

〈9〉神経活性化による性ホルモン分泌を介した自己免疫疾患増悪機構の解析

The characterization of the role of neural activation induced sex hormones in autoimmune diseases

北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野 有馬 康伸

多発性硬化症などの自己免疫疾患の発症はリプロダクティブエイジの女性に多く見られ、女性ホルモンなどの寄与が示唆されているがその詳細な機構は明らかとなっていない。女性ホルモンは、神経活性化により分泌制御され、ストレス等でその分泌が変化する一方で、女性ホルモン自身が神経活性化にも影響することが示唆されている。具体的には女性ホルモンが疼痛の閾値を低下させ、慢性疼痛を誘導することが知られている。女性は男性と比較して、月経により痛みを感じる人が多いことから、この痛み自身がリプロダクティブエイジに多く見られる自己免疫疾患の病態に寄与するのではないかと考え、疼痛及び女性ホルモンの病態への寄与について研究を実施した。多発性硬化症モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）の症状が寛解したマウスを用いて、三叉神経結紮により痛み刺激を誘導すると EAE 病態の再発が誘導された。この病態の再発が痛み刺激により誘導されていることを検証するために鎮痛剤を投与し、その病態再発について検証を行うと、病態の再発は顕著に抑制された。この病態再発の分子機構は以下の通りであった。痛み刺激による感覚神経活性化が、脳の前帯状回を介し、脊髄腹側血管を支配する交感神経を活性化させる。これにより脊髄腹側血管でノルアドレナリンが分泌され、そのシグナルを受け取った活性化モノサイトから CX3CL1 が放出される。これにより活性化モノサイトがさらに脊髄腹側血管に集積した。第五腰髄が EAE の初発炎症部位であり、他の部位と比較し活性化モノサイトが顕著に多く存在したことから、再発時においてもこの部位が中枢炎症の起点となっていた。腹側血管に集積した活性化モノサイトは血中の自己反応性 T 細胞に抗原提示を行い、活性化した自己反応性 T 細胞は IL-17 などのサイトカインを放出し、中枢神経系へ浸潤するとともに非免疫細胞でのケモカイン過剰産生機構「炎症回路」を活性化し、各種免疫細胞を集積させた。この炎症回路への女性ホルモン（エストロゲン、プロゲステロン）の影響について解析を行うと、炎症を抑制する傾向にあり、今回の痛みによる病態再発には寄与していないことが示唆された。本研究により今まで病気の副産物としてしか認識されていなかった痛みが、病気の進行や再発に大きな影響を与えることが今回明らかになったので、鎮痛剤等を用いた痛みの抑制や神経シグナルの抑制物質が自己免疫疾患、さらに痛みが症状に現れる各種疾患の病態進行・再発を防ぐ新たな手段になることが考えられる。また女性ホルモンが炎症を抑制することが示唆されているので、今後は病態時でのその量の変化、機序等を解析し、新規治療薬、治療法の創出を目指す。

参考文献

1. Arima et al. A pain-mediated neural signal induces relapse in murine autoimmune encephalomyelitis, a multiple sclerosis model. ***eLIFE*** 4:e08733, 2015