

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野））

アトピー関連脳脊髄・末梢神経障害の病態解明と画期的治療法の開発

分担研究報告書

アトピー関連サイトカインの中枢神経系での作用

研究分担者 錫村明生 名古屋大学環境医学研究所神経免疫学¹⁾

研究協力者 竹内英之¹⁾、園部佳史¹⁾、Bijay Parajuli¹⁾、堀内 浩¹⁾、水野哲也¹⁾

研究要旨

アトピー性脊髄炎（AM）の本態は不明であるが、AMの髄液中でさまざまなアトピー関連サイトカインが増加していることから、中枢神経系での病態発現機序にこれらのサイトカインが関与していると考えられる。我々は、アトピー関連サイトカインの中枢神経系にける産生とその機能を検討した。その結果、これらのサイトカインが中枢神経系で産生され、中枢神経系では独自の作用を持つことが明らかになった。その他、アトピー関連疾患において末梢で産生されるIL-9も、神経系内への浸潤後は末梢とは異なる特異な作用を持ち、AMの病態形成に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

アトピー性脊髄炎（AM）の病態は不明であるが、他の脊髄炎に比べCCL11（eotaxin-1）、IL-9などのアトピー関連サイトカインがAMの脳脊髄液中で上昇していることが示されている。本研究では、これらのサイトカインの中枢神経系内での作用を検討し、AMの病態にアプローチした。

B. 研究方法

C56BL/6 新生仔由来の混合グリア細胞培養より、ミクログリア、アストロサイトを分離し、神経細胞は皮質神経細胞の一次培養を用いた。各細胞について、アトピー関連サイトカインとその

受容体の発現をRT-PCR、ELISAあるいはWestern Blottingにより検討した。各々のサイトカインについて、ミクログリア、アストロサイト、神経細胞に対する作用を既報のごとく検討した。

C. 研究結果

CCL11（eotaxin-1）はアストロサイトにより産生され、炎症性サイトカインでその産生が亢進した。その受容体（CCR3、CCR5）はミクログリアが表現していた（図1）。CCL11はミクログリアの遊走を誘導し（図1）、さらにNOX1産生を介して活性酸素（ROS）を産生し、ミクログリアの神経傷害作用を誘導した（図2）。

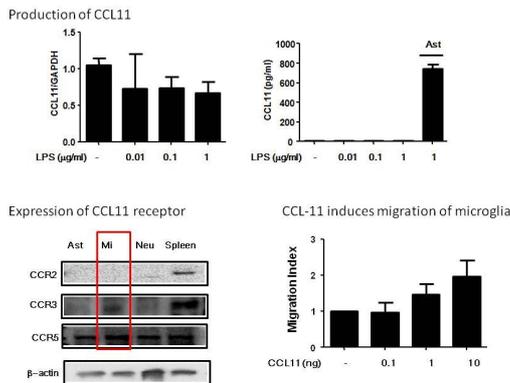


図 1

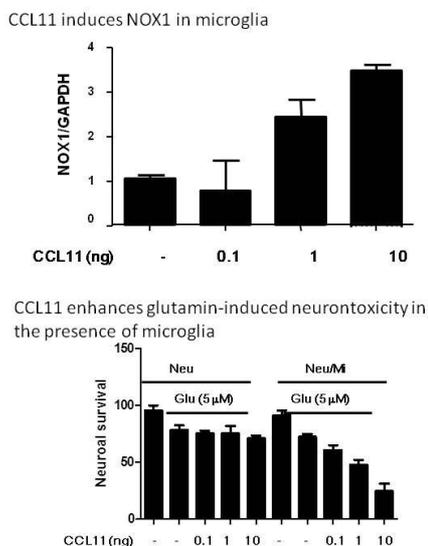


図 2

IL-9 は IL-4 存在下で Th2、Th17 より産生され、中枢神経系では産生はされなかった。その受容体 (IL-9R と IL-2R の複合体) はアストロサイトのみに発現していた。IL-19 はアストロサイトの CCL20 産生を誘導し、その CCL20 が Th17 細胞の血液脳関門の通過を促進した。もう一つのアトピー関連サイトカインである IL-19 はミクログリアにより産生され、その受容体 (IL-20R α と β の複合体) はミクログリアのみが表現していた。

IL-19 はミクログリアの炎症因子、栄養因子の産生には影響を与えなかったが、IL-19 ノックアウトマウス由来のミクログリアでは炎症性サイトカインの産生が亢進しており、その亢進が IL-19 添加で抑制されることから、IL-19 はミクログリアの抑制刺激として働いている可能性が想定された。

D. 考察と結論

さまざまなアトピー関連サイトカインが中枢神経系において産生され、中枢神経系では独自の作用を持つことが明らかになった。その他、アトピー関連疾患において末梢で産生される IL-9 も、神経系内への浸潤後は末梢とは異なる特異な作用を持ち、AM の病態形成に関与している可能性が示唆された (図 3)。

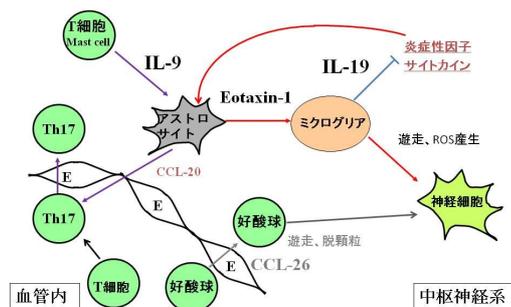


図 3

E. 研究発表

1. 論文発表

- Jin S, Sonobe Y, Kawanokuchi J, Horiuchi H, Cheng Y, Wang Y, Mizuno T, Takeuchi H, Suzumura A. Interleukin-34 restores blood-brain barrier integrity by upregulating tight junction proteins in endothelial cells.

2014 PLoS One 9(12) e115981

2. Wang Y, Jin S, Sonobe Y, Cheng Y, Horiuchi H, Parajuli B, Kawanokuchi J, Mizuno T, Takeuchi H, Suzumura A. Interleukin-1 β induces blood-brain barrier disruption by downregulating Sonic hedgehog in astrocytes. PLoS One 2014 9(10) e110024

3. Takeuchi H, Suzumura A. Gap junctions and hemichannels composed of connexins: potential therapeutic targets for neurodegenerative diseases. Front Cell Neurosci. 2014 8, 189

4. Doi Y, Takeuchi H, Mizoguchi H, Fukumoto K, Horiuchi H, Jin S, Kawanokuchi J, Parajuli B, Sonobe Y, Mizuno T, Suzumura A. Granulocyte-colony stimulating factor attenuates oligomeric amyloid β neurotoxicity by activation of neprilysin. PLoS One 2014 9(7), e103458

5. Burkovetskaya M, Karpuk N, Xiong J, Bosch M, Boska MD, Takeuchi H, Suzumura A, Kielian T. PLoS One 2014 9(4), e95023

6. Noda M, Takii K, Parajuli B, Kawanokuchi J, Sonobe Y, Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A. FGF-2 released from degenerating neurons exerts

microglial-induced neuroprotection via FGFR3-ERK signaling pathway. J Neuroinflammation 2014 11, 76

7. Fukumoto K, Mizoguchi H, Takeuchi H, Horiuchi H, Kawanokuchi J, Jin S, Mizuno T, Suzumura A. Fingolimod increases brain-derived neurotrophic factor levels and ameliorates amyloid β -induced memory impairment. Behav Brain Res. 2014 268, 88-93

8. Cheng Y, Takeuchi H, Sonobe Y, Jin S, Wang Y, Horiuchi H, Parajuli B, Kawanokuchi J, Mizuno T, Suzumura A. Sirtuin 1 attenuates oxidative stress via upregulation of superoxide dismutase 2 and catalase in astrocytes. J Neuroimmunol. 2014 269(1-2) 38-43.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし