

【目的】過度のストレスは、多くの病気に寄与することが知られているが、その分子機構は未だ不明であり、現代社会の多くの病気の機序を解明するためにストレスと病態形成の関係性の解明が急がれている。本研究では、ストレスによって誘導される過剰な神経活性化が、どのような分子機序にて、炎症病態の増悪に寄与するかを解析する。本研究成果はなぜ過度のストレスが良くないのかを説明できる点で非常に意義深い研究であり、本解析で明らかとなる分子機構を基盤とし、新規治療薬の創出を目指すことで、社会に大きく還元することできる。

【方法】慢性ストレスを誘導するため、睡眠障害作製ケージや床敷を湿らせたケージを用いた。これらのマウスに実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を誘導する中枢神経系抗原ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質（MOG）認識 $CD4^{+}T$ 細胞を移入し、その病態を観察した。またストレスと病態の関連性を検討するため、ストレスに関連する脳領域を電氣的、薬理的に遮断し、また脳内微小炎症を模倣するため、サイトカインや免疫細胞を直接脳内へ投与する実験を行った。さらに、胃・十二指腸、心臓での機能障害も観察されたため、各臓器での外科的、薬理的な解析を実施し、慢性ストレスによる末梢臓器の機能障害についても検討を行った。

【結果】慢性ストレス下での EAE 誘導はマウスに突然死を引き起こした。突然死の詳細を解析した結果、免疫細胞の侵入口が脳内に形成されることを発見した。この細胞集積による微小な炎症の役割について解析を行うと、通常時では誘導されない神経回路活性化を引き起こし、最終的に上過剰な迷走神経活性化が生じることで、胃・十二指腸潰瘍が起り、出血、それに伴う血中カリウムイオン濃度の上昇が心機能障害を引き起こし、マウスの突然死を誘導した。

