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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　西川 直樹

主査　教授　　石田 晋
審査担当者　副査　教授　　佐藤 典宏
副査　准教授　北村 秀光
副査　教授　　有賀 正

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)

本研究は,通常では病原性 CD4 陽性 T 細胞の移注により実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を発症させたマウスでは尾や脚の麻痺といった症状が認められるが,睡眠障害ストレスや水ストレスといった慢性ストレスを同時に負荷したマウスではこれら症状は認めず,死亡という重篤な表現型を認め,そのメカニズムを詳細に検討したものである。慢性ストレスによって室傍核の交感神経が興奮し、その刺激が脳の視床、歯状回、第三脳室で囲まれた領域の特定血管で微小炎症を引き起こし、それによる免疫細胞の集積が特定血管で ATP を発現し、ATP を介した神経刺激で背内側核-迷走神経内側核という新たな神経回路を形成し,迷走神経内側核から上部消化管への過剰な神経刺激により消化液過多から出血を引き起こし,その血液を再吸収することにより高カリウム血症に陥り死亡することを明らかにした。

審査にあたり,まず副査の北村准教授から睡眠障害ストレスを負荷し,EAE を誘導したマウスでは死亡以外の表現型がほとんど見られない原因について質問があり,申請者は通常の EAE マウスでは重力刺激により第五腰髄に免疫細胞の集積が起こり尾や脚の麻痺といった症状を呈するが,慢性ストレス負荷により免疫細胞の侵入口が第 5 腰髄から脳へと変化したため症状にも変化が認められたと回答した。副査の佐藤教授からはどのように新たな免疫細胞の侵入口の位置の同定を行ったか質問があり,申請者は認められる症状の違いから免疫細胞の侵入口は第 5 腰髄ではない中枢神経系と考えたがそれ以上の情報は得られなかったため、脊髄・脳といった中枢神経系組織の切片を作成し,侵入口に集積する免疫細胞のマーカーである CD4 や MHCclassⅡで免疫染色を行い網羅的に調べることで特定血管を同定したと回答した。副査の有賀教授からはストレスによって活性化するのは交感神経だが,最終的な出力が迷走神経で副交感神経系なのは矛盾するのではないかという質問があり,申

請者は慢性ストレスにより室傍核の交感神経が興奮することが始まりだが、その後特定血管や背内側核などで複数の神経で乗換えがあり、最終的な出力は迷走神経内側核から上部消化管への信号となるためこのようなことが起こると回答した。最後に主査の石田教授から病原性 CD4 陽性 T 細胞が脳の視床、歯状回、第三脳室で囲まれた領域の特定血管に集積するメカニズムについて質問があり,申請者は過去の研究から特定血管での免疫細胞の集積にはケモカインが重要であることが判明しており、本研究においては脳の視床、歯状回、第三脳室で囲まれた領域の特定血管の内皮細胞からのケモカインである CCL5 の発現増加による回答した。また主査の石田教授から本研究の結果を臨床応用すると考えた場合、このモデルではどの経路が治療において最も重要になるかについても質問があり、申請者は人間でも慢性ストレスで消化管出血を引き起こすことは知られているが、全ての人が慢性ストレスによって消化管出血を引き起こすわけではなく、本研究では病原性自己反応性 T 細胞が存在することが重篤な表現型を呈する上で重要であったが,人間でもこの自己反応性 T 細胞のような細胞を持つ場合に慢性ストレスで上部消化管出血を引き起こしている可能性があり,こういった細胞を有しているかをスクリーニングすることが有効だと思われる。ただ,現時点では検査のコスト・手間等考えると,現在広く行われているプロトンポンプインヒビターの予防投与が最も効果が期待できるだろうと回答した。

この論文は,現象としてしか認識されていなかったストレスによる上部消化管出血に関して詳細な検討を行いメカニズムについて追求した点において高く評価され,原因のわかっていない他の疾患の病因解明や判明したメカニズムを利用した新薬の開発が期待される。

審査員一同は,これらの成果を高く評価し,大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ,申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。