

審査の結果の要旨

氏名 柴田 和輝

発達期の脳では、脳内免疫細胞であるマイクログリアが不要なシナプスを貪食により刈り込む。一方で、成体期の脳におけるシナプス再編成にマイクログリアが関与する可能性とそのメカニズムは未解明である。本研究では、シナプス密度の過度な上昇が病因の一つとされる自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder, ASD) をモデルとして、成体脳におけるマイクログリアのシナプス刈り込み能力を検証した。ASD は、社会性の低下や常同行動の顕在化などを主症状とする疾患であるが、運動がこれらの症状を緩和する可能性が示唆されている。そこで、ASD 様行動を呈するモデルマウスを利用し、マウスの自発的な運動がマイクログリアによるシナプス刈り込みを誘導してシナプス密度を正常レベルに戻す可能性を検証した。

本研究では、成体期において ASD 様行動を示す母体免疫活性化モデルマウスを利用した。具体的には、妊娠マウスに二重鎖 RNA である poly (Inosine: Cytosine) (poly(I:C)) を投与することで、免疫反応を惹起し、その仔を利用した。

まず、ASD 様行動が成体期の運動により改善できるかを検証した。その結果、成体期の運動により Poly(I:C)マウスにおける社会性の低下や常同行動の増加などの ASD 様行動が改善することを明らかにした。

次に、運動により特に神経活動が強く上昇した海馬歯状回顆粒細胞に着目し、その軸索である苔状線維が CA3 野の錐体細胞に形成するシナプスを検証した。その結果、Poly(I:C)マウスにおいて、発達期における苔状線維シナプスの刈り込みが不全となっていることを明らかにした。さらに、成体期の運動により苔状線維シナプスの除去が誘導され、シナプス密度が正常レベルに回復することを明らかにした。

また、Poly(I:C)マウスにおいて、発達期にシナプス除去が不全となるメカニズムおよび成体期の運動によりシナプス除去が誘導されるメカニズムを検証した。その結果、Poly(I:C)マウスにおいて、発達期のマイクログリアによるシナプス刈り込みが不全となっていることを明らかにした。さらに、成体期の運動により、マイクログリアによるシナプス刈り込みが誘導されることを明らかにした。

最後に、運動によりマイクログリアが活性化するメカニズムを検証した。シナプス除去には神経活動が重要であり、運動により歯状回顆粒細胞が活性化するため、神経活動の関与を検証した。神経活動の操作は、選択的ナリガンドである clozapine-N-oxide (CNO) を投与することにより神経活動を誘導できる designer receptors exclusively activated by designer drugs (DREADD, hM3Dq) をウイルスにより顆粒細胞に発現させることで行った。その結果、神経活動の上昇により、マイクログリアが活性化しシナプスの貪食が増加することが示唆された。

本研究により、Poly(I:C)マウスにおいて、成体期における自発的な運動が海馬のマイクログリアを活性化させ、シナプスの刈り込みを誘導することが示された。この現象により、Poly(I:C)マウスの海馬で確認されたシナプス密度の増加は、コントロールレベルにまで抑制された。さらに、運動は、Poly(I:C)マウスで観察される ASD 様行動を緩和した。以上より、成体脳においてもマイクログリア依存的なシナプスの再編成を誘導できることが示唆された。さらに、マイクロ

グリアによるシナプス再編成により成体期においても ASD を改善できる可能性が示唆された。本研究は、成体期におけるマイクログリア依存的な神経回路の再編成の可能性を示しただけでなく、ASD の病態の解明および治療法の開発につながる重要な知見である。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。