

Aripiprazole inhibits polyI:C-induced microglial activation possibly via TRPM7

佐藤, 美那

<https://hdl.handle.net/2324/1806920>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：佐藤 美那

論 文 名：Aripiprazole inhibits polyI:C-induced microglial activation
possibly via TRPM7

(アリピプラゾールの、polyI:C 誘発性ミクログリア活性化に対する
TRPM7 を介した抑制効果の可能性)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

背景：胎生期や青年期のウィルス感染は、統合失調症の発症や再発に関連していることが知られている。一般的なウィルス感染モデルとして polyI:C が用いられるが、polyI:C はミクログリアを活性化することが分かっている。一方、抗精神病薬であるアリピプラゾールが polyI:C 誘発性の精神病関連行動異常を改善する事が報告されているがその機序は明らかになっていない。我々はその機序としてアリピプラゾールの抗炎症効果に注目し実験を行った。

方法：マウスミクログリア細胞とヒト由来ミクログリア様細胞を用いて、polyI:C 誘発性活性化ミクログリアへのアリピプラゾールの影響を調べた。また、polyI:C のミクログリア活性化機序についてカルシウム動態に注目し細胞内カルシウムイオン濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) を測定した。

結果：マウスミクログリアにおいて、アリピプラゾールは polyI:C 誘発性の TNF- α 産生、p38MAPK 経路活性化を抑制した。3 名の健常者由来ミクログリア様細胞のうち、2 人からの細胞において、アリピプラゾールは polyI:C 誘発性の TNF- α mRNA 発現量を減少させたが、1 人においては抑制効果を認めず個人差を認めた。PolyI:C は細胞外からの Ca^{2+} 流入により $[Ca^{2+}]_i$ を上昇させるが、その $[Ca^{2+}]_i$ 上昇の維持に TRPM7 チャンネルが関与していることが示唆された。

結論：アリピプラゾールがミクログリアの炎症反応を減弱させることで統合失調症の治療効果をもたらす可能性が示唆された。また TRPM7 チャンネルの統合失調症の治療ターゲットとしての可能性が示唆された。これらの知見の妥当性確認のために更なる研究が望まれる。