

セミナーのご案内

新しい神経系と免疫系のクロストーク、ゲートウェイ反射とは？ 「病は気から」の分子機構解明のはじめの一步

講師：村上 正晃 先生

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

日時：4月27日(金) 16:30-18:00

場所：理学部A館2階 222号室

ゲートウェイ反射は、特異的な神経回路活性化が、中枢神経系(CNS)の特異的な血管に免疫細胞の侵入口(血管ゲート)を形成し、中枢炎症を誘導する現象として発見されました。この反射は、多発性硬化症モデル、EAEを用いて証明されました。一般にEAEではCNS抗原を免疫したマウスの自己反応性CD4+T細胞(病原T細胞)が中枢炎症を引き起こしますが、私たちは、病原T細胞を単離し正常マウスに静脈内投与して病態を誘導します。一方、教科書には、免疫細胞は血液脳関門(BBB)を持つCNS血管は侵入できないとあり、血中の病原T細胞がどこからどのようにCNSに侵入するかを調べました。すると重力刺激が固有の感覚-交感神経回路を活性化し、第5腰髄(L5)の背側血管に病原T細胞のCNSへの侵入口(血管ゲート)を形成しました¹。L5の背側血管にてノルアドレナリン依存性に過剰に産生されたケモカインが血管ゲートを形成します¹。重力ゲートウェイ反射に続いて、筋肉への微弱な電気刺激、疼痛を起点とする固有の神経回路の活性化が、それぞれ別の部位のBBBに血管ゲートを形成することがわかりました^{1,2,3}。

最近発見したストレスゲートウェイ反射は、現在、予防法、治療法もない進行型多発性硬化症のモデルを作成したとともに、睡眠不足などの慢性的ストレスにて形成される当該ゲートウェイ反射が、単に、脳の特定血管にゲートを形成するばかりではなく、新たなコンセプトとして、「ゲート形成による血管周囲の微小炎症が、それまで機能していなかった新たな神経回路を活性化して臓器機能を制御する」ことを発見しました。ストレスゲートウェイ反射は、EAEマウスに消化管炎症、心不全から突然死を誘導し、これまで、経験則として考えられていた“病は気から”の一部の分子機構を炎症誘導の観点から解明できました⁴。

本セミナーでは、ゲートウェイ反射の発見から今後の方向性に関して議論したいと思います。

参考論文：1. *Cell*. 148: 447-457, 2012、2. *Int Immunol*. 26: 93-101, 2014、3. *eLife* 4: e08733, 2015、4. *eLife* 4: e25517, 2017