

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	幼若期ストレスがもたらす免疫システム異常と自己免疫疾患亢進機構の解明		
研究テーマ (英文)	Identification of mechanism by which early-life trauma induces abnormal immune system and facilitates autoimmune disease		
研究期間	2019年～2022年	研究機関名 イリノイ大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	井上 誠
		(カタカナ)	イノウエマコト
		(英文)	Makoto Inoue
	所属機関・職名	University of Illinois, Assistant Professor	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	金山剛士
		(カタカナ)	カナヤママサシ
		(英文)	Masashi Kanayama
	所属機関・職名	東京医科歯科大学、助教	

概要 (600字～800字程度にまとめてください。)

幼若期に精神的・身体的ストレスを受けた人は多発性硬化症になりやすく、患者間でも再発率が高いと報告されている。そこで、幼若期ストレスによる多発性硬化症症状悪化のメカニズムを明らかにするため、上記寛解型 EAE モデルを用いて解析を行った。幼若期ストレスとしては、精神的ストレスとして生後 2-14 日に 3 時間の母子分離を行い、身体的ストレスとして生後 4-10 日に生理食塩水を腹腔内投与する方法を用いた。生後 6-8 週に寛解型 EAE を誘導したところ、コントロール群に比べ、幼若期ストレス惹起マウスではより重篤な EAE 症状を示し、その症状は 2 か月以上寛解しなかった。さらに、そのマウスでは脊髄の運動神経変性やインターフェロン β 感受性の低下も認められた。したがって、幼若期ストレスの有無が多発性硬化症を発症後の病型を決定する要因の一つと考えられる。また、幼若期ストレス惹起マウスではノルアドレナリン伝達物質の発現が持続的に上昇していることから、持続的な交感神経系の活性化が確認された。交感神経は末梢臓器神経支配を行っているが、免疫反応に重要な組織であるリンパ節もその一つである。したがって、交感神経の持続的な活性化は免疫システム変調をきたすと推測される。興味深いことに、持続的なノルアドレナリンの異常産生・遊離に伴い、幼若期ストレス惹起マウスにおいて免疫細胞上のアドレナリン受容体の発現低下及び脱感作が観察された。ノルアドレナリンはアドレナリン受容体を介して免疫反応を抑制する報告が多くなされていることから、幼若期ストレスマウスでは交感神経による免疫反応抑制が解除され、寛解型 EAE 誘導によって、通常よりも更に強い免疫細胞活性化がおこると考えられる。上述したように、免疫細胞の強活性化は進行型の病型を示し、中枢神経変性を促す。このことが、幼若期ストレスが多発性硬化症症状の悪化並びに病型変化をもたらすメカニズムであると考えられる。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題	Early-life-trauma triggers interferon- β resistance and neurodegeneration in a multiple sclerosis model via downregulated β 1-adrenergic signaling				
	著者名	Khaw et al	雑誌名	Nature Communications		
	ページ	1~16	発行年	2021	巻号	12
雑誌	論文課題	Astrocytes lure CXCR2-expressing CD4 ⁺ T cells to grey matter via TAK1-mediated chemokine production in a mouse model of multiple sclerosis				
	著者名	Khaw et al	雑誌名	Proc. Natl. Acad. Sci. USA,		
	ページ	1~9	発行年	2021	巻号	118
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	~	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Environmental triggers have important roles in multiple sclerosis (MS) susceptibility, phenotype, and trajectory. Exposure to early life trauma (ELT) was associated with higher relapse rates in MS patients; however, the underlying mechanism is not yet well-defined. Here we report ELT induces mechanistic and phenotypical alterations during experimental autoimmune encephalitis (EAE). ELT sustains downregulation of immune cell adrenergic receptors, which can be attributed to chronic norepinephrine circulation. ELT-subjected mice exhibit interferon- β resistance and neurodegeneration driven by lymphotoxin and CXCR2 involvement. These phenotypic changes are observed in control EAE mice treated with β 1 adrenergic receptor antagonist. Conversely, β 1 adrenergic receptor agonist treatment to ELT mice abrogates phenotype changes via restoration of immune cell β 1 adrenergic receptor function. Our results indicate that ELT alters EAE phenotype via downregulation of β 1 adrenergic signaling in immune cells. These results have significant implications for the impact of environmental factors in provoking disease heterogeneity that may predict long-term outcomes in MS.