

機関番号：82502

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791050

研究課題名 (和文)

胎児期サイトカイン暴露による新生児期における海馬機能発達への影響の研究

研究課題名 (英文)

Does maternal immune activation negatively affect fetal brain neuronal development?

研究代表者

大西 新 (Oh-Nishi Arata)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員

研究者番号：00507014

研究成果の概要 (和文)：母体の強い免疫活性化が胎児脳神経発達にどのような悪影響を与えるのか詳しく解っていない。我々は妊娠ラットに薬剤投与することで母体の過剰な免疫活性化を人工的に誘導し、生後仔ラットの海馬機能を調べた。その結果、生後、海馬 CA1 領域において神経細胞の脱落が無いにも関わらずシナプス機能の低下が起こることが明らかになった。この研究から、妊娠中の母体の強い免疫活性化は胎児脳神経発達に障害を与える可能性が示唆される。

研究成果の概要 (英文)：Influence of maternal immune activation on neurodevelopment of fetal brain is not well understood. We investigated that influence of maternal immune activation by stranded RNA polyriboinosinic-polyribocytidilic acid administration on hippocampal pathology and synaptic function in juvenile offspring. In hippocampal CA1 region from juvenile offspring of Poly I:C treated dams, presynaptic fiver volley amplitude and field excitatory post synaptic potential slope were significant lower than control rats. In addition, short synaptic plasticity namely paired pulse facilitation ratio was significant higher and long-term potentiation impaired in hippocampal CA1 region from juvenile offspring of poly IC treated dams. In contrast, there were no effects in the hippocampal histology and neuronal nuclears antigen positive cell number from postnatal offspring of poly IC treated dams. Maternal immune activation causes of hippocampal synaptic dysfunction but not neuronal loss in the postnatal periods.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000円	450,000円	1,950,000円
2010年度	1,700,000円	510,000円	2,210,000円
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000円	960,000円	4,160,000円

研究分野：神経生理

科研費の分科・細目：キーワード：(1) インフルエンザ感染 (2) 妊娠 (3) 胎児脳神経発達 (4) 海馬 (5) シナプス (6) サイトカイン (7) ケモカイン (8) 免疫

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は人口の1%が発症すると言われている重篤な精神疾患である。日本国内においても70万人の患者がいると推定されている。しかし、未だ病態や発症メカニズムは不明であるため、根本的な治療法は確立されていない。疫学的研究によって胎児期に母体がインフルエンザなどに感染することによって統合失調症発症リスクが2-3倍に増加するという報告がされている(watson CG 1984, Mednick SA 1988, Bagalkote H 2001.)。この報告に基づき動物実験が行われ妊娠期(胎児期)に過剰なサイトカインの暴露によって神経発達が障害され、成熟後、統合失調症様症状(行動異常)が露呈することがげっ歯類の実験で示されていた(Zuckerman L 2003)。しかしながら、母体のサイトカイン過剰活性化により、どの様な脳機能障害が起こるのか詳しく解っていない。

2. 研究の目的

胎児期のサイトカイン暴露によって高次脳機能を司る海馬にどの様な障害が起こるか明らかにする。

3. 研究の方法

妊娠ラットにPoly ICを投与し母体のサイトカイン産生を誘導し胎児をサイトカインに暴露する。その後通常分娩させ、その海馬機能について、電気生理学的手法、生化学的手法、組織化学的手法によって解析を行った。

4. 研究成果

胎児の海馬神経新生のピークの時期に母体の免疫反応によって幼弱期にどの様な障害が海馬で起か明らかになっていない。そこで、ラット胎児海馬神経新生のピークであるGD 15-18にPoly ICを母体に投与し、その後通常分娩させモデル動物を作成し海馬機能について評価した。その結果、神経細胞の変性は無いが、海馬CA1領域において、シナプス機能を反映していると考えられる Fiver volley, fEPSP の減弱及び、シナプス可塑性である LTP、PPF の障害が明らかになった。更に、前シナプス機能蛋白質であるシナプトフィジンの発現量が低下していた(Oh-Nishi 2010)。この研究結果から、胎児期の海馬神経新生のピークに母体の強い免疫反応によって生後、シナプス機能障害を引き起こすことが動物実験によって明らかになった。今回の研究結果は胎児脳で神経新生が活発に起こっている時期に感染症などによって母体の強い免疫反応が誘導されると、神経細胞同士の情報伝達に必須であるシナプス機能に障害が起こることを示唆している。今後、このシナプス障害を引き起こしている直接の

因子を同定することによってこの障害を改善する方法の開発が出来れば、その治療薬の開発が可能になるかもしれない。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

①A. Oh-Nishi, S. Obayashi, I. Sugihara, T. Minamimoto, T. Suhara.: Maternal immune activation by polyribonucleosinic-polyribocytidilic acid injection produces synaptic dysfunction but not neuronal loss in the hippocampus of juvenile rat offspring. *Brain Research*. 2010, 1363: 170-9.

[学会発表] (計3件)

①Arata Oh-Nishi.

Integrated approach of various discipline for understanding developmental psychiatric disorders.

(理研 GSC セタミーティング 2010年横浜)

②A. Oh-Nishi, Y. Nagai, T. Suhara, S. Obayashi: Reduction of C11-FLB 457 (dopamine D2 receptor ligand) binding in medial prefrontal cortex in mature rat with maternal immune activation. Soc.Neurosci Abst..61.2 (2010)

③Arata Oh-Nishi, Izumi Sugihara, Tetsuya Suhara, Shigeru Obayashi. Influence of maternal immune activation in embryonic stage on hippocampal function in juvenile stage Neurosci. Res. 65 (supplement) S256 (2009)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 『精神病モデル動物の作成方法』

発明者: 大西新、南本敬史、永井裕司、

須原哲也、宮川剛、萩原英雄

権利者: (独)放射線医学総合研究所、

学校法人藤田学園

種類: 特許

番号: PCT/JP2011/50757

出願年月日: 2011年1月18日

国内外の別: 国際出願

6. 研究組織

(1)研究代表者

大西 新 (Oh-Nishi Arata)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子
イメージング研究センター・研究員
研究者番号：00507014

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：