

## 世界初！中枢神経系病気モデルマウスの宇宙飼育ミッションが終了

～炎症性疾患に重力が与える影響の解明に期待～

### ポイント

- ・世界で初めて中枢神経系の炎症性疾患モデルマウスを用いた宇宙実験を実施。
- ・帰還したマウスを用いて、中枢神経系の炎症性疾患に重力が与える影響を今後検証予定。
- ・炎症性疾患へ与える重力の重要性の証明が、様々な病気予防や治療法の開発へ繋がることを期待。

### 概要

北海道大学遺伝子病制御研究所の村上正晃教授らの研究グループは、これまでに多発性硬化症<sup>\*1</sup>の動物モデル(実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)<sup>\*2</sup>)で、ふくらはぎの筋肉にかかる重力の刺激で神経が活性化し、結果的に腰髄の血管に免疫細胞が集まり炎症反応が起こる「重力ゲートウェイ反射<sup>\*3</sup>」と、その引き金となる「炎症回路<sup>\*4</sup>」を同定してきました。しかしこれまでに、重力が炎症状態に与える影響について調べた研究はほとんどありませんでした。

今回の研究では、宇宙航空研究開発機構 (JAXA) と共同研究にて、炎症性疾患モデルマウスを世界で初めて ISS・「きぼう」日本実験棟において微小重力下での飼育を行いました (5月4日から6月4日までの32日間)。6月5日に米国内にてアメリカ航空宇宙局 (NASA) から JAXA に対し、帰還したマウスの飼育装置が引き渡され、全てのマウスの生存を確認しました。今回飼育した炎症性疾患モデルマウスには、EAE のほかに網膜炎モデル<sup>\*5</sup>も含まれており、今後、これら2つの炎症病態に重力がどのように作用するのかを検証します。約1ヶ月間の微小重力によって、第5腰椎の背側血管ゲートがどのように変化するのか？網膜炎も EAE と同様のメカニズムで起こるのか？について、詳細に解析する予定です。

今回の宇宙実験は、重力が炎症性病態にどのような影響を及ぼすのかを検証する世界で初めての研究となります。炎症応答に対する重力の重要性が証明されれば、様々な病気 (例えば、パーキンソン病など中枢神経系の疾患) に関連する炎症をコントロールする方法 (神経刺激により炎症を制御する方法など) を開発できるようになると考えられます。

## 打ち上げと帰還の詳細

### 【打ち上げ】

日時：2019年5月4日 午前 2:58（アメリカ東部夏時間）

場所：ケネディスペースセンター（フロリダ・ケープカナベラル）

### 【帰還（受け渡し）】

日付：6月4日離脱・着水（日本時間）、6月5日引き渡し（日本時間）

場所：カリフォルニア・ロサンゼルス近郊



疾患モデルマウスの打ち上げのために訪れたケネディスペースセンターにて（2019年5月）



帰還時の作業準備（2019年6月）

## 【背景】

中枢神経系である脳や脊髄の血管は、細胞、生体高分子や病原体の出入りを「血液脳関門<sup>6</sup>」という特殊な構造で制限します。しかし、中枢神経系にも細菌やウイルスが感染したり、がん転移が生じたり、さらに免疫細胞が侵入して生じる多発性硬化症などの難病も発症します。こうした背景から、病原体や免疫細胞などが中枢神経系に入りやすい侵入口（ゲート）をもつ可能性が考えられてきました。しかし、そのゲートがどこにあり、またどのように形成されるのかなど、実態は不明でした。村上教授らの研究グループは、2012年にEAEを用いて、血液脳関門の免疫細胞のゲート部位とその形成機構を調べ、第5腰椎の背側の血管が定常時のゲートであることを世界で初めて突き止めました。このとき、地球の重力による日常的な刺激が、ふくらはぎのヒラメ筋を介して第5腰椎に繋がる神経を活性化させ、それが第5腰椎の血管に慢性炎症の誘導機構である炎症回路を刺激して、免疫細胞が入り込むゲートが形成されることを地上の重力実験により突き止めました。このような、ある環境刺激（この場合は重力）に対する特異的な神経刺激が、局所血管の性質を変化させて炎症を誘導しやすくする現象は、現在、広く「ゲートウェイ反射」として知られています。これまでも村上教授らの研究グループは、重力の他に、電気刺激、痛み、慢性ストレスと光によるゲートウェイ反射を報告してきました。

## 【研究手法】

地上の重力実験では、マウスの尾部懸垂実験によって、後ろ足を接地しないようにしてヒラメ筋からの重力刺激を開放し、重力ゲートウェイ反射を証明しました。しかし、尾部が垂れてしまうことによって、マウスの前肢により重力負荷がかかるため、前肢部分に重力ゲートウェイ反射が誘導され、結果としてゲートは頸髄<sup>けいずい</sup>に移動しました。このように、地球上では姿勢によって体のどこかに重力がかかるため、重力ゲートウェイ反射が無くなった場合にどのような生理的、病理的な効果が認められるかはわかりません。そこで EAE と網膜炎を起こしたマウスを、宇宙空間で重力が微小にしかかからない状況で 32 日間飼育しました。今後、分子生物学的、生化学的及び免疫学的手法を用いて炎症応答を明らかにすることで、重力が及ぼす影響を解明する予定です。

## 【今後への期待】

今回の研究により「重力ゲートウェイ反射」の仕組みが初めて検証され、炎症応答に対する重力の重要性が証明されます。その結果、様々な病気（例えば、パーキンソン病など中枢神経系の疾患）に関連する炎症をコントロールする方法を開発できるようになると考えられます。例えば、微小電極を用いた神経刺激装置を使って、血管を支配する神経を個別に刺激したり抑制したりすれば、炎症を制御できる可能性があります。炎症応答に対する重力の重要性が証明されれば、このような安価で簡便かつ科学的根拠に基づいた病気・病態の予防や治療法の基盤技術開発に結びつけることができると考えられます。

### お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所 教授 村上正晃（むらかみまさあき）

T E L 011-706-5120 F A X 011-706-7542 メール murakami@igm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.igm.hokudai.ac.jp/neuroimmune/index.html>

### 配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

## 【用語解説】

- \*1 多発性硬化症 … 中枢神経系の自己免疫疾患の一つで、視覚障害、運動障害や排尿障害が現れる。8 割以上の患者は再発と寛解（症状がある程度治まること）を繰り返し、痛みやストレスにより病態が悪化することも知られている。CD4+ T 細胞、特に自己反応性 T 細胞のうち自己反応性ヘルパー T 細胞が病気の発症に関連することが 2011 年に遺伝学的に証明された。
- \*2 実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE） … 多発性硬化症の動物モデル。ミエリンオリゴデンドロサイトタンパク質などの中枢神経系の特定のタンパク質で免疫、もしくは EAE マウスから単離した CD4+ T 細胞をマウスに注入すると、多発性硬化症に似た脳脊髄炎を発症する。これはミエリンを抗原と認識して反応する T 細胞（病原性 T 細胞）が誘導され、それが中枢神経系に侵入することで、自己のミエリンを攻撃し、脱髄を起こすためと考えられている。

- \*3 ゲートウェイ反射 … 特定の神経回路によって神経伝達物質、ノルアドレナリンが特定の血管部位に放出されることで、通常は免疫細胞が侵入できない中枢神経系（脳、脊髄）の血管に、免疫細胞の侵入口（ゲート）が形成される現象のこと。これは、2012年に本研究グループが世界で初めて発見した現象であり (Cell 2012), その後、筋肉への微弱な電気刺激、痛み刺激、慢性ストレス、そして光によるゲートウェイ反射を報告している (eLife 2015, eLife 2017, Sci Rep 2019, J. Intern. Med. 2019)。
- \*4 炎症回路 … 血管内皮細胞などの非免疫細胞において、転写因子<sup>\*7</sup>NF-kB と STAT3 が同時に活性化することで、NF-kB の活性が大きく増強し、免疫細胞を引き寄せるケモカイン<sup>\*8</sup>を含む NF-kB 標的遺伝子群の発現が増大し、局所炎症をもたらす仕組みのこと。ゲートウェイ反射では、ノルアドレナリンや ATP といった神経伝達物質が、NF-kB 活性を増強することで、炎症回路をより刺激して、特異的血管にゲートを作り出す (Immunity 2019)。
- \*5 網膜炎モデル … 実験的自己免疫性ぶどう膜炎と呼ばれ、ベーチェット病やサルコイドーシスなどの動物モデルとして使われている。マウスを IRBP タンパク質などの網膜の特定のタンパク質で免疫、もしくは網膜炎マウスから単離した CD4+ T 細胞をマウスに注入すると、網膜炎が引き起こされる。これは、EAE と同様に、IRBP タンパク質を抗原として認識する T 細胞（病原性 T 細胞）が誘導され、それが網膜に侵入することで、その部位に炎症を起こすためと考えられている。
- \*6 血液脳関門 … 中枢神経系（脳や脊髄）の血管がもつ、血液中の免疫細胞や分子量の大きなタンパク質などを通過させない特殊な構造のこと。
- \*7 転写因子：DNA に特異的に結合するタンパク質。NF-kB と STAT3 は、炎症過程に関与する主要な転写因子であり、標的遺伝子の DNA に結合した後、RNA に転写する過程を促進する。
- \*8 ケモカイン … 免疫細胞を呼び寄せる液性タンパク質の一種。現在、50 種類近くが知られている。ゲートウェイ反射では、特定の血管部位で炎症回路が増強し、ケモカインの発現が上昇することによって、その部位に免疫細胞が集積する。

**【関連リンク】**

ミッション概要 (PDF)

[http://iss.jaxa.jp/kiboexp/participation/application/documents/fs2015/selection\\_p8.pdf](http://iss.jaxa.jp/kiboexp/participation/application/documents/fs2015/selection_p8.pdf)

本ミッションにかかる Web リリース (JAXA)

[http://iss.jaxa.jp/kiboexp/news/190607\\_mhu-4.html](http://iss.jaxa.jp/kiboexp/news/190607_mhu-4.html)