

概論

神経シグナルによる炎症性疾患の制御機構

neurogenic inflammationの制御

村上正晃, 北條慎太郎

最近の研究により個々の神経回路（神経シグナル）がどのように働き炎症性疾患を誘導するかが徐々に明らかになってきた。本特集は、神経シグナル分野の専門家の先生方に「neurogenic inflammationの制御」をめざした研究を解説いただくものである。neurogenic inflammation（神経原性炎症）とは、神経シグナルの異常が関与する炎症性疾患であるが、神経回路が全身にくまなく分布することから、ほとんどの炎症性疾患の発症に関連すると考えられており、基礎的な神経シグナル研究をもとにその臨床応用をめざす今後注目の研究領域である。本稿では、この分野の歴史的背景と最新の研究動向について概説し、炎症性疾患の発症機構の新規コンセプトや新規治療法の開発に向けての取り組みに関して議論したい。

はじめに

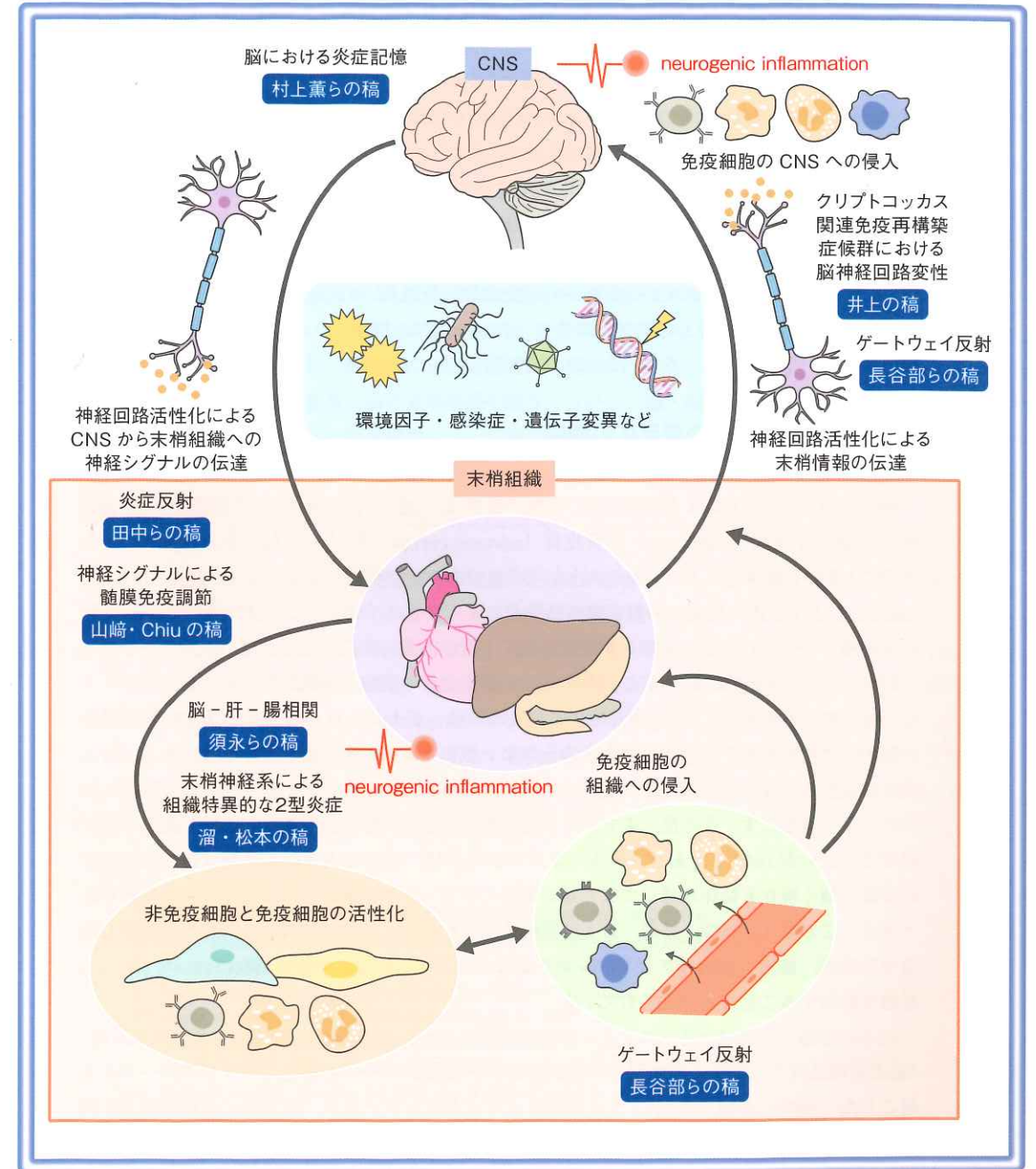
古くから、脳と脊髄からなる中枢神経系（central nervous system：CNS）は血液脳関門の存在により、免疫系による潜在的な有害作用から物理的に隔離されている「免疫特権」領域であると考えられてきた。しかし、現在では、多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）やアルツハイマー病、てんかん、認知症および自閉症などさまざまなCNS疾患の発症に、特異的な神経回路の活性化（神経シグナル）が局所の免疫反応の変容を介して重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。さらに、腸の炎症性疾患や、関節炎発症、全身性エリテマトーデスの重症化、肥満、および心血管疾患など末梢の炎症性疾患にも特異的な神経シグナルの活性化が関与していることがわかってきた（概念図）。

1 神経-免疫関連研究のはじまり

歴史的に神経科学と免疫学は、それぞれMoritz H. RombergとEdward Jennerを祖とする独立した学問体系として樹立された。この頃は、現代の「神経免疫学」の勃興につながるよう

Regulatory mechanisms of the inflammatory diseases by neural signaling: Regulation of neurogenic inflammation

Masaaki Murakami^{1)~3)}/Shintaro Hojyo¹⁾²⁾: Division of Molecular Psychoneuroimmunology, Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University¹⁾/Quantum Immunology Team, Institute for Quantum Life Sciences, National Institute for Quantum and Radiological Science and Technology²⁾/Division of Molecular Neuroimmunology, Department of Homeostatic Regulation, National Institute for Physiological Sciences³⁾(北海道大学遺伝子制御研究所分子神経免疫学分野¹⁾/量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所量子免疫学チーム²⁾/生理学研究所生体機能調節研究領域分子神経免疫研究部門³⁾)



概念図 神経シグナルを介した神経-免疫関連による neurogenic inflammation 病態の制御

炎症は、環境因子、細菌やウイルスなどの病原体の感染、および遺伝子変異などが神経系あるいは免疫系に作用することによって誘導される。末梢で活性化されたCNS抗原特異的な自己反応性CD4⁺T細胞を含む病原性免疫細胞は、環境刺激依存的な神経シグナルの作用によって血液内、リンパ内からCNSへと移行して神経系機能の変容をもたらす。神経系にneurogenic inflammation病態を形成する。また、末梢組織において、感染や有害物によって炎症が引き起こされた場合、その情報は求心性の神経シグナルによりCNSへと伝わり、さらにCNSから遠心性の神経シグナルが末梢の炎症局所に働くことで、神経伝達物質依存的にneurogenic inflammationが増悪、あるいは軽減される。さらに、末梢で生じたこの炎症病態に関する情報は、島皮質など脳内の特定領域で記憶され、当該脳領域が再活性化することにより同病態が再発する場合がある。