



Title	Local sympathetic neurons promote neutrophil egress from the bone marrow at the onset of acute inflammation
Author(s)	粟生, 智香
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/77541
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	粟生 智香
論文題名 Title	Local sympathetic neurons promote neutrophil egress from the bone marrow at the onset of acute inflammation (局所の交感神経は急性炎症の初期において骨髄からの好中球の動員を促進する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>交感神経系は、生体恒常性の維持や環境からの刺激に対する応答を司る。近年、交感神経系が免疫系も制御することが明らかにされており、免疫の中核である骨髄の制御が注目を集めている。交感神経は、定常状態では骨髄細胞のホーミングを促進し、造血幹細胞の維持に関わる一方で、急性ストレス時には造血幹細胞・前駆細胞の末梢血への動員を促進することが過去に報告されている。しかしこれまでの阻害薬などを使った実験では、神経系と内分泌系を区別して評価することができず、局所の交感神経が、免疫細胞をどのように制御するのか明らかではなかった。好中球は急性炎症の初期において、最初に組織に動員され、細菌の除去に働くが、定常状態においては98%が骨髄内に存在し、感染の際に末梢血に動員される。そのため、好中球の骨髄からの動員は、炎症の初期において重要なステップであるということが出来る。好中球の動員は“綱引き”モデルで説明することができる。このモデルにおいては、血管側からのCXCL1, CXCL2と間質細胞側からのCXCL12などのケモカインのバランスで好中球の動員が制御されているが、交感神経が好中球の動員をどのように制御するのかは明らかではない。そこで今回の研究では、急性炎症初期において、局所の交感神経が好中球の動態をどのように制御するのかを明らかにし、そのメカニズムを解明することを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>今回、マウスに局所交感神経切除術を行い、骨髄を二光子励起顕微鏡を用いて観察するという独自の手法を用いて、骨髄における局所交感神経の機能の検討を行った。まず我々は、AAVベクターをマウスの交感神経節に投与して末梢交感神経のトレーシングを行い、マウス頭頂骨において、交感神経が血管に接着していることを明らかにした。続いて、これらの神経の機能を調べるため、交感神経を局所的に切除し、急性炎症モデルにおける好中球の動態を観察したところ、神経切除を行ったマウスでは、好中球の数の減少率が低下し、好中球の血管への動員が遅延した。続いてこのメカニズムを明らかにするため、血管内皮細胞から産生され、好中球の動員に関わるケモカイン：CXCL1, CXCL2に着目した。骨髄内の間質細胞や、血球系細胞と比較して、血管内皮細胞での<i>Cxcl1</i>の発現量が多く、<i>Cxcl2</i>の発現量と比べても顕著であった。また、血管内皮細胞はアドレナリン受容体の中で、$\beta 2$受容体を多く発現していることが分かり、交感神経からの刺激の伝達は、$\beta 2$受容体を介していることが示唆された。続いて、<i>in vivo</i>でのアドレナリンβシグナルの機能を検討するため、β阻害薬を投与したところ、血管内皮細胞におけるCXCL1の発現が抑制された。さらに、急性炎症モデルにおいて、β阻害薬の投与により骨髄における好中球数の減少率が低下し、好中球の動員遅延も観察された。さらに、血管に動員された好中球は肺に集積するが、肺への好中球の集積も抑制された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>局所交感神経切除と生体イメージングを組み合わせた独自の手法により、局所の交感神経はアドレナリンβ刺激を介して血管内皮のCXCL1産生を促し、好中球の動員を促進することが明らかとなった。神経系による免疫系の制御機構の一部を明かにするとともに、敗血症におけるβ阻害薬の作用機序の一端を解明した。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 粟生 智香	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 石井 優
	副 査 大阪大学教授 竹田 潔
	副 査 大阪大学教授 熊ノ御 淳
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>近年、交感神経系が免疫系も制御することが明らかにされているが、従来の阻害薬を使った実験では、神経系と内分泌系を区別して評価することができず、局所の交感神経が、好中球などの骨髄細胞をどのように制御するのか明らかではなかった。そこで申請者らは、急性炎症初期において、局所の交感神経が好中球の動態をどのように制御するのかを明らかにすることを目的に研究を行った。</p> <p>申請者らは、交感神経を局所的に切除し、急性炎症モデルにおける骨髄内の好中球の動態の変化を二光子励起顕微鏡で観察したところ、好中球の数の減少が緩やかになり、血管への動員が遅延した。このメカニズムとして、好中球の動員に関わるケモカインCXCL1の変化に着目した。骨髄内の他の細胞と比較して、血管内皮細胞でのCxcl1の発現量が多かった。また、血管内皮細胞はアドレナリン受容体の中で、$\beta 2$受容体を多く発現していることを示した。β阻害薬を投与したところ、血管内皮細胞におけるCxcl1の発現が抑制された。さらに、骨髄における好中球の減少が緩やかになり、好中球の動員遅延も観察された。さらに、肺への好中球の集積も抑制された。</p> <p>申請者らは独自の手法を用いて研究を行い、局所の交感神経はアドレナリンβ刺激を介して血管内皮からのCXCL1の産生を促し、好中球の動員を促進する、という新しいモデルを提示した。よって、本研究は学位に値するものとする。</p>	