

たが、Th17細胞の増加は有意ではなく、Th17細胞の増加は再発期MSに特異的であると報告されている。また再発期MS患者のCSF由来のTh17クローンの解析では、接着因子MCAM/CD146の発現がTh1クローンよりも高く、ヒト脳の上皮細胞に接着しやすく、また活性化能・増殖能ともに高い傾向にあった。以上からMSの再発にTh17細胞が関わっていると結論している。

MSの再発において、脳炎惹起性のT細胞が血液脳関門 blood brain barrier (BBB) を通って脳実質内へ浸潤するステップが重要であり、現在国内で臨床治験中の抗VLA4抗体 (Natalizumab) はこの過程で重要なT細胞の脳血管内皮への接着を阻害してMSの再発を抑制する¹⁵⁾。なお、脳炎惹起性T細胞の脳内浸潤を促進する分子機序としては、その他に、ケモカインCCL2によるCCR2陽性T細胞の動員¹⁶⁾ や、CSF中に増加するマトリックスメタロプロテナーゼ9 (MMP9) によるBBB破壊などが強調されている¹⁷⁾。

ケモカイン受容体の発現とThのサブタイプの間にはある程度の関連性が認められ、Th1細胞はCXCR3やCCR5を特徴的に発現することが知られている。ヒトのTh17細胞のそれは、CCR4+CCR6+あるいはCCR2+CCR5-と報告されている^{12,18)}。両者は大部分オーバーラップするが、Th17細胞をin vitroで誘導した実験系ではCCR6がTh17細胞に強く関連すると言われている¹⁹⁾。将来MSになる可能性のあるCIS (clinically isolated syndrome) 患者のCSFを調べたところ、CSF中のCCR6陽性T細胞の頻度が末梢血に比べて増加しており、CCR6と結合するCCL20が脈絡叢上皮細胞に発現していることから、Th17細胞は脈絡叢から脳内に浸潤するという仮説が提出されている²⁰⁾。

BBBのin vitroモデルを用いた解析では、Th17細胞の中でIL-22陽性細胞が、Th1細胞やIL-22陰性Th17細胞よりもBBBモデルを通過す

る能力が有意に高いことが示された。このIL-22産生性Th17細胞は、CD8細胞の代表的な細胞障害性因子であるGranzyme Bを有し、上皮細胞を障害し浸潤する能力がある²¹⁾。Th17細胞を分化・誘導する抗原提示細胞の関与については、BBBモデルを通過した単球がTh17細胞の分化・誘導能をもつことが示されている²²⁾。これらの観察はTh17細胞がMSの再発に関わっていることを示唆するが、免疫学的な異常の一つの結果をみているにすぎない可能性も残されている。

D. Th1/Th17細胞とTh17細胞の可塑性

マウスに比べてヒトでは、IFN γ とIL-17の両方を同時に産生する細胞 (Th1/Th17細胞) の存在が比較的多く認められるが、その意義は不明であった。最近、この細胞が再発期MS患者の末梢血で増加しており、BBBモデルを効果的に通過し、組織学的にもMS病変に存在することが報告された²³⁾。これに関連してIL-17Aのリポーターマウスを用いた検討で、EAEが発症する過程でIL-17A産生性の細胞がIFN γ 産生性の細胞に分化転換 conversion することが報告された。この結果に基づき、Th17細胞はTh1細胞あるいはTh1/Th17細胞に変化してEAEを発症するというモデルが提唱された²⁴⁾。in vitroの実験下でもTh17細胞からTh1細胞への分化転換は容易に起こる。分化したTh細胞であっても、周囲のサイトカイン環境の変化によって比較的容易に他のThに分化転換することがエピソードによる解析でも明らかとなっているが^{25,26)}、Th17細胞はTh1細胞に比べると不安定であり、高い可塑性 plasticity を有することが明らかになってきた。

このテーマに関連して興味ある動物実験の結果が発表されている²⁷⁾。Dominguesらは、髄鞘抗

原反応性の T 細胞を *in vitro* で Th1 および Th17 細胞に誘導したのち、T 細胞や B 細胞を欠損する RAG2 欠損マウスに移入して EAE を発症させたところ、Th1 細胞を移入した場合には、脊髄を病変の主座とし下肢から上行する麻痺症状を示す古典的タイプの EAE が発症した。一方 Th17 細胞を移入すると、失調症状を有する非典型的な EAE が観察された。浸潤細胞は脳内に分布し、Th17 細胞以外に、Th1 細胞や Th1/Th17 細胞が確認された。Th1/Th17 細胞は末梢組織にはみられないことから、Th17 細胞が脳へ浸潤する過程で Th1/Th17 細胞へ分化転換したと考察している。Th17 細胞が MS の病変部位と関連する可能性を示唆する興味深い報告である。

Th17 細胞の分化に必要な TGF- β は制御性 T 細胞 (Treg) の分化を誘導するサイトカインでもある。TGF- β は最初に Th17 細胞・Treg 両者の転写因子、ROR γ t と FOXP3 を誘導する²⁸⁾。IL-6 や IL-1 β などの炎症性サイトカインの存在下では、FOXP3 の発現低下と ROR γ t の発現上昇が生じ Th17 細胞に分化すると考えられている。FOXP3 陽性細胞が Th17 細胞に分化転換し病原性細胞となった例²⁹⁾ や IL-17 を産生する FOXP3 陽性 Treg (抑制機能も有する) の存在が報告されており^{30,31)}、正反対の作用をもつ両者が分化経路を共有し、中間的な表現型をもちうることを示されている。

E. 治療標的としての Th17 細胞

従来の治療 (ステロイドや免疫抑制剤) や現在開発中の薬剤 (VLA4 抗体や FTY720 など) は、特に Th17 細胞を標的として開発されたものではないが、Th17 細胞の機能を抑制して治療効果を発揮する。抗 VLA4 抗体は Th17 細胞の中枢神経内への侵入を抑制し¹⁵⁾、FTY720 は Th17 細胞のリンパ節外への移出を阻止し³²⁾、抗 CD20 抗体

は B 細胞除去を通じて T 細胞を減少させることにより³³⁾、それぞれ治療効果を示すと考えられる。

現在様々な領域で臨床応用が検討されている抗 p40 抗体は、IL-12 と IL-23 の両者を阻害し、Th1・Th17 細胞両者の分化を抑制する効果が期待できる。この抗体は乾癬に対しては顕著な効果を認めたが³⁴⁾、MS の再発を抑制する効果は証明できなかった。理由は明らかでないが、抗体が中枢神経内に十分到達しなかった可能性が指摘されている³⁵⁾。

Th17 細胞の分化に関わる転写因子やサイトカインを阻害する治療の可能性についても、現在活発に研究が進められている。Th17 細胞の分化に関わる IL-6 を阻害する抗 IL-6 抗体は、抗リウマチ薬としてすでに臨床の場で使用されているが、Th17 細胞を抑制し EAE を抑制することが報告されている³⁶⁾。オーファン核内受容体 NR4A2 は寛解期 MS 患者の T 細胞で発現の高いことが遺伝子発現の網羅的解析で見出されたが、siRNAi で抑制すると Th17 細胞機能が抑制される³⁷⁾。レチノイン酸 (ATRA) は Th17 細胞の分化に対して抑制的に働く³⁸⁾ ことが知られている。すでに ATL の治療薬として臨床で使用されているレチノイン酸の誘導体 Am80 は Th17 細胞抑制作用をもつと報告されている³⁹⁾。

最後に、MS の治療薬として最も汎用される IFN β と Th17 細胞の関係について、大変興味深い報告を紹介する。Th17 細胞上の IFN 受容体 (IFN α 受容体 1) の発現は Th1 細胞よりも高く、IFN β は Th17 細胞を抑制する効果をもつと報告された⁴⁰⁾。しかし、Steinman らは Th1 細胞で誘導した EAE は IFN β により軽減するが、Th17 細胞で誘導した EAE は IFN β により悪化したと報告し⁴¹⁾、IFN β は Th17 細胞の介在する自己免疫病態には無効である可能性を示唆した。実際、MS 患者のうち IFN β の無効群の血清では、IL-17A とよく似た性質をもつ IL-17F の発現が IFN β

有効群 (responder) に比べ高く, Th17細胞の活動性とIFN β の治療効果の間に負の関連があると指摘している。

抗アクアポリン4抗体 anti-aquaporin 4 (AQP4抗体) の発見に伴い⁴²⁾, 視神経脊髄型のMS (optico-Spinal MS: OSMS) の多くが, 視神経脊髄炎 neuromyelitis optica (NMO) としてMSとは区別して扱われるようになってきた^{43,44)}. 日本人の視神経脊髄型MSでは脳脊髄液中のIL-17が通常型のMSに比べ高値であること⁴⁵⁾, IFN β によって病態が悪化した症例がNMOで報告されていること, Th17細胞の活動性の高いSLE, 乾癬, 関節リウマチなどではIFN β が病態の悪化につながることから^{46,47)}, NMOではTh17細胞の活動性が亢進している可能性がある⁴⁸⁾.

むすび

Th17細胞が発見された意義を3つあげてみたい。一つ目は免疫学における学術的な意義である。Th17細胞はTh1-Th2パラダイムという従来のドグマを崩し, その後の多様なTh細胞の発見のさきがけとなった。二つ目は「MSを予防する」可能性を開いたことである。MSは一卵性双生児における発症率が30%前後であり, その発症には環境因子の影響が大きい。これまで議論されてきた危険因子—喫煙, ビタミンD摂取量やストレス—だけでは, ここ30年の日本人MS患者の顕著な増加を説明することはできない。ライフスタイルの変化・食生活の変化が腸内細菌を変え, TregやTh17細胞を介して免疫系が動き, MSが発症しやすくなったという可能性が考えられる。発症の誘因が分かればそこから逆にMSの予防戦略が立てられるかもしれない。三つ目として, MSの多様な病態を説明する一つの指標を提供したことがあげられる。MSの病態は多様であり, 個々の患者ごと, また病期ごとに, Th17細胞の

活動性が異なる可能性がある。近年MSは, 単一疾患ではなく, 多様な病態を含むとの認識が広まりつつある⁴⁹⁾. 経過の多様性, 再発寛解型と進行型のタイプの多様性, 病理学的分類の多様性⁵⁰⁾, IFN β などの治療効果の多様性などである。しかしバイオマーカーが存在しないために多様なMSの病態を適切に分類することができず, 病態に応じた治療を選択することができていない。もしTh1やTh17, さらにTh1/Th17細胞の活動性を評価するアッセイが確立すれば, MSの病態を説明する一つの指標となり, 治療法の選択も可能になり, MS診療が進歩することが期待される。

文献

- 1) McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol.* 2007; 8: 913-9.
- 2) Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol.* 2009; 65: 239-48.
- 3) Coffman RL. Origins of the T(H)1-T(H)2 model: a personal perspective. *Nat Immunol.* 2006; 7: 539-41.
- 4) Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature.* 2003; 421: 744-8.
- 5) Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest.* 2006; 116: 1218-22.
- 6) Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27: 485-517.
- 7) Boniface K, Bak Jensen KS, Li Y, et al. Prostaglandin E2 regulates Th17 cell differentiation and function through cyclic AMP and EP2/EP4 receptor signaling. *J Exp Med.* 2009; 206: 535-48.
- 8) Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science.* 2007; 317: 256-60.
- 9) Veldhoen M, Hirota K, Westendorp AM, et al.

- The aryl hydrocarbon receptor links T(H)17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature*. 2008; 453: 106-9.
- 10) Hofstetter HH, Ibrahim SM, Koczan D, et al. Therapeutic efficacy of IL-17 neutralization in murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell Immunol*. 2005; 237: 123-30.
 - 11) Cosmi L, De Palma R, Santarlasci V, et al. Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161+CD4+ T cell precursor. *J Exp Med*. 2008; 205: 1903-16.
 - 12) Acosta Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol*. 2007; 8: 639-46.
 - 13) Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol*. 2008; 172: 146-55.
 - 14) Brucklacher-Waldert V, Stuerne K, Kolster M, et al. Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain*. 2009; 132: 3329-41.
 - 15) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 899-910.
 - 16) Mahad D, Callahan MK, Williams KA, et al. Modulating CCR2 and CCL2 at the blood-brain barrier: relevance for multiple sclerosis pathogenesis. *Brain*. 2006; 129: 212-23.
 - 17) Leppert D, Ford J, Stabler, G, et al. Matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) is selectively elevated in CSF during relapses and stable phases of multiple sclerosis. *Brain*. 1998; 121: 2327-34.
 - 18) Sato W, Aranami T, Yamamura T. Cutting edge: Human Th17 cells are identified as bearing CCR2+CCR5- phenotype. *J Immunol*. 2007; 178: 7525-9.
 - 19) Singh SP, Zhang HH, Foley JF, et al. Human T cells that are able to produce IL-17 express the chemokine receptor CCR6. *J Immunol*. 2008; 180: 214-21.
 - 20) Reboldi A, Coisne C, Baumjohann D, et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nat Immunol*. 2009; 10: 514-23.
 - 21) Kebir H, Kreyenborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007; 13: 1173-5.
 - 22) Ifergan, I, Kebir, H, Bernard, et al. The blood brain barrier induces differentiation of migrating monocytes into Th17-polarizing dendritic cells. *Brain*. 2008; 131: 785-99.
 - 23) Kebir H, Ifergan I, Alvarez JL, et al. Preferential recruitment of interferon-gamma-expressing TH17 cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009; 66: 390-402.
 - 24) Hirota K, Duarte JH, Veldhoen M, et al. Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses. *Nat Immunol*. 2011; 12: 255-63.
 - 25) Wei G, Wei L, Zhu J, et al. Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals specificity and plasticity in lineage fate determination of differentiating CD4+ T cells. *Immunity*. 2009; 30: 155-67.
 - 26) Annunziato F, Romagnani S. The transient nature of the Th17 phenotype. *Eur J Immunol*. 2010; 40: 3312-6.
 - 27) Domingues HS, Mues M, Lassmann H, et al. Functional and pathogenic differences of Th1 and Th17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One*. 2010; 5: e15531.
 - 28) Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function. *Nature*. 2008; 453: 236-40.
 - 29) Zhou X, Bailey Bucktrout SL, Jeker LT, et al. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat Immunol*. 2009; 10: 1000-7.
 - 30) Beriou G, Costantino CM, Ashley CW, et al. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function. *Blood*. 2009; 113: 4240-9.
 - 31) Voo KS, Wang YH, Santori FR, et al. Identification of IL-17-producing FOXP3+ regulatory T cells in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106: 4793-8.

- 32) Mehling M, Lindberg R, Raulf F, et al. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 75: 403-10.
- 33) Piccio L, Naismith RT, Trinkaus K, et al. Changes in B- and T-lymphocyte and chemokine levels with rituximab treatment in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2010; 67: 707-14.
- 34) Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008; 371: 1665-74.
- 35) Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 796-804.
- 36) Serada S, Fujimoto M, Mihara M, et al. IL-6 blockade inhibits the induction of myelin antigen-specific Th17 cells and Th1 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 9041-6.
- 37) Doi Y, Oki S, Ozawa T, et al. Orphan nuclear receptor NR4A2 expressed in T cells from multiple sclerosis mediates production of inflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 8381-6.
- 38) Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal Th-17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science*. 2007; 317: 256-60.
- 39) Klemann C, Raveney BJ, Klemann AK, et al. Synthetic retinoid AM80 inhibits Th17 cells and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am J Pathol*. 2009; 174: 2234-45.
- 40) Durelli L, Conti L, Clerico M, et al. T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann Neurol*. 2009; 65: 499-509.
- 41) Axtell RC, de Jong BA, Boniface K, et al. T helper type 1 and 17 cells determine efficacy of interferon-beta in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis. *Nat Med*. 2011; 16: 406-12.
- 42) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364: 2106-12.
- 43) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007; 130: 1224-34.
- 44) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; 66: 1485-9.
- 45) Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ, et al. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in optico-spinal multiple sclerosis. *Brain*. 2009; 128: 988-1002.
- 46) Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci*. 2007; 252: 57-61.
- 47) Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, et al. IFNbeta-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology*. 2010; 75: 1423-7.
- 48) Axtell RC, Raman C, Steinman L. Interferon-beta exacerbates Th17-mediated inflammatory disease. *Trends Immunol*. 2011; 32: 272-7.
- 49) Disanto G, Berlanga AJ, Handel AE, et al. Heterogeneity in multiple sclerosis: scratching the surface of a complex disease. *Autoimmune Dis*. 2010; 2011: 932351.
- 50) Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000; 47: 707-17.

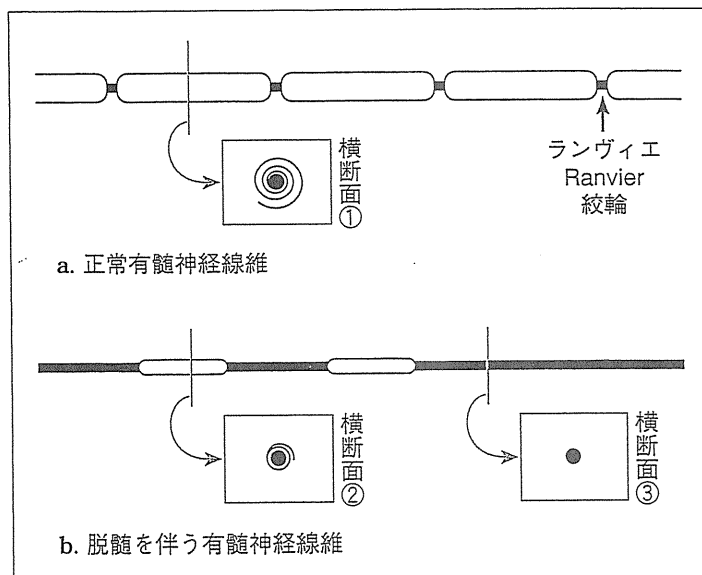
C. 脱髓疾患

【学習目標】

脱髓疾患の代表である多発性硬化症の病態と治療法について基礎的な知識を身につける。

1 脱髓疾患とは

神経線維には無髓線維と有髓線維がある。有髓線維では神経の電気活動を伝える神経軸索(アクソン, axon)の周囲を髓鞘(ミエリン, myelin)が取り囲んでいる。中枢神経系の髓鞘は、オリゴデンドログリア oligodendroglia(乏突起膠細胞)によって作られる脂肪に富んだ膜からなっており、有髓神経では神経軸索がその1枚の膜によってぐるぐると何層にも取り巻かれている。この膜の層(髓鞘)が壊れて神経軸索がむき出しになる状態を脱髓 demyelination といい(図 III-25)、脱髓による病気を脱髓疾患 demyelinating disease と総称する。脱髓が起こった部分では神経の電気信号が伝わ



- a : 正常有髓神経線維. 黒塗りの部分は軸索を示す. 軸索の周囲をオリゴデンドログリアの作る膜が何層にも巻いているが(横断面①), この膜の層が髓鞘である. 有髓神経であっても一定の間隔をおいて髓鞘の巻いていない部分(ランヴィエ絞輪)がある.
- b : 脱髓を伴う有髓神経線維. この図では, 髓鞘の崩壊(脱髓)のために軸索のむき出しになっている部分が多いことに注意, 脱髓の程度は, 髓鞘の厚みが薄くなっているもの(横断面②)から, 完全に脱落しているもの(横断面③)までさまざまである.

図 III-25 脱髓の概念

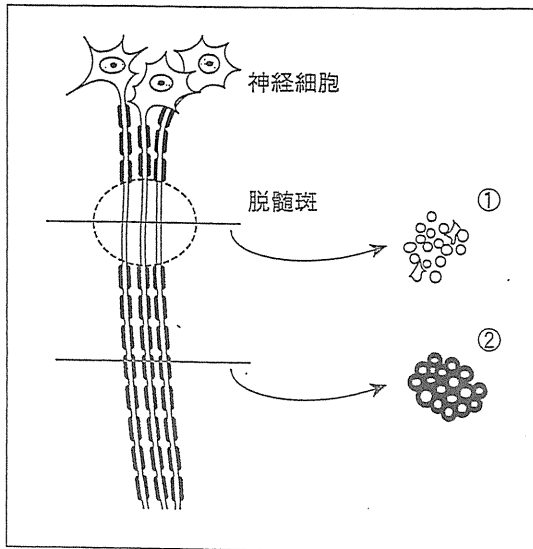


図 III-26 脱髄斑

神経細胞から伸びる軸索は束になって中枢神経内を走行している。この図では局所的な脱髄による脱髄斑(点線で囲んだ部位)の形成を表している。脱髄斑の横断面①では裸になった軸索が観察され、正常な部位の横断面②では髄鞘で被覆された軸索がみられる(縦断面を示す図では、神経線維の大多数が省略され描かれていないことに注意)。

る速度が極度に低下して機能的な障害を生じる。脱髄疾患には中枢神経系脱髄疾患と末梢神経系脱髄疾患がある。

脱髄の原因としては、免疫系、感染、代謝因子、髄鞘蛋白の異常などがあげられる。代表的な脱髄疾患である多発性硬化症 multiple sclerosis (MS) でみられる脱髄は自己免疫によるものと考えられている。脱髄疾患では髄鞘の崩壊により神経伝達が著しく障害を受け、さまざまな問題が発生する。たとえば多発性硬化症では、失明、下半身麻痺、尿失禁、感覚鈍麻などの多彩な症状がみられる。しかしオリゴデンドログリアには新しい髄鞘を作る能力があり、破壊された髄鞘はある程度再生する(髄鞘再生, remyelination)。したがって脱髄を起こす原因さえ取り除かれれば、脱髄疾患は比較的良好に回復する。

2 多発性硬化症

多発性硬化症という病名は、亡くなった患者の脳や脊髄を手でさわると固く感じるような病変があちこちにあることからつけられた。この固い部分では髄鞘がまとまって消失している(図 III-26)。髄鞘がなくなると同時にそれを補う形でグリア細胞が増加し、その結果脱髄斑 demyelinating plaque と呼ばれる固い病変が形成される。脱髄斑の大きさ、数、分布などは患者によってさまざまであるが、大脳半球では脳梁、側脳室周辺などにみられることが多い。脱髄病変には通常リンパ球やマクロファージなどの免疫細胞の浸潤がみられる。近年 MRI 検査が普及し、脱髄病変は比較的容易に同定できるようになった(図 III-27)。なお MS では軸索には異常がないといわれてきたが、程度の差はあれ軸索障害を伴うことがわかってきた。

原因・疫学

特定のウイルスが原因ではないかと考えられた時期もあった。しかし、今日では

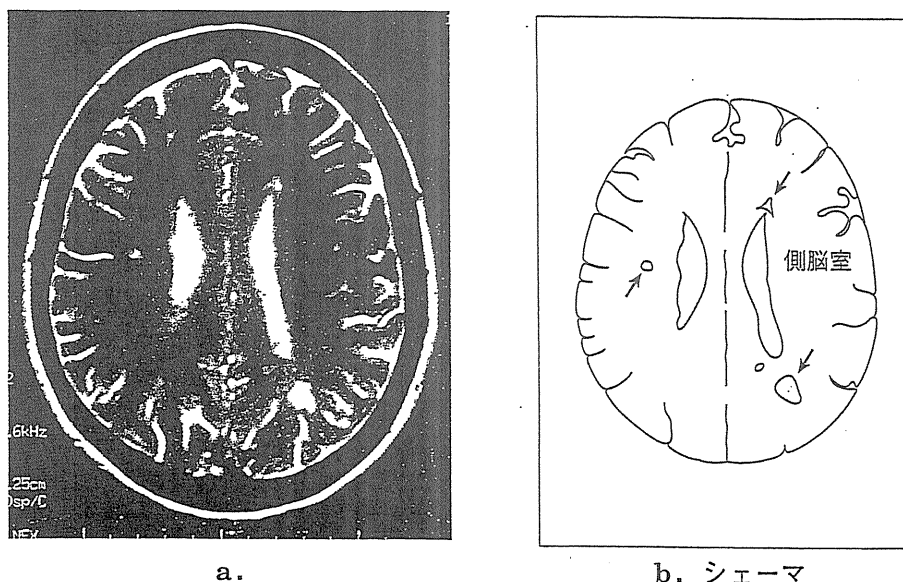


図 III-27 多発性硬化症患者の脳 MRI 画像

本患者(35歳, 女性)では, MRI 検査(T₂強調画像)により大脳深部白質に複数の病変(bの矢印)が描出された。

MS は自己免疫疾患と考えられ, 患者体内のリンパ球が誤って自分の脳や脊髄の蛋白に反応した結果炎症を起こし, そのために脱髄病変の形成にいたるものと考えられている(I-G 神経免疫学の基礎参照). MS の発症には明らかな人種差があり, 白人に比べて東洋人では少なく, 黒人ではさらに少ない(人種差). ヒトの組織適合遺伝子 HLA-DR2 は MS の疾患感受性(MS のなりやすさ)と有意な関係がある. 世界全体でみると MS の患者数は 300 万人と推定され, 日照時間の少ない高緯度地域に多いため, ビタミン D を補うことによって予防できるのではないかという議論もある. 日本の現在の患者数は約 1 万 3,000 人であるが, この 30 年間で見ると 10 年ごとに患者数が倍増しており, 生活習慣の変化が関係しているものと推定される. このように MS は遺伝因子と環境因子の両者が密接に関連して起こる病気である.

臨床経過

MS は, 10 代後半から 30 代後半までに初発することが多く, 男性よりも女性に多い. 妊娠中は再発が減少することから, ホルモンが病態に大きな影響を与えることは確実である. 初発例では, ある日突然に視力を失ったり, 手足の動きにくさ, しびれ感などを感じる場合が多い. これらの症状は数週間程度で回復するが, その後再発を繰り返し, 次第に回復が不完全になり後遺症を残す. これを再発・寛解型 MS relapsing-remitting MS といひ, 日本人 MS の 70~80% を占める. 再発・寛解型 MS の経過の途中で, 明瞭な再発はみられなくなり, 徐々に障害が進行して行く場合がある. これを二次進行型 MS secondary progressive MS といひ, 杖歩行の期間を経た後, 車いす生活になることが多い. しかし, 患者の症状や臨床経過は一人一人異なり, 再発のほとんどない症例, 初発から回復傾向がなく, 急速に進行してゆく症例(一次進行型 MS primary progressive MS)も存在する(図 III-28).

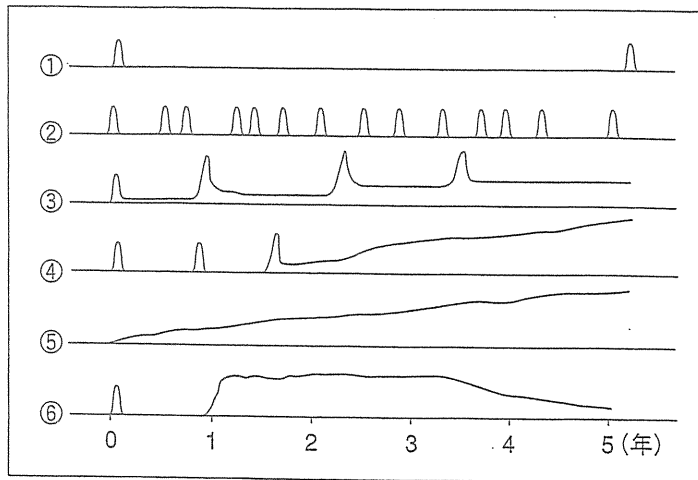


図 III-28 多発性硬化症の臨床経過

多発性硬化症の臨床経過は患者ごとにさまざまである。この図では代表的な患者群の発病後5年間の経過を示した(縦軸は障害度)。ほとんど再発のみられない例①, 再発を頻回に繰り返すが後遺症の残らない例②, 再発のたびに症状が残り徐々に障害度の増悪してゆく例③, 数回の再発のちに進行性となり回復傾向のみられなくなる例④, 最初から徐々に進行するのみで回復傾向のまったくみられない例(慢性進行型MS)⑤, 長期間重症の機能障害が続いても徐々に回復する例⑥などがある。

症 候

視神経が侵されれば失明, 脳幹病変では複視や眼振, めまい, 構音障害, 三叉神経痛など, 脊髄が侵されれば四肢麻痺, 感覚障害, 膀胱直腸障害など, 小脳の病変では運動失調, 歩行障害などがみられる。大脳病変による高次脳機能障害や感情障害もけっしてまれではない。極度の疲労感を感じる例もみられる。また長風呂などにより体温が上昇することによる神経症状の悪化(ウトフ徴候 Uhthoff sign), 首を前屈したときに手足にしびれが走る症状(レルミット徴候 Lhermitte sign)などはMSに比較的多い症候である。有痛性強直性痙攣(痛みとしびれの感覚が走った後1分ほど手足が突っ張る発作)もMSに特徴的である。なお欧米では大脳半球や小脳に炎症がみられる例が多いのに対して, わが国では視神経炎と脊髄炎の割合が多いといわれてきた。近年, このような症例は特殊な抗体(抗アクアポリン4抗体)が陽性で, MSとは治療薬に対する反応性も違うことがわかった。今日では視神経脊髄炎 neuromyelitis optica (NMO)としてMSから分離されることが一般的である(次項参照)。

診 断

①2カ所以上の中樞神経病変を示す臨床症候があり(空間的多発性), ②2回以上の発作がある(時間的多発性), または6ヵ月以上進行性の経過を示す, ③他の病気[脳血管障害, 脳腫瘍, ヒトTリンパ球向性ウイルス脊髄症(HAM), 膠原病など]が否定される, のすべてが満たされるとき, 臨床的に確実なMSと診断される。最近ではMRI検査(図III-27)を重視したマクドナルド McDonaldの診断基準が海外で標準に

なりつつあるが、日本人に当てはめるには、改訂が必要である。発症年齢(主に 15～40 歳に集中)、髄液所見など(オリゴクローナルバンド oligoclonal band)も参考にする。

検 査

大脳および脊髄の MRI は今日では MS の診断のために重要な検査であり、大脳に特徴的な白質病変が描出されれば診断的価値が大きい。しかし MRI で決定的な所見が得られない場合もある。髄液検査でオリゴクローナルバンドを検出できれば MS の診断はさらに確実になる。ウイルス性疾患(とくに HAM)や膠原病を除外するために免疫血清学的検査も必要である。また NMO を除外するために、抗アクアポリン 4 抗体を測定する。

治 療

1) ステロイド

急性期、再発時にはステロイド薬の投与を行う。通常、大量のステロイド(メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日)を 1 時間かけて点滴静注し、3 日から 5 日間連続する(ステロイドパルス療法)。効果がなければ数日休みをおいて繰り返すが、3クール以上行っても効果のない場合には、血液浄化療法 apheresis に移行する。ステロイドは急性期の炎症を抑えるための一時的な治療であるが、なかにはステロイドを中止できない症例がある。長期投与による副作用としては、肥満、胃潰瘍、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症^{こしょうしょう}などがある。

2) インターフェロン・ベータ

インターフェロン・ベータ interferon- β (IFN- β) の自己注射を継続すると、再発回数の減少や長期予後の改善が期待される。日本では IFN- β 1b(隔日皮下注射)と IFN- β 1a(週に 1 回の筋肉注射)が利用できる。NMO には処方すべきではないという考え方があるので、治療を開始する前に抗アクアポリン 4 抗体の測定が必要である。日本人の MS では、IFN- β で顕著な治療効果が現れる患者は全体の 3 割程度である。治療効果が実感されない、副作用が強いなどの理由で中止する症例も少なくない。副作用としては、感冒様症状、倦怠感、皮膚潰瘍、肝障害、抑うつ気分、ネフローゼ症候群などが報告されているが、重篤なものはまれである。

3) 免疫抑制薬

インターフェロンに反応しない場合に考慮する。アザチオプリン(イムランなど)の長期投与は比較的安全で、国内で普及している。例外的な重症例に対して、シクロホスファミド(エンドキサン)、ミトキサントロン(ノバントロン)などによる治療が行われている。

4) 補助薬

有痛性強直性痙攣や三叉神経痛、突然起こるしびれ感などに対して、カルバマゼピン(テグレトールなど)やガバペンチン(ガバペン)が奏功する。また、痙性の著しい場合には、ダントロレンナトリウム(ダントリウム)などを投与する。排尿、便秘などの

管理や、うつ状態に対する精神的ケアも重要である。疲労感に対しては、アマンタジン(シンメトレル)などや漢方薬を処方する。

5) 生活管理

再発を誘発するので、感染症の早期治療、予防が重要である。膀胱炎の予防、治療はとくに重要である。精神的ストレス、不眠、過労も再発の誘発因子となりうるので、適宜対応する。体温上昇に伴って症状が悪化するので、長風呂、サウナ、炎天下での運動などは避ける。

6) リハビリテーション

症状が安定期に入れば、脊髄病変による痙性対麻痺、歩行障害などに対するリハビリテーションを行う。ただし、精神的ストレスや疲労を蓄積しないような配慮が必要である。MSでは予想外によく回復する症例が存在する。重症例では廃用性筋萎縮^{はいようせいじんいしゆく}、関節拘縮^{せつこうしゆく}などの予防にも留意する。

予 後

数回の再発の後、長期間の寛解に入る場合もあるが、数ヵ月～数年ごとに再発を繰り返す、徐々に状態の悪化してゆく場合が少なくない。一方で、再発は明確ではないが、歩行障害や高次脳機能の低下が年単位で進んで行く場合もある。全体にみれば早期診断、早期治療により予後は改善しつつある。

3 視神経脊髄炎

従来、視神経脊髄型 MS と呼ばれていた MS 患者のなかに、血清抗アクアポリン 4 抗体が陽性の症例が存在することが明らかになった。抗アクアポリン 4 抗体がアストロサイトに対する傷害活性を示すことや、T 細胞と共同して炎症を惹起することがわかり、NMO は MS とは別の疾患単位であると考えられるようになった。男女比は女性 9、男性 1 の割合で、圧倒的に女性に多い。視神経脊髄炎 neuromyelitis optica (NMO) の臨床的特徴は、視神経炎および脊髄炎を繰り返すことにあり、片眼または両眼が失明することもまれではない。MRI で頸髄から胸髄にかけて、縦に長い連続した病変(3 椎体以上の長さ)が確認されれば診断の根拠となる。病理学的には脱髄に加えてアストロサイトの変性が著しい。髄液のオリゴクローナルバンドは陰性である。

急性期の治療は MS に準じるが、ステロイドパルスの効果が限定的な場合には、すみやかに自己抗体を除去するための血液浄化療法に移行する。慢性期にはステロイドの少量持続投与が推奨されているが、免疫抑制薬を併用することもある。先述のように IFN- β の使用は避ける。

4 急性散在性脳脊髄炎

病態生理を含めた概念

急性散在性脳脊髄炎 acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) は MS の類縁疾患とされ、ウイルス感染やワクチン接種から 2～3 週間後に急性発症する脱髄疾患である。前者を感染後脳炎 postinfectious encephalomyelitis, 後者をワクチン後脳炎 post-vaccinal encephalomyelitis と区別する場合もある。病理学的には多発性脱髄病巣、静脈周囲性の細胞浸潤がみられる。先行するウイルス感染は、麻疹、風疹、インフルエンザ、^{たいじょうほうしん}帯状疱疹ウイルスなどであり、いずれも特殊なウイルスではない。また原因となる可能性のあるワクチンとしては麻疹、風疹、狂犬病、インフルエンザなどが報告されている。脳や脊髄の病変にはウイルスは見いだされず、ウイルスそれ自体ではなくウイルスやワクチンの成分によって引き金を引かれた自己免疫応答の活性化が病態に関与することが推測されている。実際、一昔前の狂犬病ワクチンには脳脊髄の成分が混入しており、この混入成分に対する自己免疫応答が原因であった。急性散在性脳脊髄炎は MS と異なり再発がない。病変は脊髄、脳幹、大脳半球などに及ぶが、脊髄に限局するものは急性横断性脊髄炎 acute transverse myelitis (ATM) と呼ばれる。通常中枢神経の実質病変だけでなく、髄膜病変を伴う。

症 候

対麻痺、意識障害、眼球運動障害、感覚障害など、病変分布によってさまざまな症候を呈する。頭痛や項部硬直などの髄膜刺激症状が頻繁にみられる。大脳半球病変の著しい例では、痙攣、意識障害、失語症などもみられることがある。

診 断

疾患に特異的な検査所見はない。発疹、急性上気道炎などを伴う感染症(風疹、麻疹、上気道感染など)やワクチン接種後 4～21 日後に神経症状の発症をみれば本疾患を疑う。他疾患の除外(ウイルス性脳炎、代謝性脳症など)が重要である。バロー Baló 病^{*1}、MS を鑑別することも重要である。

検 査

CT スキャンや MRI 検査、髄液検査、脳波検査などが補助検査として有用である。

治 療

炎症を軽減させて髄鞘の崩壊を抑えるため、急性期には副腎皮質ステロイド薬を投与する。麻痺の強い場合には褥瘡や膀胱炎^{じよくそう}などの合併症の予防に留意する。リハビリテーションは早期に開始してよいが、患者に大きな負担とならないようにする。病勢が落ち着けば積極的に行う。

予 後

急性期に強い大脳障害のみられる症例では死亡にいたることもまれでない。しかし、

*1 大脳半球に広範な層状の脱髄病変を伴うことが特徴である。精神症状などで初発するケースがある。適当な治療が施されないと無動無言 akinetik mutism の状態になり、死亡にいたる。

適切な治療が施されて合併症もない場合は、約 9 割の患者が完全に回復するといわれる。残りの患者では、さまざまな程度の麻痺、排尿困難、小脳失調などの症状が残る。

5 白質ジストロフィー

病態生理を含めた概念

髄鞘、オリゴデンドログリアの代謝系に大きな障害を与えるような遺伝子異常による疾患群を白質ジストロフィー leukodystrophies と総称する。オリゴデンドログリアの減少と広範な脱髄を伴う疾患群である。クラッベ病 Krabbe disease, 異染性白質ジストロフィー metachromatic leukodystrophy, 副腎白質ジストロフィー adrenoleukodystrophy, ペリツェウス・メルツバッハー病 Pelizaeus-Merzbacher disease などが代表的なものである。いずれも患者数は少ない。幼小児期に発症することが多いが成人発症例も存在する。

1) クラッベ病

脱髄病変に globoid cell と呼ばれる大型細胞が見いだされ、globoid cell leukodystrophy とも呼ばれる。酵素ガラクトセレブロシダーゼ galactocerebrosidase の欠損によって、その基質であるサイコシン psychosine が上昇し蓄積するのが原因と考えられる。常染色体劣性遺伝病である。

2) 異染性白質ジストロフィー

中枢神経と末梢神経の両方に脱髄がみられる疾患で、酵素サルファターゼ A sulfatase A の欠損によるサルファチド sulfatide の蓄積による。小児期発症から成人発症例まで初発年齢には広がりがある。常染色体劣性遺伝病である。

3) 副腎白質ジストロフィー

X 染色体劣性遺伝で、副腎の萎縮を伴う白質ジストロフィーである。組織や体液中に極長鎖脂肪酸 very long-chain fatty acid が蓄積し、生化学的にはペルオキシゾームの極長鎖アシル CoA シンテターゼ (VLCS) の活性低下がみられる。変異を持つ遺伝子とそのコードする蛋白 adrenoleukodystrophy protein (ALDP) も同定されている。本症の発症年齢、病型はきわめて多様であるが、その理由はよくわかっていない。

4) ペリツェウス・メルツバッハー病

X 染色体劣性遺伝で、進行性経過をとる遺伝性脱髄疾患である。近年、髄鞘の構成蛋白であるプロテオリピッド蛋白 proteolipid protein (PLP) の遺伝子変異を伴う症例が報告されている。

REVIEW ARTICLE

Mind over cytokines: Crosstalk and regulation between the neuroendocrine and immune systems

Sachiko Miyake

Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Centre of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

Keywords

autonomic nervous system; cytokine; hypothalamic–pituitary–adrenal axis; neuropeptide; neurotransmitter

Correspondence

Sachiko Miyake, MD, PhD, Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP, 4-1-1 Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo 187-8502, Japan.
Tel: +81-42-341-2711 (5244)
Fax: +81-42-346-1753
Email: miyake@ncnp.go.jp

Received: 7 April 2011; revised: 13 May 2011;
accepted: 30 May 2011.

Abstract

Crosstalk between the neuroendocrine and immune systems is essential for the maintenance of homeostasis in our bodies. Recent advances in neuroscience and immunology have elucidated the cellular and molecular basis for these bidirectional interactions. Neuronal and immune cells share a variety of neurotransmitters and cytokines as well as receptors, which enable these complex interactions. Individual hormones, neurotransmitters and neuropeptides have their own specific spatial and temporal niches, and these overlap to facilitate crosstalk with each other. The neuroendocrine system has multi-level modulatory properties that affect the functions of the immune system, contributing to both activation and suppression. Neural regulation of immune responses is accomplished systemically by hormones, regionally by innervation and locally by neurotransmitters. In turn, immune cells regulate neural function and integrity directly through cytokines or through the vagus nerve. In the present review, these complex, multifaceted interactions at the molecular level are explained based on current knowledge. (Clin. Exp. Neuroimmunol. doi: 10.1111/j.1759-1961.2011.00023.x, January 2012)

Introduction

Interactions between the immune and neuroendocrine systems were discovered by Hans Selye et al. in the 1930s. Since then, we have come to appreciate that integration between these two systems is essential in order to maintain homeostasis and overall health; the immune and neuroendocrine systems work in harmony with all other physiological systems at the level of the whole organism. These two systems reciprocally regulate each other, and share common ligands and receptors. Neuroendocrine regulation of immune responses is important for survival during both physiological and mental stress, and is accomplished systemically through hormonal cascades, regionally through nerve pathways into lymphoid organs and locally through neurotransmitters. In turn, the immune system regulates the central nervous system (CNS) through cytokines (Fig. 1). Herein, an updated overview of these complex interactions will be discussed.

Neuroendocrine regulation of the immune system

Systemic regulation of the immune system through hormones

Neuroendocrine systems systemically control immunological functions at the level of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis through glucocorticoids (GC), the hypothalamic–pituitary–gonadal (HPG) axis through sex hormones and the hypothalamic–pituitary–thyroidal (HPT) axis through thyroid hormones.¹ In addition to these classical pathways, the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) and feeding regulatory hormones are also involved in the regulation of immune functions.

The hypothalamic–pituitary–adrenal axis

On various physical and psychological stimuli, corticotrophin-releasing hormone (CRH) is secreted from the paraventricular nucleus of the hypothalamus into the hypophyseal portal blood supply and stimulates the release of adrenocorticotropin hormone

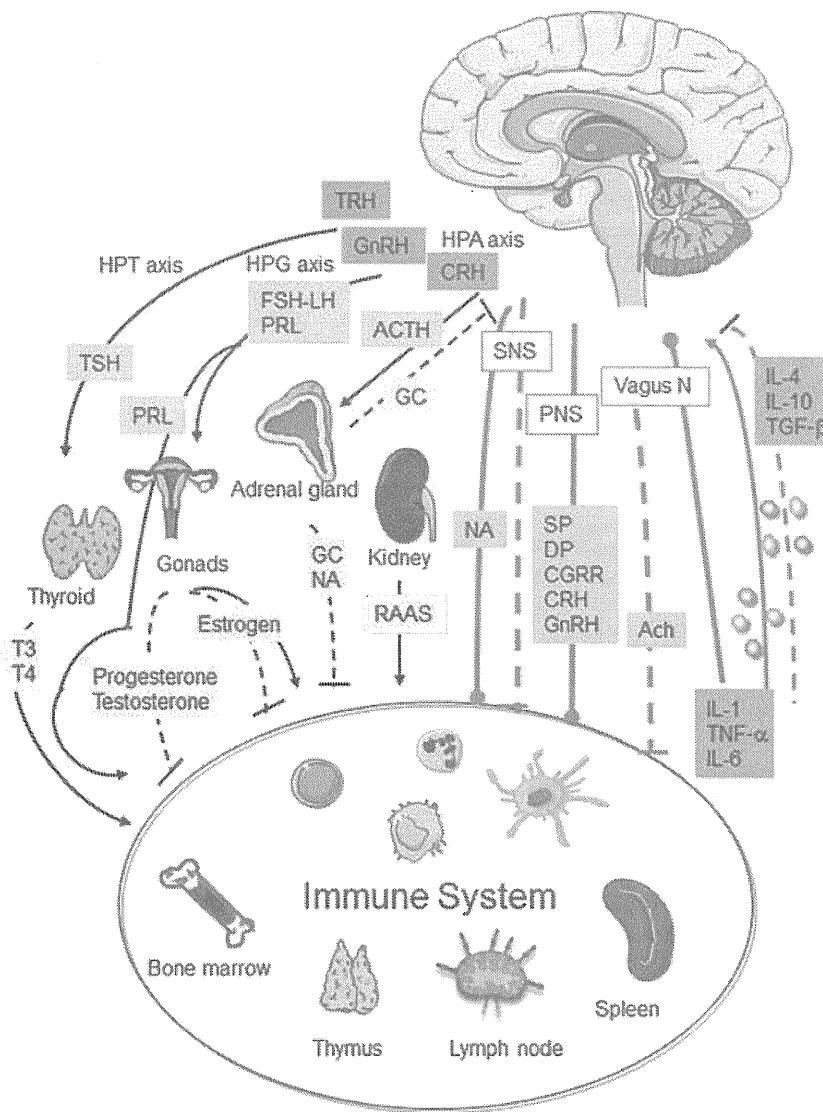


Figure 1 Crosstalk and regulation between the neuroendocrine and immune systems. The interactions between the immune system and the neuroendocrine system are regulated on the level of systemic routes by hormones and cytokines, regional routes by innervation of the sympathetic, parasympathetic and peripheral nervous systems, and local routes by neuro-transmitters and cytokines. The hypothalamic-pituitary axis (black lines) controls the release of glucocorticoids, sex hormones and thyroid hormones. The autonomic and peripheral nervous systems participate in regional and local control of the immune system (green lines). In turn, immune cells produce cytokines on activation and affect neural functions (pink lines). Dashed lines indicate inhibitory signals. Red boxes indicate cytokines, green boxes indicate neurotransmitters, yellow boxes indicate hormones from peripheral endocrine organs, gray boxes indicate hormones from pituitary gland, purple boxes indicate hormones from the hypothalamus. Ach, acetylcholine; ACTH, adrenocorticotropic hormone; CGRR, calcitonin gene-regulated peptide; CRH, corticotrophin-releasing hormone; DP, dopamine; FSH, follicle stimulating hormone; GC, glucocorticoids; GnRH, gonadotropin releasing hormone; HPG, hypothalamic-pituitary-gonadal; HPT, hypothalamic-pituitary-thyroidal; IL, interleukin; LH, luteinizing hormone; NA, nor-adrenaline; PNS, peripheral nerve system; PRL, prolactin; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SNS, sympathetic nervous system; SP, substance P; TGF- β , transforming growth factor- β ; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; TRH, thyrotropin-releasing hormone; TSH, thyroid stimulating hormone.

(ACTH) from the anterior pituitary gland. ACTH then stimulates the adrenal cortex to produce GC. The secretion of CRH is upregulated by dopamine, serotonin, noradrenalin and histamine, and down-regulated by opiates and γ -aminobutyric acid (GABA) as well as hormones downstream of CRH, such as GC and ACTH, through negative feedback.² GC bind to cytoplasmic glucocorticoid receptors (GCR), and modulate the transcription and protein synthesis of genes, such as activating protein-1 (AP-1) and nuclear factor κ B (NF κ B).³⁻⁵ Although GC play various roles in modulating immune responses, their overall effect is suppressive for both innate and acquired immunity through the inhibition of differentiation, maturation, proliferation and functions of immune cells.⁵ GC inhibit the production of pro-inflammatory (interleukin [IL]-1, IL-6, tumor

necrosis factor [TNF]- α) and Th1-related cytokines (IL-2, IL-12, γ -interferon [IFN- γ], granulocyte macrophage colony-stimulating factor [GM-CSF]), as well as inflammatory mediators, such as prostaglandin and nitric oxide, and enhance the production of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10). GC also suppress the proliferation and function of cytotoxic T cells. GC inhibit antigen presentation by suppressing the maturation of dendritic cells and reducing the expression of major histocompatibility complex (MHC) class II molecules.¹ GC suppress cell trafficking by inhibiting the production of chemoattractants (IL-5, IL-8, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted [RANTES], eotaxin, monocyte chemoattractant protein-1 [MCP-1]) and the expression of cell adhesion molecules (intercellular adhesion molecule-1 [ICAM-1], vascular cell adhesion

molecule-1 [VCAM-1], E-selectin). Furthermore, GC induce the apoptosis of T cells and thymocytes through increasing the expression of Bad, Bcl-XS and Bcl-XL genes.

CRH is released from nerve endings at sites of inflammation, as well as from immune cells, and CRH receptors are expressed on immune cells including macrophages, T cells, B cells, mast cells and eosinophiles.⁶⁻⁹ The local effect of CRH is inflammatory rather than anti-inflammatory. CRH receptor antagonists suppress the production of IL-6, IL-1 and TNF- α from macrophages resulting in disease inhibition in a model of endotoxin shock.¹⁰

Hypothalamic-pituitary-gonadal axis

Females show greater humoral and cellular immune responses than males. The importance of sex hormones on immune reactions has been inferred from the higher frequency of many autoimmune diseases in females. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) released from the hypothalamus stimulates gonadotropins including follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) in the anterior pituitary gland, and subsequently stimulates the release of estrogen and progesterone from ovary glands. Immune cells express GnRH and GnRH receptors.^{11,12} GnRH enhances T cell development, proliferation, cytokine production (including IFN- γ) as well as IgG production,¹² and is therefore immunostimulatory. In agreement with this, administration of GnRH antagonist in a murine lupus model ameliorates disease by reducing autoantibody production, whereas administration of GnRH agonists exacerbates disease severity.¹³

Estrogen binds to two forms of cytoplasmic estrogen receptors (ER), ER α and ER β . ER α is expressed on the endometrium, ovarian stromal cells, breast and hypothalamus, whereas ER β is widely expressed in tissues including brain, kidney, bone, heart, lungs, intestine and endothelial cells¹⁴. Estrogen has dual roles in the modulation of immune responses depending on the plasma levels. High levels of estrogen suppress macrophages to produce TNF- α and IL-12, and promote them to produce IL-10.¹⁵ In addition, estrogen promotes the HPA axis and noradrenaline (NA) production, resulting in further inhibition of inflammation, and favors a Th2 pattern of cytokines.¹⁶ Estrogen has a potent modulatory effect on B cell development and survival, interfering with B cell tolerance and enhancing autoantibody production.¹⁷⁻¹⁹ Consistent with these findings, hyperestrogenic states, such as an ingestion of oral contraceptives and pregnancy, are associated with

disease flare-up of systemic lupus erythematosus (SLE), in which a humoral immune response is an important pathogenic factor.¹¹ In contrast, pregnancy has been reported with decreased disease activities in rheumatoid arthritis or multiple sclerosis, which are Th1/Th17-mediated responses that dominate in the pathogenesis.¹¹ Several studies in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), an animal model of multiple sclerosis (MS) that is mainly mediated by myelin reactive T cells, have shown the inhibitory effects of estrogens on disease activities.²⁰⁻²⁵ The mechanisms that underlie the inhibition of EAE include suppression of myelin-specific Th1 and Th17 immune suppression, increased Th2 responses, induction of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells (T regs) and downregulation of inflammation. The studies using knockout mice and a specific ligand for ER α or ER β suggest that the suppressive effects of estrogen in EAE are mediated by ER α ,²⁶⁻²⁸ although ER β seems to be involved in neuroprotection.^{29,30} More recently, G-protein coupled estrogen receptor (GPR30), a membrane estrogen receptor, has been shown to be important in the inhibition of EAE by estrogen.³¹⁻³³ Based on these findings and a promising pilot trial of oral estriol, there are several clinical trials of estrogens in MS underway.³⁴⁻³⁶ Progesterone shows anti-inflammatory effects through the inhibition of NF κ B.^{15,37} Testosterone inhibits both innate and acquired immunity.¹¹ Dihydrotestosterone decreases immunoglobulin and cytokine production and lymphocyte proliferation.³⁸

Prolactin (PRL) is released from the anterior pituitary gland and stimulates mammary growth and differentiation. PRL and PRL receptor, members of a cytokine receptor superfamily, are expressed on immune cells. PRL is stimulated by suckling and stress, and inhibited by dopamine. The production of PRL in T cells is inhibited by IL-2 and IL-4.³⁹ The effects of PRL on immune responses are immunostimulatory and PRL enhances production of cytokines, such as IFN- γ , IL-12 and IL-10, as well as T cell proliferation. PRL also alters the functions and selection of B cells, resulting in the breaking of tolerance of autoreactive B cells.⁴⁰⁻⁴² Consistent with this, bromocriptine administration abrogates the estradiol-induced breakdown of B cell tolerance.⁴³

Hypothalamic-pituitary-thyroidal axis

Thyrotropin-releasing hormone (TRH) secreted from the paraventricular nucleus of the hypothalamus stimulates the release of thyroid stimulating hormone (TSH) in the anterior pituitary gland and subsequently stimulates the release of thyroid hormones

from the thyroid gland. The existence of receptors for thyrotropic and thyroid hormones in immune cells, and the production of TSH by immune cells established the presence of interactions between pituitary-thyroid hormones and the immune system. Studies using mice deficient in thyroid hormone receptors suggested that B cells, macrophages and granulocytes were decreased in the spleens of these mice.⁴⁴ Experimentally-induced hypothyroidism resulting from propylthiouracil (PTU) treatment in rodents, as well as hypothyroidism in humans, reduces thymic activity and humoral and cell-mediated immune responses, and this suppression was relieved by the administration of thyroid hormones.⁴⁵⁻⁴⁷ Consistent with these results, lymphocytes from hyperthyroid mice treated with thyroxin showed higher T and B cell mitogen-induced proliferation. Recall responses to sheep red blood cell immunization showed increased or decreased IL-2 and IFN- γ production in hyper- or hypothyroid mice, respectively. In addition, the production of IL-6 and IFN- γ on stimulation with lipopolysaccharide (LPS) was upregulated in hyperthyroid mice, suggesting enhancement of innate immune responses.⁴⁷ Furthermore, proliferative responses and cytotoxic activity were reduced in chronically stressed mice in which the levels of thyroid hormones, but not GC and NA, were reduced, and thyroxin replacement reversed the reduction in T cell responses.⁴⁸ These findings suggest that stress induces an alteration of the HPT axis leading to modulation of immune responses.

Renin-angiotensin-aldosterone systems

In addition to the aforementioned pathways, other systems, such as RAAS, are important modulators of immune functions. RAAS regulates blood pressure and body fluid homeostasis. Renin converts angiotensin (Ang) to AngI, and Ang-converting enzyme (ACE) catalyzes the conversion of AngI to AngII. Although there are two subclasses of receptors for AngII, AngII type 1 receptor (AT1R) and AngII type 2 receptor, AT1R mediates the major effects of AngII. RAAS is also expressed in immune cells like the other hormones described earlier. Monocytes and dendritic cells produce AngII and AT1R.⁴⁹⁻⁵¹ AngII stimulation promotes the production of inflammatory mediators, including cytokines, chemokines and adhesion molecules, through the activation of NF κ B.^{52,53} These mediators also promote the differentiation of dendritic cells and accumulation of neutrophils, which then drives diseases, such as atherosclerosis and inflammation.^{51,54,55} Inhibition of ACE or AT1R suppresses the production of

inflammatory cytokines, including TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 and IL-18,⁵⁶⁻⁵⁸ leading to disease suppression in arthritis models.^{59,60} Inhibition of RAAS regulates not only innate immunity, but also adaptive immunity, as antigen-specific Th1 responses are suppressed in collagen-induced arthritis and experimental autoimmune uveitis.^{60,61} More recently, suppression of both Th1 and Th17 responses, and induction of Tregs and transforming growth factor- β (TGF- β) by the blockade of ACE or AT1R were shown in EAE.^{62,63}

Leptin, ghrelin, neuropeptide Y

Recent studies have shed light on the immunomodulatory potency of feeding regulatory hormones, such as leptin, neuropeptide Y (NPY) and ghrelin. Leptin is predominantly produced by adipocytes and is actively transported through the blood-brain barrier (BBB) and acts on the hypothalamic satiety center to decrease food intake. The receptors for leptin (OB-R) belong to the class I cytokine receptor family, which includes the IL-2 receptors, and have at least six isoforms. The short leptin receptor isoform (OB-Ra) and the long leptin receptor isoform (OB-Rb) are the main leptin signaling receptors, and are expressed in the hypothalamus and other cells including immune cells.⁶⁴ Leptin induces the release of inflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-6, as well as CC-chemokine ligand 2 (CCL2) and vascular endothelial growth factor (VEGF).⁶⁵ Leptin also stimulates the production of chemokines by eosinophils⁶⁶ and neutrophils.^{67,68} Serum leptin is decreased after acute starvation in parallel with immunosuppression or Th2 bias, whereas exogenous leptin enhances proliferation of T cells and skews cytokine balance towards Th1, leading to the suppression of EAE.^{69,70} Serum levels of leptin correlate with body fat mass. In contrast, serum levels of adiponectin, another hormone secreted from adipocytes, are markedly decreased in individuals with visceral obesity and insulin resistance. Interestingly, adiponectin inhibits the ability of macrophages to produce inflammatory cytokines and chemokines, and carry out phagocytosis.^{71,72}

NPY is increased after starvation. NPY regulates a variety of physiological activities, including energy balance and feeding, anxiety, neuroendocrine secretion, neuronal excitability and vasoconstriction. NPY is synthesized and released with NA from sympathetic nerves, the adrenal medulla and immune cells.⁷³ NPY receptors are G-protein-coupled receptors and consist of five subsets (Y1-5), which are differentially expressed in tissues. Y1 receptors are

rather ubiquitous and are also expressed in immune cells. Exposure of macrophages to NPY suppresses the production of IL-6 *in vitro*.⁷⁴ Exogenous NPY shifts the Th1/Th2 balance towards Th2 through NPY receptor 1 and ameliorates the severity of EAE.⁷⁵ In contrast, studies using NPY1 receptor-deficient mice have shown that NPY promotes APC activation in addition to its role in downregulating Th1-responses.⁷⁶ Leptin and NPY are linked to ghrelin, as ghrelin is increased after starvation, it potently stimulates the release of NPY in the CNS⁷⁷ and antagonizes the effects of leptin.⁷⁸

Ghrelin is predominantly secreted from the mucosal endocrine cells of the stomach and the ghrelin receptor, a G protein-coupled receptor called GH secretagogue receptor (GHS-R), is widely distributed throughout various organs. Ghrelin stimulates GH release, increases food intake, regulates energy homeostasis and decreases energy expenditure by lowering the catabolism of fat.^{79,80} Ghrelin and the GHS-R have been detected in immune cells and lymphoid tissues. Ghrelin induced increases in peripheral blood lymphocytes, as well as thymic cellularity and differentiation; the resulting increases in cytotoxic lymphocytes reduce tumor initiation and subsequent metastases.⁸¹ More recent studies have highlighted the anti-inflammatory functions of ghrelin. Ghrelin inhibits the nuclear translocation of NF κ B and suppresses the production of inflammatory cytokines from macrophages and T cells.^{82,83} As a consequence, ghrelin inhibits bowel disease,⁸⁴ arthritis,^{85,86} sepsis and endotoxemia.^{82,86,87} Furthermore, ghrelin inhibits the production of inflammatory cytokines from microglia and subsequently suppresses EAE.^{88,89}

Regional regulation of the immune system through the autonomic nervous system

Regional control of immune responses is mediated by innervation of primary and secondary lymphoid organs. Nerve terminals lie adjacent to T cells, B cells and dendritic cells, with the neuroimmune junction measuring approximately 6-nm wide, in contrast to a typical CNS synapse, which is 20-nm wide. Innervation of lymphoid organs changes depending on the pathological conditions. Innervation to the lymph node increases under psychosocial stress in primates,^{90,91} whereas it decreases under conditions of viral infection or inflammation, such as arthritis.^{92,93} The predominant nerve fibers are sympathetic, but in addition, acetylcholine (ACh), calcitonin gene-regulated peptide (CGRP), vasoactive intestinal

polypeptide (VIP), dopamine, substance P and somatostatin can be found at these sites. In this section, sympathetic and parasympathetic effects are discussed. Other neurotransmitters will be discussed in the next section.

Sympathetic nervous system control of immune responses

The sympathetic nervous system (SNS) contains regions of the brain, as well as sympathetic nerves, that innervate primary and secondary immune organs and release noradrenaline (NA) from their nerve terminals on stimulation. In addition, adrenaline is systemically released from chromaffin cells in the adrenal medulla. Most studies show that activation of the SNS inhibits the immune system, although some studies show the opposite effects including induction of chemokines, such as CXCL8.^{1,74} Catecholamines bind to α - and β -adrenergic receptors, seven-transmembrane domain G protein-coupled receptors composed of heterodimers of two different subunits that form multiple subtypes. Immune cells predominantly express β 2-adrenergic receptors (β 2AR). The signals through β 2AR on dendritic cells and macrophages upregulate cyclic AMP (cAMP), activate protein kinase A and inhibit NF κ B. These intracellular events attenuate the production of inflammatory cytokines, such as TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-12, and upregulate IL-10 production,^{94–96} resulting in the suppression of Th1 responses. Interestingly, β 2AR are expressed on naïve CD4⁺ T cells and Th1 cells, but not Th2 cells. Suppression of the Th1 response seems to be influenced by the time-point, as IFN- γ production decreases if NA is added before activation, but increases when NA is added after activation.^{97,98} In addition to the suppression of Th1 responses, chemical sympathectomy increased splenic and lymph node CD4⁺FoxP3 Treg cells through a TGF- β -dependent mechanism to further suppress excess immune responses.⁹⁹

Although several pieces of conflicting data exist concerning the effects of sympathectomy on cytotoxic T cells, it has been reported recently that chemical sympathectomy by 6-hydroxydopamine or treatment with β 2-blockers (but not β 1- or α -blockers) enhanced CD8⁺ T cell responses to viral and cellular antigens in mice, suggesting that the sympathetic nervous system plays an inhibitory role in CD8⁺ T cell responses.¹⁰⁰ In humoral responses, β 2-adrenergic stimulation or cAMP accumulation enhances B cell proliferation, B7-2 expression, differentiation to antibody-secreting cells and antibody production.¹⁰¹ Inhibition of Th1 responses might also

contribute to enhanced humoral responses. However, antibody production seems to depend on the duration of cAMP accumulation. Short-term elevation enhances, whereas long-term elevation suppresses antibody production. Consistent with these results, high level spinal cord injury (T3) caused sustained increases in splenic NA and GC along with impaired antibody production, and these immunosuppressive effects were reversed by β 2AR blockers.¹⁰² Catecholamines affect other innate immune cells, and induce acute mobilization of NK cells and chronic inhibition of NK-cell activity directly and indirectly through the inhibition of IL-12 and IFN- γ . In addition, catecholamines suppress the migration, phagocytosis and degranulation of neutrophils.^{103,104}

Parasympathetic control of immune responses

The parasympathetic nervous system uses Ach as a primary neurotransmitter and modulates immune responses through the efferent and afferent fibers of the vagus nerve. Inflammatory cytokines, such as IL-1, stimulate paraganglia cells resulting in signals through afferent fibers, which activate the parasympathetic brainstem regions to release Ach from efferent vagus nerves to control inflammation through negative feedback. Vagotomy shuts down the signals to the brain and the subsequent negative feedback resulting in enhanced inflammatory conditions, such as toxic shock¹⁰⁵ and CIA,¹⁰⁶ whereas electrical vagus nerve stimulation acts to ameliorate disease using a model of sepsis.¹⁰⁷ Ach binds to two types of receptors – nicotinic and muscarinic cholinergic receptors. Both types of receptors consist of many different subunits, thus comprising a variety of receptors. Among them, α 7-nicotinic AChR (nAChR), expressed on macrophages, lymphocytes and neutrophils, is essential for the anti-inflammatory effects of vagal nerve signaling.¹⁰⁸ Activation of nicotinic AChR inhibits NF κ B transcriptional activity and the production of inflammatory cytokines and high mobility group box 1 (HMGB1).^{108,109} In agreement, stimulation of α 7-nAChR by nicotine or Ach leads to the attenuation of inflammation in conditions such as sepsis or CIA through the suppression of inflammatory cytokines.^{106–108} In addition, nicotine administration inhibited aspects of acquired immunity, including antigen-specific Th1 and Th17 responses and the subsequent development of EAE.^{110,111} Furthermore, in α 7-nAChR-deficient mice, the production of TNF- α , IFN- γ and IL-6, as well as antigen-specific IgG1 antibodies by spleen cells, was significantly facilitated.¹¹² Besides the effect on cytokine secretion, nAChR activation also modulates endocytosis and phagocytosis

by macrophages. This effect, however, is mediated through α 4 β 2-nAChR.¹¹³ Interestingly, miR-132 has recently been shown to target acetylcholinesterase (AChE), a functional regulator of the cholinergic system.¹¹⁴ Inflammatory stimuli induced overexpression of miR-132 in lymphocytes, and miR-132 attenuates inflammation by reducing AChE levels.

Local regulation of the immune system through neurotransmitters

Neurotransmitters are synthesized in neurons and reside in presynaptic terminals. They act on the postsynaptic neurons and other organs. Amino acids, such as glutamate and GABA, amines such as dopamine, NA and serotonin, and peptides termed neuropeptides, such as somatostatin, substance P, NPY, opioid, GnRH, CRH, CGRP and VIP, are all neurotransmitters. These molecules are released from the peripheral nervous system, as well as from immune cells including T cells, B cells, macrophages, dendritic cells, granulocytes,^{6–9,11,12,73,115–130} and, therefore, contribute to the modulation of immune responses. Due to space limitations, only some of these neurotransmitters will be discussed here.

Glutamate

Glutamate is a primary excitatory neurotransmitter in the CNS and regulates motor, sensory and affective functions, as well as cognition, memory and learning. Glutamate binds to two families of multiple receptors, ionotropic glutamate receptors (iGluR) and G protein-coupled metabotropic glutamate receptors (mGluR). iGluR are subdivided into three groups based on their amino acid sequence and selective activation by the agonists N-methyl-D-aspartate (NMDA) and kainate or α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA). mGluR include eight subtypes and are classified into three subgroups according to their sequence homology and G protein coupling. Group I consists of mGluR1 and mGluR5, which are coupled to the Gq protein. Group II consists of mGluR2 and mGluR3, which are coupled with Gi and Go proteins, and L-2-amino-4-phosphonobutyric acid is their most potent agonist. Group III consists of mGluR4, mGluR6, mGluR7 and mGluR8, which are coupled with Gi and Go proteins, and for which L-2-(carboxycyclopropyl)-glycine is the most potent agonist. Even though iGluR3 signals have been reported to impair IL-10 production, but enhance the chemotactic migration and integrin-mediated adhesion of resting T cells,¹³¹ administration of AMPA/kainate antagonist to mice

suffering EAE increased oligodendrocyte survival with no reduction of inflammation, suggesting a minor effect of iGluR on immune cells.¹³² In contrast, some mGluR have recently been reported to be involved in immune responses. Regarding group I GluR, the expression of mGlu1R is induced after T cell activation in contrast to mGlu5R, which is constitutively expressed on T cells. Signals through mGlu5R inhibit T-cell proliferation through suppression of IL-6 production,¹³³ whereas signals through mGlu1R enhance the secretion of IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α and IFN- γ , and counteract the mGlu5R-mediated inhibitory effect on T-cell proliferation.^{133,134} Recent studies using mGluR4, a member of group III GluR, showed that mGluR4-deficient mice were vulnerable to EAE and that this was associated with enhanced Th1 and Th17 responses. These mice showed increased production of inflammatory cytokines, such as IL-6, IL-12 and IL-23, as well as anti-inflammatory cytokines including IL-10 and TGF- β .¹³⁵ In accordance with these findings, administration of N-phenyl-7-(hydroxyimino) cyclopropa[b] chromen-1a-carboxamide (PHCCC), an mGluR4 selective enhancer, increased EAE resistance by inducing Tregs, showing the immunosuppressive effect of mGluR4-mediated signaling.¹³⁵

Dopamine

Dopamine is an important neurotransmitter in the CNS and plays a key role in the control of movement, endocrine regulation and cardiovascular function. Dopamine also plays an important function outside of the CNS in peripheral nerve systems, as dopamine is released from peripheral nerve terminals that innervate lymphoid organs, as well as from immune cells. Dopamine has been shown to inhibit proliferation of human lymphocytes, and even to induce apoptosis in peripheral mononuclear cells.^{136,137} Dopamine receptors are seven-transmembrane G protein-coupled receptors with five subtypes (D1R-D5R) classified into two subgroups – D1-like receptors and D2-like receptors.¹³⁸ Murine and human lymphocytes express all subtypes of these receptors. D1-like receptors, including D1R and D5R, are coupled to G α s, whose increases in cAMP are often linked to inhibitory effects. In contrast, D2-like receptors, including D2R, D3R and D4R, are coupled to G α i, which decreases cAMP and is often linked to immunostimulation. Signals through D1-like receptors inhibit the function of cytotoxic T cells and Tregs.^{119,139,140} In contrast, signals through D2R trigger integrin activation and IL-10 production.¹⁴¹ Furthermore, signals through D3R induce the secretion

of TNF- α from T cells¹⁴² and induce the migration of naïve CD8⁺ T cells.¹⁴³ However, recent *in vivo* studies showed that administration of D1-like receptor antagonists ameliorated EAE in association with a reduction of IL-17 and an increase in IFN- γ , whereas administration of D2-like receptor antagonists worsened EAE.¹⁴⁴ Furthermore, in an arthritis model, the D2-like receptor antagonist, haloperidol, significantly induced accumulation of IL-6+ and IL-17+ T cells, and exacerbated cartilage destruction, whereas D1-like receptor antagonists suppressed these responses,¹⁴⁵ suggesting that dopamine signals through D1-like receptors enhance Th17-mediated diseases by promoting the IL-6/Th17 axis in conjunction with the suppression of Tregs.

Substance P

Substance P (SP) is produced by the primary afferent neuronal terminals of the CNS and peripheral nerve endings, as well as by immune cells including monocytes, dendritic cells and lymphocytes. The diverse functions of SP include a role as a neuronal sensory transmitter associated with pain, stress, anxiety, secretion stimulation, smooth muscle contraction and immune stimulation. SP binds to both the neurokinin-1 (NK1R) and neurokinin-2 receptor, but the effects of SP are mainly mediated by NK1R, a G protein-coupled receptor. In the immune system, SP enhances the production of inflammatory cytokines, such as IL-1 β , IL-6 and TNF- α , by activating NF κ B from monocytes. SP also increases NK cell activity and induces the release of CXCL8 and CCL2 from leukocytes and vasoactive mediators, such as serotonin and histamine, from mast cells.¹⁴⁶ In terms of T cells, SP potentiates acquired immune cell responses by enhancing T cell proliferation. Furthermore SP augments the generation of Th1 and Th1/Th17 cells from memory T cells by inducing IL-1 β , TNF- α and IL-23 production by monocytes leading to the control of infections.^{147–149} Consistent with these findings, NK1R antagonists are effective for the treatment of sepsis.^{150–152}

Immune regulation of neuroendocrine systems

The neural regulation of immune responses has been extensively studied as aforementioned. However, the interactions between the neuroendocrine and immune systems are bidirectional and, recently, increased attention has been given to the immunological regulation of the neural system through cytokines. Activation of innate immune responses, not just by pathogens but also by