HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	脳の特定血管における微小炎症は新たな神経回路を形成することで末梢臓器不全を引き起こす［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	西川, 直樹
Description	配架番号：2398
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13019号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70310
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Naoki_Nishikawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　西川 直樹

学 位 論 文 題 名

脳の特定血管における微小炎症は新たな神経回路を形成することで
末梢臓器不全を引き起こす
(Brain micro-inflammation at specific vessels dysregulates organ-homeostasis via the activation of a new neural circuit)

【背景と目的】

「病は気から」という諺があるように神経の活性化と免疫反応は、その相互作用の存在が以前から示唆されていたが、これらの現象の分子レベルでの解明はほとんどされていない。また、現代社会においては過剰な神経活性化を引き起こすストレスなどが、多くの疾患の原因となることが示唆されており、その病気、病態メカニズムを解明するために神経活性化による病気誘導の分子メカニズム解明が急がれている。

本研究では過度のストレスによって誘導される過剰な神経活性化が、どのような神経回路を活性化し、どのような分子メカニズムにより局所血管の状態変化を引き起こし、炎症病態の増悪に寄与するかを解析する。これによりストレスによる病気・病態の増悪機構を明らかとし、多くの疾患に対する新規治療薬・治療法の確立に貢献することを目的とする。

【方法と結果】

実験的自己免疫性脳脊髄炎（Experimental autoimmune encephalomyelitis:EAE）マウスを用いたストレスモデルの作成実験を行った。従来の EAE マウスでは病原性 CD4 陽性細胞移注射後 10 日ほどで尾の脱力から後脚・前脚の脱力という臨床症状を認めるが、慢性ストレス下に EAE を誘導した場合はこれら症状をほとんど認めることなく、突然死するという非常に激しい表現型を認めた。

同マウスでは便の性状変化を来たすことから、胃・十二指腸からの出血していることを突き止めた。また心電図を用いた解析から、死因は失血死ではなく、消化管出血の血液の再吸収することによる高カリウム血症からの心停止であることが判明した。

次に慢性ストレス下に EAE を誘導したマウスでの免疫細胞の侵入血管を調べた。従来の EAE を誘導したマウスと臨床症状が大きく異なることから、病原性 CD4 陽性 T 細胞の中枢神経系への侵入部位が大きく異なることが予想された。慢性ストレス下に EAE を誘導したマウスの中枢神経系での免疫細胞数を調べたところ、L5 ではなく脳の海馬と間脳で免疫細胞が数多く認められた。免疫組織染色を用い、網羅的に調べたところ、脳の第三脳室、海馬、視床に囲まれた部位の特定血管周囲に免疫細胞の集積を認めた。さらにミクログリアを蛍光するマウスを用いることで特定血管周囲の免疫細胞が中枢神経系由来ではなく末梢組織

由来なことが判明し、同部位に免疫細胞の中枢神経系への侵入口を形成していることが明らかになった。
この特定血管に免疫細胞が集積するための機構を調べたところ、ストレスに反応する視床下部室傍核での交感神経の活性化が重要とわかった。また脳のこの部位を電気的に破壊することで，特定の血管への免疫細胞の集積と突然死が抑制された。
次に，脳内の微小な炎症がマウスの突然死に重要かについて調べた。慢性的なストレスを誘導したマウスの特定血管部位にサイトカインなどを直接投与し，微小炎症を誘導したところ，マウスは同様に胃・十二指腸潰瘍，心機能低下を引き起こし，突然死した。特定血管周囲で生じた微小炎症により，炎症誘導因子として知られるアデノシン三リン酸（ATP）が分泌され，分泌されたATPがさらに神経伝達物質として働くことで新規の神経回路が活性化し，胃・十二指腸炎症，心機能低下が生じていることが判明した。

【考察】
本研究により，脳内に生じた微小炎症が新たな神経回路を活性化することで臓器の機能を低下させることが明らかになった。これにより，胃や十二指腸などストレス性疾患の標的臓器への対処的治療だけではなく，脳の微小炎症を抑制することが，ストレス性疾患のより根本的な治療となりうることを示した。また，中枢神経系の自己抗原を認識する病原性CD4+T細胞による脳内微小炎症が慢性的なストレス存在下で突然死を引き起こしたことから，同程度のストレスでも病気の発症の可否が病原性CD4+T細胞や脳内微小炎症の有無によって決まる可能性を示唆している。これらの結果から，脳内局所炎症を引き起こす病原性CD4+T細胞の有無を血液検査などで調べることにより，ストレス性疾患や突然死へのなりやすさを予測できる可能性が示唆された。また，多発性硬化症では，病気の悪化とともに治療法がない進行型になることが大きな問題となっているが，本結果は，その発症原因，今後の治療法の解明に大きな示唆を与える可能性がある。さらに，アルツハイマー病などの認知症患者で見られる脳内微小炎症は，病態にどのような影響があるか不明だったが，今回の発見から，これらの微小炎症が，新規の神経回路の活性化を介して脳を含む臓器機能の不調を誘導する可能性が示した。

【結論】
本研究より慢性ストレスが室傍核の交感神経活性化を引き起こし、それにより第三脳室、視床、歯状回に囲まれた特定血管の微小炎症を引き起こし、新たな神経回路を形成・活性化し、消化管出血から高K血症を引き起こし心停止を引き起こすという、慢性ストレスによるゲートウェイ反射が明らかになった。