

神経系と免疫系の融合: 炎症の增幅回路の活性化と疾患モデル、ヒト疾患 :自己免疫・アレルギー、メタボ、脳・精神疾患、ガン、移植との関わり

遺伝子病制御研究所 分子神経免疫学(村上研)

1. 炎症の増幅回路（炎症回路）と自己免疫疾患
(Immunity 2008, Immunity 2009, JEM 2011, Cell Reports 2013, Cancer Research 2014など)

私たちちはインターロイキン6を介する信号の増強が関節リウマチモデルを誘導することを見つけました。その発症には『非免疫系の細胞』へのIL-6信号が重要でした。非免疫系の細胞は、IL-6信号を強く受けるとIL-7を産生してヘルパーT細胞を過剰に活性化してIL-17をたくさん出すTh17細胞を誘導しました。

興味深い事に、非免疫系の細胞は、IL-6信号を受けるとIL-17信号が劇的に強くなり、転写因子NFKB依存性に遊走因子などが産生されて、その場に様々な細胞を無秩序に呼び寄せ、恒常性が破綻して炎症を引き起します。

私たちには、この機構を『炎症の増幅回路（炎症回路）』と名付けました。炎症回路の制御遺伝子、標的遺伝子のゲノムワイド解析も終了して少なくとも1,000個の関連遺伝子が同定できました。それらには、自己免疫疾患、アレルギー、メタボ、神経変性疾患、精神疾患、ガン発症の250以上の事象に有意に関与していると報告されていたヒト疾患遺伝子が存在していました。炎症回路は炎症誘導に重要な機構です！

すでに50遺伝子ほどはその発現抑制がマウスの自己免疫を抑制し、炎症性疾患の患者さんの疾患局所、血清で有意に増加していました。現在、製薬企業と共同研究を行って創薬化を目指しています。

2. 炎症回路と精神状態・神経刺激の関連 一中枢神経系の難病への挑戦一

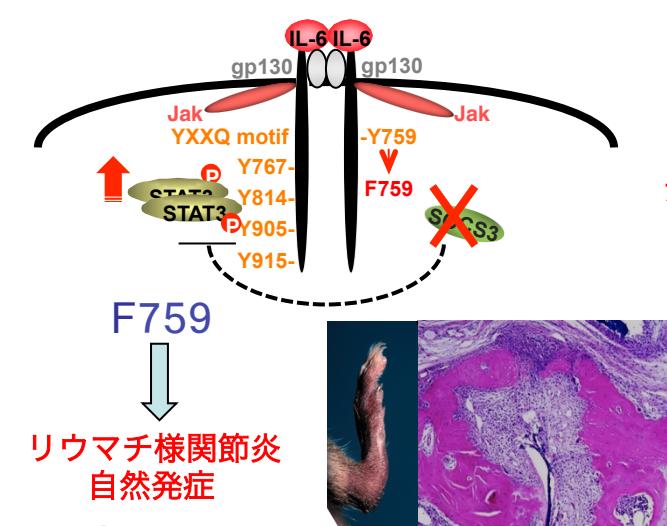
(Cell 2012, Int. Immunol. 2014など) 血液脳関門での免疫細胞のための侵入口の部位とその形成機構を明らかにしました。第5腰椎の背側の血管内皮細胞にて神経刺激が炎症回路を活性化して侵入口が形成されました。この部位の炎症回路の活性化は、重力刺激で機能するヒラメ筋を介する感覚一交感神経の活性化に依存しました。

新たな神経-免疫のインターラクションの概念を発表し、神経刺激、精神状態と炎症誘導の関係を追求しています。
“物事の本質を見極め真理を追究する”ために、楽しく自由に2つのプロジェクトが進行中！！

炎症の増幅回路の発見と自己免疫疾患→非免疫細胞が重要！

関節リウマチモデルの開発と炎症回路の発見

製薬企業と共同で創薬をめざします。

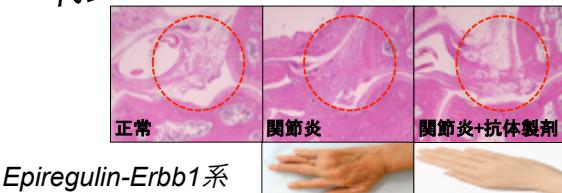


ケモカインなど
=>恒常性の破綻=>様々な病気
関節リウマチ、多発性硬化症
臓器移植、メタボリック症候群



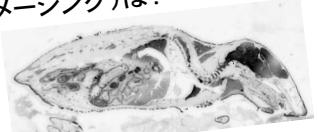
- 75,000個以上のshRNA-レンチウイルス
- mIL-6
- 細胞生存
- IL-6の产生の低下 生存保持

代表例



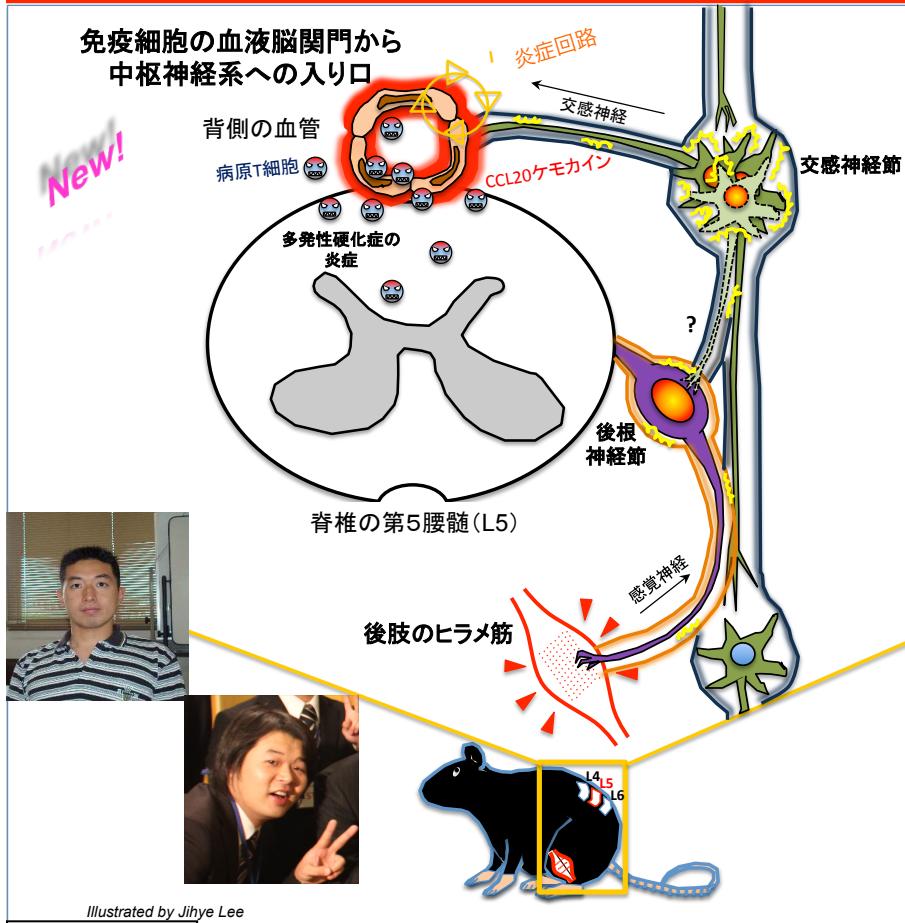
Epiregulin-ErbB1系

- 進行中の課題
- 1) 神経刺激による炎症回路の活性化機構！
 - 2) 炎症誘導に重要な 炎症回路の標的分子は？
患者さんで有意に高い分子“X”的発見！(特許申請済み)
 - 3) 炎症回路の制御の分子メカニズムは？
ゲノムワイドの実験が終了！！たくさんの病気と関与！
 - 4) 炎症回路を担う細胞(in vivoイメージング)は？
NFκB-reporterマウス etc, etc..



神経系と免疫反応の関連

炎症回路の制御による“人為的な”臓器特異的な免疫細胞の侵入口をめざす！



主な業績

教室見学など連絡は、村上正晃まで。TEL: 011-706-5120 & murakami@igm.hokudai.ac.jp

- Atsumi et al. Inflammation amplifier, a new paradigm in cancer biology. *Cancer Research* 74: 8, 2014
- Mori et al. Early pathological alterations of lower lumbar cords detected by ultra-high field MRI in a mouse multiple sclerosis model. *Int Immunol.* 26: 93, 2014
- Murakami et al. Disease-Association Analysis of an Inflammation-Related Feedback Loop. *Cell Reports*. 3: 946, 2013
- Arima et al. Regulation of immune cell infiltration in the CNS by regional neural input explained by the gate theory. *Mediators in inflammation* vol. 2013, Article ID 898165, 8 pages, 2013
- Ogura et al. Gate Theory; Regional Neural Activation Creates a Gateway for Immune Cells via Inflammation Amplifier. *Biomedical Journal* 36: 269, 2013
- Lee et al. IL-6 amplifier activation in epithelial regions of bronchi after allogeneic lung transplantation. *Int Immunol.* 25: 319, 2013
- Arima et al. Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier. *Cell* 148, 447, 2012
- Lee et al. IL-6 Amplifier, NF- κ B-Triggered Positive Feedback for IL-6 Signaling, in Grafts Is Involved in Allogeneic Rejection Responses. *J Immunol.* 189: 1928, 2012
- Murakami et al. Local microbleeding facilitates IL-6- and IL-17-dependent arthritis in the absence of tissue antigen recognition by activated T cells. *J. Exp. Med.* 208: 103, 2011
- Murakami, M. and T. Hirano. A four step model for the IL-6 amplifier, a regulator of chromic inflammations in tissue specific MHC class II-associated autoimmune diseases. *Front. Immun.* 2:22. doi: 10.3389/fimmu.2011.00022
- Kitabayashi et al. Zinc suppresses Th17 development via inhibition of STAT3 activation. *Int. Immunol.* 22(5): 375, 2010
- Nakagawa et al. IL-6 positively regulates Foxp3+CD8+ T cells in vivo. *Int. Immunol.* 22:129, 2010
- Sawa, et al. Hepatic Interleukin-7 Expression Regulates T Cell Responses. *Immunity* 30: 447, 2009
- Ogura, et al. Interleukin-17 Promotes Autoimmunity by Triggering a Positive-Feedback Loop via Interleukin-6 Induction. *Immunity* 29: 628, 2008.
- Khiong, et al. Homeostatic proliferating CD4 T cells are involved in the pathogenesis of an Omenn syndrome murine model. *J. Clin. Invest.* 117: 1270, 2007
- Nishihara, et al. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+T helper cells with a minimum effect on that of Treg in the steady state. *Int. Immunol.* 19: 695, 2007
- Sawa, et al. Autoimmune arthritis associated with mutated IL-6 receptor gp130 is driven by STAT3/IL-7-dependent homeostatic proliferation of CD4+ T cells. *J. Exp. Med.* 203:1459, 2006
- Kitamura, et al. Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function. *Nature Immunol.* 7: 971, 2006
- Atsumi, et al. A point mutation of Tyr-759 in interleukin 6 family cytokine receptor subunit gp130 causes autoimmune arthritis. *J. Exp Med.* 196: 979, 2002

末梢神経系の活性化により脳や脊髄に免疫細胞の入口となるゲートがつくられ、そのゲートから免疫細胞が中枢神経系に侵入し、病気が発症することを分子レベルで明らかにしました。本研究成果は、神経系と免疫系の関わりを分子レベルで明らかにしたもので、中枢神経系の難病に対する予防法や治療法の開発に新たな可能性を与えます。また、ストレスなどの精神状態とさまざまな病気との因果関係の解明にもつながることが期待されます。

今回の成果により、精神的ストレスでさまざまな病気が増悪する仕組み、あるいは、適度な運動が病気を改善するメカニズム、さらに、なぜ針治療で多くの病気が改善するのかなど、今まで不明であった神経や精神と免疫系の相互作用の分子基盤が解明されることが期待されます。