

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15147

研究課題名(和文) 睡眠障害はなぜ病気を引き起こすのか？

研究課題名(英文) Why does sleep disorder cause diseases?

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) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、睡眠不足による局所の神経活性化が、どのような経路、分子機構で、どの部位の血管の炎症回路の活性化を制御して臓器の恒常性をコントロールするのかを詳細に解析した。その結果、慢性ストレスによって中枢神経系病態が大きく変化することを見出した。通常、重力ゲートウェイ反射によってL5背側血管から侵入する病原性CD4+ T細胞は、慢性ストレスによって異なる部位の血管から中枢神経系に浸潤する。この結果は、「病は気から」の分子機構の解明に繋がる研究成果であり、ゲートウェイ反射研究の追求によって、局所神経の活性化や遮断によって特定の病気を処置するといった全く新しい治療戦略の開発に繋がる事が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The central nervous system (CNS) equips the blood-brain barrier (BBB) to limit exchanges of substances. However, immune-cell infiltration occurs in CNS. We have identified the dorsal vessels of the fifth lumbar (L5) spinal cord as a gateway for immune cells to CNS, which is critical for neuro-inflammation development. In this proposal, how stress-mediated neural activations affect the gateway was examined. I found that specific nerve activations by sleep disorder completely change the gateway site from L5 to the brain, followed by sudden death by gastrointestinal bleeding. This “stress-gateway reflex” explains a classical proverb “illness starts in the mind.”, which we generally experience but the mechanisms are not well known. By continuing the gateway reflex research, it can be expected that manipulations of local neural activations will be a new therapeutic approach for certain diseases.

研究分野：炎症学

キーワード：炎症 ストレス 神経 ゲートウェイ反射 炎症回路

### 1. 研究開始当初の背景

中枢及び末梢神経からなる神経細胞による回路形成は全身に広がり、各臓器機能および臓器の恒常性を制御する。遠心性の制御のみではなく、各臓器機能の変容が神経回路の活性化を変容させ求心性に神経の活性化が伝達され、臓器間の機能連関に影響を及ぼす。

研究代表者は、多発性硬化症モデルである EAE を用い、固有の神経活性化が中枢神経系の特定血管を変化させることで免疫細胞の侵入口(ゲート)を形成して炎症病態を誘導する「ゲートウェイ反射」を世界に先駆けて発見した。これまでに重力、電気刺激、痛み、ストレスの4タイプのゲートウェイ反射を報告した (Cell 2012、Int. Immunol. 2014、eLife 2015、eLife 2017)。さらに、ゲートウェイ反射の分子基盤として、血管内皮細胞を含む非免疫細胞において NF- $\kappa$ B と STAT3 が同時活性化することでケモカインが大量産生する機構「炎症回路」を明らかにした (Immunity 2008、JEM 2011 等)。重力ゲートウェイ反射は、重力によるヒラメ筋の感覚神経活性化を起点とした感覚-交感神経のクロストークによって第5腰髄(L5)背側血管のケモカイン産生が増強し、免疫細胞の中枢神経系への血管ゲートが形成される。この作用は電気刺激を用いても再現可能であり、異なる筋肉への刺激は異なる血管にゲートを作る(電気ゲートウェイ反射)。さらに、痛みを介した神経活性化は、大脳の前帯状回を介して脊髄腹側の血管にゲートを作り出し、中枢神経系病態を再発させた(痛みゲートウェイ反射)。

一方で、「病は気から」と古くから良く言われるように、心理状態や精神状態が健康と深く関連することは、例えばストレスが溜まると持病が悪くなる、風邪をひきやすいといったことから経験的にも知られている。反対に、前向きな思考やストレス解消が、健康維持にプラスに働くことも知られている。しかしこれらのメカニズムはあまり理解されていない。ストレスや情動は神経活性化をもたらすことから、上述のようなゲートウェイ反射が誘導されると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では、ストレスの一因となる睡眠不足による局所の神経活性化が、どのような経路、分子機構で、どの部位の血管の炎症回路の活性化を制御して臓器の恒常性をコントロールするのかを詳細に解析し、ストレスに関連する臓器機能低下を説明できるメカニズムを解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

睡眠障害によるストレスを多発性硬化症モデル(EAE)に施すことでその病態変化を観察した。EAE はミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)を C57BL/6 マウスに免疫し、9-11 日後に脾臓細胞から CD4+ T 細胞を

単離後、2 日間の培養による再刺激を行った病原性 CD4+ T 細胞を正常マウスに静脈移入することによって発症を誘導した。関連が示唆された神経回路について電氣的切除や ATP 等の試薬を用いた薬理学的手法を用いて局所神経活性化や抑制を誘導し、期待された効果を確認することで、神経活動と免疫系の繋がりを明らかとした。

### 4. 研究成果

睡眠不足などの慢性的なストレスは病態を悪化させる一因として知られている。これらを介する神経刺激が固有の血管に生じるゲートを変容させ炎症に關与する可能性を検討するために、多発性硬化症モデル EAE と睡眠障害モデルを組み合わせて実験を行った。その結果、慢性ストレスによって EAE 病態が大きく変化することを見出した。通常、重力ゲートウェイ反射によって L5 背側血管から侵入する病原性 CD4+ T 細胞は、慢性ストレスによって異なる部位の血管から中枢神経系に浸潤することが明らかになった。慢性ストレスによる神経活性化は、脳内の特定部位の血管周囲に血中の自己反応性 T 細胞を集積させ、この微小炎症を起点とした新たな神経回路が活性化し、胃、腸、心臓を含む多臓器機能が障害される。重要なことに、慢性ストレス存在下では、この脳内の特定血管周囲にサイトカインを投与することのみで同様の多臓器機能が誘導された。脳内の微小炎症は、老化、神経変性疾患などでも認められる。そのため、この「ストレスゲートウェイ反射」の発見は、脳内微小炎症にて、新たな神経回路が活性化され、脳内、あるいは、臓器の機能に影響を与える可能性を意味する。以上の結果は、ゲートウェイ反射および炎症回路を基盤とした「病は気から」の分子機構の解明に繋がる研究成果であり、ゲートウェイ反射研究の追求によって、局所神経の活性化や遮断によって特定の病気を処置するといった全く新しい治療戦略の開発に繋がることが期待できる。

### 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13件)全て査読あり

1. Murakami, M. Recent advances in neuroimmune interactions. Clin Exp Neuroimmunol. 8: 3-4, 2017 DOI: 10.1111/cen3.12382
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
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  
<http://www.sciencedirect.com/science/book/9780128052983>
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: 10.4049/jimmunol.1601082
  5. 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(3), 117-126, 2016 DOI: 10.1093/intimm/dxv059
  6. 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>
  7. 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, Article 638, 2015 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00638
  8. 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
  9. 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 DOI: 10.7554/eLife.08733
  10. 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, Article 295, 2015 doi: 10.3389/fncel.2015.00295
  11. 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 PPI that is a key phosphatase for ISR. *Nat. Commun*. 6, Article number: 7474, 2015 doi: 10.1038/ncomms8474
  12. 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(2):120–128, 2015. DOI: 10.1111/cen3.12198
- 〔学会発表〕(計 44 件)
1. 2017年3月10日 村上正晃 武田薬品工業基礎研究セミナー「自己免疫疾患におけるT細胞の関与」武田薬品工業大阪府大阪市
  2. 2017年3月4日 村上正晃 第1回 Fibrosis「炎症回路とゲートウェイ反射による慢性炎症制御」TKP ガーデンシティー 愛知県名古屋
  3. 2017年2月18日 村上正晃 神経筋疾患に関わる希少疾患シンポジウム「炎症回路とゲートウェイ反射による神経筋疾患の制御の可能性」千葉大学 千葉県千葉市
  4. 2016年12月15日 村上正晃 広島RA基礎セミナー「炎症回路とゲートウェイ反射による関節炎などの慢性炎症病態の制御」広島大学 広島県東広島市
  5. 2016年12月10日 村上正晃 これからのMS診療を語る会「炎症回路とゲートウェイ反射による中枢神経系疾患の制御」品川プリンスホテル 東京都港区
  6. 2016年12月5日 村上正晃 第45回 日本免疫学会学術集会 シンポジウム「Gateway Reflex, a new paradigm for neuro-immune interactions」沖縄コンベンションセンター 沖縄県宜野湾市
  7. 2016年11月30日 村上正晃 埼玉RA基礎セミナー「炎症回路とゲートウェイ反射による関節リウマチの制御の可能性」埼玉医科大学 埼玉県毛呂山町
  8. 2016年11月25日 村上正晃 第22回 Kyoto Cornea Club「Regulators of

- chronic inflammation, cytokines, and neural stimulation」ウェスティン都ホテル京都 京都府京都市
9. 2016年10月20日 村上正晃 第3回プレミアカンファレンス「炎症回路とゲートウェイ反射による慢性炎症性疾患の制御」ホテルモントレ札幌 北海道札幌市
  10. 2016年10月14日 村上正晃 第3回日本リウマチ学会ベーシックリサーチカンファレンス「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」東京アキバプラザ 東京都千代田区
  11. 2016年9月28日 村上正晃 中外製薬 Joint Symposium 「ゲートウェイ反射による炎症誘導機構御」アスティ 45 北海道札幌市
  12. 2016年8月24日 村上正晃 第16回国際免疫学会議 ワークショップ「Gateway reflexes regulated by inflammation amplifier」Melbourne Convention and Exhibition Centre、オーストラリア メルボルン
  13. 2016年8月17日 村上正晃 ノーステック財団ライフサイエンスセミナー「炎症回路とゲートウェイ反射による炎症性病態の制御」FMI 国際拠点 北海道札幌市
  14. 2016年8月7日 村上正晃 免疫ふしぎ未来2016「ここまでわかった病は気から」日本科学未来館 東京都江東区
  15. 2016年6月20日 村上正晃 サノフィ Lecture Meeting「新しい炎症制御機構ゲートウェイ反射」東京オペラシティアタワー 東京都新宿区
  16. 2016年6月16日 村上正晃 中外製薬創薬研セミナー「神経による炎症制御機構ゲートウェイ反射」中外製薬富士御殿場研究所 静岡県御殿場市
  17. 2016年6月7日 村上正晃 第1回消化器内科セミナー「神経シグナルによる炎症制御」北海道大学 北海道札幌市
  18. 2016年5月31日 村上正晃 千里ライフサイエンス神経免疫疾患セミナー千里ライフサイエンスセンター「新しい神経による炎症制御機構、ゲートウェイ反射」大阪府豊中市
  19. 2016年4月22日 村上正晃 第39回末梢神経を語る会「末梢神経を起点とする炎症の制御機構」広島国際会議場 広島県広島市
  20. 2016年3月7日 村上正晃 第1回部局横断シンポジウム「サイトカインと神経活性化による慢性炎症の誘導機構」北海道大学 北海道札幌市
  21. 2016年3月6日 村上正晃 平成27年度日本神経学会北海道地方会生涯教育講演会「神経による炎症の制御-多発性硬化症モデルから分かること」北海道大学 北海道札幌市
  22. 2016年2月25日 村上正晃 AMED インド-日本 SICP シンポジウム「反応性関節炎における炎症アンプの関与」日本医療研究開発機構 東京都千代田区
  23. 2016年2月22日 村上正晃 北海道大学大学院獣医学研究科大学院特別セミナー「ゲートウェイ反射と炎症回路による慢性炎症の制御」北海道大学 北海道札幌市
  24. 2015年12月18日 村上正晃 「感染、免疫、炎症、発癌」シンポジウム「ゲートウェイ反射、新しい神経-炎症のクロストーク」北海道大学 北海道札幌市
  25. 2015年12月12-13日 村上正晃 第7回 Advans 研究会「炎症回路はゲートウェイ反射の分子基盤である」ホテルグラントパレス 東京都千代田区
  26. 2015年12月4日 村上正晃 Expert seminar of Immunology 「ゲートウェイ反射と炎症回路による慢性炎症制御」東邦大学 東京都大田区
  27. 2015年12月2日 村上正晃 第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会(BMB2015) ワークショップ「ゲートウェイ反射による中枢神経系炎症の制御」神戸ポートピアホテル 兵庫県神戸市
  28. 2015年11月25日 村上正晃 感染・免疫クラスターミニリトリート特別講演「ゲートウェイ反射と炎症回路による慢性炎症の制御」徳島大学 徳島県徳島市
  29. 2015年11月19日 村上正晃 第44回日本免疫学会 シンポジウム「Pain sensation induces relapse via the gateway reflex in EAE, a MS model」札幌コンベンションセンター 北海道札幌市
  30. 2015年11月6日 村上正晃 ライフサイエンスセミナー脳を巡るライフサイエンス「ここまでわかった「病は気から」、多発性硬化症モデルから得られるもの」西宮市フレンテホール 兵庫県西宮市
  31. 2015年10月29日 村上正晃 宮城 RA と IL-6 研究会 「神経シグナルによる関節炎症制御」東北大学 宮城県仙台市
  32. 2015年10月19日 村上正晃 大阪大学精神医学教室生化学研究室学術研究会「ゲートウェイ反射による中枢神経系疾患の治療の可能性」大阪大学 大阪府吹田市
  33. 2015年10月3日 村上正晃 第34回日本認知症学会総会 シンポジウム「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」リンクステーションホール青森 青森県青森市

34. 2015年9月25日 村上正晃 武田薬品工業株式会社日本開発センタークリニカルサイエンス部門勉強会セミナー「炎症回路とゲートウェイ反射による慢性炎症疾患の制御」武田薬品工業 大阪府大阪市
35. 2015年9月18日 村上正晃 東京大学医科学研究所特別セミナー「神経シグナルによる慢性炎症制御」東京大学 東京都港区
36. 2015年9月14日 村上正晃 「IL6の臨床と基礎を結ぶ会」講演「炎症回路による慢性炎症疾患の制御」北海道大学 北海道札幌市
37. 2015年9月5日 村上正晃 Walk Again 2015 in 札幌 脊髄再生シンポジウム「神経シグナルによる炎症制御」北海道大学 北海道札幌市
38. 2015年8月25日 村上正晃 第3回鹿児島免疫性神経疾患研究会「ゲートウェイ反射を介する神経疾患の制御機構」レンブラントホテル鹿児島 鹿児島県鹿児島市
39. 2015年7月30日 村上正晃 大阪大学リーディング大学院講演会「ゲートウェイ反射と炎症回路による慢性炎症研究」大阪大学 大阪府吹田市
40. 2015年7月23-24日 村上正晃 研究所ネットワーク国際シンポジウム「神経刺激を介する病態の制御機構」北海道大学 北海道札幌市
41. 2015年7月9-10日 村上正晃 第47回日本動脈硬化学会シンポジウム「炎症回路による慢性炎症の制御」仙台国際センター 宮城県仙台市
42. 2015年7月6日 村上正晃 戦略事業シンポジウム2015 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「神経反射刺激を介する病態の制御機構」自治医科大学 栃木県下野市
43. 2015年6月10日 村上正晃 NCNP神経免疫国際シンポジウム「中枢神経系の慢性炎症とゲートウェイ反射」国立精神・神経医療研究センター 東京都小平市
44. 2015年4月1日 村上正晃 北海道大学医学部皮膚科特別講演会「ゲートウェイ反射と炎症回路による慢性炎症研究」北海道大学 北海道札幌市

〔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  
<https://www.novapublishers.com/catalog/pr>

2. Kamimura, D., Y. Arima, T. Atsumi, J. Meng, L. Sabharwal, H. Bando, J.-J. Jiang, E.S. 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>

〔産業財産権〕

出願状況(計1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

権利者: 国立大学法人北海道大学

種類: 特許

番号: 特願 2017-38115

出願年月日: 平成 29 年 3 月 1 日

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/neuroimmun/>

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

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし