

日経バイオテク  
ONLINE

ログアウト

今月のポイント残数：99



一貫して正確な結果を出すサーマルサイラーが  
ここにあります。

Find out more

life  
technologies

総合トップ > 医療・医療 > 北大村上氏、「炎症回路は血液脳関門にゲートを作り、炎症回路によるゲート形成は感覚神経の刺激で促進される」、神経刺激と免疫性疾患の関係解明を目指す

## 北大村上氏、「炎症回路は血液脳関門にゲートを作り、炎症回路によるゲート形成は感覚神経の刺激で促進される」、神経刺激と免疫性疾患の関係解明を目指す

2015年6月1日 00:18 (1pt)

加藤勇治

Twitter

いいね！ 0

IL6を契機に炎症が増幅していく炎症回路を見出した北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野教授の村上正晃氏が、炎症と神経の関係を新たに見出し、新しい研究分野を切り拓こうとしている。村上氏が明らかにしたゲート反射をはじめとする炎症と神経の関係について、これまでの経緯と今後の展望について聞いた。

——慢性炎症の誘導機構である炎症回路の解明を進める一方で、免疫と神経系の関係について研究を進めている。これまでの経緯を教えてください。

「炎症回路については、これまでの研究で、過剰なIL6シグナルが非免疫系細胞、例えば血管内皮細胞や線維芽細胞に作用し、こうした非免疫系細胞からIL7を過剰産生し、活



画像のクリックで拡大表示

➤ 日経バイオテクについて

➤ 購読・メルマガお申し込み

お知らせ

機能性食品版・環境・農業版のサービスを終了しました

書籍「世界最高のバイオテク企業」4/27発行  
4月新創刊と料金改定のお知らせ

書籍「日経バイオ年鑑2015」好評発売中

書籍「薬づくりの真実」好評発売中！

認証方式が『日経ID』に変わりました

性化したヘルパーT細胞が増えることを示した。さらに、Th17細胞が増え、IL17が過剰産生されることが明らかになり、非免疫系細胞をIL6とIL17で共刺激するとIL6が過剰産生されることを見いだした。こうしたIL6産生の増幅回路を炎症回路と名付けた」

「こうした炎症回路の解明で、私自身は関節リウマチという疾患の病態についてはある程度明らかになったと思っている。一方、自分の研究の背景はT細胞にあり、そんなとき、手元に多発性硬化症モデルマウスがあり、このマウスをきっかけとしてさらに研究を進めようと考えた。関節リウマチもT細胞に関わる疾患だが、抗原の関与はそれほど大きくない。一方、多発性硬化症は抗原の関与が大きいからだ」

「多発性硬化症モデルマウスは、正常マウスにミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質を認識する自己反応性ヘルパーT細胞を移植して実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を起こすものだ。自己反応性T細胞を静注することで脳脊髄炎を発症する。言い換えれば病原性T細胞が血液脳関門を超えて中枢神経系に侵入して疾患を誘導しているということだ」

「この多発性硬化症モデルマウスを用いて検討した結果、静注した自己反応性ヘルパーT細胞は実際に脳内へと移行していることが確認されたが、ではどこから中枢神経系へと侵入しているのか。さらに検討を進めたところ、第5腰椎の背側血管から脊髄に入ることが明らかになった。我々はこれをGateway reflex、ゲート反射と名付けた」

——ゲート反射とは具体的にはどんなものか

「自己反応性ヘルパーT細胞が第5腰椎背側の血管に浸潤していることが確認されたことは、この多発性硬化症モデルにおける免疫反応と神経系をつなぐゲートだということだ。実際には、タイトジャンクションでつながっている血管内皮細胞から形成される血液脳関門の物質透過性が変わり、免疫細胞の透過性が変わっているということになる。このことをゲートと呼んでいる」

「この血液脳関門の物質透過性を変えるものは何かと解析をすると、冒頭に述べた炎症回路が発生していることが明らかとなった。実際、IL17を持たない自己反応性ヘルパーT細胞は血管に浸潤することができないし、IL6シグナルを遮断すると浸潤が抑制された。第5腰椎背側の血管内皮細胞でSTAT3やNF-κBの活性化が生じていることも確認した。こ

タケダのライブラリー化合物から  
新たな生命現象の解明へ



求  
ム、  
革  
新  
へ  
の  
挑  
戦

**RINGO-T 2015**

Recruit Innovative Ideas to Generate Original Targets Takeda

タケダ オープンイノベーション 2015

基研創薬工研株式会社

#### 日経バイオテクONLINEアクセスランキング

|    | 昨日                                             | 週間 | 月間 |
|----|------------------------------------------------|----|----|
| 1位 | ソーせいグループの田村眞一社長に聞く、<br>「Heptares社は大手製薬企業から買... |    |    |
| 2位 | DNAミスマッチ修復の欠損が抗PD-1抗体<br>pembrolizumabの幅広い癌... |    |    |
| 3位 | Wmの憂鬱、商業化の最右翼のiPS細胞由来<br>血小板に立ち塞がる壁【日経バイオテク... |    |    |
| 4位 | 健康・医療戦略専門調査会、推進計画の評<br>価結果を取りまとめ               |    |    |
| 5位 | 日経バイオテク5月18日号「リポート」、<br>創薬ベンチャーの導出契約           |    |    |
| 6位 | トランスジェニック、全利益区分で黒字化<br>を達成                     |    |    |
| 7位 |                                                |    |    |

のように第5腰椎背側において炎症回路が活性化することでさらに様々な免疫系細胞が集積、活性化されている」

「このゲートと神経活動の1つである反射とのつながりだが、この第5腰椎背側にヒラメ筋からの感覚神経の神経節があること、このヒラメ筋が受ける重力刺激を伝える感覚神経のシグナルを抑制すると自己反応性ヘルパーT細胞の集積が起こらず、実験的自己免疫性脳脊髄炎の発症も抑制された。さらにヒラメ筋からの感覚神経の刺激が近傍の交感神経を活性化しており、この交感神経の活性化によって産生されるノルアドレナリンが第5腰椎における炎症回路の活性化を増強することが確認できた。つまり、この反応は中枢神経系を介さず、末梢の神経活性化と炎症が関係しているという意味でゲート反射になる」

「なお、ヒラメ筋への重力刺激がなぜ中枢神経系へと免疫細胞を送り込むゲートに関わっているか、という点だが、生物は、中枢神経系に問題が起こったときにすぐに免疫細胞を動員して対処できるように常に中枢神経系のゲートを介して免疫細胞の一定の行き来があるのだろう。当然、中枢神経系も免疫監視機構が必要だからだ。そのゲートを用意するためには生まれてから死ぬまで四六時中存在する刺激として重力を選んだのではないだろうか。もちろん異常な状態になったときはもっと大きくゲートが変化するが、普段からやりとりがあるということだろう。さらに、例えば寝たきりとなってしまった場合は第5腰椎のゲートは閉じて別の部位にゲートができるのかもしれない。また、HTLV-1陽性癌細胞もこの第5腰椎から中枢神経系に移行しやすいという報告もある」

「ちなみに、免疫系とゲートの関係だが、例えばアジュバントを大量に投与すると血液脳関門の物質透過性はとても大きく変化する。これはマウスにウサギ抗体を投与した場合、正常なマウスであればウサギ抗体は中枢神経系に移行しないが、マウスに重篤な炎症を起こしてやるとウサギ抗体は中枢神経系に移行することで確認できる。血液脳関門の機能は生体の状態によってダイナミックに変わっていることの証だろうし、それが生体として変化に対応するための自然な反応なのではないか」

——最近、海外でも免疫と神経刺激に注目した研究が進められている。

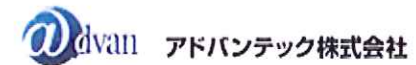
「例えば、米North Shore-LIJ School of Medicine Feinstein Institute for Medical ResearchのKevin Tracey氏は、ごく微量のある薬剤を脳内に注入すると全身で腫瘍壊死

Wmの憂鬱、このままでは製薬企業はドン・キホーテ同然、途上国市場参入に不可欠な...

8位 JCRファーマのBBB通過技術J-Brain Cargo、「技術導出も積極的に...」

9位 米23andMe社、「これまでの利用者は95万人、約半数が北ヨーロッパ系」

10位 【山本研ゲノム編集アップデート(17)】米 Cold Spring Harbor...



#### 分野別ランキング (週間)

| 医薬<br>・医療 | 基礎<br>・研究支援                       | 食品・農業<br>・環境 | 投資・行政<br>・社会 |
|-----------|-----------------------------------|--------------|--------------|
| 1位        | 日経バイオテック5月18日号「レポート」、創薬ベンチャーの導出契約 |              |              |
| 2位        |                                   |              |              |

因子 (TNF) の産生が抑制されることを示した。その薬剤は全身を巡っているわけではないようだ。迷走神経シグナルが炎症の制御に関わっており、炎症反射と名付けている。迷走神経を介して脾臓においてノルアドレナリンが分泌され、T細胞を刺激し、T細胞のアセチルコリン分泌を促す。このアセチルコリンがマクロファージに作用してTNFの産生を減少させるというメカニズムが明らかになってきた。彼らは電気刺激を用いて迷走神経を刺激することにより関節リウマチや炎症性腸疾患、喘息などを治療できるのではないかと指摘している」

「我々は、感覚神経や交感神経と様々な疾患との関係を探っていきたいと考えている。まずは免疫関連疾患との関係になるだろうが。我々の検討では、先に述べたようにヒラメ筋からの重力刺激は第5腰椎のゲート形成と関わっていたが、別の感覚神経の刺激を与えると別の部位でゲートが形成される。ヒラメ筋の刺激だから第5腰椎であって、大腿四頭筋の刺激であれば第3腰椎にゲートが形成されるし、別の刺激では首の近くの部位でゲートが形成される。しかもヒラメ筋からの刺激は第5腰椎近傍の交感神経節を介してゲートが形成されており、第5腰椎より上部で神経を切断しても起こるため、脳までシグナルは伝わらなくても起こる、まさに反射だ」

「血液脳関門における炎症回路は、ヒラメ筋からの重力刺激においてはノルアドレナリンによって活性化されていたが、炎症回路はATPや他の神経伝達物質でも活性化されることは明らかになっている。神経伝達物質は末梢と中枢神経系の間のゲートを作るためのスイッチとして働くのだろう」

「関節リウマチは左右対称性に症状が発生するが、これも神経でつながっている。炎症と神経がそれほど強くつながっているということは、普段、その人が受けている過剰な神経刺激が疾患の発症のしやすさや進行の程度などと関与する、つまり疾患の症状の個人差につながっているかもしれない。交感神経系や副交感神経系の刺激や抑制というのは、例えば炎症の制御につながることも期待される。こうした研究はこれまでほとんど取り組まれていないのではないかな。そこで新しい学術領域として切り拓いていきたいと考えている」

日経バイオテク5月18日号「パイプライン研究」、関節リウマチ治療薬（生物学的製...

- 3位 Lonzaと提携のニコン、「再生医療に必要なものをパッケージで提供したい」
- 4位 理研ジェネシス、国内で初めてCLIAラボに認定
- 5位 JCRファーマのBBB通過技術J-Brain Cargo、「技術導出も積極的に...
- 6位 Regeneron社とSanofi社、関節リウマチに対する抗IL6R抗体のフェ...
- 7位 米23andMe社、「これまでの利用者は95万人、約半数が北ヨーロッパ系」
- 8位 ASGCT、米NCIのRosenberg氏、「TIL療法は悪性黒色腫だけでなく...
- 9位 Sanofi社とRegeneron社、喘息を対象とした抗IL4・IL13抗体の...
- 10位 米Sarepta社、筋ジストロフィーのエクソンスキップ治療薬の承認申請でFDAと事前会議

▶ バイオ事業のご案内

▶ 広告お問い合わせ

テーマサイト

日経バイオテクONLINE アカデミック版  
 日経バイオテクONLINE 機能性食品版  
 日経バイオテクONLINE 環境・農業版  
 日経バイオテクONLINE for Investors

「これは、実は鍼灸の世界と近いかもしれない。Tracy氏がやっていることは簡単に言うとな鍼灸だ。鍼灸は胡散臭く思われているかもしれないが、長年の経験則で臓器連関を狙って神経を刺激をして治療効果を得るものだ。我々が行っている研究は、鍼灸を科学しよう、ということかもしれない」

日経バイオテクONLINE Webマスターの憂鬱  
Premium

日経バイオ年鑑2015

日経バイオ年鑑2014

日経バイオ年鑑2013

## 関連記事

北大村上氏、炎症回路を標的とした自己免疫疾患治療薬のスクリーニングを進行中 (2015-2-25) 1pt

JCRファーマ株式会社、血液脳関門通過技術を利用した新薬開発の進捗状況について (2015-4-15)

Pharmidex社、血液脳関門を通過する薬剤送達技術を用いて脳腫瘍モデルでの抗腫瘍効果を確認 (2014-11-10) 1pt

ファーマコセル、サルの血液脳関門in vitro再構成系モデルを発売 (2011-3-14) 1pt

独立行政法人産業技術総合研究所、ホヤ幼生の感覚神経が作られる仕組みを解明 (2014-11-19)

慶応大、医科歯科大、セマフォリン3Aは感覚神経の発達を通じて骨代謝を制御 (2013-5-6) 1pt

University of Wisconsin-Madison、幹細胞から血液脳関門を作製 (2012-6-25) 1pt

東北大寺崎氏、「血液脳関門を通過する薬剤開発の未来は明るい」、国内外で製薬企業の研究開発も活発化 (2015-6-1) 1pt

カナダAngiochem社、血液脳関門を通過できる技術で難病治療目指す (2012-10-18) 1pt

理研BSI、アセチルコリンによる大脳抑制回路の活性化で神経細胞の反応が鋭敏に (2014-7-23) 0pt

会社案内 個人情報保護方針/ネットにおける情報収集/個人情報の共同利用 著作権について 広告ガイド お問い合わせ ご利用ガイド 利用規約

© 1996- 2015 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.

日経BP社