

全身炎症に应答する脈絡叢上皮と間質の サイトカインを介した細胞間相互作用

落合 愛純 数井 伶奈 佐瀬 史佳 澤村 陽香

杏林大学保健学部臨床検査技術学科病理学分野

【背景と目的】

近年、脳と免疫系は相互作用し合うと考えられている。敗血症性脳症では、脳実質に器質性病変や炎症細胞の浸潤が無いにも関わらず脳機能は低下するが、この機序は不明である。島田厚良教授の先の研究によれば、脈絡叢とそれに隣接する脳の小領域、および髄膜には骨髄由来のマクロファージ系細胞が常在し、脳と免疫系の相互作用の場となり得る^{1, 2)}。マウスにlipopolysaccharide (LPS)を腹腔投与して全身炎症を惹起すると、脾臓ではLPS投与1時間後からIL-1 β などの炎症性サイトカインが上昇する。一方、LPSやサイトカインは血液脳関門を通過しないもの³⁾、脈絡叢・髄膜の細胞および血管内皮の応答により、LPS投与4時間以降には脳実質でもCCL2, CXCL2, IL-6などのサイトカインが上昇する。これらのサイトカインは受容体を介してアストロサイト突起を刺激し、24時間後にはアストロサイト自身が独自のサイトカインを分泌して脳内微小環境が変化する⁴⁾。この全身から脳への炎症応答伝達過程において、LPS投与1時間後に、どの細胞がLPS刺激に即応し脈絡叢の細胞に最初期の情報伝達を行うのかは分かっていない。私達は「全身炎症のより早期に应答し、脈絡叢の細胞に最初期の情報伝達を行う別の細胞が脈絡叢内に存在してサイトカイン分泌を行うのではないか？」という仮説を立て、脳実質に炎症応答を伝える細胞間相互作用の仕組みを解明する卒業研究を行った。

【方法】

C57BL/6マウスを用い、実験群にはLPS (3mg/kg)を、対照群には生理食塩水を腹腔投与して、投与の1, 4, 24時間後に4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定した(生理食塩水群n=4, LPS投与1時間群n=4, LPS投与4時間群n=3, LPS投与24時間後群n=3)。脈絡叢を含む脳

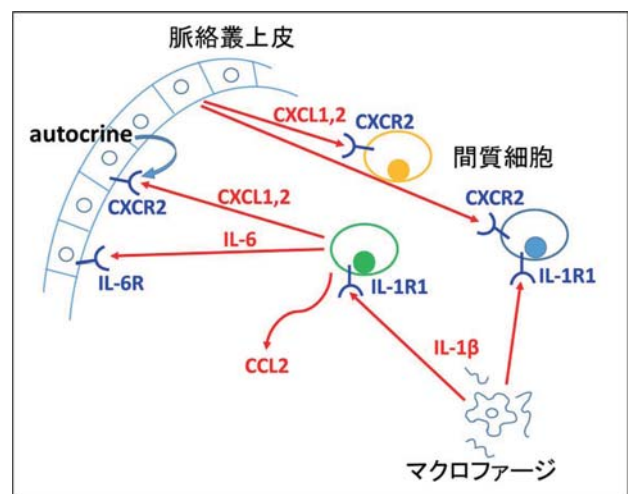
領域、脾臓、肝臓の凍結切片を作製し、IL-1 β をはじめとするサイトカインとその受容体および各種細胞マーカーとの二重免疫蛍光染色を行って組織学的に解析した。

【結果】

LPS投与1時間後に脈絡叢間質に存在するマクロファージがIL-1 β を発現し、受容する細胞が脈絡叢間質に存在すること、4時間後にその間質細胞はIL-6を始めCXCL2, CCL2等を発現し、CXCL1, CXCL2の受容体も有していることが分かった。また、脈絡叢上皮はIL-6の受容体を有していること、上皮もCXCL1, CXCL2を発現し、その受容体も有していることが分かった。

【考察と結論】

全身炎症の際に、脳実質に先行して脈絡叢の上皮と間質の間でIL-1 β をきっかけとするサイトカインを介した密な



【図】 脈絡叢上皮と間質細胞のサイトカインを介した細胞間相互作用

細胞間相互作用が生じ、脈絡叢が応答することが証明された(図)。脈絡叢における上皮と間質の細胞間相互作用は全身炎症を脳実質に伝達する初期応答を担っている。

【謝辞】

本研究で直接の御指導をいただいた島田厚良教授に感謝申し上げます。

【文献】

- 1) Hasegawa-Ishii S, et al. *Brain, Behavior, and Immunity* 29: 82-97, 2013
- 2) Shimada A and Hasegawa-Ishii S. *Frontiers in Immunology* Vol. 8, Article 17, 2017
- 3) Banks WA and Robinson SM. *Brain, Behavior, and Immunity* 24: 102-9, 2010
- 4) Hasegawa-Ishii S, et al. *Scientific Reports* 6: 25457, 2016