

Early postnatal allergic airway inflammation induces dystrophic microglia leading to excitatory postsynaptic surplus and autism-like behavior

齋藤, 万有

<https://hdl.handle.net/2324/4496012>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : (c)2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

氏名： 齋藤 万有

論文名： Early postnatal allergic airway inflammation induces dystrophic microglia leading to excitatory postsynaptic surplus and autism-like behavior

(生後早期のアレルギー性気道炎症はジストロフィー型ミクログリアを誘導し、興奮性後シナプス余剰と自閉症様行動を喚起する)

区分： 甲

論文内容の要旨

ミクログリアは、出生後から思春期にかけて行われるシナプスの剪定に重要な役割を果たしている。シナプス剪定は、脳の正常な発達に不可欠であり、その障害は、自閉症スペクトラム障害 (ASD) などの神経精神発達疾患の一因と考えられている。ASDには強い遺伝的要因があることが知られるが、周産期の母体炎症・感染をはじめとする環境要因も近年注目されている。さらに最近の疫学調査においてASDとアトピー・アレルギー疾患との強い関連性が報告されている。しかし、特にアレルギー疾患が頻発する生後早期におけるアレルギー炎症がASD様の症状をきたしうるのか調査した基礎研究は少なかった。そこで我々は幼弱仔を用いたアレルギー喘息モデルマウスを用いて、生後早期のアレルギー性炎症がミクログリアや個体の行動にどのように影響するのか、短期および長期曝露の影響を評価した。生後3日目 (P3)、7日目 (P7)、11日目 (P11)の男仔マウスに、水酸化アルミニウムと卵白アルブミン (OVA) またはリン酸緩衝生理食塩水 (コントロール) を腹腔内注射して感作し、その後、OVAまたはリン酸緩衝生理食塩水を週2回、P30またはP70まで経鼻投与した。海馬では、Iba-1陽性領域、Iba-1陽性ミクログリア細胞体の大きさ、Sholl解析によるミクログリアのramification indexが、P30およびP70において、OVA群は対照群よりも有意に小さかったが、Iba-1陽性ミクログリア数は両群間で有意な差はなかった。Iba-1陽性細胞では、シナプス後密度タンパク質95 (PSD95) 占有領域とCD68占有領域が、OVA群では対照群に比べてP30とP70でそれぞれ有意に減少していた。海馬組織を用いたイムノブロットングでは、PSD95、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor 2、N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor 2Bの量が、OVA群では対照群に比べてP70で有意に増加し、PSD95についてはP30でも同様の増加傾向が見られた。神経発生は、ダブルコルチン免疫組織化学により、P30およびP70で両群間に有意な差は見られなかった。社会的選好度指数は3室試験で有意に低下し、埋没ビー玉数はP30ではなくP70でOVA群が対照群よりも有意に高かったが、運動量と不安感は両群間で差がなかった。対照群と比較して、OVA群ではP70で血清コルチコステロンの基礎値が有意に上昇し、海馬のグルココルチコイド受容体 (GR) の量と核内GR転位が、神経細胞やアストロサイトではなくミクログリアで有意に減少したが、P30では減少しなかった。また、単離されたミクログリアを対象とした遺伝子セットエンリッチメント解析では、Toll様受容体シグナルやケモカインシグナル経路などの免疫応答、老化、グルココルチコイドシグナルなどに関連する遺伝子が、P30およびP70において、対照群と比較してOVA群で有意に上昇していた。これらの結果から、生後早期のアレルギー性気道炎症は、短期および長期のアレルゲン曝露により、シナプスの刈り込みに欠陥を示すジストロフィー型ミクログリアを誘導することが示唆された。さらに、長期的なアレルゲン曝露により、興奮性シナプス後余剰とASD様行動が誘発された。また、アレルギー性気道炎症が長期化すると、低体温-下垂体-副腎軸が活性化され、ミクログリアのGRが代償的に低下することも、これらの変化を促進する可能性がある。