

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2年 6月 12日現在

機関番号：13201

研究種目：奨励研究

研究期間：2019

課題番号：19H00419

研究課題名：免疫機能不全が脳機能に与える影響の解明-免疫不全マウスの網羅的行動解析-

研究代表者

藤井 一希 (Kazuki Fujii)

富山大学学術研究部医学系 助教

交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：540,000 円

研究成果の概要：

精神疾患の病因病態において炎症など免疫系の関与が指摘されているが、免疫と脳機能の関わりは不明な点が多い。本研究では免疫不全マウスに着目し、網羅的行動テストバッテリーにより免疫不全自体がマウスの脳機能にどのような影響を与えているか明らかにしようとした。C57BL/6 nu/nu と C57BL/6 wt/wt を比較するために胚操作による実験群の作出を試みたが生まれた nu/nu 個体の多くが死亡し、十分なサンプル個体を得ることができなかった。飼育管理の見直しなどの措置を講じたが改善はみられず、今後は自然繁殖による実験群の作製と他の免疫不全マウスでの実験群作製を検討する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠中のウィルス感染が子の精神疾患罹患率を上昇させることや、うつ病や統合失調症などの精神疾患患者の死後脳や精神疾患モデルマウスにおいて脳内に慢性炎症像を示すことなどの報告から、精神疾患の病因を炎症と考える神経炎症仮説が唱えられている。本研究では脳と免疫の関係の明らかにすることを目的として、免疫不全マウスを用いた網羅的行動試験によりその脳機能の評価を計画した。行動試験を実施するためのサンプルを得ることはできなかったが、本研究で得られた結果は既存の免疫不全マウスの新たな利用に際した繁殖に関して重要な基礎データになると期待される。

研究分野：神経科学、実験動物学、生殖工学

キーワード：免疫不全動物、行動解析、生殖工学

1. 研究の目的

精神疾患の病因病態において、免疫系の関与が注目されている。うつ病や統合失調症などの精神疾患患者の死後脳や精神疾患モデルマウスにおいて脳内に慢性炎症像を示すことなどの報告から、精神疾患の病因を炎症と考える神経炎症仮説が唱えられている。しかし精神疾患の病態は未だ不明な点が多く、免疫と脳機能の関わりも不明な点が多い。本研究では脳と免疫の関係を明らかにする手段として、免疫不全マウスに着目した。Foxn1 に変異を持ち細胞性免疫不全のヌードマウスや、液性免疫も不全である Rag2 欠損マウスは様々な研究でもちいられているが、免疫不全自体がマウスの脳機能にどのような影響を与えているかは殆ど調べられていない。そこで、脳機能と免疫の関係を解明するための基礎的なデータとして、免疫不全マウスを用いた網羅的行動テストバッテリーによりその行動特性の解析を試みた。

2. 研究成果

C57BL/6 系統を背景とする C57BL/6 nu/nu に対し C57BL/6 wt/wt を対照群とする行動解析のための実験群作製を行った。実験操作以外の条件、週齢、性別、遺伝的背景、成育環境などの条件を統制するため nu/wt の卵子と精子を体外受精し、仮親の ICR に胚移植を行い、同腹仔 187 匹を得た。しかし、生後 2 週間ほどで多くの個体が死亡し、そのほとんどが nu/nu 個体であり行動実験に十分なサンプル個体を得られなかった。日和見感染を想定し、飼育管理の見直し、再度実験群の作製を試みた。また、発育の差を是正すべく、養母交換を行うことで母親が保育する nu/nu 仔マウスの比率を高めるなどの措置を試みたが改善はみられず、今後は自然繁殖による実験群の作製と他の免疫不全マウスでの実験群作製を試みていく予定である。

3. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 2 件)

1. Nunomura S, Ejiri N, Kitajima M, Nanri Y, Arima K, Mitamura Y, Yoshihara T, Fujii K, Takao K, Imura J, Fehling HJ, Izuhara K, Kitajima I. Establishment of a mouse model of atopic dermatitis by deleting Ikk2 in dermal fibroblasts" to the Journal of Investigative Dermatology. *Journal of Investigative Dermatology*, doi:10.1016/j.jid.2018.10.047. 査読あり
2. Kazuki Fujii, Hinano Otofujii, Yu Nakamura, Yumie Koshidaka, Mayumi Adachi, Eri Sasakawa, Mohamed Darwish, Keizo Takao. Comprehensive behavioral analysis of mice repeatedly treated with propofol. *Translational and Regulatory Sciences*, doi:10.33611/trs.1_46 査読あり

〔学会発表〕 (計 5 件)

1. Fujii K., Koshidaka Y., Adachi M., Yanagibashi Y., Matsuo M., Nishizono H., Aizawa Y., & Takao K. (2019). Mice deficient in Akain1, a novel protein kinase A-binding protein, exhibit decreased pain sensitivity and impaired context discrimination, 49th Annual meeting of Society for Neuroscience, October, 19-23, 2019, Chicago, IL, U.S.A
2. Takao K., Fujii K., Koshidaka Y., Adachi M., Yanagibashi Y., Matsuo M., Nishizono H., & Aizawa Y. (2019). Mice deficient in Akain1, a novel protein kinase A-binding protein, exhibit decreased pain sensitivity and impaired context discrimination, 18th Annual meeting of MCCA (The Molecular and Cellular Cognition Society) meeting, October, 17-18, 2019, Chicago, IL, U.S.A
3. 藤井 一希, 腰高 由美恵, 安達 真由美, 柳橋 裕子, 松尾 美奈, 西園 啓文, 相澤 康則, 高雄 啓三. 新規プロテインキナーゼ A (PKA) 結合タンパク Akain1 欠損マウスは痛覚感受性低下と類似条件弁別障害を示す, 2019, Sep 11-13, 日本心理学会第 83 回大会, 茨木市
4. Kazuki Fujii, Yumie Koshidaka, Mayumi Adachi, Yuko Yanagibashi, Mina Matsuo, Yasunori Aizawa, Keizo Takao. Mice deficient in Akain1, a novel protein kinase A-binding protein, exhibit decreased pain sensitivity and impaired context discrimination. 第 42 回 日本神経科学大会, 新潟市, 2019, July 25-28, 朱鷺メッセ, 新潟市
5. 新山 貴仁, 藤村 耕平, 藤井 一希, 笹川 恵理, 腰高 由美恵, 安達 真由美, 高雄 啓三. メラトニン産生能が異なるマウス系統におけるメラトニン投与による行動特性変化の解析. 第 66 回日本実験動物学会, 2019 年 5 月 15 日-17 日, 福岡国際会議場, 福岡市

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

4. 研究組織

研究協力者

研究協力者氏名：高雄 啓三

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。