

神経活性化による多発性硬化症発症機構の解明

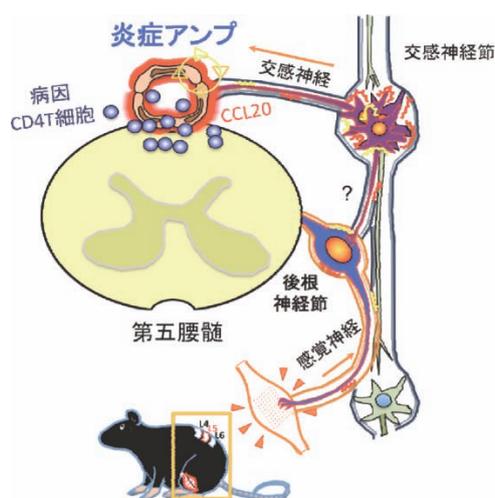
北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野 特任助教 有馬 康伸



研究概要

中枢神経系の自己免疫疾患である多発性硬化症は、ヘルパーT細胞に依存して病気が発症することが示されてきたが、どのようにして中枢神経系へ細胞浸潤するのかは不明であった。私は多発性硬化症の動物モデルであるEAE（Experimental autoimmune encephalomyelitis）を用いて、神経の活性化によって中枢神経系へ侵入口が形成されることを報告した（Arima et al, 2012 *Cell.*）（図1）。神経活性化は、重力刺激以外にも誘導されることがわかっており、種々の神経活性化モデルを立ち上げ多発性硬化症の動物モデルであるEAEの病態が変化するかどうかの解析を行った。

図1

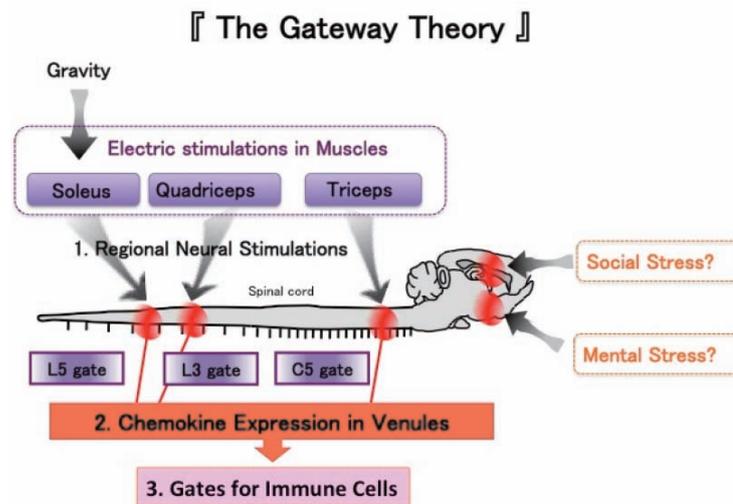


研究成果

ストレスや痛みによって引き起こされる神経の活性化が、EAE病態にどのように寄与するかを検討するために社会的孤立モデルと慢性疼痛モデルを確立し、そのモデルマウスにEAEを発症される病因T細胞を移入するとその病態はコントロール群と比較して、増悪もしくは症状が長期にわたり持続されることが明らかとなった。今後はこれらのメカニズムを解明することで、神経活動がどのように多発性硬化症に関与するかを明らかとして、新規治療法の確立を目指す予定である。

また、各神経活性化により、中枢神経系への侵入口が変化することを考え、実験を行った結果、ヒラメ筋からの刺激で第五腰髄、大腿四頭筋からの刺激で第三腰髄、上腕三頭筋からの刺激で第五頸髄の背側血管でケモカインの発現が上昇することが明らかとなった。これは各神経の活性化により中枢神経系への侵入口が規定されていることを示唆するものであり、この概念を『ゲート理論』として提唱した（Arima et al. *Mediators of Inflammation* 2013）（図2）。

図2 ゲート理論



成果論文

[Arima Y.](#), D. Kamimura, L. Sabharwal, M. Yamada, H. Bando, H. Ogura, T. Atsumi and M Murakami. Regulation of Immune Cell Infiltration into the CNS by Regional Neural Inputs Explained by the Gate Theory.

Mediators of Inflammation. vol. 2013, Article ID 898165, 8 pages, 2013

