



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of Remote Inflammation through Interneuron Network in the Spinal Cord [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	HALAKA, Nada Nasr Abdelmoneim Sayed Ahmed
Description	配架番号 : 2707
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14972号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85938
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	HALAKA_Nada_review.pdf, 審査の要旨



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 ハカ ナダ ナスロ アブデル モネ サイト アホト

主査 教授 石 田 晋
審査担当者 副査 准教授 北 村 秀 光
副査 准教授 外 丸 詩 野

学 位 論 文 題 名

Development of Remote Inflammation through Interneuron Network in the Spinal Cord
(脊髄の介在ニューロンネットワークを介した遠隔炎症の発症)

関節リウマチ (RA) は、関節の炎症、滑膜の肥大、軟骨や骨の進行性破壊を伴う慢性炎症性疾患であり、全世界の成人人口の 1%が罹患しているといわれている。RA の診断基準の一つである基本的な特徴は、関節の両側に広範囲かつ重度の変形と無動性をもたらす遠隔炎症である。いくつかの研究により、RA の炎症の拡大に神経系が関与していることが示唆されてきたものの、神経回路と炎症機構との分子的関連性についてはこれまでほとんど明らかとなっていない。

申請者が所属する研究室では、以前に慢性炎症性疾患の誘導機構として IL-6 アンブと呼ばれる炎症増幅機構を発見した。この機構は、組織特異的な非免疫細胞において IL-6-STAT3 や他のサイトカイン (IL-17、TNF- α 、成長因子など) -NF- κ B 経路が同時に活性化されることで、NF- κ B の過剰な活性化が起こり、その結果 NF- κ B の標的となるケモカインの大量に産生により免疫細胞が局所へと動員され、IL-6 を含む様々な炎症性サイトカインがさらに過剰に産生されることで慢性炎症 (炎症の遷延化) を引き起こす。さらに、所属研究室では、この IL-6 アンブを発動させるために必要な特異的神経回路の活性化機構として、ゲートウェイ反射を発見した。これまで、重力、微弱な電気、痛み、ストレス、光などを介した環境刺激が、それぞれ特異的な神経回路を活性化して、特定の血管領域局所で神経伝達物質を放出させ、これが引き金となって血管内皮で IL-6 アンブが誘導あるいは抑制 (光刺激のみ) されることで、血液閉門領域に免疫細胞の組織侵入が形成、慢性炎症性疾患の発症を促進あるいは抑制することがわかった。これらの知見から、申請者は、IL-6 アンブを介した局所での免疫細胞の集積、その周辺細胞の増殖、そして組織や臓器の機能不全を含む恒常性破綻こそが「炎症」であるとの定義を前提に、RA における両側性の炎症に IL-6 アンブとゲートウェイ反射機構が関与しているとの作業仮説を立て、特定の神経回路がどのようにして両側性の遠隔炎症の拡大を制御するのか、その分子メカニズムを明らかにすることを目的に研究を行った。

本研究では、IL-6-STAT3 シグナルが恒常的に亢進している F759 マウスにサイトカイン誘導性あるいはコラーゲン誘導性の関節炎モデルを適用し、実験を進めた。片側の足首関節部に IL-6 と IL-17 を共投与した後に、反対側足関節に生じる遠隔炎症の評価や介在する神経回路の活性化について調べた。その結果、片側足に存在する神経系の外科手術や薬理的な阻害によって、反対側での炎症の発症が抑制された。詳細な解析の結果、片側足関節の collagen type1+非免疫細胞において生じた IL-6 アンブにより ATP が産生誘導され、Nav1.8+TRPV1+/-感覚神経が活性化、続いて脊髄の proenkephalin+介在ニューロンを介して下部胸髄を含む局所感覚神経回路が刺激されることが明らかとなった。また、反対側では、第4～第6腰椎 DRG の感覚神経細胞の活性化によって ATP が放出され、ATP 受容体 P2RX7 を介して線維芽細胞や内皮細胞などの collagen type1+非免疫細胞で IL-6 アンブが惹起し、サイトカインやケモカインなど炎症性メディエーターの過剰産生により関節炎が誘導されることがわかった。遠隔炎症に関与する ATP や介在ニューロンの役割について、同様の結果はコラーゲン誘導性関節炎モデルでも得られた。これらの結果は、片側の炎症シグナルが感覚神経の活性化と介在ニューロンを介して反対側の感覚神経をも活性化し、IL-6 アンブを惹起することで遠隔的に両側性の関節炎が誘導されることが明らかとなった。

以前の報告では、SCID マウスにおいて RA 滑膜線維芽細胞（RASf）が両側にある滑膜組織の間を移動し、炎症を拡大させることが示されていたが、どのようにして RASf が他関節に到達するのか解明されていなかった。申請者の研究により、局所的な神経制御によって引き起こされる初期炎症が、IL-6 アンプの発動、それに続くケモカインの大量放出を誘発し、RASfs の炎症局所への動員を促進している可能性が示唆された。また、感覚神経-介在ニューロン軸の遮断が遠隔炎症を抑制し、RA を含む様々な炎症性疾患の新しい治療標的となる可能性を示した。

質疑応答では、副査の外丸詩野准教授より、リウマチでは肺など他の臓器にも多くの症状が発症するが、この全身性炎症の病態は今回の研究により明らかとなった臓器間での神経ネットワークが関与する可能性があるのかという質問があった。それに対し、神経ネットワークの関与について考える場合、その確証を得るためにさらなる実験を必要とし、あらゆる臓器が感覚神経や介在神経によって支配されていることを考えると、その可能性は十分にあり、今回の関節炎モデルを用いて今後検討していくことは可能であると回答した。次に、副査の北村秀光准教授からは、IL-6 と IL-17 の共刺激は F759 マウスモデルにおいて炎症を増強するために必要であるが、それぞれ単独刺激での効果は検討されたかという質問があった。それに対し、F759 マウスは加齢とともに IL-6 と IL-17 の両方に依存して RA 様の疾患を発症するため、単一のサイトカインによる炎症誘導については検討しなかったと回答した。また、IL-6 と IL-17 はどのようにして ATP 産生を増強するのかとの質問に対し、IL-6 と IL-17 はそれぞれ STAT3 経路と NF- κ B 経路を刺激して ATP の産生に影響を与えているが、詳しいメカニズムについては検討していないと回答した。さらに、ATP 受容体機能を薬理的に遮断した実験における副作用の有無について、また RA 患者において ATP を阻害した場合に副作用の可能性について質問があった。それに対して、申請者の観察によればマウスでは ATP 受容体阻害の副作用は見受けられなかったが、ヒトの場合では副作用が表出する可能性があるかと回答した。その理由として、ATP は炎症誘導物質としてだけでなく、神経伝達物質やその他異なる機能を有しているため、マウスとは異なりヒトでは意図していない機能に影響する可能性が否定できないこと、また現在 RA 治療に使用されている TNF- α 受容体や IL-6 受容体に対する阻害療法であっても一定の効果は見られるが、一部の患者では副作用のために治療を断念せざるを得ない事例を付け加え、今後臨床検体を用いた実験で慎重に検証していく必要性があることについて言及した。主査である石田晋教授からは、RA の治療にはどのサイトカインあるいは神経伝達物質を阻害標的とするのが良いかとの質問があった。それに対して、IL-6 を標的とするのが適しており、実際に今日では抗 IL-6 受容体抗体が RA 治療に奏効していることを述べた。神経伝達物質については、本研究成果から、より特異的に関節炎病態を減弱させるのであれば、ATP に対する阻害剤の局所投与が適切であると考えているとの回答を行った。最後に、本研究成果は非常に意義深いことから、今後 ATP の様々な生理学的機能を検証するための実験を推し進め、ATP 阻害薬に副作用がないことを確証づけた上で臨床応用していくよう提案された。

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十分な資格を有するものと判定した。