

平成 29 年度 共同研究報告書

研究区分		特別共同研究
研究課題		癌の発生・悪性化における感染・炎症・免疫の役割
新規・継続の別		新規 —— 継続
申込者	所属	新潟大学脳研究所
	職名・氏名	特任教授 田井中一貴
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	
	職名・氏名	
	所属	
	職名・氏名	
研究代表者	職名・氏名	教授・村上正晃
研究目的 (300 字程度)		現代社会では過度のストレスが多くの疾患に関連していることが示唆されているが、ストレスによる神経活性化が病態にもたらす影響についての詳細な分子機構は明らかとなっていない。申請者は最近、全身の細胞ネットワークや遺伝子の働きを 1 細胞解像度で三次元画像として取得するためのイメージング技術および透明化試薬(CUBIC)を開発した。今回、村上教授の研究室で保有するマウスの全身切片が作成可能なマクロトームを利用させていただき、CUBIC イメージングと組み合わせることによって全身でのシステムネットワーク、特に神経ネットワークと免疫系の関係性を解き明かすことを目的とした。
研究内容・成果 (1000 字程度)		申請者は、成体マウスの臓器・全身を透明化して観察できるイメージング技術 CUBIC を開発・改良している。分子神経免疫学分野において実施した各種炎症病態モデル、ストレスモデルについて、蛍光神経トレーサーや神経活性化レポーターマウスを用いて、CUBIC 透明化法による神経回路および神経活性化状態の解析を実施した。具体的には、分子神経免疫学分野において神経活性化レポーターである dArc-Venus マウスの三叉神経結紮による疼痛刺激後に脳を摘出し、CUBIC 法を実施、そして当研究室においてシート型蛍光顕微鏡を用いてシグナルを観察した。また、慢性ストレス下で多発性硬化症モデルをマウスに誘導し、同様に dArc-Venus マウスや c-Fos の免疫染色を組み合わせ、神経活性化状態を観察した。これによって、マウスに疼痛誘導時の全脳での神経活性化状態を明らかにし、分子神経免疫学分野で以前に報告された前帯状皮質の活性化のほかに、海馬で神経活性化が減少傾向にあることを見出した。また、慢性ストレス状況における多発性硬化症モデルの脳における神経活性化状態を解析することで、ストレスゲートウェイ反射の証明に貢献した。この神経活性化部位の解析は、分子神経免疫

	学分野で稼働しているマクロトームおよびミクロトームを用いた組織切片による免疫組織化学の実験をより容易にした。ストレスゲートウェイ反射では、脳内の第3脳室、海馬、視床に挟まれた特定血管における微小炎症が新たな神経活性化を誘導することで、ストレスによる視床下部の室傍核神経の活性化を起点とした神経伝達を大きく増強し、上部消化管障害、心不全をマウスに引き起こすことが証明され、本共同研究は、これに協力できた。
成果	【学会報告】
	【論文発表】 Arima, Y., T. Ohki, N. Nishikawa, K. Higuchi, M. Ota, Y. Tanaka, J. Nio-Kobayashi, M. Elfeky, R. Sakai, Y. Mori, T. Kawamoto, A. Stofkova, Y. Sakashita, Y. Morimoto, M. Kuwatani, T. Iwanaga, Y. Yoshioka, N. Sakamoto, A. Yoshimura, M. Takiguchi, S. Sakoda, M. Prinz, D. Kamimura, M. Murakami. Brain micro-inflammation at specific vessels dysregulates organ-homeostasis via the activation of a new neural circuit. eLife 6:e25517 DOI: 10.7554/eLife.25517, 2017 IF7.725
	【新聞報道】 2017.8.16 読売新聞「ストレス⇒病気 仕組み解明」 2017.8.16 朝日新聞「病は気から」メカニズム解明 2017.8.18 朝日新聞デジタル「病は気から」仕組み、マウスで解明 2017.8.20 北海道新聞「病は気から」仕組み解明 2017.8.28 日刊工業新聞 「北大、ストレス起因の胃腸・心疾患の発症機構を解明」 2017.9.4 日本経済新聞「病は気から」の仕組み解明