

## 論文内容の要旨

氏名	小森 崇史
Brain-derived neurotrophic factor from microglia regulates neuronal development in the medial prefrontal cortex and its associated social behavior  (和訳) ミクログリアが分泌する脳由来神経栄養因子は内側前頭前皮質の神経発達と社会性行動を制御する	

### 論文内容の要旨

脳機能の中には、限られた時期（臨界期）の経験によって成熟するものがあり、それらは種々の因子により制御される。例えば、視覚発達には臨界期が存在するが、脳由来神経栄養因子（BDNF）が過剰となると、興奮性/抑制性（E/I）バランスが E<I にシフトし、臨界期が早期閉鎖する。同様にマウスの社会性獲得にも臨界期が存在し、生後 21 日 (p21)-p35 に幼少期社会的隔離（j-SI）を受けると、臨界期が閉鎖し社会性が低下する。この j-SI マウスは内側前頭前皮質（mPFC）の発達に変化がみられ、E<I となる。また、ミクログリア（MG）由来の神経栄養因子の量に混乱がみられる。E<I への変化や神経栄養因子の変化は、視覚野の臨界期を制御する因子と類似するが、これまで社会性の臨界期にこれらの関与を示す報告はない。そのため、経験依存的な社会性獲得においても神経栄養因子、特に MG の BDNF（MG-BDNF）が mPFC の E/I バランス変化を介して、臨界期を制御すると仮説を立て検証を行った。

まず C57BL/6J マウスにおいて、j-SI が MG-BDNF を増加させることを見いだした。そのため、MG でのみ BDNF が過剰発現するマウスを作成し、さらなる検証を行った。この系では、ドキシサイクリンの投与開始により MG-BDNF 過剰発現を正常化できるため、時期特異性についても検証が可能である。まず、DOX 非投与で MG-BDNF 過剰発現が続いたマウスでは、社会性が低下し、mPFC で E<I の変化を認め、j-SI マウスと同じ表現型を呈した。さらに、mPFC の RNAseq 解析により、この変化には視覚野と同じく補体系が関与することを発見した。次に、p21 から MG-BDNF を正常化すると、社会性は障害されず、mPFC の異常も生じなかった。しかし、臨界期を過ぎた p45 頃から MG-BDNF を正常化しても、mPFC の異常を呈した。これらの結果は、MG-BDNF が時期特異的に社会性と mPFC の発達を制御することを示唆する。また、ヒトにおいて、MG の代替として末梢血マクロファージを用いて検証したところ、M2 マクロファージの BDNF 発現と幼少期逆境体験との間に正の相関を認め、トランスレーショナルな知見が得られた。

本結果は、MG-BDNF が社会性の臨界期を制御しているという発見に加えて、ネグレクト等で生じる社会性障害治療の一助となり得る。

(1000 字)