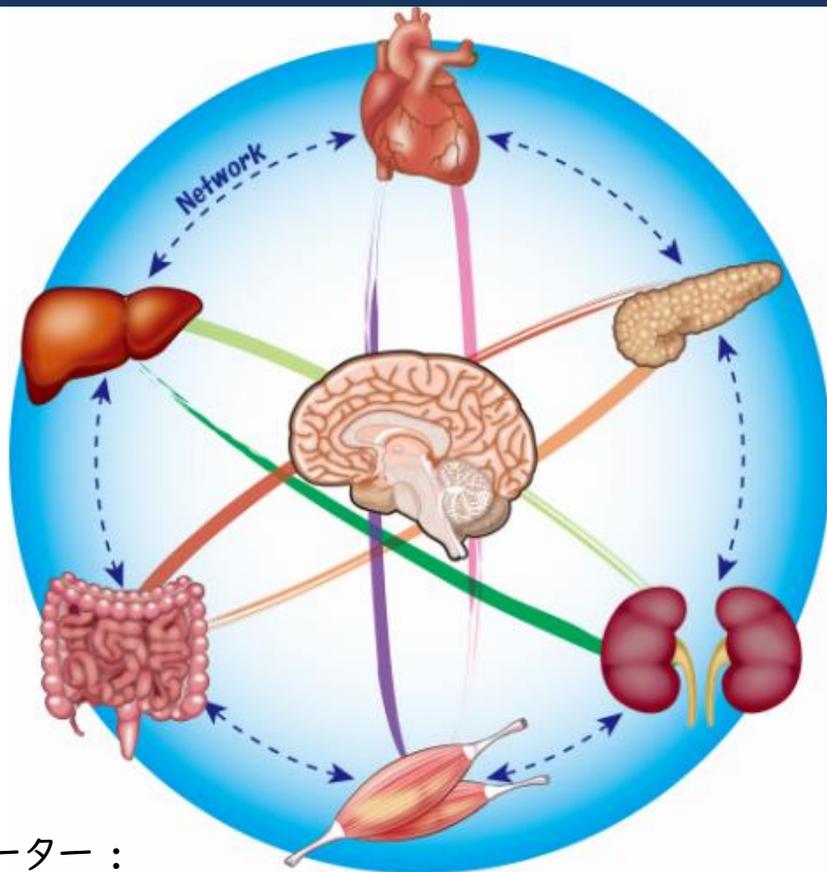


疾患の病態解明と制御に向けた 臓器間ネットワーク研究



コーディネーター：

片桐 秀樹 東北大学大学院医学系研究科 教授

金井 隆典 慶應義塾大学医学部内科学(消化器) 教授

日時：2022年1月28日(金) 10:30 - 16:00

場所：Web開催

表紙の挿絵:

東北大学大学院医学系研究科 片桐 秀樹 教授提供

『疾患の病態解明と制御に向けた臓器間ネットワーク研究』

開催の趣旨

分子生物学やバイオテクノロジーの発展により、臓器をまたいだ制御システムの解明が可能となってきました。このような臓器間ネットワークに、神経系の関与が次々と明らかとなり、その結果、個体レベルでの恒常性の維持に中枢神経を含む神経シグナルによる制御機構、つまり、中枢と末梢臓器とのクロストークの重要性に注目が集まっています。

さらに、腸内細菌叢の研究の発展により、免疫系をはじめとする生体内の種々の制御における腸の重要性や腸管エコシステムと臓器間ネットワークを繋ぐ研究も精力的に進められています。

これらの臓器連関機構の失調や亢進は、様々な疾患の発症・進展とも関連していることが明らかとなりつつあり、さらに、これらのシステムを活用して、疾患の予防・治療を目指した取り組みが活発に行われ始めています。

そこで、本セミナーでは、糖代謝・エネルギー代謝における神経ネットワークの役割、求心性迷走神経シグナルによる中枢制御、末梢シグナルとミクログリアによる慢性疼痛、腸内細菌叢や腸管免疫に由来する免疫調節やその人為的制御などについて、世界をリードする研究者による最先端の研究成果を紹介していただくこととしました。これらの講演を通じ、神経系・免疫系・代謝系などが連関して、環境変化に適応して個体レベルで働くダイナミックな生体の仕組みの魅力を堪能していただくとともに、1型・2型糖尿病、メタボリックシンドローム、炎症性腸疾患、多発性硬化症、アレルギー、がんなど種々の疾患の病態解明や治療・予防法の開発への期待を共有し、明日からの研究発展につなげていただきたいと考えています。

千里ライフサイエンスセミナー S5

疾患の病態解明と制御に向けた 臓器間ネットワーク研究

プログラム

10:35-10:45	-----	
はじめに		p. 3
片桐 秀樹	(東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野 教授)	
10:45-11:25 (40分)	-----	
【演題1】臓器間ネットワークによる個体レベルでの代謝恒常性維持機構		p. 4
片桐 秀樹	(東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野 教授)	
11:25-12:05 (40分)	-----	
【演題2】自己免疫疾患と腸内細菌叢		p. 7
大野 博司	(理化学研究所生命医科学研究センター 粘膜システム研究チーム チームリーダー)	

12:05-13:00

昼 食

13:00-13:40 (40分)	-----	
【演題3】痛みの慢性化メカニズム：グリア細胞と末梢シグナルから考える		p. 11
津田 誠	(九州大学大学院薬学研究院薬理学分野 教授)	
13:40-14:20 (40分)	-----	
【演題4】迷走神経による精神機能調節メカニズムの解明		p. 14
佐々木 拓哉	(東北大学大学院薬学研究科 教授)	

14:20-14:30

休 憩

14:30-15:10 (40分)	-----	
【演題5】腸内細菌情報を統合する自律神経ネットワーク機構		p. 17
金井 隆典	(慶應義塾大学医学部 内科学 (消化器) 教授)	
15:10-15:50 (40分)	-----	
【演題6】腸内微生物叢による腸管局所と全身への影響		p. 19
本田 賢也	(慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学 教授)	
15:50-16:00 (10分)	-----	
おわりに		p. 21
金井 隆典	(慶應義塾大学医学部 内科学 (消化器) 教授)	

・記載の時間は質疑応答 (10分) を含みます。ご注意ください。

はじめに

東北大学大学院医学系研究科 糖尿病代謝内科学分野
教授 片桐 秀樹 (かたぎり ひでき)

勤務先：

東北大学大学院医学系研究科 糖尿病代謝内科学分野 教授
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

学歴・職歴

1987年 東京大学医学部医学科 卒業
1987年 内科研修医（東京大学医学部附属病院・東芝中央病院）
1989年 朝日生命成人病研究所附属丸の内病院 勤務
1990年 東京大学医学部附属病院第三内科 医員
2001年 東北大学医学部附属病院糖尿病代謝科 医員・助手を経て
2003年 東北大学大学院医学系研究科 創生応用医学研究センター教授
2010年 東北大学大学院医学系研究科 代謝疾患医学コアセンター コアセンター長
2013年 東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野 教授（現在に至る）
2013年 東北大学医学部附属病院糖尿病代謝科 科長（現在に至る）
2017年 東北大学大学院医学系研究科 副研究科長（現在に至る）
2020年 東北大学大学院医学系研究科 創生応用医学研究センター
センター長（現在に至る）

学 位 博士（医学）

受 賞 歴 平成 6年度 日本内科学会研究奨励賞
平成18年度 日本学術振興会賞
平成19年度 日本糖尿病学会賞（リリー賞）
平成19年度 日本内分泌学会研究奨励賞
平成19年度 日本医師会医学研究奨励賞
平成26年度 文部科学大臣表彰 科学技術賞（研究部門）
令和2年度 日本糖尿病学会賞（ハーゲドーン賞）

所属学会 日本糖尿病学会（理事・支部長）、日本内科学会（支部代表・評議員）、
日本内分泌学会（代議員）、日本肥満学会（理事）、日本肥満症治療学会（理事）、
日本分子生物学会

専門分野 内分泌代謝学、臓器間ネットワーク、個体レベルの恒常性維持機構

【演題 1】

臓器間ネットワークによる個体レベルでの代謝恒常性維持機構

東北大学大学院医学系研究科 糖尿病代謝内科学分野

教授 片桐 秀樹 (かたぎり ひでき)

勤務先、プロフィールは4ページを参照ください。

臓器間ネットワークによる個体レベルでの代謝恒常性維持機構

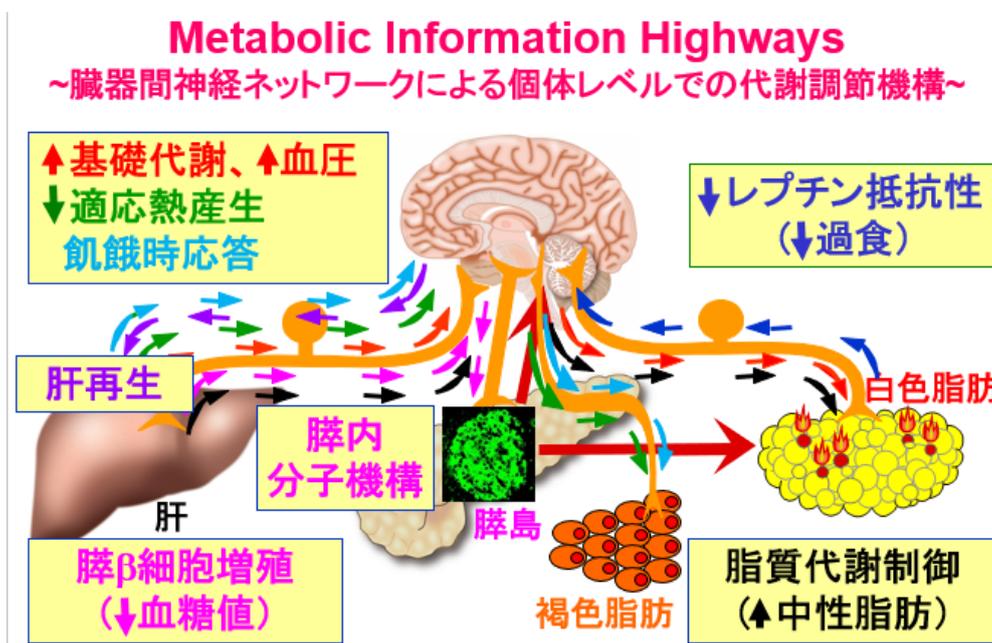
ヒトを初めとする多臓器生物においては、全身の各臓器・組織の代謝は、それぞれ個別・無関係に行われているのではなく、個体として効率よく一方向に導くべく、臓器間で密接に関連し協調して動的平衡性を保っていると考えられる。この協調機構の乱れが、糖尿病や肥満といった代謝疾患の発症・進展につながるものと考えられる。

我々は、このような個体レベルでの代謝調節・代謝恒常性維持には、臓器間での情報のやり取りが必須と考え、それを担うメカニズムの研究を進めたところ、求心性神経を含む神経シグナルが重要な役割を果たしていることを見出した。特に、肝臓は、門脈からの血流を直接受けるとともに、グリコーゲンや脂質を蓄積することができる臓器であり、短期的及び長期的な栄養状態の情報の発信源として重要な位置にある。実際、肝臓からのシグナル発信により、エネルギー消費、膵β細胞量、脂質代謝、適応熱産生などが個体レベルでダイナミックに制御されていることが、次々に見出された。

一方で、環境の変化に応じて恒常性を守るはずのこの臓器連関システムは、往々にして飽食の現代では、血圧上昇・高中性脂肪血症・高インスリン血症といったメタボリックシンドローム諸病態の発症・進展にも関わることも明らかとなった。

膵β細胞増殖につながる神経シグナルについては、迷走神経—膵β細胞間の詳細な組織学的分子生物学的メカニズムが解明された。膵内の迷走神経節の多くはランゲルハンス島に隣接しており、そこからの2次ニューロンが膵島に選択的に投射するという解剖学的構造による組織選択性の保証と神経末端から放出される複数のニューロトランスミッターによるシグナル伝達によるFoxM1を介した効率的な細胞周期回転の促進が解明された。さらに、迷走神経の細胞増殖への関与は、肝傷害後の肝細胞増殖においても確認された。これらの結果は、中枢神経からの自律神経を介した情報伝達が、末梢臓器の細胞の機能の調節のみならず、量の制御も行っていることを意味するとともに、神経の選択的かつ効率的なシグナル伝達の重要性を示唆する。人為的制御による治療応用も含め、研究の発展が期待される。

本講演では、最近明らかになりつつある新規臓器間ネットワークも含め、個体レベルでの代謝制御機構についての研究を紹介し、個体レベルでの代謝恒常性維持の仕組みの魅力と、糖尿病などの代謝疾患の病態解明と制御に向け、議論を深めたい。



主な業績

1. Katagiri H et al. (1992) Nonsense mutation of glucokinase gene in late-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 340: 1316-7.
2. Oka Y et al. (1993) Mitochondrial gene mutation in islet-cell-antibody-positive patients who were initially non-insulin-dependent diabetics. *Lancet* 342: 527-8.
3. Yamada T et al., (2006) Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: Neuronal involvement in food intake regulation. *Cell Metabolism* 3: 223-9.
4. Uno K et al. (2006) Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 312: 1656-9.
5. Imai J et al. (2008) Regulation of Pancreatic β cell Mass by Neuronal Signals from the Liver. *Science* 322: 1250-4.
6. Imai J et al. (2009) Eradication of insulin resistance. *Lancet* 374: 264.
7. Uno K et al. (2012) Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- γ -fat-specific protein 27 pathway contributes to obesity-related hypertension via afferent vagal signals. *European Heart Journal* 33: 1279-89
8. Hasegawa Y et al. (2012) Blockade of the nuclear factor- κ B pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life spans. *Circulation* 125: 1122-33.
9. Tsukita S et al. (2012) Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals. *Cell Metabolism* 16: 825-32.
10. Uno K et al. (2015) A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals. *Nature Communications* 6:7940.
11. Suzuki T et al. (2017) ER stress protein CHOP mediates insulin resistance by modulating adipose tissue macrophage polarity. *Cell Reports*18: 2045-2057.
12. Tsukita S et al. (2017) MicroRNAs 106b and 222 improve hyperglycemia in a mouse model of insulin-deficient diabetes via pancreatic β -cell proliferation. *EBioMedicine* 15:163-172.
13. Asai Y et al. (2017) Activation of the hypoxia inducible factor 1 alpha subunit pathway in steatotic liver contributes to formation of cholesterol of gallstones. *Gastroenterology* 152: 1521-1535.
14. Yamamoto J et al. (2017) Neuronal signals regulate obesity induced β -cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. *Nature Communications* 8: 1930.
15. Izumi T et al. (2018) Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation. *Nature Communications* 9: 5300.

【演題 2】

自己免疫疾患と腸内細菌叢

理化学研究所 生命医科学研究センター 粘膜システム研究チーム
チームリーダー **大野 博司** (おおの ひろし)

勤務先：

理化学研究所生命医科学研究センター粘膜システム研究チーム
〒230-0045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1-7-22

学歴・職歴

1983年：千葉大学医学部医学科卒業
1983年：千葉大学医学部附属病院麻酔科
1984年：東京厚生年金病院麻酔科
1985年：松戸市立病院麻酔科
1986年：千葉県立がんセンター麻酔科
1991年：千葉大学大学院医学研究科修了（外科系）
1991年：千葉大学医学部助手
1994年：米国 NIH NICHD 訪問研究員
1997年：千葉大学医学部助教授
1999年：金沢大学がん研究所教授
2004年：理化学研究所免疫・アレルギー科学研究センター
免疫系構築研究チーム チームリーダー（～2013年3月）
2005年：横浜市立大学大学院客員教授（兼任）（～現在）
2007年：千葉大学大学院医学研究科客員教授（兼任）（～現在）
2013年：理化学研究所 統合生命医科学研究センター
粘膜システム研究グループ グループディレクター
2017年：神奈川県立産業技術総合研究所 腸内細菌叢プロジェクト
プロジェクトリーダー（兼任）（～2021年3月）
2018年：理化学研究所 統合生命医科学研究センター
粘膜システム研究チーム チームリーダー（～現在）

学 位 医学博士

受賞歴

第20回（2015年度）安藤百福賞大賞（安藤スポーツ・食文化振興財団）
第53回（1996年度）ベルツ賞（2等賞）（ベーリンガーインゲルハイム）
文部科学大臣表彰 科学技術賞（研究部門）（2018年度）（文部科学省）
第61回（2018年度）野口英世記念医学賞

所属学会

日本免疫学会（評議員・理事）、
日本細胞生物学会（評議員・庶務幹事・理事・会長）、
日本薬理学会（評議員）、腸内細菌学会（理事）など

専門分野 免疫学。腸管免疫学、腸内細菌学

公職・その他

AMED-CREST プロジェクトオフィサー（2016年～現在）；Traffic (Wiley-Blackwell) Editorial Board (2000年～現在)；Cell Structure and Function(日本細胞生物学会誌)Editor-in-Chief(2015年～2018年)Associate Editor (2001年～2014年、2019年～現在)；Journal of Biochemistry (日本生化学会誌) Associate Editor (2008年～2011年, 2014年～2017年) など

自己免疫疾患と腸内細菌叢

我々ヒトの腸管には40兆にも及ぶ細菌が共生している。この腸内細菌叢はヒト体内では合成できない代謝物を産生することで宿主の健康維持に大きく寄与している。われわれ宿主はこの膨大な腸内細菌叢を無条件に受け入れているわけではなく、体内最大の末梢リンパ組織である腸管免疫系を発達させ、腸内細菌叢を封じ込めようとしており、腸内細菌叢は腸管免疫系とのバランスの上に成り立っている。

一方、細菌の研究から、腸内細菌叢は宿主の生理・病理に多大な影響を及ぼす可能性が明らかとなってきた。自己免疫疾患もそのひとつであり、腸内細菌叢や腸管免疫系が自己免疫疾患の発症やその抑制にすることが示唆されている。演者らは、ゲノム、トランスクリプトーム、メタボロームなどの異なる階層の網羅的解析を駆使した「統合オミクス」手法を適用することで、複雑な宿主-腸内細菌相互作用の分子メカニズムの研究を進めている。

免疫系は本来、自己と非自己を識別し、自己に対しては「免疫寛容」により応答せず、病原体のような外来性の非自己に反応して攻撃する。自己免疫疾患とは、この免疫寛容の破綻により免疫系が自己の組織を攻撃することで発症する疾患である。演者らは、自己免疫疾患である1型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus; T1D)、および多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) における腸内細菌叢の役割について検討した。

1型糖尿病は、インスリンを産生する膵ラ氏島β細胞に対する自己免疫応答によって発症する。演者らは、ストレプトゾトシン投与による薬物性のマウス T1D モデルを用いることで、マウス腸管寄生虫である *Heligomosomoides polygyrus* (Hp) 感染が T1D 発症を抑制することを見出した。その後のマウスモデルでの解析から、Hp 虫体から分泌されるトレハロースにより腸内細菌の一種である *Ruminococcus* 属菌が増加し、さらに CD8 陽性制御性 T 細胞が増加することにより自己免疫性の膵ラ氏島の破壊が抑制されることが、T1D 発症抑制野メカニズムであることを明らかにした。さらに、ヒト T1D 患者においても、健常対照群と比較して血中の CD8 陽性制御性 T 細胞ならびに便中 *Ruminococcus* 属菌の減少が認められた。

また、ミエリン鞘に対する自己免疫性脱髄疾患である多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) の発症にも腸内細菌叢の関与が示唆されている。MS のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE) に各種抗生物質を経口投与したところ、アンピシリン投与により EAE の発症が著しく抑制された。その後の解析から、i) 小腸粘膜固有層の炎症性 T 細胞、特に Th17 細胞が EAE の発症に関与すること、ii) アンピシリン投与により箸滅する *Erysipelotrichaceae* 科の小腸内共生細菌が、小腸に移入してきたミエリン特異的 T 細胞の炎症性 Th17 細胞への分化を促進することにより EAE 発症に寄与すること、iii) 同じく小腸常在菌である *Lactobacillus leuteri* が産生するミエリン特異的 T 細胞と交叉性を示すペプチドはこの T 細胞の増殖を促進するが、それだけでは EAE 発症には至らず、*Erysipelotrichaceae* 科菌が共存することで、増殖したミエリン特異的 T 細胞がより多くの Th17 細胞へと分化し、EAE を増悪させることを明らかにした。

主な著書

欧文原著論文、責任著者論文

1. Takeuchi et al. Acetate differentially regulates IgA reactivity to commensal bacteria. *Nature* 2021, 595(7868):560-564.
2. Miyauchi et al. Gut microbes act in concert to exacerbate inflammation in spinal cords. *Nature* 585(7823): 102-106, 2020.
3. Satoh-Takayama et al. Bacteria-Induced Group 2 Innate Lymphoid Cells in the Stomach Provide Immune Protection through Induction of IgA. *Immunity* 52(4):635-649.e4, 2020.
4. Kanaya et al. Development of intestinal M cells and follicle-associated epithelium is regulated by TRAF6-mediated NF- κ B signaling. *J. Exp. Med.* 215:501-519, 2018.
5. Shimokawa et al. Mast cells are crucial for induction of group 2 innate lymphoid cells and clearance of helminth infections. *Immunity* 46: 863-874, 2017.

欧文総説、責任著者論文

1. Ohno H. The impact of metabolites derived from the gut microbiota on immune regulation and diseases. *Int Immunol.* 32(10):629-636, 2020.
2. Ohno H, Satoh-Takayama N. Stomach microbiota, *Helicobacter pylori*, and group 2 innate lymphoid cells. *Exp Mol Med.* 52(9):1377-1382, 2020.
3. Kanaya et al. Intestinal M Cells: Tireless Samplers of Enteric Microbiota. *Traffic* 21: 34-44, 2019
4. Ohno, H. Intestinal M cells. *J. Biochem.* 159: 151-160, 2016
5. Ohno, H. Gut microbial short-chain fatty acids in host defense and immune regulation. *Inflamm. Regen.* 35(3): 114-121, 2015

【演題 3】

痛みの慢性化メカニズム：グリア細胞と末梢シグナルから考える

九州大学大学院薬学研究院薬理学分野

教授 津田 誠 (つだ まこと)

勤務先：

九州大学大学院薬学研究院薬理学分野

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

学歴・職歴

1998年 星薬科大学 大学院薬学研究科 博士課程修了

1999年 JST 特別研究員 (国立医薬品食品衛生研究所配属)

2002年 トロント小児病院 博士研究員

2004年 厚生労働省 入省 (国立医薬品食品衛生研究所配属)

2005年 九州大学 大学院薬学研究院 助手

2006年 九州大学 大学院薬学研究院 助教授 (07年より准教授)

2014年 九州大学 大学院薬学研究院 教授 (現職)

[兼任職]

2014年 九州大学 大学院薬学研究院附属 産学官連携創薬育薬センター
センター長 (~2020年)

2016年 順天堂大学大学院環境医学研究所 客員教授

2018年 九州大学 総長補佐

2019年 九州大学 主幹教授

2020年 九州大学大学院薬学研究院 副研究院長

学 位 博士 (薬学)

受賞歴

2007年 日本薬理学会学術奨励賞

2007年 文部科学大臣表彰若手科学者賞

2007年 日本神経化学会最優秀奨励賞

2019年 日本薬学会学術振興賞

2021年 井上学術賞

所属学会

日本薬理学会 (評議員), 日本神経精神薬理学会 (評議員), 日本神経化学会 (評議員), 日本疼痛学会 (理事), 日本運動器疼痛研究会 (評議員), Society for Neuroscience, 日本薬学会, 日本神経科学学会, 日本生化学会, 日本緩和医療薬学会

専門分野 神経薬理学

公職・その他 なし

痛みの慢性化メカニズム：グリア細胞と末梢シグナルから考える

痛覚は、私たちにとって安全に生きるために必要な生体警告系であり、多くの生物種が保有するシステムである。具体的には、生体にとって有害な刺激（侵害刺激）のセンシングと、その情報から痛みを発生させることである。それに加えて、最近では、末梢組織や臓器、免疫系やがん細胞などを直接的に制御するという新たな側面も示され、痛覚システムが有するより幅広い生体防御機構が徐々に明らかにされてきている。一方で、がんや糖尿病など多くの疾患で発症する慢性疼痛は、侵害刺激信号の持続的な発生ということだけでなく、脳や脊髄で生じるシナプス伝達の可塑的な変化が主たる原因であることが提唱されている。その変化の固定化は、全身機能にも影響を及ぼし、痛みをさらに悪化させるという非常に複雑な様相を呈する。その可塑的変化の形成・維持には、神経細胞のみならず、グリア細胞や免疫系細胞などからのシグナルによる異種細胞間相互作用によるシナプスの機能破綻が重要であることが分かってきた (Inoue and Tsuda, *Nat Rev Neurosci* 19, 138-152, 2018)。さらに、グリア細胞は末梢臓器からのシグナルで調節されることも最近報告され、脳 - 末梢連関における重要なインターフェースとして注目されている。すなわち、痛みやその慢性化の解明と制御には、神経細胞、全身からのシグナル、そのインターフェースを担うグリア細胞の連関を包括的に理解することが必要である。本セミナーでは、グリア細胞、特にミクログリアにフォーカスする。

ミクログリアは、1919年に Pio del Rio-Hortega によって中枢神経系における「第3のエレメント」として発見された。ミクログリアの機能としては、死細胞の貪食や炎症性サイトカインやケモカインなどの液性因子の放出などが知られており、近年では自身の細長い突起をシナプス等に接触させその機能を監視・調節するという役割があることも徐々にわかってきた。痛覚伝達経路においては、1970年代に坐骨神経の損傷によって脊髄後角でミクログリアの活性化が報告され、その後確立された複数の慢性疼痛モデルにおいて、ミクログリアの活性化と疼痛の発症との相関性が示され、2003年に初めてその両者間の因果性が明らかになった。その後、ミクログリア由来因子が神経細胞に作用し、シナプス伝達異常を引き起こすことが報告され、慢性疼痛の新しい発症メカニズムとして注目された。それ以降、多くの疼痛モデルでその役割が検証され、現在、ミクログリアは慢性疼痛を発症させる重要な要素であると認識されている (Inoue and Tsuda, *Nat Rev Neurosci* 19, 138-152, 2018)。一方で、これまで脳や脊髄で概ね均一的な集団と考えられてきたミクログリアは、近年の1細胞解析技術を駆使した研究から、実は不均一な集団であり、さらに発達期や病態の過程でその構成が変化することも示され、その意義に世界的な注目が集まっている。それぞれのサブセット固有の役割はまだほとんどわかっていないが、最近私たちは、慢性疼痛の発症後から出現するミクログリアサブセットを特定し、それが疼痛の回復に重要であるというエビデンスを得た。本セミナーでは、これらの内容およびミクログリアに影響を及ぼす末梢シグナルに関する知見を紹介し、痛みの慢性化メカニズムについて議論したい。

主な著書

1. Tashima R et al. : A subset of spinal dorsal horn interneurons crucial for gating touch-evoked pain-like behavior. **Proc Natl Acad Sci USA** 118, e2021220118 (2021)
2. Shiratori-Hayashi M et al. : Astrocytic STAT3 activation and chronic itch require IP3R1/TRPC-dependent Ca²⁺ signals in mice. **J Allergy Clin Immunol** 147, 1341-1353 (2021)
3. Kohro Y et al. : Spinal astrocytes in superficial laminae gate brainstem descending control of mechanosensory hypersensitivity. **Nat Neurosci** 23, 1376-1387 (2020)
4. Teratani T et al. : The liver-brain-gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut. **Nature** 585, 591-596 (2020)
5. Koga K et al. : Sensitization of spinal itch transmission neurons in a mouse model of chronic itch requires an astrocytic factor. **J Allergy Clin Immunol** 145, 183-191 (2020)
6. 津田誠 (企画) 「[[特集] PAINー痛み 痛覚システムの最新理解と免疫・がん・多臓器への新たな役割」**実験医学** (Vol. 38, No. 3, 2020) 羊土社
7. Inoue K, Tsuda M: Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. **Nat Rev Neurosci** 19, 138-152 (2018)
8. Masuda T et al. : Dorsal horn neurons release extracellular ATP in a VNUT-dependent manner that underlies neuropathic pain. **Nat Commun** 7, 12529 (2016)
9. Shiratori-Hayashi M et al. : STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. **Nat Med** 21, 927-931 (2015)
10. Masuda T et al. : Transcription factor IRF5 drives P2X4R⁺ reactive microglia gating neuropathic pain. **Nat Commun** 5, 3771 (2014)
11. Masuda T et al. : IRF8 is a critical transcription factor for transforming microglia into a reactive phenotype. **Cell Rep** 1, 334-340 (2012)
12. Tsuda M et al. : JAK-STAT3 pathway regulates spinal astrocyte proliferation and neuropathic pain maintenance in rats. **Brain** 134, 1127-1139 (2011)
13. Tsuda M et al. : IFN- γ receptor signaling mediates spinal microglia activation driving neuropathic pain. **Proc Natl Acad Sci USA** 106, 8032-8037 (2009)
14. Coull JA et al. : BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. **Nature** 438, 1017-1021 (2005)
15. Tsuda M et al. : Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in "small" glia. **Trends Neurosci** 28, 101-107 (2005)
16. Tsuda M et al. : P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. **Nature** 424, 778-783 (2003)

【演題 4】

迷走神経による精神機能調節メカニズムの解明

東北大学大学院薬学研究科

教授 佐々木 拓哉 (ささき たくや)

勤務先：

東北大学大学院薬学研究科薬理学分野

〒980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

学歴・職歴

2005 年：東北大学薬学部卒業

2010 年：東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了

2010 年：埼玉大学脳科学融合研究センター・学振特別研究員（～2011 年 1 月）

2011 年：自然科学研究機構生理学研究所・学振特別研究員（～2013 年 3 月）

2013 年：カリフォルニア大学サンディエゴ校・学振特別研究員（～2014 年 9 月）

2014 年：東京大学大学院薬学系研究科助教

2017 年：科学技術振興機構さきがけ研究員（兼任）

2020 年：東京大学大学院薬学系研究科特任准教授

2021 年：東北大学大学院薬学研究科薬理学分野教授

学 位 博士（薬学）

受賞歴

令和 2 年度文部科学大臣表彰若手科学者賞

平成 30 年度日本薬学会学術奨励賞

平成 28 年度日本薬理学会学術奨励賞

第 8 回井上リサーチアワード

日本神経科学学会奨励賞

所属学会

日本薬理学会（評議員）、日本神経科学学会、日本薬学会

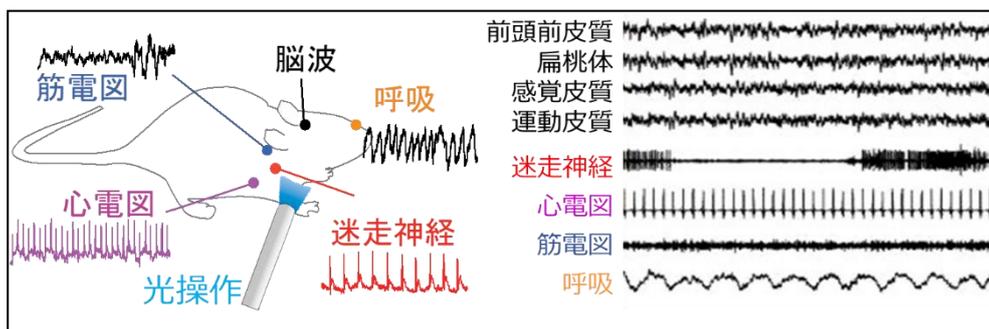
北米神経科学学会

専門分野 神経薬理学、神経生理学、神経回路学

迷走神経による精神機能調節メカニズムの解明

脳は、末梢臓器の生理状態の感覚（内受容感覚）を常に受容しており、この情報に基づいて身体の恒常性を維持し、さらには感情や意思決定など脳の高次機能も影響を受ける。内受容感覚の伝達に重要な役割を担う組織が、迷走神経である。迷走神経については、遠心性の副交感神経の機能が広く研究されてきたが、解剖学的には求心性神経のほうが迷走神経全体の75-90%を占めており大多数を担っており、緻密かつ複雑に各臓器を支配する神経回路網を形成している。しかし、求心性神経が担う内受容感覚の生理的実態や意義はほぼ未解明であった。このような長年の生理研究の課題の一方で、近年、各研究分野にて、末梢臓器の内受容感覚が脳機能を変容させるという報告が散見され始められている。例えば、迷走神経の電気刺激が抵抗性鬱病の治療に著効を示すことや、逆に腸内の環境が悪化すると精神疾患のリスクが高まる等の知見である。これらの報告は、迷走神経を介した内受容感覚が、脳活動に対して重要な役割を担うことを示唆するが、経験的な知見が先行しており、詳細な生理機構は明らかではない。

我々はマウスにおいて、迷走神経を調べるための実験手法を確立し、その生理的意義の解明に取り組んでいる。以前から、我々は基礎脳生理学を専門とし、脳に多数の電極を刺入して、自由行動中のマウスにおいて様々な脳領域の神経活動を電気生理計測する技術を扱ってきた。最近、このような計測に末梢臓器の活動計測を融合する方法を考案した。具体的には、心電図、筋電図、呼吸リズムなどの生体電気信号を計測するための電極を生体内に埋め込み、上述の脳計測系と融合することで、すべての信号を1つの装置に集約することにした。さらに、迷走神経に巻き付けるシリコン製のカフ型電極を開発し、迷走神経の活動電位を本計測系に融合することに成功した。これにより、迷走神経の活動と相関する脳活動パターンや周期をもった臓器活動を検出することが可能となった。本実験システムでは、従来のような迷走神経の電気刺激も可能であるが、電気刺激では求心性と遠心性を厳密に分離して操作することができない。そこで、特定の迷走神経サブタイプのみに光感受性分子を発現させたバイジェニックマウスを作製し、求心性迷走神経、遠心性迷走神経を選択的に光操作することを可能とした。



このような実験技術を用いて、迷走神経活動が脳の精神機能にどのような影響を及ぼすか調べたところ、特定の情動行動や社会性行動時には、迷走神経の活動頻度が一過的に増大し、特に前頭前皮質や扁桃体の脳波の特定周波数帯のパワー変動と強く相関することが明らかになった。一方で、他個体から物理的に強い攻撃を受けるような社会的敗北ストレスを負荷して同様の検討を行ったところ、動物の不安様行動の増加と社会相互作用が低下しており、同時に迷走神経の活動頻度が減少することがわかった。このような動物において迷走神経を光刺激したところ、同脳領域の脳波パワーの回復や行動パターンの

回復が観察された。以上の結果より、ストレス負荷による精神機能の低下において、脳活動変化の実態や迷走神経活動の寄与の一端が解明された。

現在、我々は精神疾患のみならず、各分野に独立した迷走神経に関する知見の共通原理を見出すことを目指している。そのために、迷走神経を介して脳に伝達された多次元的な内受容感覚情報が、どのように脳に予測誤差を生み出し、各臓器の活動を制御するか検証している。本講演では、この理論を支持するいくつかの実験データを紹介し、内受容感覚を治療標的とした今後の研究の展望についても議論する。

主な著書

1. H. Igata et al. Prioritized experience replays on a hippocampal predictive map for learning. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 118: e2011266118, 2021.
2. Y. Shikano et al. Minute-encoding neurons in hippocampal-striatal circuits. **Curr. Biol.** 31: 1438-1449, 2021.
3. Y. Nishimura et al. Prefrontal synaptic activation during hippocampal memory reactivation. **Cell Rep.** 34: 108885, 2021.
4. T. Sasaki et al. Action potential modulation during axonal conduction. **Science.** 331: 599-601, 2011.

【演題 5】

腸内細菌情報を統合する自律神経ネットワーク機構

慶應義塾大学医学部内科学（消化器）

教授 **金井 隆典**（かない たかのり）

勤務先：慶應義塾大学医学部内科学（消化器）

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

学歴・職歴

- 1988年3月 慶應義塾大学医学部卒業
- 1988年4月 慶應義塾大学大学院医学研究科入学
- 1992年3月 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程 所定単位取得退学
- 1992年4月 慶應義塾大学医学部内科学（助手）
- 1994年2月 慶應義塾大学 博士（医学）取得
- 1995年9月 ハーバード大学 Beth Israel Medical Center（リサーチフェロー）
- 2000年8月 東京医科歯科大学医学部消化器内科学（助手；2004年より講師）
- 2008年4月 慶應義塾大学医学部内科学（消化器）准教授
- 2013年8月 慶應義塾大学医学部内科学（消化器）教授
- 2014年4月 AMED（難治性疾患実用化研究事業；統括班長）
- 2014年10月 慶應義塾大学病院免疫統括医療センター（センター長）
- 2016年4月 慶應義塾大学病院 IBD センター（センター長、兼任）
- 2016年10月 AMED-CREST（主任研究者）
- 2017年10月 慶應義塾大学医学部学部長補佐（兼任）
- 2018年7月 慶應義塾大学病院消化器センター（センター長、兼任）
- 2019年10月 慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター（副センター長、兼任）
- 2020年5月 コロナ制圧タスクフォース研究統括責任者
- 2021年8月 慶應義塾大学医学部長

学 位 医学博士

受賞歴

- 2008年 慶應義塾大学医学部三四会 北島賞
- 2020年12月 日本免疫学会ヒト免疫研究賞
- 2021年4月 日本消化器病学会学術賞

所属学会

- 理事長：日本消化器免疫学会
- 理事：日本消化器病学会, 日本臨床免疫学会,
アジア炎症性腸疾患学会, 日本炎症性腸疾患学会,
日本大腸肛門病学会, 日本大腸検査学会,
日本無菌性物ノートバイオロジー学会

専門分野 消化器病学・炎症性腸疾患・腸内細菌・免疫学・神経免疫学

腸内細菌情報を統合する自律神経ネットワーク機構

腸は消化を司る重要な臓器としての機能を発揮するために、一層の上皮細胞によって腸管腔と接している。腸は腸内細菌の機能を利用しながら共生し、しかし、腸内細菌による過剰な炎症が起きないように、腸管では制御性 T 細胞 (Treg) という司令塔細胞によって免疫寛容環境を維持している。これまで、腸管 Treg は特定の腸内細菌、短鎖脂肪酸、サイトカイン等によって、中枢 (脳) とは独立して、腸管または腸管リンパ節という末梢 (peripheral [p]) で作られていると考えられてきており、pTreg と呼ばれてきた。しかし、私たちのグループは、一連の研究を通じて、腸内細菌情報は門脈を介して肝臓で統合され、統合した消化管情報を求心性の迷走神経肝臓枝によって延髄へ伝達し、迷走神経遠心路を用いた“脳腸相関”による腸管 pTreg 細胞制御という新たな臓器相関システムを解明した。よく、“医食同源”と言われていますが、食生活の変化による腸内細菌情報は代謝物として門脈経路で肝臓に集積統合され、脳へ伝達され、脳から臓器相関による全身に影響を及ぼす調整機構が存在することを我々は提唱している。腸内細菌は生体の様々な機構を利用して腸管を超え、脳を巧みに制御し、ヒトを良い意味でも悪い意味でも制御しているかもしれない。したがって、腸内細菌とは上手に付き合うことが極めて重要なかもしれない。

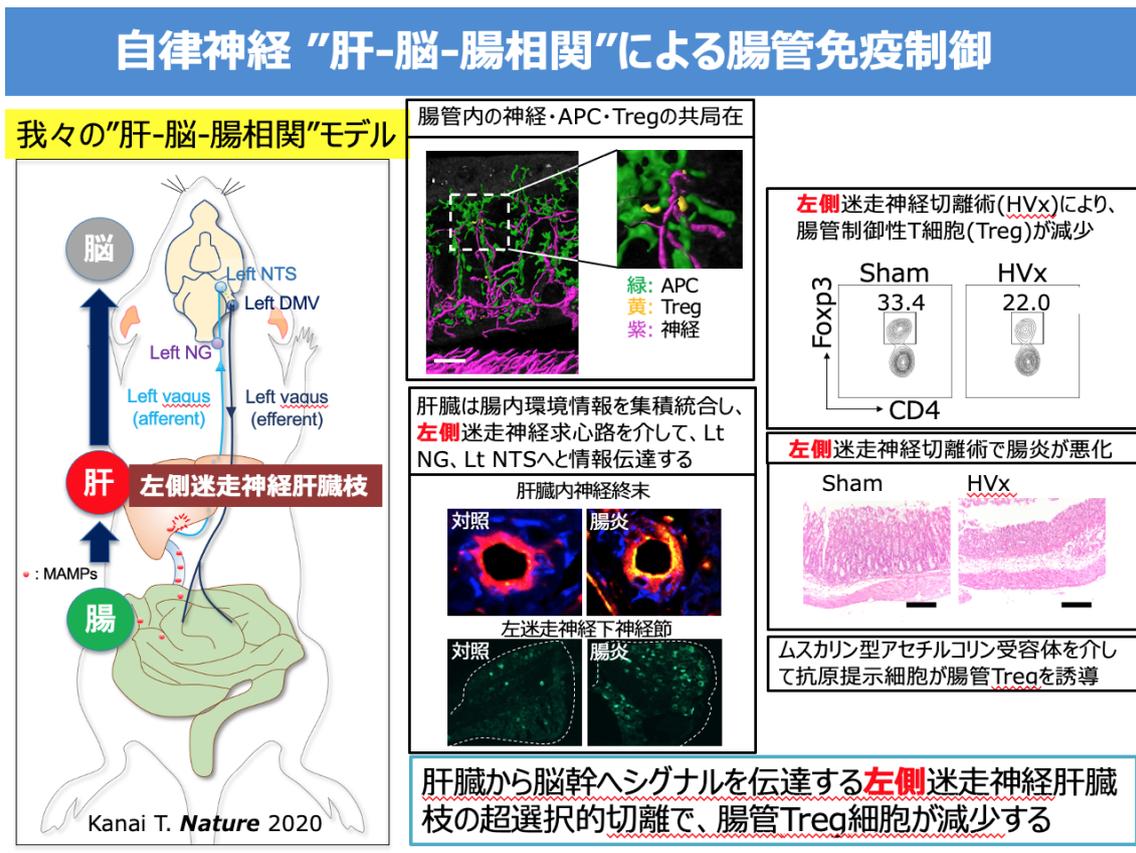


図 1 “腸内細菌-腸-肝臓-脳-腸” 神経反射による腸管 pTreg 制御機構

【演題6】

腸内微生物叢による腸管局所と全身への影響

慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室

教授 本田 賢也 (ほんだ けんや)

勤務先：

慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室

〒160-8582 新宿区信濃町 35 東校舎 3F

学歴・職歴

- 1994年 神戸大学医学部卒業
- 2001年 京都大学大学院医学系研究科博士課程修了
- 2001年 東京大学医学系研究科免疫学講座・助教
- 2007年 大阪大学医学系研究科免疫制御学・准教授
- 2009年 東京大学医学系研究科免疫学講座・准教授
- 2013年 理化学研究所 IMS 消化管恒常性チーム チームリーダー
(2014年6月まで専任、2014年7月から兼任)
- 2014年 慶應義塾大学 医学部 微生物学免疫学教室・教授

学位 博士 (医学)

所属学会 日本免疫学会・日本分子生物学会

受賞歴

- 2013年 科学技術・学術政策研究所 ナイスステップな研究者；
- 2014年 ゴットフリード・ワグネル賞 優秀賞；2014年 野村達次賞；
- 2015年 日本免疫学会賞；2016年 井上學術賞；2016年 持田學術賞
- 2016年 ベルツ賞；2018年 北里賞
- 2014年-2020年 Clarivate Analytics in the list of “Highly Cited Researchers”
- 2020年 Carlos J. Finlay UNESCO Prize for Microbiology
- 2020年 NAM Healthy Longevity Grand Challenge Catalyst Award

その他

- 2011年～Vedanta Biosciences, Scientific advisory board member
- 2015年～Science Translational Medicine, Advisory Board member
- 2015年～Mucosal Immunology, Associate Editor
- 2020年～Cell Host&Microbe, Advisory Board
- 2020年～4BIO PARTNERS LLP, Scientific advisory board member

腸内微生物叢による腸管局所と全身への影響

米国 Human Microbiome Project や欧州 MetaHIT プロジェクトなど、次世代シーケンサーを用いた大型プロジェクトが行われ、微生物叢研究の実施において必須な基盤情報の整備が進み、様々な疾患とヒト腸内細菌の状態との相関関係が見出された。さらに健常人の糞便を患者に移植する便移植治療の有効性が実証され、腸内細菌叢がマニピュレーション可能であることが明らかになり、腸内細菌叢に着目した治療法開発が加速している。そして現在、微生物叢と宿主の相関関係の解明から更に一步踏み込んで、詳細なメカニズムの理解を進め、微生物叢の制御、或いは宿主に作用する機能性分子に着目した予防、治療技術の開発を加速させるべきフェーズにある。

我々は、微生物叢-宿主相互作用の理解を加速・深化し、健康・医療技術を創出するために、免疫システム増強・粘膜バリア維持という課題に焦点を当て、目的とする表現型を維持しながら出来るだけ腸内細菌叢を絞り込み、最終的には本質的に重要な働きをする腸内細菌株セットの単離を試みている。そのため、「特定の腸内細菌だけを持つ動物を作成する技術（ノトバイオート技術）」・「嫌気性菌培養技術」・「次世代シーケンサーによる腸内細菌叢解析（メタゲノム解析）」を組み合わせた統合的なアプローチにより、複雑な腸内細菌叢を細分・要素化し、宿主細胞の機能と明確に関係づける方法をとっている。ヒト腸内細菌叢の殆どを培養できる技術を用いることで、複雑な腸内細菌叢を培養菌株だけでマウスの中で概ね再現することができる。したがって、機能・表現型に紐づけられた腸内細菌株を得て、ノトバイオートマウスを作製することで、相関から更に踏み込んだ「Cause-and-Effect 関係」を明らかにすることが出来る。この方法によってこれまでに、制御性T細胞、Th17細胞、Th1細胞、CD8 T細胞を特異的に誘導する腸内細菌種の同定に成功した。同定したいくつかの細菌株カクテルを用いた臨床治験も始まっており、炎症性腸疾患・アレルギー・がんに対する新しい治療モダリティーとして期待されている。腸内細菌叢は、免疫系にとどまらず、宿主の代謝系にも影響を与える。食事による腸内細菌叢の変化が、肝臓-脂肪組織の代謝状態を変化させるが、その鍵となる腸内細菌コンソーシアムの同定にも成功した。

参考文献

1. Tanoue T, et al., A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. *Nature*. 565(7741):600-605. (2019)
2. Atarashi K, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. *Science*. 358:359-365 (2017)
3. Atarashi K, et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell*. 163(2):367-80 (2015).
4. Atarashi K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 500(7461):232-6. (2013)
5. Atarashi K, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science*. 331:337-41. (2011)

おわりに

慶應義塾大学医学部内科学（消化器）

教授 **金井 隆典**（かない たかのり）

演者詳細は17ページ目をご参照ください。

千里ライフサイエンスセミナー 2022/1/28 - S5



〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル20階

公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

TEL: 06-6873-2001

E-mail: sng-2021@senri-life.or.jp

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