

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	井川 大輔
Microglia-derived neuregulin expression in psychiatric disorders  (和訳) 精神疾患におけるマイクログリア由来ニューレグリン発現			

### 論文内容の要旨

自閉症をはじめとした精神疾患をもつ患者で免疫系の機能異常がみられる。精神疾患の動物モデルでも免疫系の異常が報告されているが、末梢血単核球や血漿成分など全身の免疫システムについての解析が大部分を占めている。精神疾患における免疫細胞の関わりについて解析する上で、我々は中枢神経系の免疫細胞であるマイクログリアに着目した。

ニューレグリン(NRG)は上皮成長因子のファミリーであり、サブタイプの1つであるNRG1はグリア細胞の発達や髄鞘形成、シナプス形成、シナプス可塑性など多様な機能を持ち、精神疾患との関連について数多く報告されている。動物実験では、発達期のNRGの多寡が、後に作業記憶の低下や社会性の低下を引き起こすことが示されている。中枢神経系でNRGの主な産生細胞はニューロンやアストロサイトと考えられており、マイクログリアがNRGを産生するのか明らかになっていなかった。

まず、生後8日目のC57BL/6Jマウスから磁気ビーズ法にてマイクログリアを単離し、免疫染色にてNRGが発現していることを確認した。マイクログリアに対するリガンドを用いたPET研究や死後脳研究から自閉症や統合失調症の脳内でマイクログリアの活性化が生じていることが報告されている。このため単離したマイクログリアを活性化させ解析を行った。LPS刺激によりIL-1 $\beta$ やTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカイン遺伝子発現上昇がみられ、このマイクログリアでNRG mRNAの発現が増加していることを明らかにした。次に自閉症モデルマウスであるBTBRマウスと幼若期社会的隔離マウスからマイクログリアを採取し解析した。これらのマイクログリアでも炎症性サイトカイン遺伝子発現上昇がみられた。そして、コントロールマウスであるC57BL/6Jマウスのマイクログリアに比較して自閉症モデルマウス由来マイクログリアでNRG遺伝子発現増加が認められた。

次に、広く臨床研究で用いられている末梢の免疫細胞である末梢血単核球を自閉症患者から採取しNRG発現を調べた。ヒトの末梢血単核球ではNRG1のtype IIIバリエントのみ発現していた。自閉症の評価尺度ADI-Rを用いて得られた社会性のスコアと末梢血単核球のNRG1 type III遺伝子発現量に相関関係があることがわかった。これはNRG1 type IIIの発現量が高いほど社会性が障害されていることを示している。実際の患者脳からマイクログリアを採取することは不可能であるため、自閉症モデルである幼若期社会的隔離マウスを用いてマイクログリアと末梢血単核球のNRG1 type III遺伝子発現を調べた。両者に強い相関を認め、ヒトでも末梢血単核球とマイクログリア由来NRGに相関がみられる可能性が示唆された。

以上から、免疫細胞由来NRGが精神疾患の病態生理に関与している可能性が示唆された。