



Title	Studies on behavioral abnormalities and proinflammatory cytokine upregulation under neuroinflammation : Focus on glial cells [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	森本, 康平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第15970号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/92505">https://hdl.handle.net/2115/92505</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Kohei_Morimoto_review.pdf, 審査の要旨



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：森 本 康 平

審査委員	主査 教授	木 村 享 史
	副査 教授	乙 黒 兼 一
	副査 准教授	市 居 修
	副査 助教	江 口 遼 太

## 学位論文題名

Studies on behavioral abnormalities and proinflammatory cytokine upregulation under neuroinflammation: Focus on glial cells

(神経炎症下における行動異常と炎症性サイトカイン発現亢進に関する研究  
—グリア細胞に焦点を当てて)

精神疾患のメカニズムとして長年考えられてきたモノアミン仮説から、モノアミンによるシナプス伝達を増強する薬物が抗精神病薬として開発されてきた。一方、モノアミン仮説だけではうつ病などの病態や治療薬の作用機構を十分に説明できないことから、近年では神経炎症仮説など他のメカニズムも提唱されている。神経炎症の病態下では、アストロサイトやミクログリアなどのグリア細胞が、形態変化や炎症性サイトカインの放出を引き起こす。アストロサイトの突起形態や炎症性サイトカインは、シナプス活性の調節に重要な役割を果たしていることを示す知見が蓄積してきており、これらの変化が中枢神経系機能に影響を与えられていると考えられている。また様々な神経疾患で中枢神経系のドパミンやノルアドレナリンなどのモノアミン濃度が変化することが報告されており、モノアミンがニューロンだけでなくグリア細胞に作用することで神経炎症病態に影響を与え、精神疾患を引き起こしている可能性がある。本研究では、グリア細胞の炎症性サイトカイン産生と形態変化に着目し、精神疾患の病態形成におけるモノアミンと神経炎症の関連性とその役割について検討した。

第1章では、神経炎症モデルであるリポ多糖（LPS）投与マウスを用い、神経炎症病態と行動異常を評価した。LPS投与1-3日後、マウスは体重減少や活動量の低下、飲水量の低下など急性の全身症状を示した。また、海馬アストロサイトおよびミクログリアの突起の数や長さの増加が観察され、ミクログリアやアストロサイトの活性化マーカー、さらにミクログリアの貪食マーカーの発現が増加していた。LPS投与7日後に全身症状は回復し、グリア細胞の活性化マーカーや貪食マーカーの発現は投与前の値にまで減少していたが、新奇物体探索試験と物体位置認識試験による行動解析で、マウスが短期記憶障害を起こしていることが示された。この

時、海馬ニューロンの密度に変化はなく細胞死は認められなかったが、ニューロン活性化の指標となる **c-fos** 発現の減少が観察された。また、海馬ニューロンの樹状突起スパインの数には変化が認められなかったが、その形状が細長くなり未熟スパインの割合が増加していた。以上の結果より、LPS 投与による急性の神経炎症病態下でグリア細胞の活性化とスパイン貪食が起これ、記憶の形成において中心的な役割を担う海馬ニューロンのシナプス強度が減少することで短期記憶障害が生じることを示唆した。

第2章では、グリア細胞の形態と炎症性サイトカイン産生に対するモノアミンの作用を、マウス培養アストロサイトを用いて検討した。海馬、大脳皮質、脊髄から分離培養したアストロサイトは、アドレナリンおよびドパミン受容体の全てのサブタイプを発現しており、ノルアドレナリンまたはドパミン処置により **IL-6** の産生量が増加した。受容体作動薬や拮抗薬、シグナル伝達の阻害薬を用いた薬理的検討とリン酸化タンパク質の検出実験から、アドレナリン  $\alpha_1$  受容体は **PKC** を介した **ERK** リン酸化により、 $\beta$  およびドパミン **D<sub>1</sub>** 様受容体は **cAMP** を介した **CREB** リン酸化により、それぞれ **IL-6** 産生を亢進することが示された。さらに、 $\beta$  および **D<sub>1</sub>** 様受容体活性化はアストロサイトの突起形成も促進し、突起の複雑性が増加した。一方、 $\alpha_2$  および **D<sub>2</sub>** 様受容体活性化は **IL-6** 産生や突起形成に抑制作用を示した。これらの結果から、それぞれのモノアミン受容体活性化のバランスが、アストロサイト機能の調節や神経疾患の病態の形成・進展に重要であることを示唆した。

本研究の成果は、神経炎症がグリア細胞の活性化を介して神経疾患を引き起こすこと、またモノアミンがアストロサイトの炎症性サイトカイン産生や形態の変化を引き起こすことで神経疾患の病態形成に関与している可能性を示しており、ヒトの精神疾患や動物の問題行動のメカニズム解明や新規治療薬の開発の基盤となる重要な知見を提供するものである。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者森本康平氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第10条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。