

自己評価報告書

平成23年5月6日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20390015

研究課題名(和文) 免疫・神経クロストークの分子イメージングと医療への展開

研究課題名(英文) Neuro-immune Interaction Studied by Molecular Imaging

研究代表者 中西 守

(NAKANISHI MAMORU)

愛知学院大学・薬学部・教授

研究者番号：90090472

研究分野：生物物理薬学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：神経免疫・マスト細胞・共存培養・サブスタンスP・ATP・接着分子・
分子イメージング・共焦点レーザー顕微鏡

1. 研究計画の概要

免疫系と神経系は生体の独立したシステムであるかのように考えられてきた。しかし、近年の免疫学と神経科学の急速な進展は、免疫系と神経系との間には密接な相互作用(クロストーク)が存在し、両者の相互作用により生体の恒常性が維持されていることが明らかになってきた。しかし、このような神経系と免疫系の相互作用については、適切な手段がなく、これまで十分な解析がなされてこなかった。本研究は研究代表者らが開発した*in vitro*共存培養システムと顕微光学技術を駆使して、抹消及び中枢での神経・免疫クロストークを多角的に機能解析し、クロストークの分子機構を解明するとともに、その研究成果を基盤に各種免疫疾患の治療薬探究を目指している。具体的研究は次の4項目に大別できる。

- (1) 免疫・神経共存培養系での分子イメージングと機能解析。
- (2) 抹消から中枢への高次機能解析
- (3) クロストークの分子機構解明
- (4) 医療への展開

2. 研究の進捗状況

医学、薬学、生命科学の研究の中でも、免疫系と神経系の相互作用の追究は多くの研究者が注目するところとなっている。それは、多くの重篤な神経性疾患の要因が神経系と免疫系の相互作用に起因し、また、その相互作用の変性(不適正な相互作用)が難治疾患を生じる大きな原因の一つと考えられるからである。それゆえ、神経・免疫連関の分子実体の解明は、神経疾患(情緒障害)や自己

免疫疾患等に対して有効な知見を与えるものと期待される。本研究では、新生児マウスの神経節から初代培養神経細胞(交換神経SCG及び感覚神経DRG)を神経成長因子(NGF)の存在下での培養し、初代培養神経細胞と免疫細胞(マスト細胞)との共存培養システムの確立を基盤にして、分子イメージング技術を駆使して、マスト細胞(RBL細胞及び初代培養マスト細胞BMMC)と神経細胞(SCG及びDRG)との相互作用を、*in vitro*の共存培養システムを用いて追究した。その結果、神経細胞からはサブスタンスPが放出され、中間に介在する細胞の関与はなく、サブスタンスPがマスト細胞を直接活性化していることを明らかにした。また、逆方向のシグナルとして、マスト細胞の受容体の特異的に活性化すると、マスト細胞からATPが放出され神経細胞を活性化することが明らかになった。また、マスト細胞の活性化により、接着部位から150 μ mの距離の神経線維に活性化のシグナルが伝達していることが明らかになった。さらに、両者の相互作用には、接着分子のN-cadherinやCADM1が重要な役割を果たしていることを分子イメージング法により解明した。交換神経とマスト細胞の相互作用の際には、CADM1はホモフィリックな結合で、また、感覚神経との相互作用の際には、ヘテロフィリックな結合で相互作用することが示唆された。このような相互作用の分子実体と疾患との関わりについてさらに追究し、研究の推進・展開を行いたいと考えている。

3. 現在までの達成度

- ②遺伝子導入の最新技術を研究の推進に

組み入れるとともに、免疫神経相互作用の分子実体と液性因子の機能を明らかにでき、研究はおおむね順調に進展しているといえる。

4. 今後の研究の推進方策

今後の研究の推進方策の中心として、研究代表者らが本研究の推進と平行して開発した非ウイルスベクターによる遺伝子導入の技術を免疫神経クロストークの研究に取り入れ、siRNA を利用した神経疾患に対する分子制御の新規手法を開拓し、医療への大きな展開を推進したい。

5. 代表的な研究成果

(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 Inoh, Y., Furuno, T., Hirashima, N., Kitamoto, D., Nakanishi, M., The ratio of unsaturated fatty acids in biosurfactants affects the efficiency of gene transfection. *International Journal of Pharmaceutics* 第 398 巻第 1-2 号, P225-230 (2010). 有
- ② Miyazu, S., Furuno, T., Nakanishi, M., Phosphorylation states of STAT3 and ERKs in mouse embryonic stem cells. *Cell Biology International* 第 34 巻第 5 号 P485-489 (2010). 有
- ③ Sugimoto, Y., Furuno, T., Nakanishi, M. Effect of NeuroD2 expression on neuronal differentiation in mouse embryonic stem cells. *Cell Biology International* 第 33 巻第 2 号, P174-179 (2009). 有
- ④ Nakanishi, M., Inoh, Y., Kitamoto, D., Furuno, T. Nano vectors with a biosurfactant for gene transfection and drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 第 19 巻第 3 号 P165-169 (2009). 有
- ⑤ Nakanishi, M., Furuno, T. Molecular basis of neuroimmune interaction in an in vitro coculture approach. *Cellular and Molecular Immunology* 第 5 巻第 4 号 P249-259 (2008). 有

[学会発表] (計 25 件)

- ① Inoh, Y., Furuno, T., Hirashima, N., Kitamoto, D., Nakanishi, M. The ratio of unsaturated fatty acids in biosurfactant MEL-A affects DNA release from the liposomes. 第 48 回日本生物物理学会 (仙台) 9 月 20 日 (2010).
- ② Furuno, T., Ito, A., Hosokawa, Y., Nakanishi, M. Relationship between calcium response and adhesion strength in neuro-immune interaction. 第 48 回日本生物物理学会 (仙台) 9 月 21 日 (2010).

[図書] (計 2 件)

- ① 中西 守: 薬学分析科学の最前線 p172-173 総頁 185 (2009) (株) じほう
- ② 中西 守 “知っておきたい薬学用語” 「4 生物系薬学 III1 生体防御」印刷中 (2011). (株) 東京化学同人

[その他] なし