

# TLR9 signalling in microglia attenuates seizure-induced aberrant neurogenesis in the adult hippocampus

松田, 泰斗

<https://doi.org/10.15017/1500595>

---

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：全文ファイル公表済



氏 名：松田 泰斗

論 文 名：

TLR9 signalling in microglia attenuates seizure-induced aberrant neurogenesis in the adult hippocampus

(ミクログリアにおける自然免疫受容体 TLR9 シグナルはてんかん発作依存的な異常ニューロン新生を抑制する)

区 分：甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

成体海馬では、日々数千におよぶニューロンが神経幹/前駆細胞から恒常的に産生され続けており、学習や記憶など脳高次機能に多大な影響を与える。このニューロン新生は、神経幹/前駆細胞を取り囲む微小環境による影響を強く受ける。そのため、老化、ストレス、虚血、てんかん発作など微小環境に変化をもたらす要因によりその程度が変化する。例えば、てんかん発作後の海馬では、神経幹/前駆細胞が異常増殖することでニューロン新生が促進されるものの、形態的・機能的に異常な異所性のニューロンが多数産生される。その結果、新規物体認識記憶に悪影響が及ぶことが報告されている。しかし、生体がどのようにしてこの異常ニューロン新生を感知して、それを防ごうとしているのかは不明である。

これに関して私は、病原体由来 DNA を認識する自然免疫受容体 TLR9 の遺伝子欠損マウスでは、てんかん発作依存的な異常ニューロン新生が亢進することを見いだした。この結果は、TLR9 がてんかん発作依存的な異常ニューロン新生を抑制していることを示唆している。そこで私は、TLR9 遺伝子欠損マウスを用いて、さらにその詳細なメカニズムを解析した。その結果、TLR9 シグナルによって活性化された脳内免疫担当細胞ミクログリアが TNF- $\alpha$  を産生することで、異常ニューロン新生を抑制していることがわかった。また、ミクログリアに発現する TLR9 が変性ニューロン由来の DNA を認識することで持続的なミクログリアの活性化および TNF- $\alpha$  産生を誘発していることも明らかにした。さらに、TLR9 シグナルによる異常ニューロン新生抑制機構はてんかん発作依存的な新規物体認識記憶の低下を軽減することがわかった。これらの結果は、てんかん発作後の自然免疫-神経系相互作用による成体ニューロン新生恒常性維持が高次脳機能の破綻を防ぐ役割を果たすことを示している。