

免疫細胞の中樞神経系への侵入口と仕組みを世界で初めて解明

—脳や脊髄系の病気の新たな予防、治療へ—

大阪大学 大学院生命機能研究科の村上 正晃 准教授(IFReC 兼任)と大阪大学の平野 俊夫 総長(前 IFReC)らは、末梢神経系^{注1)}が活性化することで、脳や脊髄(中樞神経系)に免疫細胞の入り口となるゲートがつけられ、そのゲートを通じて病原性のある免疫細胞が血管から中樞神経系に侵入し、病気が発症することを分子レベルで明らかにしました。

これまで中樞神経系の血管は、免疫系の細胞をはじめ、ウイルスや大きなたんぱく質を脳や脊髄に通過させない、血液脳関門^{注2)}を形成すると考えられてきました。しかし、中樞神経系にもウイルスが感染することや、さまざまながん、難病^{注3)}などが発症することが知られており、血液脳関門にも免疫細胞などの入り口となるゲートがあると予想されていました。しかしこのゲートがどこにあるのか、どのような過程やメカニズムで機能するのは全く不明でした。

本研究グループは、中樞神経系の難病である多発性硬化症^{注4)}のモデルマウスを用いて、免疫細胞の中樞神経系へのゲートはある特定の部位に形成されること、またその形成が末梢神経系の活性化によるものであることを明らかにしました。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、中樞神経系の難病やがんなど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。

本研究は、大阪大学 大学院医学系研究科の大平 充宣 教授、東京大学 医科学研究所の岩倉 洋一郎 教授らの協力を得て行い、米国科学雑誌 Cell に掲載されました。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 チーム型研究(CREST)

研究領域:「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」

(研究総括:菅村 和夫 宮城県立病院機構 理事長)

研究課題名:「臓器特異的自己免疫疾患・炎症疾患の制御機構の理解とその人為的制御」

研究代表者:平野 俊夫(大阪大学 総長)

共同研究者:村上 正晃(大阪大学 大学院生命機能研究科 准教授)

研究期間:平成20年10月～平成26年3月

JSTはこの領域で、アレルギー疾患や自己免疫疾患を中心とするヒトの免疫疾患を予防・診断・治療することを目的に、免疫システムを適正に機能させる基盤技術の構築を目指しています。

上記研究課題では、血管内皮細胞などの、非免疫系細胞が、サイトカイン依存的に活性化を増幅させて悪循環を誘導して生じる、免疫系細胞を引き寄せる機構『IL-6アンブ』を分子レベルで解明し、この悪循環を抑制することで病気を予防・医療する方法の開発を目指します。

<研究の背景と経緯>

中枢神経系の臓器である脳や脊髄の血管は、血液を介する細菌やウイルスなどの影響を極力防ぐために特殊な関所としての血液脳関門を形成しています。血液脳関門は、免疫細胞を含む血液系の細胞はもとより、大きなたんぱく質なども脳や脊髄に通過させません。しかし、中枢神経系にも細菌やウイルスが感染し、がんや炎症などに起因する難病が発症します。また血液に存在する免疫細胞は、このような病態や病気を防ぐ一方で、ある時はそれらの原因となったり、悪化させたりすることもあります。こうした背景から、血液脳関門には、病原菌や免疫細胞などが中枢神経系に入るためのゲートがある可能性が示唆されていました。しかし、そのゲートがどこにあるのか、またどのように形成されるのかなど、実体は不明でした。

多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)^{注5)}をマウスに発症させ、EAEの原因となる自己反応性T細胞を正常マウスの血管内に移入すると、正常マウスの中枢神経系にEAEが誘導されます。これは、血液中の自己反応性を持つ病原性T細胞が血液脳関門を越えて、中枢神経系に侵入したことを示すものです。そこで本研究グループは、この実験モデルを用いて、血液脳関門のゲートの部位とゲートがどのように形成されるのかを調べることにしました。

<研究の内容>

まず、EAEを発症したマウスから病原性T細胞を単離して正常マウスの血管内に移入しました。それらの細胞が、血管内から中枢神経系に入り込む部位を特定するために、切削器具のマクロームを用いて脊髄を薄くスライスし、蛍光顕微鏡で解析しました。その結果、血管内の病原性T細胞は、第5腰椎の背側の血管から、脊髄に入ることを世界で初めて突き止めました(図1)。

次に、なぜその部位のみが病原性T細胞の中枢神経系へのゲートとなっているのか、その仕組みを調べました。その結果、IL-6アンブ^{注6)}とよばれる炎症を誘導する仕組みが第5腰椎の背側の血管内皮細胞^{注7)}で活性化することで、CCL20というケモカイン^{注8)}が血管内皮細胞に発現し、血液内の病原性T細胞を呼び寄せて中枢神経系へのゲートを形成していることがわかりました(図2)。

このように、第5腰椎の背側の血管内皮細胞でIL-6アンブが活性化されている原因を解明するにあたり、研究グループではヒラメ筋からの感覚神経^{注9)}が第5腰椎の背側に位置する神経節で脊髄につながっていることに着目しました。ヒラメ筋はふくらはぎ付近に存在して重力を受け止めている筋肉として知られていますが、絶え間ない重力刺激に対抗するヒラメ筋の応答が感覚神経を介して第5腰椎の背側で脊髄に伝わり、この刺激が近傍の血管でIL-6アンブを活性化しているのではないかという仮説をたてました。

この仮説を実証するために、マウスのしっぽを天井からつるし(後肢懸垂法)、ヒラメ筋への重力刺激を無くした時の影響を調べました。その結果、第5腰椎の背側の血管におけるCCL20の発現および病原性T細胞の集積は見られず、EAEの発症も明らかに抑制されました。また、後肢懸垂モデルのマウスのヒラメ筋に電気刺激を与えると電気刺激を与えた時間にCCL20の発現量が比例することや第5腰椎の血流速度が速くなることを見いだされました。血流速度は交感神経の活性化により速くなります。これらの結果から、重力に対抗するために緊張するヒラメ筋から脊髄に伝えられる感覚神経の活性化は近傍の交感

神経^{注10)}の活性化を引き起こしていることが推測されました(図3)。

さらなる実験から、交感神経末端から放出されるノルアドレナリンが、第5腰椎の背側の血管内皮細胞において、IL-6アンプを過剰に活性化し、過剰のCCL20分子を発現していることが証明されました。また第5腰椎の背側の血管の内皮細胞からは、CCL20ばかりではなく、他のさまざまなケモカインも大量に発現されていました。

以上の結果から、本研究グループは、第5腰椎の背側の血管内皮細胞が血液細胞の中枢神経系へのゲートであり、そして重力刺激を起点とした感覚神経および交感神経の活性化による血管内皮細胞のIL-6アンプ誘導性のケモカインの大量発現がゲートの形成に関与していることを世界で初めて明らかにしました。

<今後の展開>

今回の研究結果から、中枢神経系の血液脳関門に免疫細胞が血管から通るためのゲートが、神経刺激によって形成されることが明らかとなりました。今後、人為的に神経の活性化を抑制または刺激することで、そのゲートを人為的に閉じたり形成したりすることが可能になり、中枢神経系の感染、がん、難病などの予防や治療につながることを期待されます。

神経の活性化は、今回の実験で明らかにした重力ばかりではなく、現代生活につきまとうストレスなどさまざまな外的な刺激でも生じます。そのため、今回の成果により、さまざまな病気が精神的なストレスなどで増悪する仕組み、あるいは、適度な運動が病気・病態を改善するメカニズム、さらに、針治療によってなぜ多くの病気・病態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。

さらに、中枢神経系ばかりではなく体のさまざまな臓器においても、免疫細胞が特定の臓器に集積することで、関連する交感神経や副交感神経が活性化あるいは不活性化し、血管の活性化状態を調節している可能性も考えられます。このことは、多くの臓器特異的自己免疫疾患^{注11)}や慢性炎症性疾患の発症機構も、特定の神経の活性化による特定の血管へのゲートの形成によって説明できる可能性を示唆し、その神経の活性化を制御することにより、新たな治療法の開発に結びつくことが期待されます。

<参考図>

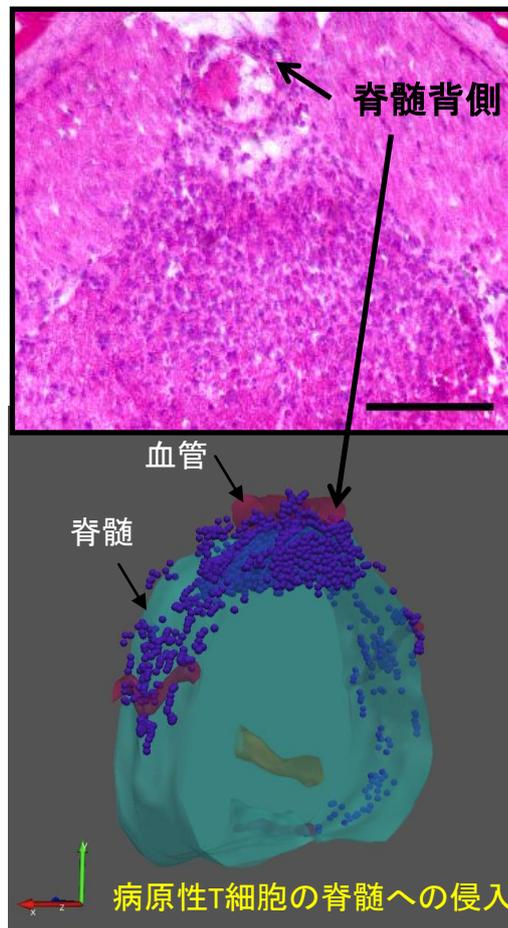
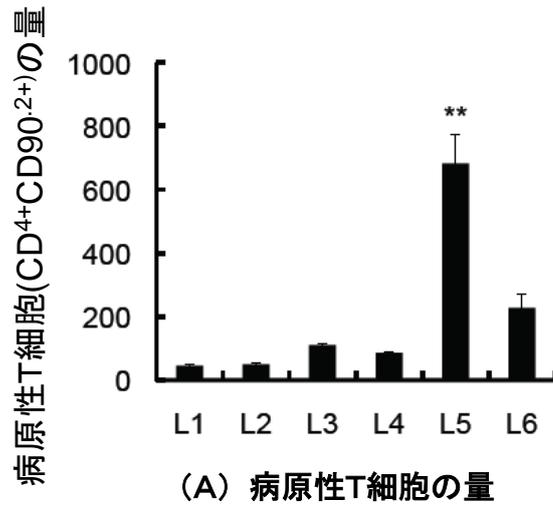


図1 マウス脊髄の凍結切片における病原性T細胞の集積

マクローームを用いて脊髄から凍結切片を作成し、各部位の病原性T細胞の量を調べた。

(A) フローサイトメトリーによる第1(L1)～第6(L6)腰椎における病原性T細胞の量。第5腰椎(L5)で病原性T細胞が集積していることが分かる。

(B) 蛍光顕微鏡による第5腰椎の断面の観察。

病原性T細胞が第5腰椎の背側の血管から脊髄へ侵入している様子が分かる。

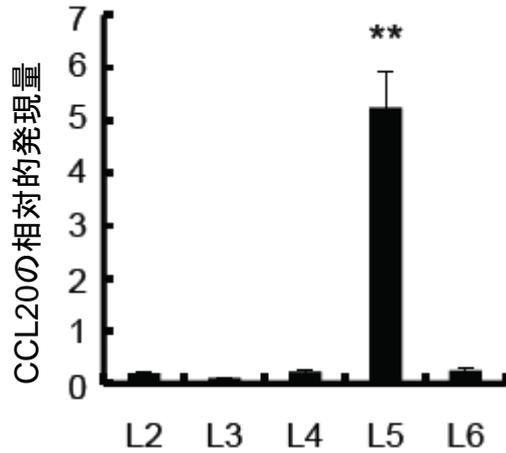


図2 各腰椎のCCL20の量

第5腰椎(L5)のみでCCL20が発現していることが分かる。

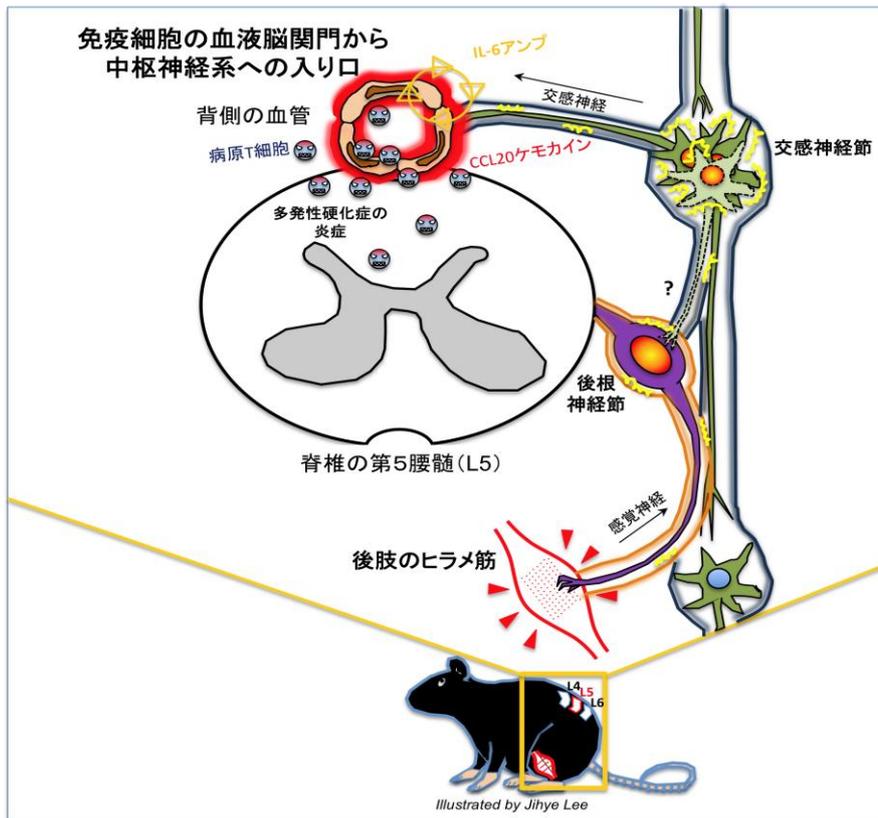


図3

重力によるヒラメ筋の活性化が感覚神経を刺激して、第5腰椎の交感神経の活性化を誘導する。交感神経の末端からはノルアドレナリンが放出されて第5腰椎の背側の血管の内皮細胞のIL-6アンブを過剰に活性化させる。この一連の刺激が、第5腰椎の背側の血管内皮細胞に過剰のケモカイン、CCL20を誘導して免疫細胞を引き寄せる。血液内に病気の原因となるTリンパ球が存在すれば、脳・脊髄の自己免疫疾患となることが証明できた。

<用語解説>

注1) 神経系

脊椎動物の神経系は脳や脊髄からなる中枢神経系と、体性神経系および自律神経系からなる末梢神経系に分かれる。中枢神経系は神経細胞が集まった塊であるのに対し、末梢神経系は神経節と神経繊維からなり、体の各部と中枢神経系の間で神経刺激を伝達する役割を果たす。体の感覚や運動を制御する体性神経系には感覚神経と運動神経があり、内臓や血管などを自動的に制御する自律神経系には交感神経と副交感神経がある。

注2) 血液脳関門

中枢神経系の血管に備わっている、血液と中枢神経系の組織液との間で物質交換を制限する機構で、中枢神経系の血管を構成する内皮細胞が非常に強固に結合しあって血液中の大きなたんぱく質や免疫細胞などを中枢神経系の中に通過させないように機能している。

注3) 難病

現在治療法が無い病気のこと、中枢神経系の難病には多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病などがある。

注4) 多発性硬化症

中枢神経系の神経細胞には軸索と呼ばれる突起があるが、軸索を包んでいるミエリンという絶縁性のリン脂質が炎症により壊され(脱髄という)、他の神経細胞との間で情報伝達がスムーズに行えなくなって麻痺やしびれをきたす疾患。脱髄が生じる詳しいメカニズムはまだ分っていないが、免疫系の異常の可能性が高いと言われている。

注5) 実験的自己免疫性脳脊髄炎

ミエリンオリゴ糖たんぱく質などの特定のたんぱく質をマウスに注射すると、多発性硬化症に似た脳脊髄炎を発症する。これはミエリンを抗原と認識して反応するT細胞(病原性T細胞)が誘導され、それが中枢神経系に侵入することで、自己のミエリンを攻撃し(自己反応性)、脱髄を起こすためと考えられている。実験的自己免疫性脳脊髄炎は多発性硬化症の動物モデルとして使われている。

注6) IL-6アンブ

血管内皮細胞、線維芽細胞などの非免疫系細胞に存在する炎症誘導機構のこと。炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)-17がきっかけとなって、IL-6を初め、ケモカインなどの炎症を誘導する因子が産生され、相乗的なNF κ BとSTAT3の活性化でさらに多くのケモカインが産生されて、自己免疫疾患を含む慢性炎症を誘導する機構。

注7) 血管内皮細胞

血管のうち表面を構成する扁平で薄い細胞のことで、血管の内外への物質の出入りを制御するなど、器官によってもさまざまな機能を持っている。

注8) ケモカイン

接着分子と呼ばれるサイトカインの一種で様々な種類がある。ケモカインが発現した部位にはそのケモカインを受け取ることができる細胞が集まって来て炎症誘導の起点となる。T細胞などの免疫細胞は血管内の血液にのって全身を巡り、生体の防御に携わっている。血管内皮細胞が病原体などの情報を得ると血管内皮細胞上にケモカインを発現し、対応するケモカイン受容体を発現している免疫細胞が結合することで免疫細胞は血管外へと浸潤することが出来る。

注9) 感覚神経

体性神経系のうちの、感覚器や筋肉の受容器から脳に信号を伝える求心性の神経。

注10) 交感神経

自律神経のうち、内臓や血管の状態を制御する神経の一種類でノルアドレナリンなどを末端から出して血管を収縮させる。

注11) 臓器特異的自己免疫疾患

生体を防御するための免疫系が自分自身の正常な細胞や組織に対してまで攻撃してしまう自己免疫疾患の中で、特定の臓器だけが影響を受ける疾患のことで、慢性甲状腺炎や多発性硬化症などがある。全身性の自己免疫疾患には関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどがある。

<論文名>

“Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier”

(局所的な神経の活性が、病原 T 細胞の血液脳関門の通過ゲートを形成する)

<研究に関するお問い合わせ先>

村上 正晃(ムラカミ マサアキ)

大阪大学 大学院生命機能研究科 准教授(IFReC 兼任)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

Tel: 06-6879-3881

Fax: 06-6879-3889

E-mail: murakami@molonc.med.osaka-u.ac.jp