトニンは免疫系に対し抑制的に働くことが示されている<sup>2)</sup>。例えば、メラトニンは多発性硬化症（MS）の寛解と関係していることが示されている<sup>3)</sup>。MSは、世界で推定患者数が230万人とされ、視神経炎や脊髄炎といった中枢神経系症状を中心とする代表的自己免疫疾患である。患者の一部で再発と寛解が繰り返され、重症度が夏季と冬季で異なることから季節周期性の存在が示唆されたが、はっきりしなかった。この研究では、再発と寛解を繰り返すMS患者は冬季に高率に寛解し、日照時間が短い冬の間には血清メラトニン濃度が高く維持され、結果としてMSが抑制されることを示した。他にもMS患者の血清サンプルおよびマウスMS症モデルの解析から血清中メラトニンは抗炎症性サイトカインIL-10産生を促し、炎症促進性リンパ球（Th17）を抑制することを示した。治療の観点では、MS患者のメラトニン濃度が低値である夏季にメラトニン補充とTh17標的治療を組み合わせると、炎症を効果的に抑制できる可能性を示唆している。メラトニンと免疫系の関わりについては、他にも、敗血症の時に生体に対して保護的な働

きを持つことなどが報告されている<sup>4)</sup>。メラトニンによる保護のメカニズムは諸説があるが、自然免疫系を抑制することで炎症抑制すると予想される。

私自身の研究課題としてはマクロファージにおけるメラトニン抑制の仕組みを検討してきた<sup>5)</sup>。マクロファージをLPSで刺激するとTNF- $\alpha$ やIL-6などの炎症性サイトカインが産生される。通常、感染が起きた場合、病原体排除のため、炎症性サイトカイン産生を誘導する。しかし、炎症反応が強すぎると逆に生体を傷害し、より重症化すると敗血症となり、最悪死に至る。メラトニンは敗血症発症時に、炎症を抑制することがマウスモデルやヒト治験データで示されている。我々はマクロファージには強力な炎症誘導能があることに着目し、感染時のマクロファージ由来サイトカイン産生に対するメラトニンの影響について検討したところ、メラトニン前処置マクロファージでは、炎症が抑制された。特に、炎症性サイトカインの中でもIL-6の発現が抑制された。また、マクロファージは代表的な貪食細胞として知られているが、メラトニンで前処置すると、貪食作用の際に起こるアクチンと呼ばれる細胞骨格の多量体形成が見られず、病原体を貪食できなくなることも分かった。加えて、脳心筋炎ウイルスを用いて同様にマクロファージに感染させたところ、メラトニン前処置マクロファージでは抗ウイルス応答

に重要な一酸化窒素合成酵素や抗ウイルス作用を有する一型インターフェロン産生が抑制された。これらの細菌やウイルス感染時のマクロファージ活性化抑制の共通メカニズムは、アデノシン三リン酸の発生源であるミトコンドリアを機能不全に誘導することと考えた(現在論文投稿中)。

先述の通りメラトニンは唾液腺から活発に分泌されるので、歯科・口腔領域でも重要な機能を持つと考えられている。インプラント処置時にメラトニンを投与すると、創傷治癒が促進され、治療成績が向上することが報告されている他、抜歯時にメラトニンを抜歯窩に投与することで治癒が促進することなどが報告されている<sup>6)</sup>。今後、我々の研究室でもメラトニンの口腔での機能について解析を積極的に進める予定である。

#### 参考文献

- 1) RJ Reiter : Mol Cell Endocrinol. 79, 153, 1991.
- 2) Y Xia, et.al : J Pineal Res. 66, e12547, 2019.
- 3) MF Farez, et.al : Cell. 162, 1338, 2015.
- 4) V Srinivasan, et.al : Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 6, 30, 2012.
- 5) M Kadena, et.al : Biochem Biophys Res Commun. 485, 414, 2017.
- 6) M Permuy : Int J Mol Sci. 19, 18, 865, 2017.