

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07062

研究課題名（和文）左右対称ゲートウェイ反射：左右対称性炎症の発症機構

研究課題名（英文）Symmetrical Gateway Reflex: Mechanism of Symmetrical Gateway Reflex

研究代表者

長谷部 理絵（Hasebe, Rie）

生理学研究所・生体機能調節研究領域・特任准教授

研究者番号：70431335

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）：関節リウマチなどの炎症性疾患で遠隔部位に生じる多発性左右対称性炎症病態の分子機構として「遠隔炎症ゲートウェイ反射」を発見した。遠隔炎症ゲートウェイ反射では、感覚神経-脊髄PENK+介在神経のクロストークにより、遠隔部位の関節で感覚神経終末よりATPが分泌され、炎症が誘導される。同神経回路のマーカー分子を同定するために、シングルセルRNAseq解析により候補遺伝子XとYを抽出した。ケモシネティクスによりL5脊髄のPENKまたは遺伝子X発現神経細胞を活性化すると、遠隔炎症ゲートウェイ反射で誘導される感覚神経の活性化、滑膜でのIL-6アンプの活性化、MHCクラスII+細胞増殖が再現された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゲートウェイ反射は、私たちの研究グループが発見した神経-免疫連関による新規の炎症病態調節機構である。そのうち遠隔炎症ゲートウェイ反射は、関節リウマチや乾癬など複数の炎症性疾患でみられる多発性炎症病態を説明する現象である。遠隔炎症ゲートウェイ反射を調節する神経ネットワークを理解することにより、末梢感覚神経-脊髄介在神経を介した神経-免疫連関の新たな概念を提唱できる。また、本研究で発見した神経細胞の機能マーカー分子を用いて、神経回路を制御することにより、炎症性疾患の新規治療法開発へとつながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Multiple symmetrical inflammations in remote areas are common in inflammatory diseases including rheumatoid arthritis (RA). We have identified “Remote Inflammation Gateway Reflex” as a molecular mechanism of the remote inflammation by using two arthritis models. We found that an ATP-sensory-interneuron crosstalk induced secretion of ATP in remote joints followed by the IL-6 amplifier activation to develop arthritis. Although we have identified proenkephalin (PENK) as a marker of the interneurons, it is widely expressed in the spinal cord. To identify more specific functional markers, we performed single-cell RNAseq analysis, and extracted candidate genes X and Y. Activation of Penk or gene X-positive neurons in L5 spinal cord by chemogenetics induced the characterization of the Remote Inflammation Gateway Reflex, including activation of sensory neurons, increased ATP synthase expression, activation of IL-6 amplifier, and MHC class II+ cell proliferation in the synovium.

研究分野：神経免疫学

キーワード：多発性左右対称性（遠隔）炎症 神経-免疫連関 ゲートウェイ反射 関節炎 関節リウマチ

## 1. 研究開始当初の背景

遠隔部位に多発性左右対称性に生じる炎症病態は、関節リウマチ、乾癬などの炎症性疾患で起こる現象である。その病態には、神経回路の関与が示唆されていたが、分子機構についてはほとんど解明が進んでいなかった。私たちは、多発性左右対称性関節炎モデルマウスとして、F759 マウスサイトカイン誘導関節炎モデルの病態を解析してきた。F759 マウスは IL-6 受容体のサブユニットである gp130 に Y759F 置換を持ち、抑制因子である SOCS3 の gp130 への結合が阻害されることから、STAT3シグナルが過剰に活性化する (Atsumi et al., J Exp Med 2002)。F759 マウスの片側踵関節に IL-17A と IL-6 を接種すると、線維芽細胞や血管内皮細胞などの非免疫細胞で NF- $\kappa$ B と STAT3 の同時活性化により NF- $\kappa$ B の過剰活性化が起こる IL-6 アンブ (Ogura et al., Immunity 2008) が誘導され、炎症反応に付随して局所での ATP 産生が誘導された (図1A)。ATP により感覚神経が活性化し (図1B)、第5腰椎 (L5) 後根神経節 (DRG) を介して L5 の神経細胞を活性化し、プロエンケファリン(PENK) 陽性介在神経細胞を介して下部胸髄の神経細胞を活性化した (図1C)。神経の活性化シグナルは逆行性に反対側の L4-L6 DRG に伝達し (図1D)、感覚神経の活性化により反対側足関節において ATP が産生され、IL-6 アンブの活性化を誘導し、反対側関節炎を悪化させた (図1E)。また、別の関節炎モデルであるコラーゲン誘導関節炎でも同様に、ATP-感覚神経-脊髄介在神経を介した神経回路の活性化が、反対側の関節炎を悪化させることが示された。

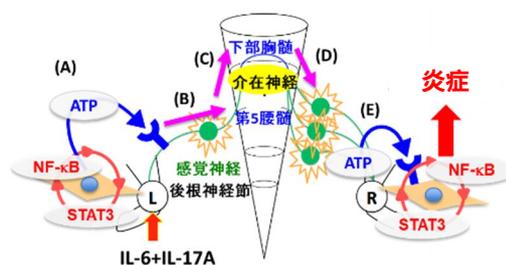


図 1. 遠隔部位への多発性左右対称性炎症誘導機構の概要

## 2. 研究の目的

局所の関節炎に付随して産生される ATP により活性化される感覚神経-介在神経回路に特異的なマーカー分子を同定し、その機能を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 局所の関節炎により活性化される感覚神経-脊髄介在神経回路のマーカー候補遺伝子の選定

F759 マウスサイトカイン接種群 2 匹と生理食塩水接種群 2 匹より、それぞれ L5 脊髄組織を分散して核染色を行い、セルソーティングによりシングルセルを分取した。サイトカイン接種群、生理食塩水接種群それぞれについて分取した細胞約 15,000 を BD Rhapsody Cartridge にロードしたのち、BD Rhapsody mRNA Whole Transcriptome Analysis Library Preparation Kit を用いてライブラリを作成し、かずさ DNA 研究所に依頼し、DNBSEQ-G400RS (MGI 社)でシーケンス解析を行った。得られた fastq ファイルを BD Seven Bridges, BD Rhapsody WTA Analysis Pipeline により一次解析を行い、マウスゲノム (GRCm38・mm10) へのマッピングとアノテーション (gencodevM19-20181206) を行った。得られた一次解析データを BD Seqgeq を用いて解析した。QC 解析により、ライブラリサイズ >500、ミトコンドリア遺伝子発現 <20%をカットオフし、サイトカイン接種群、生理食塩水接種群それぞれについて約 8,000 細胞のデータを以降の解析に用いた。Seurat によるクラスタリング、DEG 解析を行い、サイトカイン接種群の PENK+神経細胞で発現が増加している遺伝子を抽出した。

(2) 局所の関節炎により活性化する感覚神経-脊髄介在神経回路マーカー候補遺伝子の機能解析  
リコンビナントアデノ随伴ウイルス (rAAV) または遺伝子改変マウスを用いて、L5 脊髄の左後角に PENK または(1)で抽出した遺伝子 X のプロモータ下に Cre リコンビナーゼを発現させると同時に、Cre 依存的に興奮性変異型ムスカリン様受容体 (DREADD)と蛍光タンパク質 mScarlet を発現する配列を rAAV により導入した。rAAV 接種 1 カ月後に、リガンドである Deschloroclozapine (DCZ)を接種して標的神経細胞を活性化させ、L5 脊髄、DRG、両側足関節を組織学的に解析した。

#### 4 . 研究成果

遠隔部位への多発性左右対称性遠隔誘導機構について、「遠隔炎症ゲートウェイ反射 (Remote Inflammation Gateway Reflex)」として、Journal of Experimental Medicine に発表した (Hasebe et al., J Exp Med 2022. 219:e20212019)。

当初、介在神経のマーカーとして同定した PENK は脊髄の広範囲に発現しているため、より特異的なマーカー分子を選定するために、F759 マウスサイトカイン接種群と生理食塩水接種群 L5 脊髄組織の scRNAseq 解析を行い、Seurat によるクラスタリング、DEG 解析により、サイトカイン接種群の PENK+神経細胞で発現が増加している遺伝子 X、Y を遠隔炎症ゲートウェイ反射神経回路のマーカー候補遺伝子として抽出した。

rAAV または遺伝子改変マウスを用いて、L5 脊髄後角において、PENK または遺伝子 X プロモーター制御下で興奮性 DREADD を発現させ、DCZ 投与により標的神経細胞を活性化した。対照群には、リン酸緩衝液を接種した。L5 脊髄後角の rAAV 接種部位では、mScarlet の発現が確認された。両側の L5 DRG において c-Fos の発現が確認され、L5 脊髄の左後角における PENK+または遺伝子 X 発現細胞の活性化により、両側 L5 DRG 感覚神経の活性化が再現された。足関節の組織学的解析を行ったところ、両側足関節の滑膜の増生と MHC class II+細胞の増加が認められ、III Tubulin+神経線維に一致して ATP 合成酵素の発現増加が認められた。また、両側滑膜において、リン酸化 STAT3 とリン酸化 p65 を核に共発現する細胞が認められ、IL-6 アンブの活性化が確認された。したがって、L5 脊髄の左側後角に存在する PENK+または遺伝子 X 発現細胞の活性化により、遠隔炎症ゲートウェイ反射が再現された。現在は、遺伝子 Y についても同様の実験を行っている。

遠隔炎症ゲートウェイ反射は、関節リウマチや乾癬など複数の炎症性疾患でみられる多発性炎症病態を説明しうる、新規の神経-免疫関連の分子機構である。遠隔炎症ゲートウェイ反射を調節する神経ネットワークを理解することにより、末梢感覚神経-脊髄介在神経を介した神経-免疫関連の新たな概念を提唱できる可能性、また、研究で発見した神経細胞の機能マーカー分子を用いて、神経回路を制御することにより、炎症性疾患の新規治療法開発へとつながる可能性が考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Atsushi Kobayashi, Tetsuya Hirata, Taishi Shimazaki, Yoshiko Munesue, Keisuke Aoshima, Takashi Kimura, Junko Nio-Kobayashi, Rie Hasebe, Atsuko Takeuchi, Yuichi Matsuura, Satoshi Kusumi, Daisuke Koga, Yasushi Iwasaki, Taroh Kinoshita, Shirou Mohri, Tetsuyuki Kitamoto.	4. 巻 145(5)
2. 論文標題 A point mutation in GPI-attachment signal peptide accelerates the development of prion disease.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta neuropathologica	6. 最初と最後の頁 637 ~ 650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-023-02553-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Abe Nobuya, Kono Michihiro, Kono Michihito, Katsuyama Takayuki, Ohmura Kazumasa, Sato Taiki, Karino Kohei, Fujieda Yuichiro, Kato Masaru, Hasebe Rie, Murakami Masaaki, Atsumi Tatsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Cytokine and chemokine multiplex analysis-based exploration for potential treatment and prognostic prediction in large-vessel vasculitis: A preliminary observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1066916 ~ 1066916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.1066916	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Abe Nobuya, Tarumi Masato, Fujieda Yuichiro, Takahashi Nobuhiko, Karino Kohei, Uchida Mona, Kono Michihito, Tanaka Yuki, Hasebe Rie, Kato Masaru, Amengual Olga, Arinuma Yoshiyuki, Oku Kenji, Sato Wakiro, Tha Khin Khin, Yamasaki Miwako, Watanabe Masahiko, Atsumi Tatsuya, Murakami Masaaki	4. 巻 81
2. 論文標題 Pathogenic neuropsychiatric effect of stress-induced microglial interleukin 12/23 axis in systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1564 ~ 1575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ard-2022-222566	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hasebe Rie, Murakami Kaoru, Harada Masaya, 他 1 3 名, Kamimura Daisuke, Tanaka Yuki, Murakami Masaaki	4. 巻 219
2. 論文標題 ATP spreads inflammation to other limbs through crosstalk between sensory neurons and interneurons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20212019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20212019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 西 李依子, 村上 薫, 長谷部 理絵, 村上 正晃	4. 巻 40(12)
2. 論文標題 BBBにおける免疫細胞の侵入口形成機構, ゲートウェイ反射について.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1544 ~ 1548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Yamasaki, Noriyuki Nagata, Toru Atsumi, Rie Hasebe, Yuki Tanaka, Izuru Ohki, Shimpei Kubota, Yuta Shinohara, Yong Bin Teoh, Nozomu Yokoyama, Noboru Sasaki, Kensuke Nakamura, Hiroshi Ohta, Takehiko Katsurada, Yoshihiro Matsuno, Shintaro Hojyo, Shigeru Hashimoto, Mitsuyoshi Takiguchi, Masaaki Murakami.	4. 巻 35
2. 論文標題 Zoobiquity experiments show the importance of the local MMP9-plasminogen axis in inflammatory bowel diseases in both dogs and patients.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International immunology	6. 最初と最後の頁 313 ~ 356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxad006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiroaki Kida, Jing-Jing Jiang, Yuichiro Matsui, Ikuko Takahashi, Rie Hasebe, Daisuke Kawamura, Takeshi Endo, Hiroki Shibayama, Makoto Kondoh, Yasuhiko Nishio, Kinya Nishida, Yoshihiro Matsuno, Tsukasa Oikawa, Shimpei Kubota, Shintaro Hojyo, Norimasa Iwasaki, Shigeru Hashimoto, Yuki Tanaka, Masaaki Murakami.	4. 巻 35
2. 論文標題 Dupuytren's contracture-associated SNPs increase SFRP4 expression in nonimmune cells including fibroblasts to enhance inflammation development.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International immunology	6. 最初と最後の頁 303 ~ 312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxad004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiina Matsuyama, Yuki Tanaka, Rie Hasebe, Shintaro Hojyo, Masaaki Murakami	4. 巻 12
2. 論文標題 Gateway Reflex and Mechanotransduction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 780451 ~ 780451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.780451.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shuhei Shimoyama, Ikuma Nakagawa, Jing-Jing Jiang, Isao Matsumoto, John A Chiorini, Yoshinori Hasegawa, Osamu Ohara, Rie Hasebe, Mitsutoshi Ota, Mona Uchida, Daisuke Kamimura, Shintaro Hojyo, Yuki Tanaka, Tatsuya Atsumi, Masaaki Murakami.	4. 巻 33
2. 論文標題 Sjogren 's syndrome-associated SNPs increase GTF2I expression in salivary gland cells to enhance inflammation development.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 423 ~ 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mona Uchida, Reiji Yamamoto, Shiina Matsuyama, Kaoru Murakami, Rie Hasebe, Shintaro Hojyo, Yuki Tanaka, Masaaki Murakami	4. 巻 34
2. 論文標題 Gateway reflexes, neuronal circuits that regulate the autoreactive T cells in organs having blood barriers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 59 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaoru Murakami, Daisuke Kamimura, Rie Hasebe, Mona Uchida, Naoya Abe, Reiji Yamamoto, Jing-Jing Jiang, Yasuhiro Hidaka, Yuko Nakanishi, Shuzo Fujita, Yuki Toda, Nobuhiro Toda, Hiroki Tanaka, Shizuo Akira, Yuki Tanaka, Masaaki Murakami	4. 巻 12
2. 論文標題 Rhodobacter azotoformans BPO899 LPS (RAP99-LPS) is a TLR4 agonist that inhibits lung metastasis and enhances TLR3-mediated chemokine expression.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 675909 ~ 675909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.675909	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Hiroki, Hasebe Rie, Murakami Kaoru, Sugawara Toshiki, Yamasaki Takeshi, Murakami Masaaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Gateway reflexes describe novel neuro-immune communications that establish immune cell gateways at specific vessels	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioelectronic Medicine	6. 最初と最後の頁 24 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s42234-023-00126-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Teoh Yong Bin, Jiang Jing-Jing, Yamasaki Takeshi, Nagata Noriyuki, Sugawara Toshiki, Hasebe Rie, Ohta Hiroshi, Sasaki Noboru, Yokoyama Nozomu, Nakamura Kensuke, Kagawa Yumiko, Takiguchi Mitsuyoshi, Murakami Masaaki	4. 巻 10
2. 論文標題 An inflammatory bowel disease-associated SNP increases local thyroglobulin expression to develop inflammation in miniature dachshunds	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Veterinary Science	6. 最初と最後の頁 1192888 ~ 1192888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fvets.2023.1192888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuyama Shiina, Yamamoto Reiji, Murakami Kaoru, Takahashi Nobuhiko, Nishi Rieko, Ishii Asuka, 10 authors, Hasebe Rie, Kubota Shimpei I., Hirata Noriyuki, Kamimura Daisuke, Hashimoto Shigeru, Tanaka Yuki, Murakami Masaaki	4. 巻 211
2. 論文標題 GM-CSF Promotes the Survival of Peripheral-Derived Myeloid Cells in the Central Nervous System for Pain-Induced Relapse of Neuroinflammation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 34 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2200567	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naim Fayrouz, Hasebe Rie, Hojyo Shintaro, Shichibu Yukatsu, Ishii Asuka, Tanaka Yuki, Tainaka Kazuki, Kubota Shimpei, Konishi Katsuaki, Murakami Masaaki	4. 巻 13
2. 論文標題 In situ Microinflammation Detection Using Gold Nanoclusters and a Tissue-clearing Method	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BIO-PROTOCOL	6. 最初と最後の頁 7 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.4644	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 長谷部 理絵, 村上 薫, 北條慎太郎, 田中 勇希, 村上 正晃.
2. 発表標題 遠隔炎症ゲートウェイ反射: ATP-感覚神経-介在神経のクロストークによる遠隔部位での左右対称性炎症の誘導機構.
3. 学会等名 第128回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷部 理絵, 村上 薫, 北條慎太郎, 田中 勇希, 村上 正晃.
2. 発表標題 遠隔炎症ゲートウェイ反射: 感覚神経-脊髄介在神経回路とATPによる遠隔部位での炎症誘導.
3. 学会等名 第7回日本骨免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷部 理絵, 村上 薫, 北條 慎太郎, 田中 勇希, 村上 正晃.
2. 発表標題 遠隔炎症ゲートウェイ反射: 局所の炎症反応で生じるATPは感覚神経-脊髄介在神経回路を活性化し、遠隔部位での炎症を誘導する.
3. 学会等名 量子生命化学会 第4回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎 剛士, 阿部 靖矢, 田中 勇希, 長谷部 理絵, 久保田 晋平, 橋本 茂, 北條 慎太郎, 上村 大輔, 村上 正晃.
2. 発表標題 ストレス依存性の内側前頭前野でのミクログリア内IL-12/23経路は神経ループスに関連する.
3. 学会等名 第7回日本骨免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Tanaka, Nobuya Abe, Masato Tarumi, Rie Hasebe, Tatsuya Atsumi, Masaaki Murakami
2. 発表標題 Pathogenic neuropsychiatric effect of stress-induced microglial interleukin 12/23 axis in SLE
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保田晋平、長谷部理絵、村上薫、田中勇希、村上正晃
2. 発表標題 ゲートウェイ反射による組織特異的な炎症性疾患の誘導機構
3. 学会等名 第102回北海道医学大会病理分科会・第55回北海道病理談話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷部 理絵, 田中 勇希, 北條 慎太郎, 村上 正晃
2. 発表標題 ATPIによる感覚神経-介在神経回路の活性化は遠隔部位での炎症反応を誘導する
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上薫、阿部靖矢、山本励志、Jing-Jing Jiang、長谷部理絵、上村大輔、田中勇希、村上正晃
2. 発表標題 紅色非硫黄細菌LPSによる免疫活性化作用
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北條慎太郎、田中くみ子、田中勇希、長谷部理絵、内田萌菜、村上正晃
2. 発表標題 ストレス依存性SARS-CoV-2感染マウスモデルを用いたCOVID-19病態機序の解明
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷部 理絵, 阿部 靖矢, 北條 慎太郎, 田中 勇希, 上村 大輔, 村上 正晃
2. 発表標題 慢性ストレスは神経ループスにおいてミクログリアのIL-12/23経路を活性化し、内側前頭前野の機能障害を誘導する
3. 学会等名 一般社団法人量子生命科学第3回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Tanaka, Rie Hasebe, Shintaro Hojyo, Madoka Higuchi, Daisuke Kamimura, and Masaaki Murakami
2. 発表標題 Metabolite NTP1 suppresses CNS inflammation via pathogenic T cell activation,
3. 学会等名 第16回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kaoru Murakami, Daisuke Kamimura, Rie Hasebe, Mona Uchida, Nobuya Abe, Reiji Yamamoto, Jing-Jing Jiang, Hiroki Tanaka, Shizuo Akira, Yuki Tanaka, Masaaki Murakami
2. 発表標題 Rhodobacter azotoformans LPS is a TLR4 agonist that suppresses cytokine storm and enhances TLR3-mediated chemokine expression
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shintaro Hojyo, Rie Hasebe, Kumiko Tanaka, Yuki Tanaka, Mona Uchida, Masaaki Murakami
2. 発表標題 Establishment of a severe COVID-19 model in mice with stress
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Tanaka, Rie Hasebe, Shintaro Hojyo, Madoka Higuchi, Daisuke Kamimura, and Masaaki Murakami
2. 発表標題 Roles of a metabolite during EAE development
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rie Hasebe, Yuki Tanaka, Shintaro Hojyo, Daisuke Kamimura, Masaaki Murakami
2. 発表標題 Inflammation spreads to other limbs through an ATP-mediated sensory-interneuron network
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nobuya Abe, Yuichiro Fujieda, Kenji Oku, Nobuhiko Takahashi, Kohei Karino, Mona Uchida, Michihito Kono, Yuki Tanaka, Rie Hasebe, Masaru Kato, Tatsuya Atsumi, Masaaki Murakami
2. 発表標題 Chronic stress-induced microglial interleukin-12/23 axis and medial prefrontal cortex impairment in neuropsychiatric lupus
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 勇希, 長谷部 理絵, 北條 慎太郎, 樋口 まどか, 上村 大輔, 村上 正晃
2. 発表標題 代謝産物による中枢性炎症制御メカニズムの解明
3. 学会等名 量子生命科学先端フォーラム 2021冬の研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Yamasaki, Noriyuki Nagata, Toru Atsumi, Rie Hasebe, 13 authors, Mitsuyoshi Takiguchi, Masaaki Murakami.
2. 発表標題 Zoobiquity experiments show the importance of the local MMP9-plasminogen axis in inflammatory bowel diseases in both dogs and patients.
3. 学会等名 JSICR/MMCB2023合同シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷部 理絵, 村上 薫, 田中 勇希, 村上 正晃.
2. 発表標題 遠隔炎症ゲートウェイ反射: ATPを介した感覚神経-介在神経クロストークによる遠隔部位での左右対称性関節炎誘導機構.
3. 学会等名 第46回日本神経科学学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rie Hasebe, Kaoru Murakami, Takeshi Yamasaki, Masaaki Murakami
2. 発表標題 The Gateway Reflex: a novel neuro-immune mechanism regulating tissue specific inflammatory diseases
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yong Bin Teoh, Jing-Jing Jiang, Takeshi Yamasaki, Noriyuki Nagata, Toshiki Sugawara, Rie Hasebe, 4 authors, Mitsuyoshi Takiguchi, Masaaki Murakami
2. 発表標題 An inflammatory bowel disease-associated SNP increases local thyroglobulin expression to develop inflammation in Miniature Dachshunds
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学 遺伝子病制御研究所 分子神経免疫学分野  
<https://www.igm.hokudai.ac.jp/neuroimmune/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------