

論文内容の要旨

論文提出者	(氏名) 安松 香奈江
論文題目	Bacterial-induced maternal interleukin-17A pathway promotes autistic-like behaviors in mouse offspring
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>胎児脳システム発達の環境要因として、母体の感染によって引き起こされる母体免疫活性化(MIA)が注目されている。近年、ウイルス感染を模倣したモデルにおいて MIA が胎児脳システムに影響を与え、仔の自閉症様行動を誘導することが報告された。さらに、その分子実体は母体のヘルパーT 細胞 Th17 が産生するサイトカイン IL-17A であることが示された。細菌感染を模倣した MIA モデルにおいても、仔の自閉症様行動を誘導することが示されているが、詳しい免疫学的機序は明らかにされていない。そこで本研究では、母体の病原性細菌感染が胎児脳システム発達に与える影響を解明することを目に解析した。</p> <p>胎生 14 日目の妊娠 C57BL/6 マウスに大腸菌由来リポ多糖(LPS)を腹腔内投与し、細菌感染を模倣した MIA マウスモデルを構築した。MIA マウスから生まれた仔マウスを用いて、ultrasonic vocalizations、marble-burying test、social approach test による行動学的表現型の解析を行った。MIA マウスモデルを用いて母体血清中のサイトカインを ELISA にて測定し、胎児を取り巻く母体免疫環境の解析を行った。mRNA の定量的解析により、子宮における IL-17A の発現および胎児脳における IL-17 受容体の発現を解析した。子宮において、IL-17A を産生する責任細胞を IL-17A-GFP レポーターマウスを用いてフローサイトメトリーで同定した。IL-17A 中和抗体の投与により、MIA による仔マウスの自閉症様行動の改善を検証した。</p> <p>細菌感染を模倣した MIA マウスから生まれた仔マウスは、自閉症様の行動異常を示すことが明らかになった。LPS 投与後に母体血清中の IL-17A の産生上昇を認めた。また、子宮における IL-17A mRNA の発現上昇と IL-17A 産生$\gamma\delta$T 細胞の増加、ならびに胎児脳における IL-17 受容体の発現上昇を見出した。さらに IL-17A 中和抗体の投与により、MIA マウスから生まれた仔マウスの自閉症様行動の改善が認められた。</p> <p>以上より、細菌感染により応答する母体の IL-17A が MIA モデルの分子実体であり、胎児の脳システム発達に影響を与えることで自閉症様行動を誘導することが示唆された。</p>	