

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.

(別紙様式2)

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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中尾 智博 副査 九州大学 教授 岩城 徹 副査 九州大学 教授 神野 尚三

論文審査の結果の要旨

自閉スペクトラム障害(ASD)の病態仮説として、ミクログリアの障害が想定されており、周産期のアレルギー炎症がミクログリアによるシナプス剪定能に影響する可能性が指摘されている。本論文は、アレルギー喘息マウスを用いて、生後早期のアレルギー炎症がミクログリアや個体行動にどのような影響を与えるか調べたものである。生後3日、7日、11日のマウスにOVA(卵白アルブミン)を腹腔注射し感作を行った。海馬におけるミクログリア細胞体の大きさ、突起指数の減少を認めた。Iba-1陽性細胞におけるPSD95(後シナプスマーカー)、CD68(ライソゾームマーカー)の占有領域が、OVA群で低下していた。免疫プロットングで、PSD95やNMDAレセプター量のOVA群における減少を認めた。社会嗜好指数ではビー玉埋没(反復行動)のP70での有意な増加を認めた。P70における海馬グルココルチロイド受容体量の減少を認めた。P30/70における遺伝子セットエンリッチメント解析におけるTo11様受容体シグナルなどの免疫応答、老化などに関連する遺伝子の上昇を認めた。結論として、生後早期のアレルギー性気道炎症は、短期、長期、いずれでもシナプス剪定能に以上のあるミクログリアを誘導することが示された。興奮性後シナプス余剰やASD様行動はアレルゲン長期曝露によって誘発された。長期の炎症で低体温、下垂体、副腎軸の活性化がおこり、ミクログリアのグルココルチコイド受容体(GR)が代償性に低下することもこれらの変化に関係することが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。