

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04741

研究課題名(和文)ゲート反射と炎症アンブによる慢性炎症の制御機構

研究課題名(英文)The mechanisms of chronic inflammation by Gateway Reflex and inflammation amplifier

研究代表者

村上 正晃(Murakami, Masaaki)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

研究者番号：00250514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：多発性硬化症患者の70%以上が寛解と再発を繰り返すが、その分子機構は未だ不明であった。我々は本申請にて痛みが多発性硬化症の再発を引き起こすことを明らかとした。また、「病は氣から」と言われるようにストレスが病態の増悪に寄与することも明らかにした。具体的には、過剰なストレスが脳内に新規神経回路を形成することにより病態の拡大に寄与するものであった。さらに炎症アンブを正に制御する遺伝子をゲノムワイドスクリーニングにて同定した。その中でもBCRおよびRbm10に着目し、炎症アンブの詳細な活性化機構を明らかにした。これらの成果は論文として報告した。

研究成果の概要(英文)：A correlation between pain intensity and the pathogenesis of inflammation is poorly established and still unclear. In this application, we elucidated that a pain evoked relapse of multiple sclerosis. Moreover, we revealed that brain micro-inflammation around specific vessels caused by chronic-stress could be switch to activate new neural pathway to regulate organ homeostasis. In addition, we identified positive-regulator of inflammation amplifier by genome wide screening. Among them, we focused on BCR and Rbm10, and clarified the mechanisms of inflammation amplifier.

研究分野：神経免疫学

キーワード：炎症アンブ ゲートウェイ反射

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでに我々は非免疫細胞にて生じるケモカイン過剰産生機構「炎症アンブ」を炎症病態増悪機構の一つとして世界に先駆けて報告してきた。具体的には、炎症病態の発症に深く関わる STAT3 および NF κ B の同時活性化が線維芽細胞、血管内非細胞などの非免疫細胞で生じることにより、炎症性サイトカインおよびケモカインの産生が増幅される。その結果、局所に免疫細胞が誘因され、慢性炎症が引き起こされる機構である。また、本機構は自己免疫疾患およびアロ移植などマウスの病態モデルにおいて、病態発症の起点になることが明らかとなっている。さらに我々は中枢性脱髄疾患の一つである多発性硬化症 (Multiple sclerosis: MS) のモデルマウスである Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) を用いて、血液脳関門に守られているはずの中枢神経系に、どのように、またどこから免疫細胞が侵入するかも明らかにしてきた。特に、重力刺激により誘導される局所神経 (交感神経) の活性化が、5 番腰椎 (L5) の背側血管で炎症アンブの活性化を引き起こすことで中枢神経系への免疫細胞の侵入を形成し、中枢神経系での慢性炎症を誘引するというものであった。我々は当機構を世界に先駆けて発見し、「ゲートウェイ反射 (ゲート反射)」と命名した。

多発性硬化症 (MS) 患者の 70%以上は病態の寛解と再発を繰り返すことが知られている。また、痛みは MS に認められる症状であり、疾患活動性の指標にも用いられることがある。しかしながらこの炎症に伴う痛み刺激と MS 病態の再発との関連は明らかとなっていない。さらに我々は過剰なストレスが病態形成にどのような影響を及ぼすかに着目した。「病は気から」というように我々は日々様々なストレスに暴露されており、これらのストレスは交感神経を過剰に活性化させ、様々な疾患を引き起こすことが考えられている。しかしながら、ストレスによる病気の発症メカニズムを明らかにした研究は数少なく、ストレスが蔓延している現代社会では、当該研究領域の発展が急務である。慢性的なストレスは腸腸連関を介して腸疾患を引き起こすことが知られており、特に自律神経系などを介した機序が報告されている。しかしながら、その詳細な分子機構は未だ不明でありその解明が待たれる。上述したように我々は、非免疫細胞にて生じる炎症アンブを世界で初めて報告した。ここからさらに、sh-RNA レンチウイルスを用いたゲノムワイドスクリーニングを行い、炎症アンブを正に制御する候補遺伝子を抽出した。その中でも本申請では白血球の原因遺伝子として考えられている Breakpoint cluster region (BCR) および選択的スプライシングを制御する RNA 結合タンパクである RNA-binding motif 10 (Rbm10) に着目しどのような分子メカニズムで炎症アンブを制御しているのかを検討した。さらに、炎症アンブの活性化やゲート反射に重要な役割を果たす T 細胞の生体内での恒常性維持機構について解析を行った。

2. 研究の目的

本申請では① ゲート反射および② 炎症アンブによる慢性炎症の制御機構について新規知見を得ることを目的とした。①では痛みによる刺激が局所神経の活性化を誘導することで重力とは異なる部位に新たなゲート反射が形成される結果、MS 病態の再発が生じるのではないかの仮説を立て、神経活性化経路とその種類、炎症誘導機構について検討を行う。さらに、過剰なストレスによる臓器の恒常性の破綻がどのように病気、病態を誘導するのかを詳細に理解して、臨床に応用できる予防あるいは治療法の確立を目指す。②では炎症アンブの正の制御遺伝子として候補に挙げた分子について、相互作用分子の同定などを含め詳細な炎症誘導機構の解明を行い創薬の開発に繋げることを目標とする。

3. 研究の方法

(1) ゲート反射の in vivo 実験による解析

① 多発性硬化症モデル再発の分子機序の解明

① 痛み刺激による EAE 再発モデルの確立

実際に痛みが EAE の再発を誘導するかを検討するために、EAE の寛解期を迎えたマウスに三叉神経の結紮あるいはカプサイシンなどを投与し痛みを誘導した。その後、継続的に臨床スコアの評価を行なった。

② 痛み刺激による感覚神経および L5 交感神経節の活性化とその機能的評価

三叉神経の結紮を行なった EAE 寛解マウスにて、感覚神経のマーカーである Nav1.8 および TRPV1、さらに神経活性化マーカーである c-fos の染色を行い感覚神経および L5 交感神経節の活性化を評価した。さらに、感覚神経および交感神経節の活性化が EAE の再発に重要であることを明らかにするため、TRPV1 欠損マウスを用いて EAE の再発を臨床スコアで評価した。交感神経節については交感神経の β 1 受容体の阻害剤であるアテノロールを投与し同様に評価を行なった。

③ L5 における浸潤細胞の同定

L5 にどのような免疫細胞が強く浸潤しているかを検討するために、各種免疫細胞を染色しフローサイトメトリーにて検討を行なった。

② 慢性的ストレス下における病態解析

① 睡眠障害ストレスによる EAE 病態解析

過剰なストレスが EAE 病態を増悪させるとの仮説を立て、慢性的な睡眠障害を施したマウスに EAE を誘導し、臨床スコアを経時的に評価した。

② ストレスマウスの臓器における組織学的解析

i) の結果からストレス下で EAE を誘導したマウスでは突然死が起こることが明らかとなった。そこで病変部を同定するため、当マウスを解剖し臓器を組織学的に評価した。

③ 免疫細胞浸潤部位の同定

病原性 T 細胞をはじめとした免疫細胞がどの臓器に集積しているかを調べるために免疫染色にて検討を行なった。

iv) ゲート反射形成にかかわる神経回路の同定

これまでの我々の検討から、ゲート反射は交感神経依存的に形成することが分かっている。そこで、薬剤による交感神経切除を行い、ゲート形成に伴う免疫細胞の浸潤を検討した。さらに、神経トレーサー (コレラトキシン B など) を用いた神経回路の同定も行なった。

(2) 炎症アンブの活性化機構の in vitro 解析

① Breakpoint cluster region (BCR) による炎症アンブ活性化機構の解明

① BCR ノックダウン細胞を用いた炎症アンブへの影響解析

炎症アンブの活性化には NF κ B および STAT3 の同時刺激が重要である。そこで BCR がどちらの経路を制御しているのかを BCR ノックダウン細胞を用いて検討した。

② BCR との相互作用分子の同定

i) にて BCR は NF κ B を特異的に制御することが明らかとなった。そこで、BCR が p65 を含む TNF α 受容体の下流分子と相互作用するかを免疫沈降法を用いて検討した。さらに、既報で p65 のリン酸化に重要と考えられている CK2 α との相互作用も同様に検討を行なった。

③ BCR による p65 リン酸化部位の同定

p65 には様々なリン酸化部位が存在することが知られており、これらのリン酸化はそれぞれ核移行や p65 そのものの活性化などに寄与することが知られている。そこで、BCR が p65 におけるどの部位のリン酸化に関与しているかを検討するために BCR ノックダウン細胞や阻害剤を用いて評価した。

② RNA-binding motif 10 (Rbm10)による炎症アンプ活性化機構の解明

① BCR ノックダウン細胞を用いた炎症アンプへの影響解析
炎症アンプの活性化にはNF κ BおよびSTAT3の同時刺激が重要である。そこでRbm10がどちらの経路を制御しているのかをBCR ノックダウン細胞を用いて検討した。

② Rbm10によるNF κ B標的遺伝子のプロモーター領域への影響解析

i)の結果からRbm10はNF κ Bの活性化に寄与することが明らかとなった。DNAのメチル化は転写の抑制に重要であることが知られている。そこで、Rbm10 ノックダウン細胞を用いてNF κ Bの標的遺伝子(IL-6、ケモカイン等)のプロモーター領域におけるDNAのメチル化をMethylated DNA immunoprecipitation sequencing (MeDIP)で検討を行なった。

③ メチル化による炎症アンプ制御機構の解析

ii)にてRbm10 ノックダウン細胞ではプロモーター特異的なDNAのメチル化を介し、NF κ B経路を抑制している可能性が示唆された。そこでメチルトランスフェラーゼの一種であるDnmt3bに着目し検討を行うこととした。具体的にはDnmt3bとp65の局在をPLAを用いて解析した。さらに、Dnmt3bを過剰発現した細胞でIL-6やケモカインの発現を評価した。

③ NEDD4を含むその他の炎症アンプ制御遺伝子やT細胞恒常性の解析

論文発表前であるが、NEDD4を含め、複数の炎症アンプ制御遺伝子の機能解析を上述と同様の方法によって研究を行った。また、炎症アンプの活性化やゲート反射に重要な役割を果たすT細胞の生体内での恒常性維持機構について解析を行った。

4. 研究成果

(1) ゲート反射のin vivo実験による解析

① 多発性硬化症モデル再発の分子機序の解明

EAE寛解マウスに三叉神経の結紮など人為的に痛みを誘導すると病態の再発が認められた。さらに、痛みを誘導したマウスでは感覚神経およびL5交感神経節が、痛みを感受する脳領域である前帯状皮質ACCを介して活性化することが明らかとなった。また通常のEAEのゲート反射ではL5背側血管にて炎症アンプが活性化し各種免疫細胞の集積を認めるが、興味深いことに、痛みを誘導したマウスではL5腹側血管に免疫細胞の集積が認められた。これらの結果から、痛み刺激は通常とは異なる位置にゲート反射を形成することでEAEの再発を誘導している可能性が示唆された。本研究結果は、eLife誌に発表した。

② 慢性的ストレス下における病態解析

睡眠障害による慢性的なストレス下で飼育されたマウスにEAEを誘導した結果、突然死することが明らかとなった。組織学的な検討を行なったところ胃・十二指腸からの出血が認められた。さらに、当表現型が慢性ストレスによる局所神経の活性化が原因であるとの仮説を立て、脳における神経の活性化を検討したところ、慢性ストレスが室傍核、背内側核および迷走神経核を活性化していることが分かった。さらに驚くべきことに、通常のEAEでは認められない、第三脳室、海馬および視床に囲まれた特定の血管に免疫細胞の集積およびびが認められ、この微小炎症によって放出されたATPが神経伝達物質として作用することを証明した。以上の結果から、慢性ストレスは脳内に新規神経回路を形成することによりゲート反射の位置を変え、脳内の特異血管に微小炎症を引き起こすことで上部消化管からの出血など、病態の拡大に寄与することが明らかとなった。本研究結果は、eLife誌に発表した。

(2) 炎症アンプの活性化機構のin vitro解析

① Breakpoint cluster region (BCR)による炎症アンプ活性化機構の解明

BCR ノックダウン細胞にて、炎症アンプのマーカーであるIL-6およびケモカインなどの発現を検討したところ、コントロールと比較して上記マーカーの発現が有意に減弱を認めた。次にBCR ノックダウン細胞を用いてNF κ BあるいはSTAT3の標的遺伝子の発現を検討し、BCRはNF κ Bを制御していることが分かった。p65のリン酸化を制御している遺伝子としてCK2 α が知られていることから、BCRおよびCK2 α との相互作用を検討したところ、BCRはCK2 α と結合することが明らかとなった。さらにBCR ノックダウン細胞を用いてCK2 α およびp65のリン酸化を検討した。BCR ノックダウン細胞ではCK2 α およびp65 ser529のリン酸化が抑制されることからBCRはCK2 α およびp65のリン酸化カスケードを構成する上で重要な遺伝子であることが明らかとなった。本成果はJournal of Immunology誌に発表した。

② RNA-binding motif 10 (Rbm10)による炎症アンプ活性化機構の解明

Rbm10 ノックダウン細胞を用いた検討から、Rbm10は炎症アンプのNF κ B経路を正に制御していることが明らかとなった。また、ChIPアッセイやメチル化DNA免疫沈降法などの解析からRbm10 ノックダウン細胞ではNF κ Bのpromotor recruitmentやNF κ B標的遺伝子のプロモーター領域におけるメチル化が増強されることが分かった。次にメチルトランスフェラーゼであるDnmt3bに着目して検討を行なったところ、Rbm10 ノックダウン細胞では、Dnmt3bのバリエーションの中でも酵素活性を有するDnmt3b2の発現が高いことを見出した。このDnmt3b2を細胞に過剰発現するとNF κ Bの発現が有意に抑制された。以上の結果から、Rbm10はDnmt3b2の抑制を介してNF κ B標的遺伝子の発現を制御している可能性が示唆された。本成果はinternational Immunology誌に発表した。

③ NEDD4を含むその他の炎症アンプ制御遺伝子やT細胞恒常性の解析

NEDD4を含め、複数の炎症アンプ制御遺伝子の機能解析を行い、NF κ B活性化の作用点を見出しつつある。NEDD4は、皮膚炎症病態において特定のスプライシングバリエーションが増加しており、そのバリエーションは、NF κ B活性化能力が他の主要バリエーションと比較して強かった。また、炎症アンプの活性化やゲート反射に重要な役割を果たすT細胞の生体内での恒常性維持機構について解析を行い、Kdelr1の新規機能を見出した。これらの知見は、炎症アンプおよびゲート反射の総説などとして発表している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計18件)

- Atsumi, T, H. Suzuki, J-J. Jiang, Y. Okuyama, I. Nakagawa, M. Ota, Y. Tanaka, T. Ohki, K. Katsunuma, K. Nakajima, Y. Hasegawa, O. Ohara, H. Ogura, Y. Arima, D. Kamimura, and M. Murakami. Rbm10 regulates inflammation development via alternative splicing of Dnmt3b. *Int Immunol*. 29: 581-591, 2017.
- Tanaka, Y, Y. Arima, D. Kamimura, and M. Murakami. The gateway reflex, a novel neuro-immune interaction for the regulation of regional vessels. *Front Immunol*. 18: 1321, 2017.

3. Arima, Y, T. Ohki, N. Nishikawa, K. Higuchi, M. Ota, Y. Tanaka, J. Nio-Kobayashi, M. Elfeky, R. Sakai, Y. Mori, T. Kawamoto, A. Stofkova, Y. Sakashita, Y. Morimoto, M. Kuwatani, T. Iwanaga, Y. Yoshioka, N. Sakamoto, A. Yoshimura, M. Takiguchi, S. Sakoda, M. Prinz, D. Kamimura, M. Murakami. Brain micro-inflammation at specific vessels dysregulates organ-homeostasis via the activation of a new neural circuit. *eLife*. 6: e25517, 2017
4. Tanaka, Y., Y. Arima, K. Higuchi, T. Ohki, M. Elfeky, M. Ota, D. Kamimura and M. Murakami. EAE Induction by Passive Transfer of MOG-specific CD4+ T Cells. *Bio-protocol*. 7, 7/5/2017. (査読有り)
5. Murakami, M. Recent advances in neuroimmune interactions. *Clin Exp Neuroimmunol*. 8: 3-4, 2017. (査読有り)
6. Ohki, T, D. Kamimura, Y. Arima, M. Murakami. Gateway reflex, a new paradigm of neuro-immune interaction. *Clin Exp Neuroimmunol*. 8: 23-32, 2017.
7. Higuchi, K., D. Kamimura, A. Stofkova, N. Nishikawa, T. Ohki, Y. Arima, M. Murakami. Gateway reflexes are stimulated by neural activations and promote the pathogenesis of multiple sclerosis models. *Nutrition and Lifestyle in Neurological Autoimmune Diseases*. Chapter 5: 39-45, 2017.
8. Meng, J, J-J Jiang, T. Atsumi, H. Bando, Y. Okuyama, L. Sabharwal, I. Nakagawa, H. Higuchi, M. Ota, M. Okawara, R. Ishitani, O. Nureki, D. Higo, Y. Arima, H. Ogura, D. Kamimura and M. Murakami. Breakpoint cluster region-mediated inflammation is dependent on casein kinase II. *J Immunol* 197, 3111-3119, 2016.
9. Kamimura, D. Y. Arima, M. Tsuruoka, J-J Jiang, H. Bando, J. Meng, L. Sabharwal, A. Stofkova, N. Nishikawa, K. Higuchi, H. Ogura, T. Atsumi, M. Murakami. Strong TCR-mediated signals suppress integrated stress responses induced by KDEL1 deficiency in naïve T cells. *Int Immunol*. 28, 117-126, 2016.
10. Nakagawa, I., D. Kamimura, T. Atsumi, Y. Arima, M. Murakami. Role of inflammation amplifier-induced growth factor expression in the development of inflammatory diseases. *Crit Rev Immunol*. 35, 365-78, 2015.
11. Kamimura, D., T. Atsumi, A. Stofkova, N. Nishikawa, T. Ohki, H. Suzuki, K. Katsunuma, J-J Jiang, H. Bando, J. Meng, L. Sabharwal, H. Ogura, T. Hirano, Y. Arima, M. Murakami. Naive T cell homeostasis regulated by stress responses and TCR signaling. *Front Immunol* 6: 638, 2015.
12. Arima, Y., K. Higuchi, N. Nishikawa, A. Stofkova, T. Ohki, D. Kamimura, M. Murakami. Pain is an inducer for relapse in multiple sclerosis models via a regional neural signal. *Clin Exp Neuroimmunol*. 6, 343-344, 2015.
13. Arima, Y, D. Kamimura, T. Atsumi, M. Harada, T. Kawamoto, N. Nishikawa, A. Stofkova, T. Ohki, K. Higuchi, Y. Morimoto, P. Wieghofer, Y. Okada, Y. Mori, S. Sakoda, S. Saika, Y. Yoshioka, I. Komuro, T. Yamashita, T. Hirano, M. Prinz, M. Murakami. A pain-mediated neural signal induces relapse in multiple sclerosis models. *eLife* 4: e08733, 2015.
14. Huseby, ES., D. Kamimura, Y. Arima, CS. Parello, K. Sasaki, M. Murakami. Role of T cell - glial cell interactions in creating and amplifying Central Nervous System inflammation and Multiple Sclerosis disease symptoms. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 9: 295, 2015.
15. Kamimura, D, K. Katsunuma, Y. Arima, T. Atsumi, J-J Jiang, H. Bando, J. Meng, L. Sabharwal, A. Stofkova, N. Nishikawa, H. Suzuki, H. Ogura, N. Ueda, M. Tsuruoka, M. Harada, J. Kobayashi, T. Hasegawa, H. Yoshida, H. Koseki, I. Miura, S. Wakana, K. Nishida, H. Kitamura, T. Fukada, T. Hirano, and M. Murakami. KDEL receptor 1 regulates T-cell homeostasis via PP1 that is a key phosphatase for ISR. *Nat. Commun*. 6, 7474, 2015.

16. Kamimura, D., A. Stofkova, N. Nishikawa, T. Atsumi, Y. Arima, M. Murakami. Immune Cell Gateways in the CNS Regulated by Regional Neural Stimulations. *Clin Exp Neuroimmunol*. 6: 120-128, 2015.
17. Harada, M, D. Kamimura, Y. Arima, H. Kohsaka, Y. Nakatsuji, M. Nishida, T. Atsumi, J. Meng, H. Bando, Sngh, L. Sabharwal, J-J. Jiang, N. Kumai, N. Miyasaka, S. Sakoda, K. Yamauchi-Takahara, H. Ogura, T. Hirano and M. Murakami. Temporal Expression of Growth Factors Triggered by Epiregulin Regulates Inflammation Development. *J. Immunol*. 194: 1039-1046, 2015.

[学会発表] (計 31 件)

1. 村上正晃
第 28 回日本生体防御学会学術総会(招待講演)
2017 年
新しい神経-免疫系連関のコンセプト「ゲートウェイ反射」とは?
2. 村上正晃
GI-CoRE GSQ, GSB, & IGM JOINT SYMPOSIUM: Quantum, Informatics, Biology, & Medicine
2017 年
Gateway reflexes, a new paradigm of neuro-immune crosstalk
3. 村上正晃
日本筋学会第 3 回学術集会(招待講演)
2017 年
ゲートウェイ反射による炎症性疾患の制御
4. 村上正晃
TEN TOPICS IN RHEUMATOLOGY2017
2017 年
新しい神経-免疫のクロストーク:ゲートウェイ反射による疾患抑制
5. 村上正晃
AMED-ライプニッツ協会主催国際ワークショップ The German-Japan joint workshop on Neuroimmunology(招待講演)(国際学会)
2017 年
Gateway Reflex, a new paradigm of neuro-immune crosstalk
6. 村上正晃
第 97 回北海道医学大会病理系分科会(第 50 回北海道病理談話会)(招待講演)
2017 年
ゲートウェイ反射による慢性炎症および臓器の機能連関の制御
7. 村上正晃
第 72 回日本大腸肛門病学会学術集会
2017 年
“病は気から”の分子メカニズム キラーストレスはどのようにして消化管疾患や突然死をもたらすか?
8. 村上正晃
第 46 回日本免疫学会学術集会(招待講演)
2017 年
Gateway Reflex, a New Concept of Neuroimmunology
9. 村上正晃
2017 年度生命科学系学会合同年次大会
2017 年
Gateway Reflex, a Novel Concept of Neuro-Immune Cross Talk
10. 村上正晃
International Symposium on Geriatrics and Gerontology (ISGG)(招待講演)
2017 年
Gateway Reflex, a New Concept in Neuroimmunology
11. 村上正晃
第 89 回日本生化学会大会(招待講演)
2016 年
Kdelr1-PP1 系の T 細胞のストレス解消への役割
12. 村上正晃
第 1 回 Japanese School of Neuroimmunology シンポジウム(招待講演)
2016 年
ゲートウェイ反射による神経炎症の惹起機構
13. 村上正晃
第 20 回日本神経麻酔集中治療学会(招待講演)
2016 年
ゲートウェイ反射、感覚神経の活性化を起点とする炎症誘導機構
14. 村上正晃
第 39 回末梢神経を語る会(招待講演)
2016 年
末梢神経を起点とする炎症の制御機構、ゲートウェイ反射
15. 村上正晃
第 1 回 Fibrosis(招待講演)
2016 年
炎症回路とゲートウェイ反射による病態の制御
16. 村上正晃
日本リウマチ学会第 3 回ベーシックリサーチカンファレンス(招待講演)
2016 年
ゲートウェイ反射、局所の交感神経活性化を起点とする炎症誘導機構御
17. 村上正晃
北大・部局横断シンポジウム(招待講演)
2016 年
サイトカインと神経活性化による慢性炎症の誘導機構
18. 村上正晃
日本神経学会北海道地方会(招待講演)
2016 年
神経による炎症の制御 -多発性硬化症モデルからわかること-
19. 村上正晃
インド-日本 SICP シンポジウム(招待講演)(国際学会)
2016 年
反応性関節炎における炎症回路の関与
20. 村上正晃
遺伝子病制御研究所共同利用共同研究会「感染・免疫・炎症・発癌」(招待講演)
2015 年
ゲートウェイ反射、新しい神経-炎症のクロストーク
21. 村上正晃

- Advans 研究会(招待講演)
2015 年
炎症回路はゲートウェイ反射の分子基盤である
22. 村上正晃
BMB2015(招待講演)
2015 年
ゲートウェイ反射による中枢神経系炎症の制御
23. 村上正晃
日本免疫学会シンポジウム(招待講演)
2015 年
Pain sensation induces relapse via the gateway reflex in EAE, a MS model
24. 村上正晃
第 34 回日本認知症学会総会(招待講演)
2015 年
ゲートウェイ反射による認知症を含む中枢神経系疾患の治療の可能性
25. 村上正晃
IL6 の臨床と基礎を結ぶ会(招待講演)
2015 年
炎症回路による慢性炎症疾患の制御
26. 村上正晃
Walk Again 2015 in 札幌—脊髄再生シンポジウム(招待講演)
2015 年
ゲートウェイ反射による脊髄再生の可能性
27. 村上正晃
第 3 回鹿児島免疫性神経疾患研究会(招待講演)
2015 年
ゲートウェイ反射を介する神経疾患の制御機構
28. 村上正晃
研究所ネットワーク国際シンポジウム(招待講演)
2015 年
神経刺激を介する病態の制御機構
29. 村上正晃
日本動脈硬化学会(招待講演)
2015 年
炎症回路による慢性炎症の制御
30. 村上正晃
非感染性疾患の病態解明と診断・治療法の開発拠点の形成(招待講演)
2015 年
神経反射刺激を介する病態の制御機構
31. 村上正晃
NCNP 神経免疫国際シンポジウム(招待講演)(国際学会)
2015 年
中枢神経系の慢性炎症とゲートウェイ反射
- 〔図書〕(計 2 件)
1. Ota, M., D. Kamimura, I. Nakagawa, H. Higuchi, Y. Tanaka, M. Fujita, S. Hiratsuka, M. Okawara, K. Murakami, T. Atsumi, Y. Arima and M. Murakami. Control of chronic inflammation by the inflammation amplifier and gateway reflexes. *Advances in Medicine and Biology* 104: Chapter 4, 65-86, 2016.

2. Kamimura, D., Y. Arima, T. Atsumi, J. Meng, L. Sabharwal, H. Bando, J-J. Jiang, ES. Huseby, M. Murakami. Role of cytokine-mediated crosstalk between T cells and nonimmune cells in the pathophysiology of multiple sclerosis. Chapter 6 in *Multiple Sclerosis*. 2015.

〔産業財産権〕

○出願状況(計 2 件)

名称: 疾患モデル非ヒト動物の製造方法、疾患モデル非ヒト動物、該動物を用いた薬剤のスクリーニング方法及び疾患リスク判定方法

発明者: 村上正晃、有馬康伸、上村大輔

権利者: 国立大学法人北海道大学

種類: 物を生産する方法の発明

番号: PCT/JP2018/007901

出願年月日: 2018. 3. 1

国内外の別: 国外

名称: 慢性炎症性疾患のための医薬及び慢性炎症性疾患への易罹患性の判定方法

発明者: 村上正晃、上村大輔、藤田宗純

権利者: 国立大学法人北海道大学

種類: 物を生産する方法の発明

番号: 特願 2018-16930

出願年月日: 2018. 2. 2

国内外の別: 国内

○取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/neuroimmune/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上正晃 (Murakami Masaaki)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

研究者番号: 00250514

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(1) 連携研究者

(2)

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()