

論文内容の要旨

氏名	高田 涼平
Granulocyte macrophage colony-stimulating factor-induced macrophages of individuals with autism spectrum disorder adversely affect neuronal dendrites through the secretion of pro-inflammatory cytokines (和訳) 自閉スペクトラム症者の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子誘導マクロファージは、炎症性サイトカインの分泌を介して、神経細胞の樹状突起に悪影響を及ぼす	

論文内容の要旨

自閉スペクトラム症(ASD)は、コミュニケーションの障害、社会性の障害、想像力の障害の3つ組で特徴づけられる発達障害である。その病因や病態については未だ解明されてはいないが、中枢神経系のみならず末梢の炎症や免疫系の異常が脳の発達に影響することで、ASDの発症に関与することが近年明らかとなってきている。実際にASD者の血漿、血清、末梢血単核球といった末梢において炎症性サイトカインの発現が上昇していることが報告されている。我々のグループでも、ASD者由来の炎症惹起型の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)誘導マクロファージを用いて、炎症性サイトカインであるTNF- α の遺伝子発現を測定したところ、定型発達者と比較して高いという結果を報告している。(Yamauchi et al., Autism Research 2021)。しかし、このTNF- α の高発現が脳や神経にどのように影響を与えるかは不明であった。動物モデルでは、社会的敗北ストレスを繰り返し与えると行動面では社会的回避行動が認められるが、脳内ではマイクログリアが放出するIL-1 α やTNF- α によって神経細胞の樹状突起が退縮していることが報告されている。ASD者が社会的ストレスに対する脆弱性を有していることから、末梢のマクロファージが分泌するTNF- α やIL-1 α などの炎症性サイトカインが神経細胞の樹状突起を退縮させ、このメカニズムがASDの病態に寄与していると仮定した。

方法として、健常者由来iPS細胞株から分化誘導した神経細胞に、ASD者5名および定型発達者5名の末梢血単核球から分化させたマクロファージを共培養する系を用いた。結果は、GM-CSF誘導マクロファージとの共培養により樹状突起の退縮が引き起こされ、退縮はASD者のマクロファージでより顕著であった。ASD者のGM-CSF誘導マクロファージは定型発達者と比較してIL-1 α の発現が高く、このことが樹状突起の短縮をより強くしている可能性が考えられた。サイトカインの影響を検証するため、TNF- α およびIL-1 α を神経細胞に直接添加したところ、樹状突起の退縮が観察された。また、GM-CSF誘導マクロファージと同時にTNF- α およびIL-1 α の中和抗体を投与したところ、樹状突起の退縮は抑制された。これらの結果は、ASDの免疫機能異常仮説を支持し、ASDの病態解明に向けた新しい知見となりうる。