

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

## 主論文の要旨

論文題目 環境要因が及ぼすマウス脳内ポリシアル酸の変動と  
そのメカニズムの解明

氏名 阿部 智佳羅

## 論文内容の要旨

ポリシアル酸(polySia)はシアル酸が 8~400 残基縮重合したポリマーであり、神経細胞接着分子(NCAM)を修飾している。polySia は胎児脳で主に発現しており、成体脳ではそのほとんどが消失するが、成体脳でも嗅球や海馬など可塑性の高い領域の一部で発現が維持していることが知られている。polySia は大きな排除体積をもつことにより細胞間相互作用を妨げる反接着機能が知られている。また近年では polySia が BDNF、FGF2、ドーパミンなどの神経作用因子を一時的に保持し、その受容体への提示機能を制御することが明らかになり、これらの polySia の複合的な機能が正常脳機能の維持に重要であることが考えられている。一方、polySia は様々な病気との関連性が知られている。例えば統合失調症患者やうつ病患者の死後脳における海馬においてその発現量が低下していることが報告されている。また polySia 鎖を生合成する酵素であるポリシアル酸転移酵素の一種、ST8SIA2 遺伝子上に、精神疾患患者に有意な一塩基多型(SNP)や変異がいくつか報告されている。*in vitro*における ST8SIA2 遺伝子の野生型および SNP や変異体の解析により、野生型に比較して polySia の発現量、鎖長およびその機能が低下することが明らかになっている。即ち、精神疾患の遺伝的要因としての ST8SIA2 遺伝子の不全が polySia 鎖の不全を引き起こすことが明らかになりつつある。一方、統合失調症などの精神疾患は遺伝的要因のみならず、環境要因によるリスクを考える必要がある、しかし、polySia 発現と環境要因の関連性については明らかになっていないことが多い。そこで本論文ではマウスを実験動物として用い、環境要因がマウス脳内 polySia 発現にどのような影響を及ぼすのかを、その分子メカニズムとともに解明することを目的とした。

第 2 章では、精神疾患のリスクを高める代表的な環境要因であるストレスに着目し、急性ストレスのマウス脳内 polySia の発現に対する影響を調べた。マウスに対して尾懸垂(TS)試験を行うことで 7 分間の急性ストレスを与え、その後 polySia 発現脳領域

である嗅球(OB)、前頭前野(PFC)、視床下部(SCN)、扁桃体(AMG)、海馬(HIP)を調製し、特異性の異なる 2 つの抗体を用いて polySia の検出、比較解析を行った。その結果、OB 及び PFC では TS により polySia の鎖長が減少し、SCN では polySia の量(本数)が増加する一方、AMG や HIP では変化がなかった。即ち 7 分間の急性ストレスにより脳領域特異的に polySia 鎖がダイナミックに変動することが明らかとなった。その分子メカニズムを明らかにするために、まず遺伝子発現を検証した。その結果、SCN ではポリシアル酸転移酵素 ST8SIA4 遺伝子の発現増加が見られたため、酵素の遺伝子発現が polySia 鎖の増加を導くことが明らかになった。また、polySia 鎖の担体タンパク質である NCAM の遺伝子量やタンパク質量の変動を調べたところ、polySia 鎖が減少した PFC や OB で変動がなかった。従って、polySia 鎖をもつ NCAM の発現量やシェディングは関わらないことが明らかになった。これまでにミクログリア細胞がもつシアリダーゼがミクログリア上および周辺細胞の polySia 鎖の減少に関わることが培養細胞系で明らかになっていたため、そのメカニズムが動物個体におけるストレス下でも関与する可能性を追求した。まずシアリダーゼ阻害剤及びミクログリアの活性化阻害剤をマウスに投与し polySia 鎖の急性ストレスにおける変動を解析した結果、OB 及び PFC いずれもシアリダーゼ阻害剤によって polySia の減少が抑制された。また、OB ではミクログリアの活性化の阻害剤でも抑制効果が見られた。次に PFC における polySia 減少にアストロサイトが関与する可能性を調べるためにアストロサイトの阻害剤を投与したところ、polySia の減少が抑制された。以上の結果より、急性ストレスにおける OB 及び PFC の polySia 減少は、その由来細胞は異なるものの分泌性シアリダーゼによって切断されることが明らかとなった。第 3 章では、統合失調症の治療薬であるクロルプロマジンによるマウス脳内 polySia への影響について調べ、PFC にのみ polySia の増加が認められることが明らかになった。第 4 章では、野生に近い環境で飼育する環境エンリッチメント(EE)によるマウス脳内 polySia 変動について調べた。離乳直後のマウスを EE 及び通常の飼育環境下で 2 ヶ月間飼育したところ、EE 下飼育では通常環境飼育と比べてマウスの鬱の程度が軽減し、更に OB 及び PFC の polySia の長さが増加することが明らかとなった。第 5 章では、様々な食品成分(N-アセチルノイラミン酸、チアミン、グリシン、グルテン)の摂取によるマウス脳内 polySia への影響を調べた。その結果、食品成分投与後の TS による鬱傾向の改善やそれに伴う脳領域特異的な polySia 鎖の変動の他に、ストレスの効果と同様な polySia 鎖減少をもたらす負の因子の存在が示唆された。

以上の結果より、様々な環境要因によって polySia が脳領域特異的に変動を受けること、またその変動は環境要因の種類によって異なり、正負の制御を受けることが明らかになった。また、急性ストレスにおける polySia 鎖の変動メカニズムも明らかになったが、他の環境因子による polySia 変動の分子メカニズムの解明は重要であり今後の課題である。さらに脳内 polySia の非破壊的検出が可能になれば、分子指標による診断が困難だった精神疾患の新たな診断法や治療法の開発に繋がると考えられ、今後、その検出プローブの開発が期待される。