

論文審査の結果の要旨

Altered microglia in the amygdala are involved in anxiety-related behaviors of a copy number variation mouse model of autism

コピー数多型自閉症モデルマウスにおける不安様行動に関わる扁桃体のミクログリア変化

日本医科大学大学院医学研究科 小児医学分野
大学院生 重盛 朋子

The Journal of Nippon Medical School 2015 掲載予定

自閉症はコミュニケーション障害や特徴的の反復行動などを呈する神経発達障害であり、中でも「不安」は最も頻度が高い症状である。不安行動の発症メカニズムは不明だが、大脳辺縁系の扁桃体は不安行動を司っており、自閉症児でその構造的・機能的変化が報告されている。ミクログリアは骨髄由来の脳内免疫細胞であり、様々な神経疾患との関連が示唆されている。特に周産期に脳内での増加が著しく、神経新生やシナプス成熟などの神経発達に関わっていると考えられる。申請者らは自閉症モデルマウスを用いて、不安行動に関わる扁桃体とミクログリアの関係を検討した。

申請者らの検討で以下のような結果が得られた。コピー数多型自閉症モデルマウス (*patDp4*) の生後 7 日目と 35-38 日目の扁桃体を WT マウスと免疫蛍光染色で観察すると、生後 7 日目では扁桃体のうち基底外側核ではミクログリアの細胞数には変化がないにもかかわらず、活性化マーカーである Iba1 の発現が著明に低下していた。この低下については、モデルマウス母体へミクログリア活性調節作用のあるミノサイクリン (MINO) を投与した場合には観察されなかった。ただし生後 35-38 日目では有意差は全くなかった。マウスの不安行動については、母親との分離時の超音波発声 (USV) とオープンフィールドテストにおける中心域滞在時間を測定した。その結果、WT マウスと比べてモデルマウスでは生後 10 日頃 USV が著明に高くなり、消失する時期も WT マウスが 14-17 日目なのに対し、モデルマウスでは 21 日目前後と遅かった。USV についての差は母体への MINO 投与では回復できなかった。しかし生後 35-38 日時のオープンフィールド試験では、モデルマウスにおける有意な中心滞在時間の減少は母体への MINO 投与により有意に改善していた。

申請者らによって得られたこれらの知見は、自閉症における扁桃体の変化にミクログリアが関与することを明らかにし、さらにミクログリアをターゲットとした MINO のような薬物による治療の可能性を示唆している。現在有効な治療法のない本疾患に対する治療法の開発に希望を与えるものである。

第二次審査における議論として、1) MINO の臨床応用の可能性について、2) USV とオープンフィールドテストの結果の差について、3) 扁桃体以外の領域の関与について、4) 扁桃体へのミクログリアの migration のメカニズムと時期、5) 扁桃体基底外側核と中心核の組織学レベルでの理解について、6) ニューロンへの直接的影響について、7) 免疫染色法における定量性の担保についてなどの質疑がなされ、いずれも適切な回答が得られた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。