

わた なべ ゆういちろう

氏 名	渡 部 雄一郎
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第47号
学位授与の日付	平成17年 3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	Neonatal impact of leukemia inhibitory factor on neurobehavioral development in rats (新生仔期の白血病阻害因子がラットの神経行動発 達に及ぼす影響)
論文審査委員	主査 教授 西 澤 正 豊 副査 教授 染 矢 俊 幸 副査 教授 那 波 宏 之

博士論文の要旨

統合失調症やうつ病などの精神疾患を有する患者の末梢血を用いた研究では、インターロイキン(IL)-6など炎症性サイトカインの増加が報告されている。一方、インターフェロンによるうつ病やIL-2による妄想など、身体疾患の治療のためにサイトカインを投与された患者で種々の精神症状が惹起されることが臨床的に知られている。これらのことから、サイトカインの異常が統合失調症やうつ病などの病態に関与している可能性が示唆される。IL-6ファミリーに属するサイトカインである白血病阻害因子(leukemia inhibitory factor; LIF)は脳の傷害により誘導され、アストロサイトの分化や誘導、視床下部-下垂体-副腎系を介したストレス反応の調節に関与するなど中枢神経系に多くの影響を及ぼすことが知られている。LIFは運動量を減少させるとの報告がなされているが、LIFがより高次の認知や行動に与える効果は明らかにされていない。今回我々は新生仔期(生後2-10日)のラットにLIFを末梢投与し、発達過程における神経行動学的指標を測定すると同時に生化学的な解析も行い、LIFが神経発達に及ぼす影響を検討した。LIFの単回皮下投与により、前頭皮質、線条体、海馬においてLIFの細胞内シグナル伝達物質の1つであるSTAT3のリン酸化が誘導され、末梢投与されたLIFは中枢神経系に作用していることが示された。新生仔期(生後8日)の前頭皮質ではアストロサイトのマーカーであるグリア繊維酸性タンパク質(GFAP)の免疫反応は有意に増加しており、組織染色でもGFAP陽性細胞が新生仔期の前頭皮質で増加していた。しかし、成長後(9週齢)の前頭皮質、新生仔期と成長後の線条体および海馬ではGFAPの増加は認められなかった。ニューロンのマーカーであるニューロン特異的エノラーゼ、オリゴデンドロサイトのマーカーであるミエリン塩基性タンパク質、ドパミンD1およびD2受容体を新生仔期と成長後の前頭皮質で測定したがいずれも変化していなかった。新生仔期LIF投与ラットの運動量は、若年期(3週齢)では低下していたが、成長後(8週齢)には変化を認めなかった。プレパルス抑制(prepulse inhibition; PPI)は3週齢では対照群と有意な差を認めなかったが、思春期

以後（4、6、8週齢）は低下を示した。一方、6週齢に能動回避試験で測定された回避反応率は正常であり、学習能に異常は認められなかった。このように新生仔期におけるLIFの末梢投与は神経行動学的発達に対して特徴的な影響を及ぼすことが示された。ここでPPIとは音などの強い感覚刺激による驚愕反応がそれ自身では驚愕反応を引き起こさない程度の弱いプレパルスを予め負荷することで減弱する現象を言う。PPI低下は統合失調症やハンチントン舞踏病などの精神・神経疾患を有する患者で報告されており、脳内情報処理回路の障害を反映していると考えられている。PPIはヒトと動物でほぼ同じ試験デザインが適応できるという利点があり、統合失調症動物モデルの評価法として汎用されている。本研究の結果は、幼若期に投与されたLIFがアストロサイトの増殖を介して神経発達に障害を引き起こし、成長過程において脳内情報処理回路の障害が顕在化したものと解釈できる。このことは、胎生期から青年期にかけての神経発達過程における何らかの障害により統合失調症が惹起されるとする発達障害仮説にも矛盾せず、新生仔期LIF投与ラットは統合失調症の動物モデルとなりうる可能性が示唆される。今後は抗精神病薬によるPPI異常の改善効果を調べるなど動物モデルとしての妥当性をさらに検討する、統合失調症患者におけるLIFの異常について検索を行うなどさらなる研究の推進が必要とされる。

審査結果の要旨

白血病阻害因子（LIF）は中枢神経系の発達に関与し、その遺伝子座は統合失調症の候補領域内にある。統合失調症では発達障害仮説が有力であり、新生仔期にLIFを9日間投与したラットを、神経行動学的および生化学的に解析した。LIFの単回投与により、前頭皮質、線条体、海馬でSTAT3のリン酸化が誘導された。生後8日では前頭皮質でGFAPの免疫反応の増加を認め、組織染色でも確認された。一方、生後8日の線条体と海馬、および9週齢のいずれの部位でもGFAPの増加を認めなかった。LIF投与ラットの運動量は3週齢で低下し、8週齢では対照と差がなかった。プレパルス抑制（PPI）は3週齢で変化なく、4、6、8週齢で低下していた。6週齢での能動回避試験は正常であった。PPI低下は脳内情報処理回路の障害を反映していると考えられ、アストロサイトの増殖による何らかの神経発達障害が関与している可能性を考察した。

LIFが高次の認知行動機能に与える影響に関する知見は乏しく、本研究は新生仔期LIF投与が成長過程において特徴的な認知行動異常を惹起することを明らかにした点に、学位論文としての価値を認める。