

ー千里ライフサイエンス新適塾ー  
「難病への挑戦」第21回会合

『 神経刺激による炎症誘導の制御  
「Gateway Reflex」 』

講師 村上 正晃（むらかみ まさあき）

北海道大学 遺伝子病制御研究所・大学院医学系研究科  
分子神経免疫学教室  
教授

日時 2015年2月23日（月） 18:00～20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル

講演会 8階 801・802号室 （18:00～19:00）

懇親会 7階 701号室 （19:00～20:00）

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

山下 俊英（大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授）

菊池 章（大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail : [dsp@senri-life.or.jp](mailto:dsp@senri-life.or.jp) Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

# 『神経刺激による炎症誘導の制御「Gateway Reflex」』

北海道大学 遺伝子病制御研究所・大学院医学系研究科  
分子神経免疫学教室  
教授 村上 正晃

炎症、特に慢性炎症は多くの病気、病態に関与します。長年、炎症の誘導機構は不明でした。私たちは、2008年に Th17 細胞にて引き起こされる血管内皮細胞、線維芽細胞などの非免疫系細胞に存在する炎症の増幅機構「炎症回路」を発見して、その関連研究を行ってきました。その結果、炎症回路の本体は、非免疫系細胞における NFkB と STAT3 の同時活性化にて生じる NFkB の過剰活性化で、標的遺伝子である IL-6 がポジティブフィードバックループを形成して STAT3 活性化を維持し、実際の機能分子として多くのケモカインがあることが判りました。活性化したヘルパーT 細胞から産生される多くのサイトカインなどにて局所の非免疫系細胞に NFkB と STAT3 の同時活性化が生じれば「炎症回路“活性化を介してケモカインが過剰産生され、多くの免疫細胞が無秩序に集積し、その場の恒常性が破綻して「炎症」が生じることがわかりました。つまり、炎症回路が慢性的に活性化すれば慢性炎症が生じ、組織、臓器の機能障害が出た時点で病気、病態として認識されます。2012年には、中枢神経系の血液脳関門を形成する血管内皮細胞での炎症回路の過剰な活性化が、第5腰椎背側血管に免疫細胞の侵入口を形成することを見いだしました。さらに、その分子機構として重力刺激に伴う局所の感覚-交感神経の活性化がノルアドレナリン分泌を介して炎症回路を過剰に活性化することを証明し、この現象を「Gateway Reflex」と名付けました。2013年には血管内皮細胞における炎症回路の制御遺伝子群、標的遺伝子群も同定され、これら遺伝子リストには有意に高い割合にて既知のヒト疾患関連遺伝子が存在することがわかり、その後、ヒトサンプルでの解析もすすみ、炎症回路がヒトの病気、病態に深く関与することがわかってきました。現在、精神ストレス、痛みなどと Gateway Reflex の関連を調べるとともに、炎症回路の関連遺伝子リストを用いて製薬企業と慢性炎症性疾患のための創薬を開発しています。本講演では炎症回路、Gateway Reflex の発見の経緯とその解析の詳細を解説し、現在、私たちが行っている研究に関してもご紹介いたします。

## 【講師学歴/職歴】

1989 年 北海道大学獣医学部卒業  
1994 年 大阪大学大学院医学研究科博士課程修了  
1994 年 北海道大学免疫科学研究所 助手  
2000 年 日本学術振興会 海外特別研究員  
2002 年 コロラド大学 准教授（客員）  
2003 年 大阪大学大学院医学系研究科 助教授  
2007 年 大阪大学大学院生命機能研究科 准教授  
2014 年～ 北海道大学遺伝子病制御研究所、大学院医学研究科 教授

## 【主要論文】

1. **Murakami M**, M Harada, D Kamimura, H Ogura, Y Okuyama, N Kumai, A Okuyama, R Singh, J Jiang, T Atsumi, S Shiraya, Y Nakatsuji, M Kinoshita, H Kohsaka, M Nishida, S Sakoda, N Miyasaka, K Yamauchi-Takihara, T Hirano. Disease-Association Analysis of an Inflammation-Related Feedback Loop. ***Cell Reports***. 3: 946-959, 2013
2. Arima Y, M Harada, D Kamimura, J Park, F Kawano, FE Yull, T Kawamoto, Y Iwakura, UAK Betz, G Márquez, T S Blackwell, Y Ohira, T Hirano, **M Murakami**. Regional Neural Activation Defines a Gateway for Autoreactive T Cells to Cross the Blood-Brain Barrier. ***Cell***. 148: 447-457, 2012
3. **Murakami M**, Y Okuyama, H Ogura, S Asano, Y Arima, M Tsuruoka, M Harada, M Kanamoto, Y Sawa, Y Iwakura, K Takatsu, D Kamimura, T Hirano. Local microbleeding facilitates IL-6- and IL-17-dependent arthritis in the absence of tissue antigen recognition by activated T cells. ***J. Exp. Med.*** 208: 103-114, 2011
4. Sawa Y, Y Arima, H Ogura, C Kitabayashi, J Jiang, T Fukushima, D Kamimura, T Hirano, **M Murakami**. Hepatic Interleukin-7 Expression Regulates T Cell Responses. ***Immunity***. 30: 447-457, 2009
5. Ogura H\*, **M Murakami\***, Y Okuyama, M Tsuruoka, C Kitabayashi, M Kanamoto, M Nishihara, Y Iwakura T Hirano. (\*equal contribution) Interleukin-17 Promotes Autoimmunity by Triggering a Positive-Feedback Loop via Interleukin-6 Induction. ***Immunity***. 29: 628-636, 2008.