

Title	神経活性化による免疫細胞の血液脳関門の通過について
Author(s)	有馬, 康伸
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59358
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【85】

氏名	あり ま やす のぶ 有 馬 康 伸
博士の専攻分野の名称	博士 (理学)
学位記番号	第 25450 号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	神経活性化による免疫細胞の血液脳関門の通過について
論文審査委員	(主査) 教授 宮坂 昌之 (副査) 教授 菊谷 仁 教授 村上富士夫 准教授 村上 正晃

論文内容の要旨

神経の活性化が免疫反応に影響を及ぼすことは、現在まで多くの研究者により報告されてきたが、その詳細なメカニズムについてはあまり知られていない。神経ペプチド、神経刺

激後のホルモンなどによる全身での免疫反応の制御は多く研究されているが、局所的な神経活性化による免疫系の制御についてはほとんどわかっていない。そこで私は、神経活性化による免疫系の制御について血管の機能に的を絞って研究を行った。その結果、筋刺激由来の局所的な神経の活性化が限定された部位の血管の状態を変化させて大量のケモカインの発現を介して血液中の病原T細胞を中枢神経系に集積させることが判明した。具体的には、最大の抗重力筋、ヒラメ筋の刺激が第5腰椎の後根神経節を活性化させて近傍の交感神経節の活性化を介して第五腰椎の背側の血管でノルアドレナリンを発現する。このノルアドレナリンは、その部位の血管内皮細胞に存在するNFκBとSTAT3の同時活性化に伴うケモカイン発現機構『IL-6アンプ』を過剰に活性化して過剰のケモカインを発現させることを見出した。自己の脳神経に存在する抗原に反応性のT細胞が血液中に存在すればその部位に引き寄せられて炎症を誘導して病気を発症する。そのため、これらの局所的な神経活性化による免疫細胞の動態制御は、免疫細胞依存性の炎症が関与する多発性硬化症をはじめとする神経系の病気の治療ターゲットになる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

有馬君は、5年間自己免疫疾患発症におけるT細胞の挙動に非免疫系細胞がどのように関わっているのかについて研究を行ってきました。切片を用いた解析にはまず系を確立することが重要となるが、最初は系が立たず苦労しました。しかし、粘り強く基礎実験を行い、中枢神経系へCD4T細胞が浸潤するマウスモデルを用いて、非常に重要な知見を得ることができました。

得られたデータは、中枢神経系組織にT細胞が集積するには、局所における神経の活性化が非常に重要であるという結果で、病因のT細胞などが血液脳関門をどのようにして開き、ゲートを作るのかという疑問に対し、非常に明解で新規の概念を提唱しました。これらの研究成果はCellにアクセプトされました。

以上のことにより、有馬君の行った本研究は今後の自己免疫疾患発症メカ

ニズムを考える上できわめて意義深いものである。よって本学生を学位に値するものと認める。