

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19122

研究課題名(和文) ストレス刺激による血管状態変化を介した炎症誘導機構の解明と制御

研究課題名(英文) Investigation of inflammation mechanisms via the stress-mediated endothelial cell activation

研究代表者

有馬 康伸 (Arima, Yasunobu)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・助教

研究者番号：70724748

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、神経活性化による局所炎症誘導機構「ゲートウェイ反射」に着目し、痛みやストレスによる神経活性化が、どのように炎症病態に影響するかを解析した。まず痛み刺激によるストレスは、脳内前帯状回を介し、脊髄腹側血管を制御する交感神経を活性化させ、活性化モノサイト、血管内皮細胞からのケモカイン発現を上昇させることで病態の再発を誘導した。さらに睡眠障害による過度のストレスは脳内での炎症を誘導し、これらの炎症が新たな神経回路を活性化させることで、最終的に致死性の胃十二指腸潰瘍を誘導することを明らかとした。これらの結果は、「病は気から」の分子機構を説明するものであり、新規治療法への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this research, we focused on the local inflammation induction mechanism which is induced by regional neural activation "gateway reflex" and analyzed how nerve activation by pain or stress influences the inflammatory pathology. Firstly, pain stimulus activates the sympathetic nerve innervated to the ventral vessels in spinal cord through the anterior cingulate cortex, followed by increment of chemokine expression from activated monocytes and endothelial cells and induction of accumulation of immune cells for relapse of disease. Furthermore, excessive stress caused by sleep disorder induces inflammation in the brain, and revealed that these inflammations eventually induce lethal gastrointestinal failure by activating new neural circuits. These results explain the molecular mechanism of "disease is mind" and can be expected to be applied to new treatment methods.

研究分野：神経免疫

キーワード：ゲートウェイ反射 炎症 ストレス

1. 研究開始当初の背景

「病は気から」と古くからよく言われているように心理状態や精神状態が臓器機能に影響し、健康状態と深く関連することが一般的によく知られている。しかしながら、これらの分子メカニズム未だ未開拓であり、その解明は、様々な病気に対する新しい治療戦略に繋がることを期待できる。これまでに我々は、局所神経の活性化がもたらす固有血管の状態変化が、血中免疫細胞の中枢神経系への侵入を形成する機構を明らかとし、本機構を「ゲートウェイ反射」命名した。本機構発見時には重力刺激によるヒラメ筋からの感覚神経-交感神経経路が活性化され、中枢ゲートが形成されていたが、重力刺激以外にも様々な外的刺激により神経は活性化される。現代社会では過度のストレスに直面する機会が増加し、それと相関して自己免疫疾患、循環器疾患等の病態が発症・増悪することが報告されている。しかしながら、それらの分子機構は明らかとされておらず、非常に曖昧な表現、治療法が実施されている。ストレス自身も神経活性化を誘導することから、ゲートウェイ反射を基盤とし、自己免疫疾患をはじめとする各種病態でのストレスの影響を解析することで、新規治療法、治療薬の創生に貢献出来る可能性が高い。

2. 研究の目的

疼痛や睡眠障害といった各種ストレスが病態に対してどのように働くかを詳細に検討し、心理・精神状態が生体恒常性にどのように影響するかの分子機構を同定する。本研究により「病は気から」の分子機構を解き明かし生物学に貢献するだけでなく、本研究結果に基づき、新たな治療法・治療薬を創出することを目的とする。

3. 研究の方法

多発性硬化症はストレスが病態の発症・増悪に寄与することが示唆されていることから、当該疾患モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) マウスを用いて、各種ストレスを誘導し、病態の変化が起きたものに関して、ゲートウェイ反射に着目し解析を実施した。病態変化が得られたモデルに関して、まず神経活性化部位を同定後、当該部位の寄与について神経活性化抑制剤等で検討した。さらに炎症に対してそれら神経活性化がどのように寄与するかについてサイトカイン、ケモカイン等の定量 PCR、免疫細胞の免疫組織染色、フローサイトメトリー解析を実施した。さらに炎症を制御する重要な分子群に関しては中和抗体等を用いて、病態への寄与を検討した。これらの解析によりストレスがどの神経を活性化し、どこへ局所炎症を誘導することで病態に寄与するかを明らかとした。さらに重要な分子群に関しては、中和抗体等の効果を検証することで新規治療薬の創出に貢献した。

4. 研究成果

EAE 病態への各種ストレス負荷の結果、まず

疼痛ストレスが病態の再発に寄与することが明らかとなった。痛みは病態、炎症の副産物と捉えられていたが、この結果は痛み自身が病態に影響しうることを示唆している。詳細な分子機構は以下の通りである。疼痛ストレスによる神経活性化は脳内前帯状回に投射され、交感神経活性化を誘導し、脊髄腹側の血管を制御した。EAE 病態寛解マウスでは、病態初発の際に末梢から浸潤した活性化モノサイトが常在性マクロファージのように生着しており、脊髄腹側周囲に存在する当該細胞へ交感神経由来のノルアドレナリンが作用することで、ケモカイン CX3CL1 が分泌された。これによりさらに活性化モノサイトが脊髄腹側血管周囲に集積した。この活性化モノサイトは血中を循環する病原 T 細胞に対する抗原提示能を有しており、病原 T 細胞を活性化させることで、中枢神経系への浸潤を誘導した。これにより再び炎症が惹起され、病態の再発が誘導された。本成果は疼痛ストレスが脊髄腹側血管にゲート形成を誘導すること、さらに脊髄内に留まった常在性マクロファージの存在が中枢炎症のリスクとなることを示し、痛み-ゲートウェイ反射が明らかとなった。

さらに現代社会で問題となっている睡眠障害による慢性ストレスに関しても病態を顕著に増悪することが明らかとなった。睡眠障害ストレスは、視床下部での過剰な神経活性化を介し、脳内局所血管でのケモカイン産生の亢進、免疫細胞の集積を誘導して局所炎症を引き起こした。さらに当該局所炎症が、迷走神経の過剰な活性化を誘導し、最終的に致死性の胃十二指腸潰瘍を含む末梢臓器機能不全を引き起こすことを明らかとした。本研究はストレスが脳での局所炎症を誘導する機構を示すとともに、その局所炎症が予期せぬ神経活性化経路を形成し、末梢臓器の機能障害を誘導することを示しており、本機構をストレス-ゲートウェイ反射とした。多発性硬化症以外のアルツハイマー病、パーキンソン病、精神疾患等においても末梢臓器機能の異常が報告されていることから、本機構を基盤とした解析を進めることで、新たな治療法、治療薬が創出できる可能性が高い。

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 16 件)

(1) Kitada, S. H. Kayama, D. Okuzaki, R. Koga, M. Kobayashi, Y. Arima, A. Kumanogoh, M. Murakami, M. Ikawa, K. Takeda. BATF2 inhibits immunopathological Th17 responses by suppressing Il23a expression during Trypanosoma cruzi infection. **J. Exp. Med.** 2017 In press DOI: 10.1084/jem.20161076 査読あり

(2)Ohki, T., D. Kamimura, Y. Arima, M. Murakami. Gateway reflex, a new paradigm of neuro-immune interaction. **Clin Exp Neuroimmunol.** 8: 23-32, 2017 DOI: 10.1111/cen3.12378 査読あり

(3)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 DOI: 10.1016/B978-0-12-805298-3.00005-0 . 査読あり

(4)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(8), 3111-3119, 2016 DOI:<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601082> 査読あり

(5)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 https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=59321 査読あり

(6)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 KDELR1 deficiency in naïve T cells.

Int Immunol. 28(3), 117-126, 2016 DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxv059> 査読あり

(7)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(5), 365-78, 2015 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26853849> 査読あり

(8) Arima, Y., D. Kamimura, T. Atsumi, M. Harada, T. Kawamoto, N. Nishikawa, A. Stofkova1, 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 murine autoimmune encephalomyelitis, a multiple sclerosis model. **eLIFE** 4: e08733 2015 DOI: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.08733> 査読あり

(9) 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 DOI: 10.1111/cen3.12250 査読あり

(10) 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 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00638. 査読あり

(11) 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.* 2015 DOI: 10.1093/intimm/dxv059 査読あり

(12) 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* (Elsevier) 2015 <https://www.elsevier.com/books/multiple-sclerosis/minagar/978-0-12-800763-1> 査読あり

(13) 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 <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00295> 査読あり

(14) 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 DOI:10.1038/ncomms8474 査読あり

(15) 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.* 2015 DOI: 10.1111/cen3.12198 査読あり

(16) 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(3):1039-46, 2015 doi: 10.4049/jimmunol.1400562. 査読あり

〔学会発表〕(計 12 件)

(1)第 45 回日本免疫学会学術集会 2016 年 12 月 6 日沖縄コンベンションセンター、宜野湾市、沖縄県
A Pain-mediated Neural Signal Induces Relapse in An Experimental Autoimmune Encephalomyelitis
有馬康伸

(2)第 49 回北海道病理談話会 2016 年 10 月 15 日北海道大学医学部学友会館フラテ、札幌市、北海道
痛み刺激による感覚-交感神経活性化を介した多発性硬化症モデル EAE の再発機構の解析
有馬康伸

(3)第 28 回日本神経免疫学会学術集会 2016 年 9 月 29 日長崎ブリックホール、長崎市、長崎県
痛み刺激による感覚-交感神経活性化を介した多発性硬化症モデル EAE の再発機構の解析
有馬康伸

(4)第 89 回日本生化学大会 2016 年 9 月 25 日東北大学、仙台市、宮城県
痛み刺激は感覚神経-交感神経の活性化を介して多発性硬化症モデルの病態を再発させる
有馬康伸

(5)International Congress of Immunology 2016 2016 年 8 月 23 日 Merborne Australia
A Pain-mediated Neural Signal Induces Relapse in An Experimental Autoimmune Encephalomyelitis.

Yasunobu Arima

(6)第 53 回日本生化学会北海道支部例会
2016 年 7 月 8 日北海道大学鈴木章ホール、札幌市、北海道
痛み刺激による感覚-交感神経活性化を介した多発性硬化症モデル EAE の再発機構の解明
有馬康伸

(7)第 81 回日本インターフェロンサイトカイン学会学術集会 2016 年 5 月 13 日長崎大学、長崎市、長崎県
痛み刺激は感覚-交感神経活性化を介して多発性硬化症モデル EAE の再発を誘導する
有馬康伸

(8)Stromal Cells in Immunity 2016 年 2 月 8 日 Keystone Colorado, US
Pain-mediate Gateway Reflex Regulates L5 Ventral Endothelial Cells in the Central Nervous System of Multiple Sclerosis Models.
Yasunobu Arima

(9)BMB2015 2015 年 12 月 3 日神戸ポートアイランド、神戸市、兵庫県
Pain Signal Is an Inducer for Relapse in an Experimental Autoimmune Encephalomyelitis via Sensory-Sympathetic Nerve Activations.
有馬康伸

(10)第 44 回日本免疫学会学術集会 2015 年 11 月 19 日札幌コンベンションセンター、札幌市、北海道
A cellular metabolite in an inflammation site regulates the pathological condition of experimental autoimmune encephalomyelitis.
有馬康伸

(11)第 2 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス 2015 年 10 月 3 日 東京大学、文京区、東京都 (招待講演)
神経刺激による炎症制御機構の解明
有馬康伸

(12)UCL Molecular Cell Biology Symposium 2015 2015 年 2 月 8 日 Senate House, London, UK
Regional Neural Activation Influences Immune Signals in The Central Nervous System via The Inflammation Amplifier Activation
Yasunobu Arima

〔その他〕

ホームページ等
北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫学教室
<http://www.igm.hokudai.ac.jp/neuroimmun>

e/

6 . 研究組織

(1)研究代表者

有馬康伸 (Yasunobu Arima)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・助教

研究者番号 : 70724748