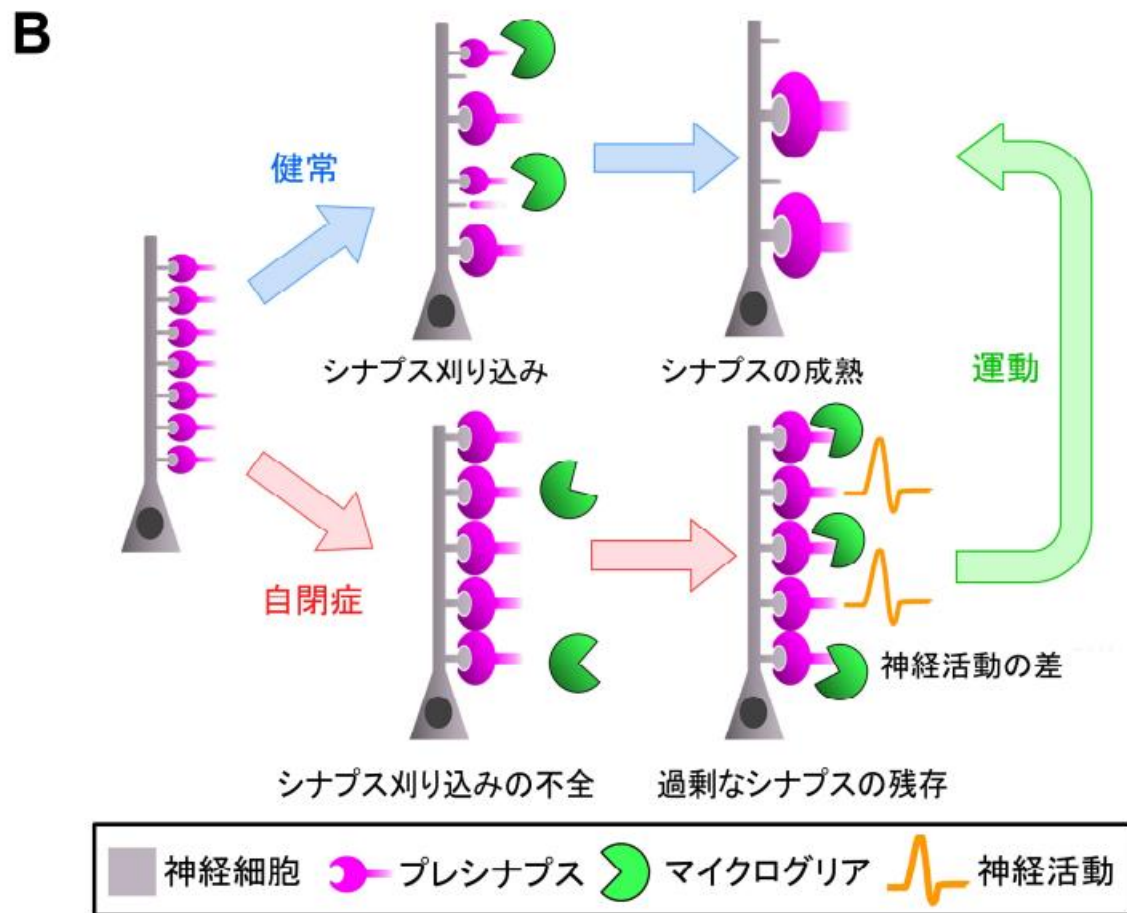


Exercise Reverses Behavioral and Synaptic Abnormalities after Maternal Inflammation

Andoh et al., 2019, Cell Reports 27, 2817-2825 June 4, 2019 The Author(s)

生物学類4年



● ミクログリア

グリア細胞の1つであり、中枢神経系における固有の免疫細胞。

脳がダメージを受けた時に炎症反応を引き起こしたり、神経細胞を保護したりする。

また、発生段階においてシナプスを貪食して刈り込んだり、脳環境を概観したりしている。

● 母体免疫活性化(MIA)

妊娠中のウイルス感染によって引き起こされる。

母体免疫活性化に伴って放出される炎症性のサイトカインなどが、胎児の脳の発達に影響を与えることが示唆されている。

母体免疫活性化によって、子孫にASD様の行動が見られるようになる。

● 自閉症スペクトラム障害(ASD)

社会性の減少や常同行動の増加などが症状として見られる、神経発達障害の1つ。

<https://www.u-tokyo.ac.jp/content/400116964.pdf>

https://guides.lib.kyushu-u.ac.jp/microglia/microglia_fuction

● 運動はMIA誘導性のASD様行動を改善する

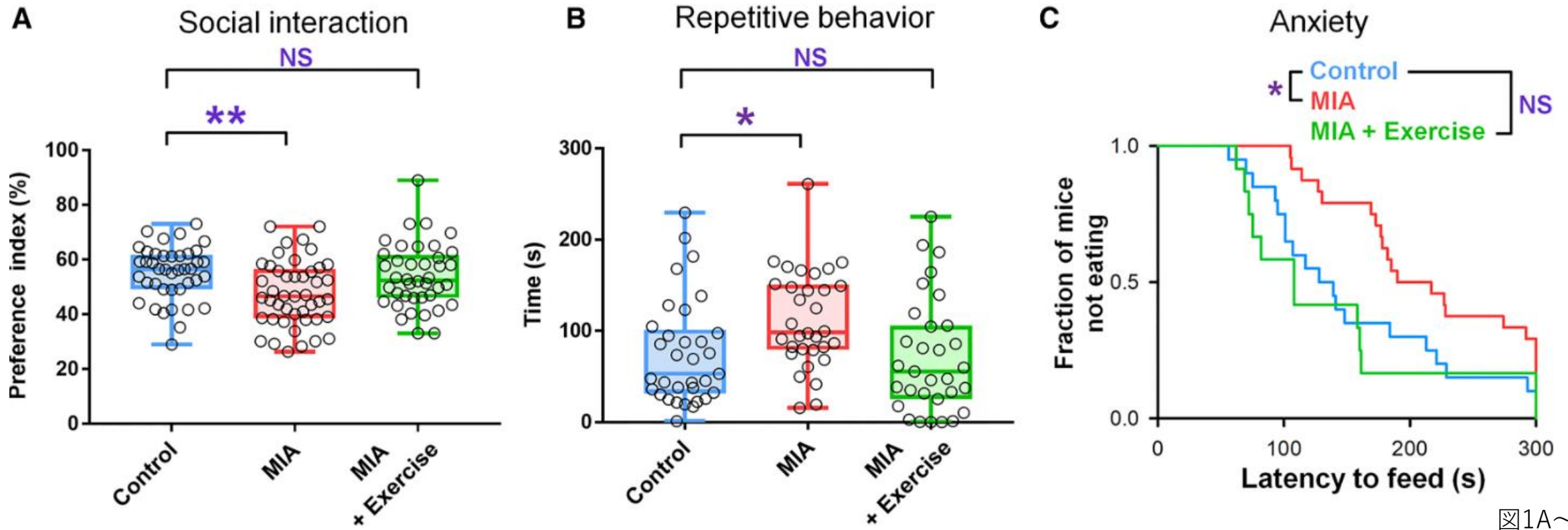


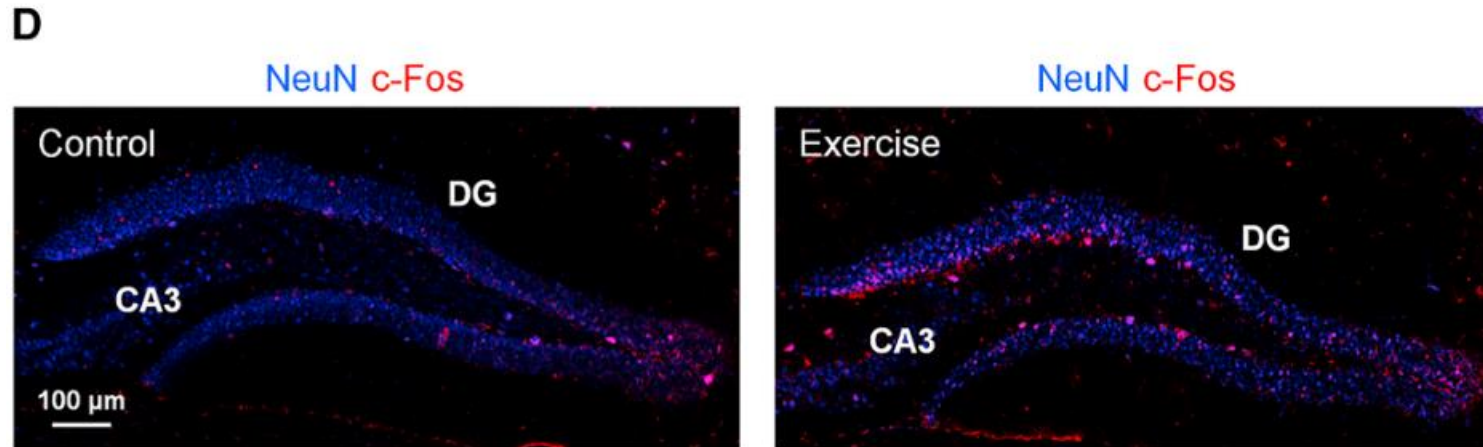
図1A～C

図1A：社会的な相互作用について

図1B：常同行動について

図1C：不安様行動について

● 運動は歯状回の顆粒細胞を優先的に活性化する



NeuN：ニューロンのマーカー
c-Fos：神経細胞活性のマーカー

DG：歯状回
CA1, CA3：海馬の領域名
S1：一時体性感覚野
PRh：嗅周野
Thalamus：視床

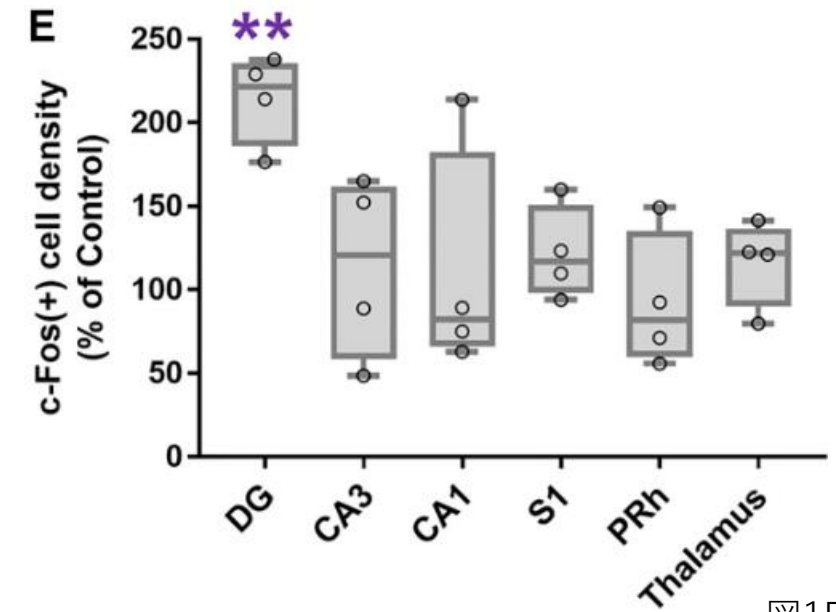


図1D,E

図1E 相対的なc-Fos陽性細胞密度

● MIA子孫では苔状線維シナプス密度が減少しない

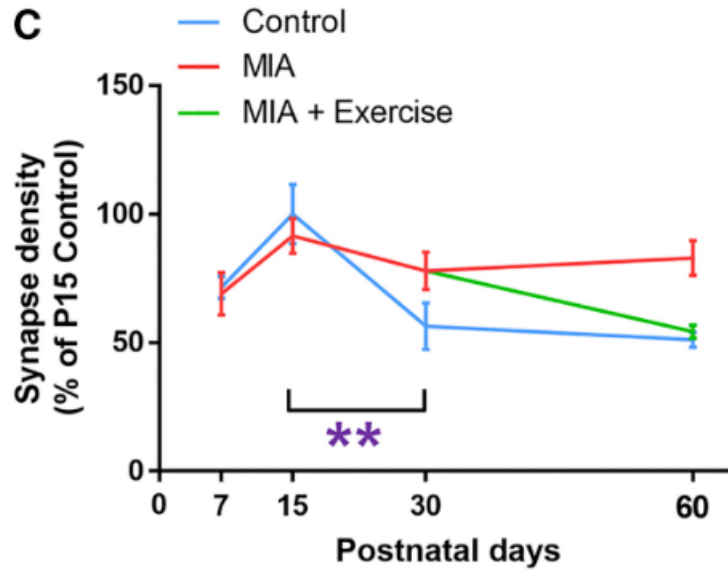
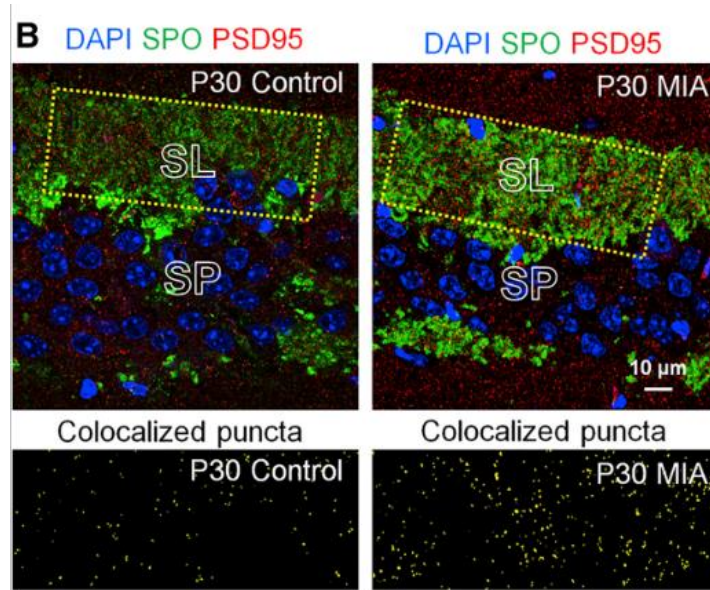


図2C：苔状線維シナプス密度の発達段階における変化

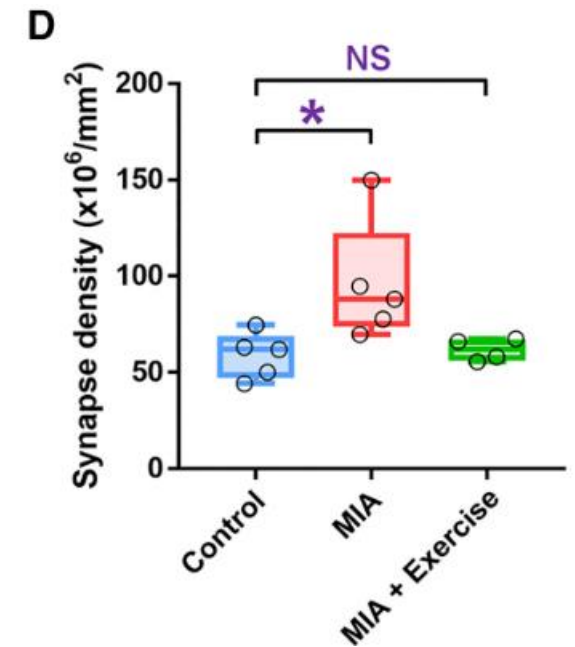
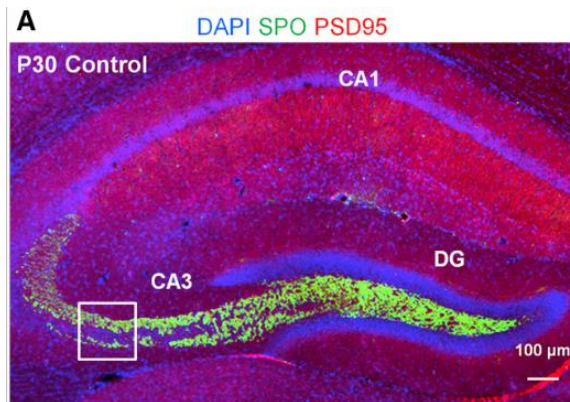


図2D：苔状線維シナプス密度 (P60)

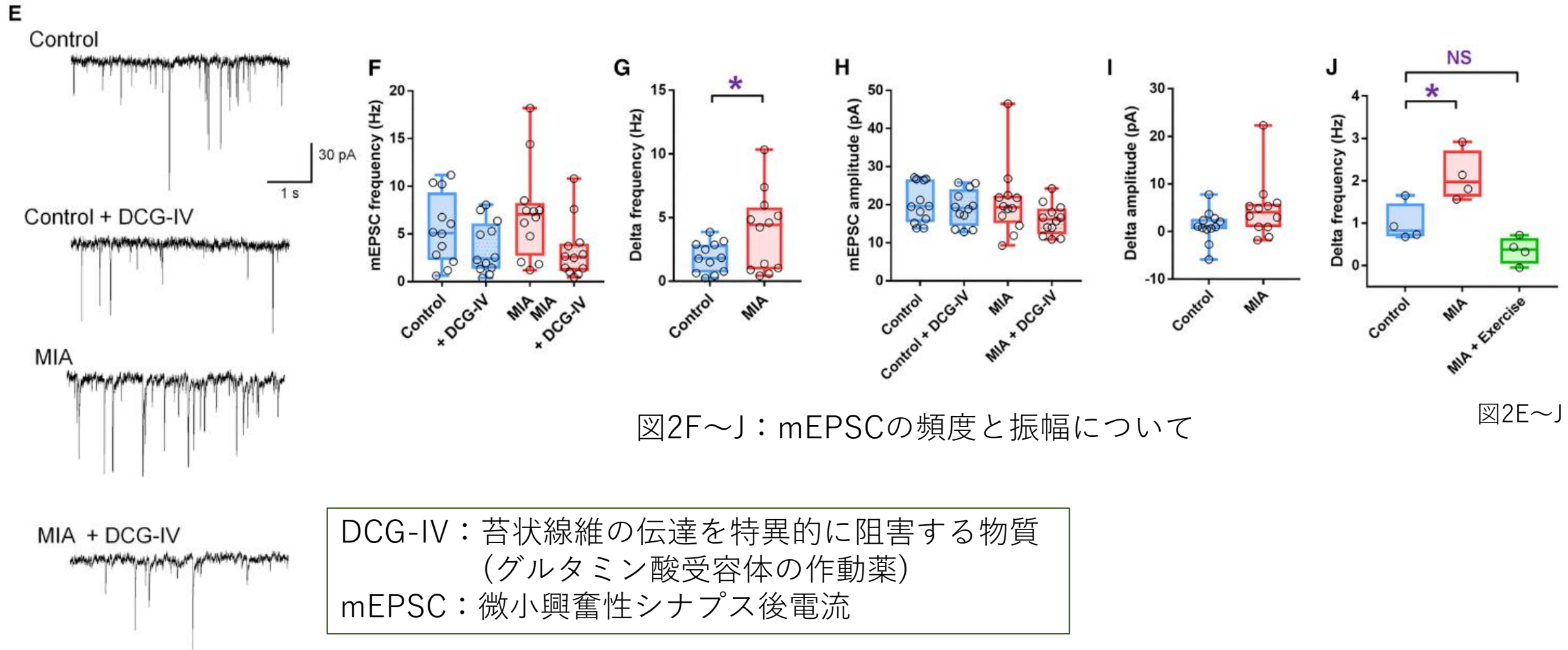


SL：明瞭層
SP：ピラミッド層

SPO：プレシナプスマーカー
(苔状線維特異的)
PSD95：ポストシナプスマーカー

図2A～D

● MIA子孫ではmEPSCの頻度が増加する



● MIA子孫では機能的な苔状線維の密度が増加する

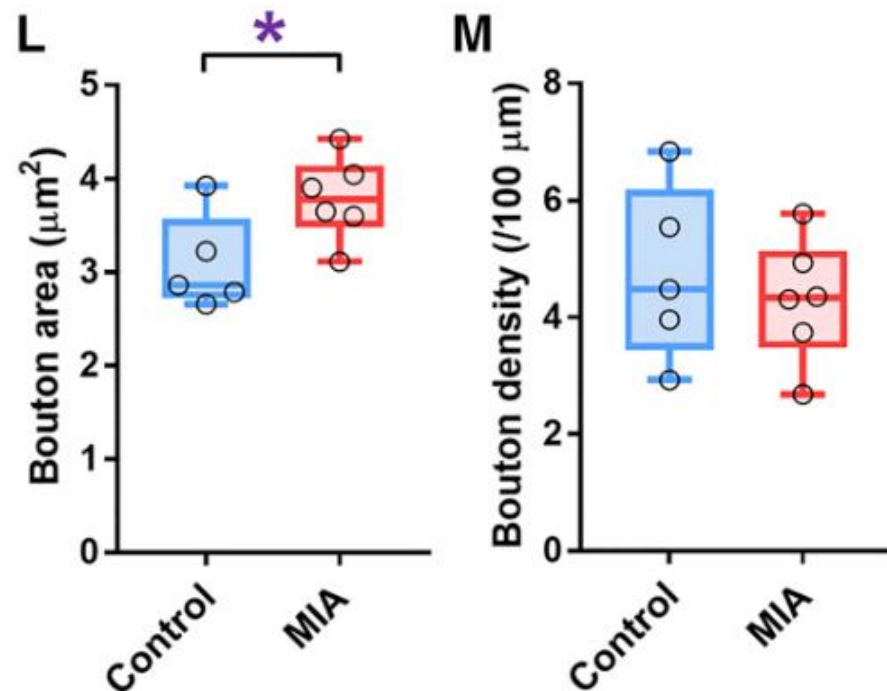
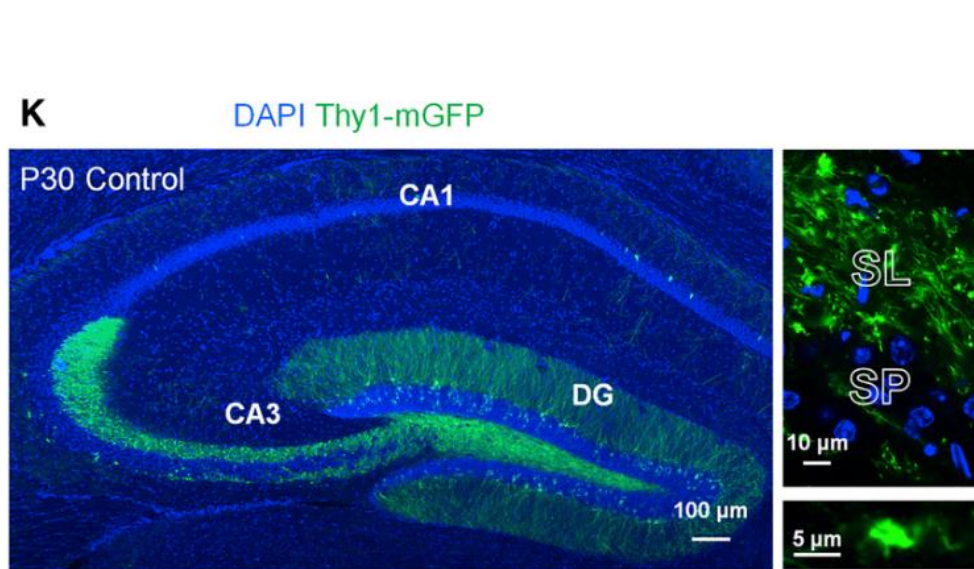


図2L & M：神経終末の面積と密度

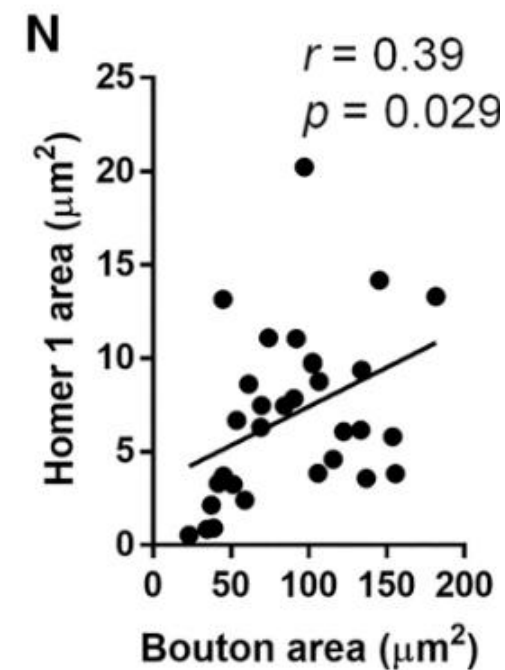


図2N：神経終末とポストシナプスの面積の関係

Thy1-mGFP：顆粒細胞の膜構造がGFPでラベルされている
Homer1：シナプス後肥厚を構成する足場タンパク質の1つ

- MIA子孫の機能的な苔状線維の密度の増加を正常化する

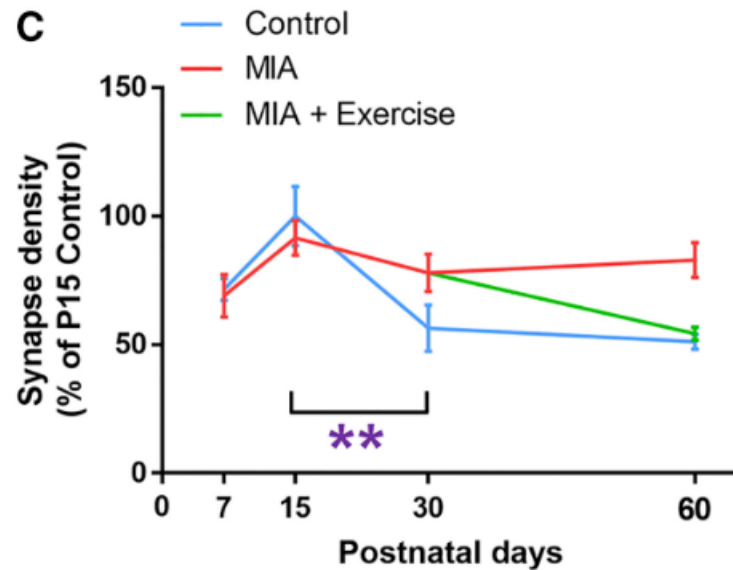


図2C：苔状線維シナプス密度の発達段階における変化

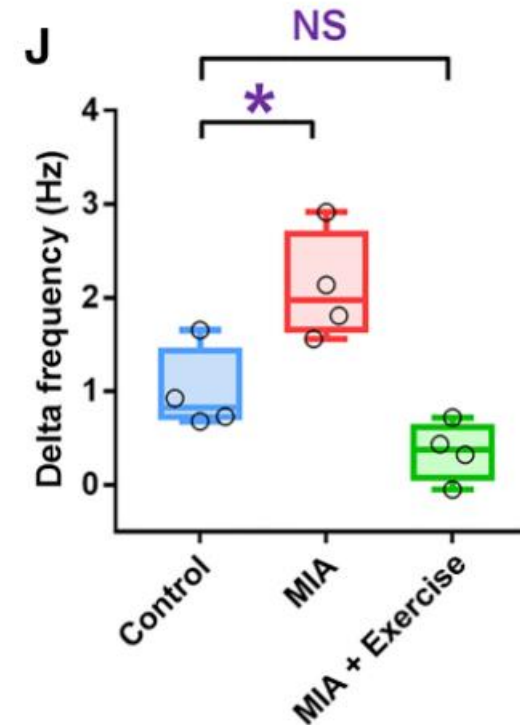


図2J：mEPSCの頻度について

● ミクログリアの活動抑制はシナプス密度の減少を抑制する

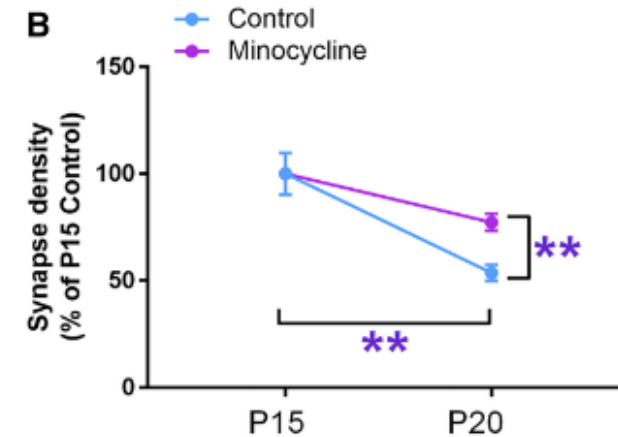
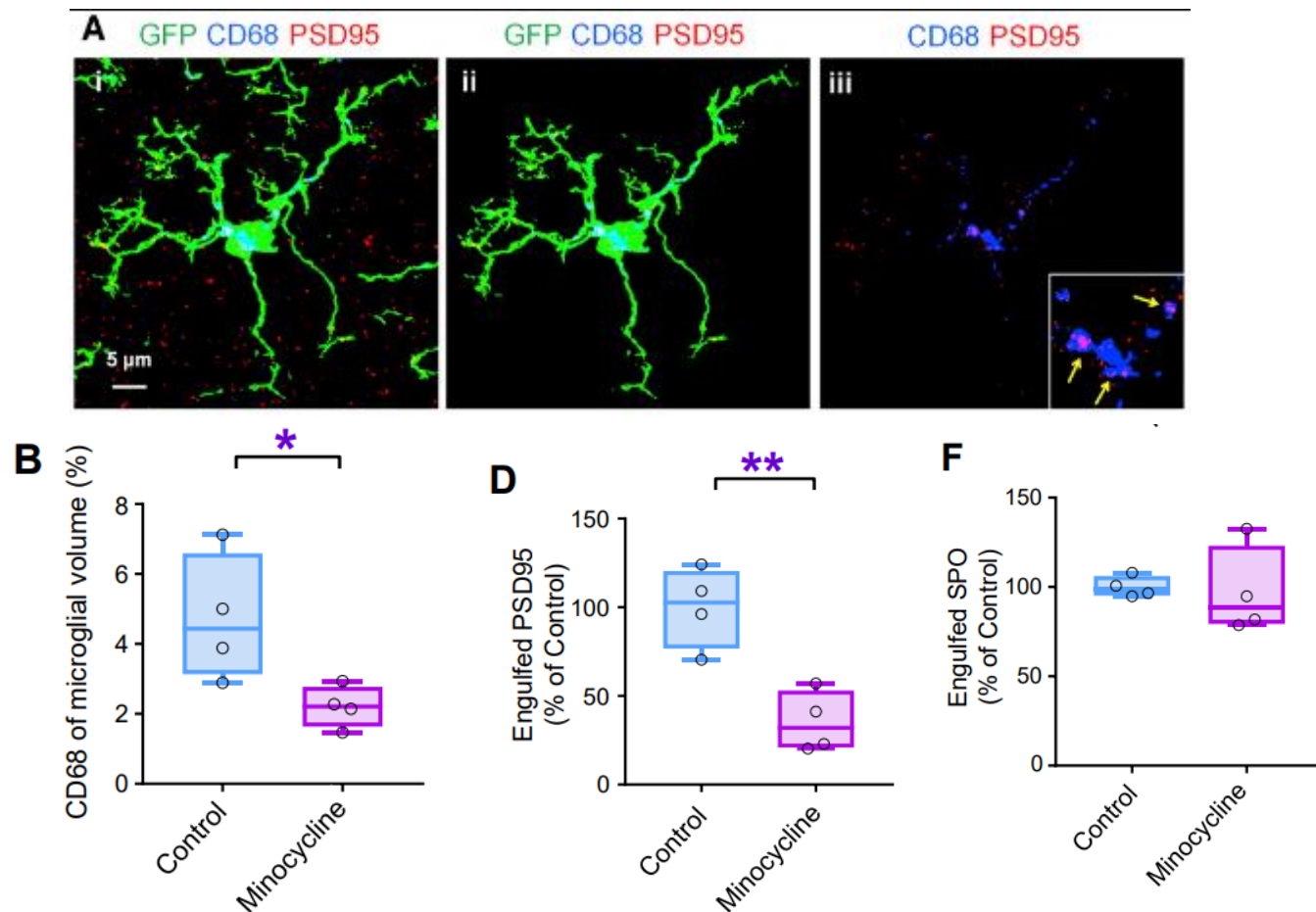


図3B ミノサイクリン投与によるシナプス密度の変化

CD68：貪食作用のマーカー
PSD95：ポストシナプスマーカー

図S4B, D, F ミノサイクリン投与によるCD68・貪食PSD95・貪食SPO量の変化

図3A,B,S4B,S4D,S4F

- MIA子孫はミクログリアのシナプス刈り込みが減少する

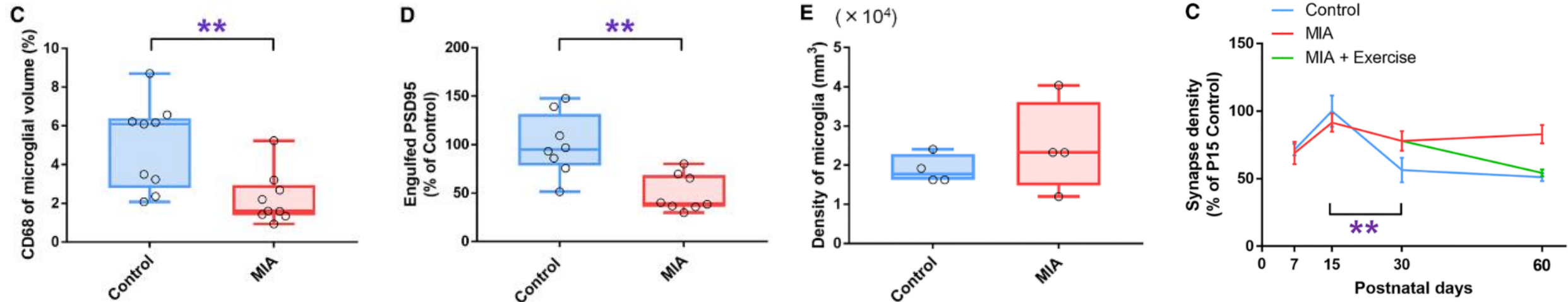


図3C～E：MIA子孫におけるCD68量・貪食PSD95量・ミクログリア密度

図2C：苔状線維シナプス密度の発達段階における変化

- 運動はMIA子孫のミクログリアによるシナプス刈り込みを促進する

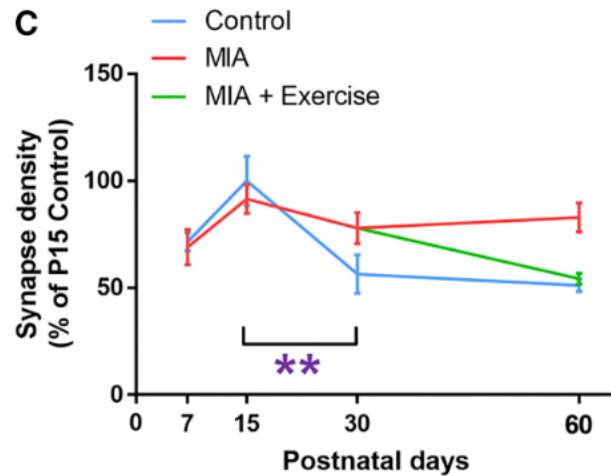


図2C：苔状線維シナプス密度の発達段階における変化

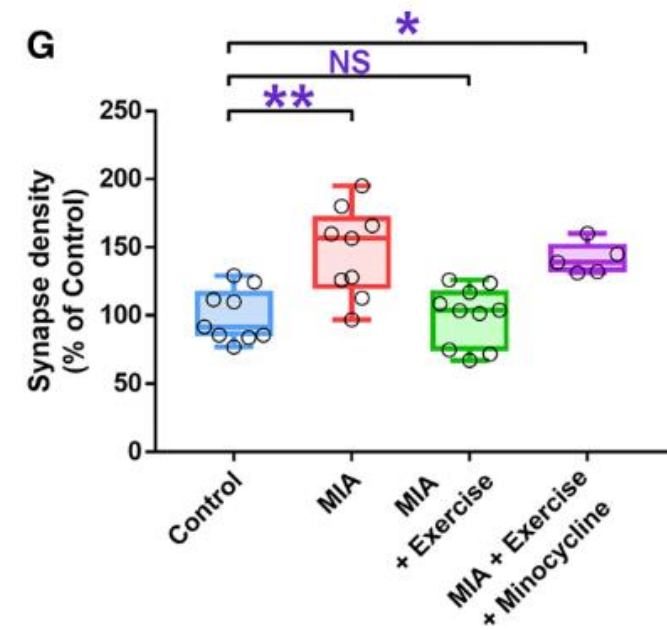
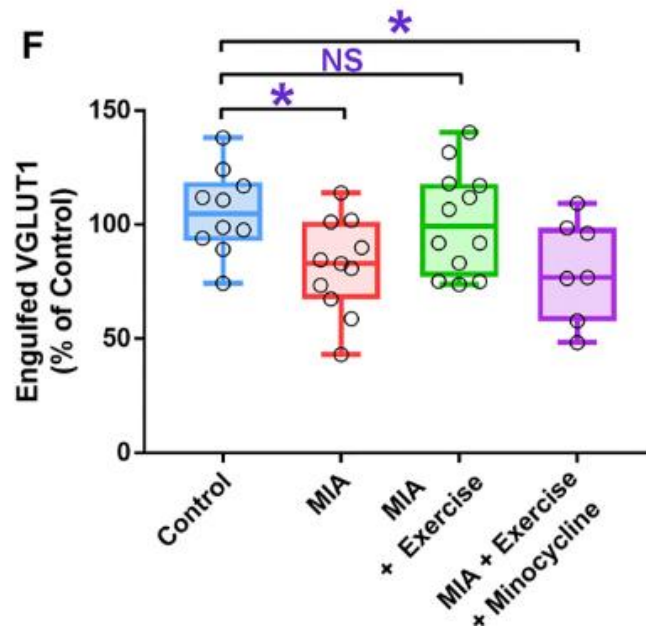
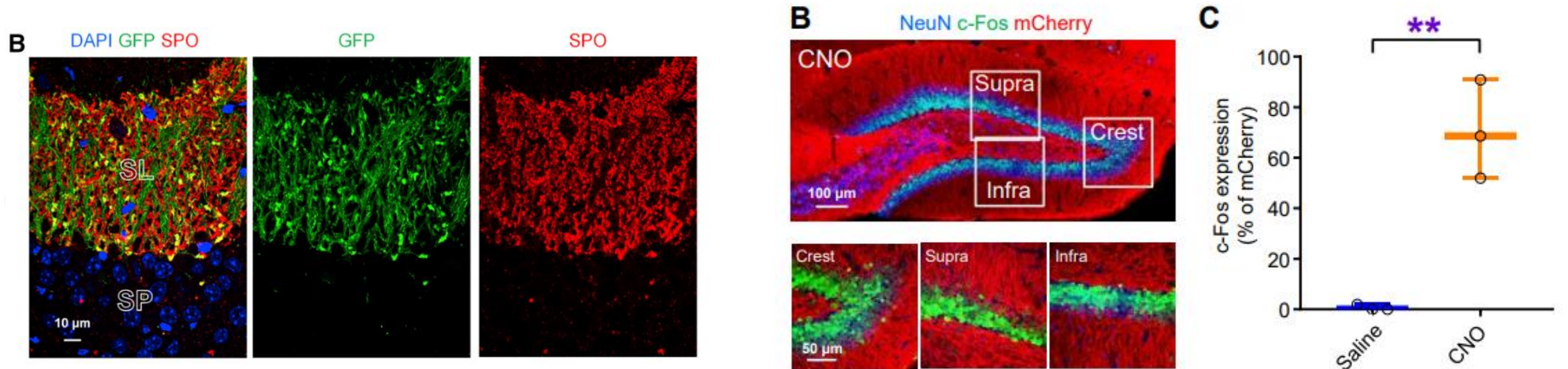


図3F,G：貪食VGLUT1量とシナプス密度について(P60)

VGLUT1：プレシナプスマーカー

● 神経の活性化はミクログリアのシナプス刈り込みを促進する



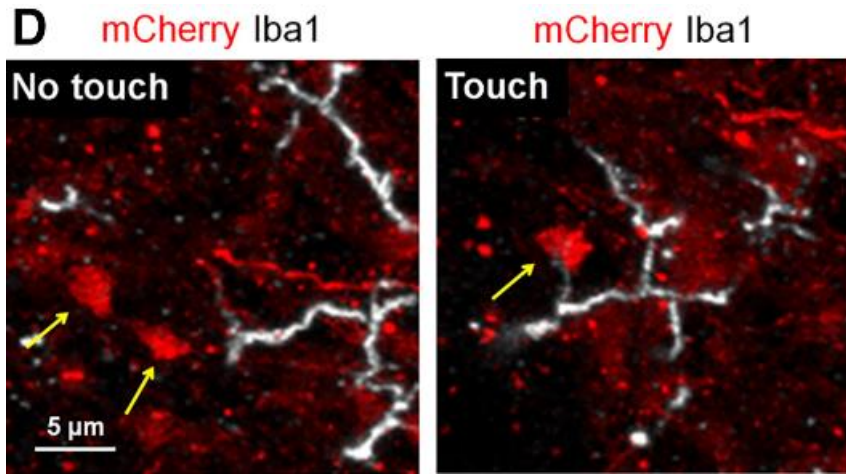
図S6C 相対的なc-Fos発現量

SPO：プレシナプスマーカー
(苔状線維特異的)
GFP：ここでは神経細胞を染色

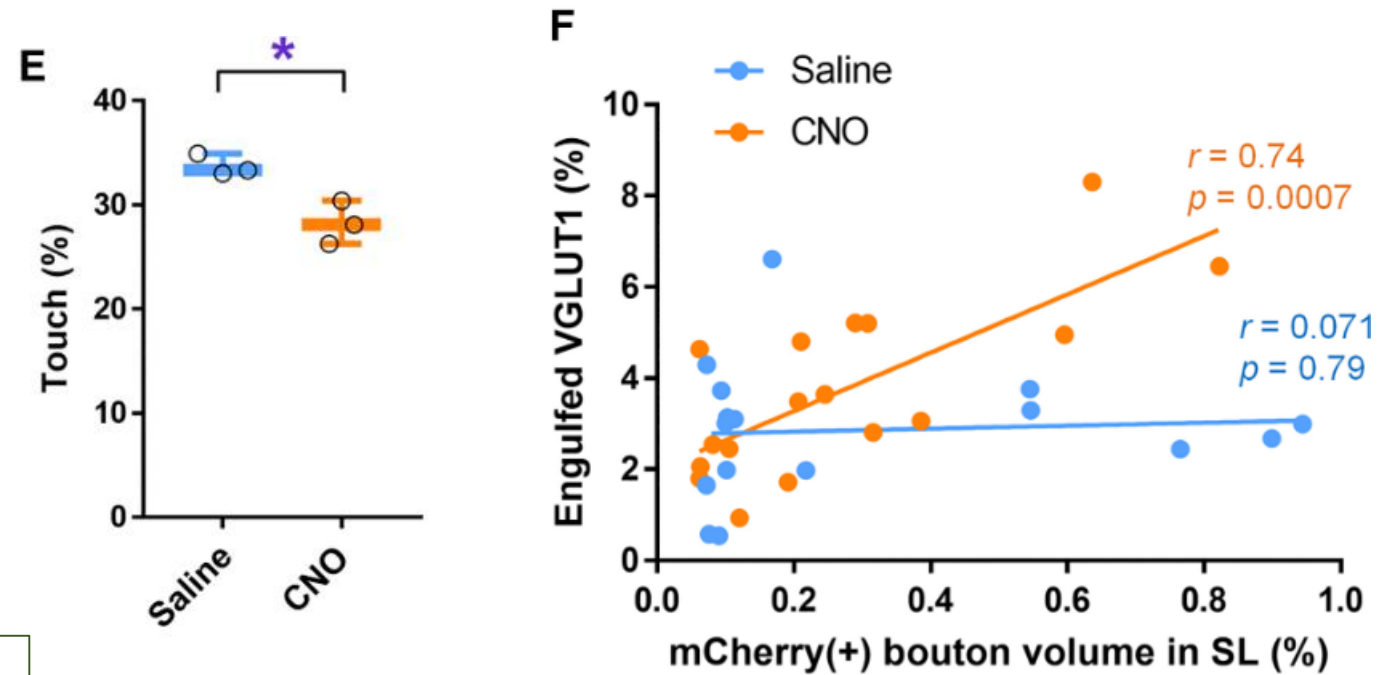
c-Fos：神経細胞活性のマーカー
mCherry：ここではhM3Dq受容体の発現場所を示す

Saline：生理食塩水
CNO：hM3Dq受容体が発現する細胞を
活性化する薬

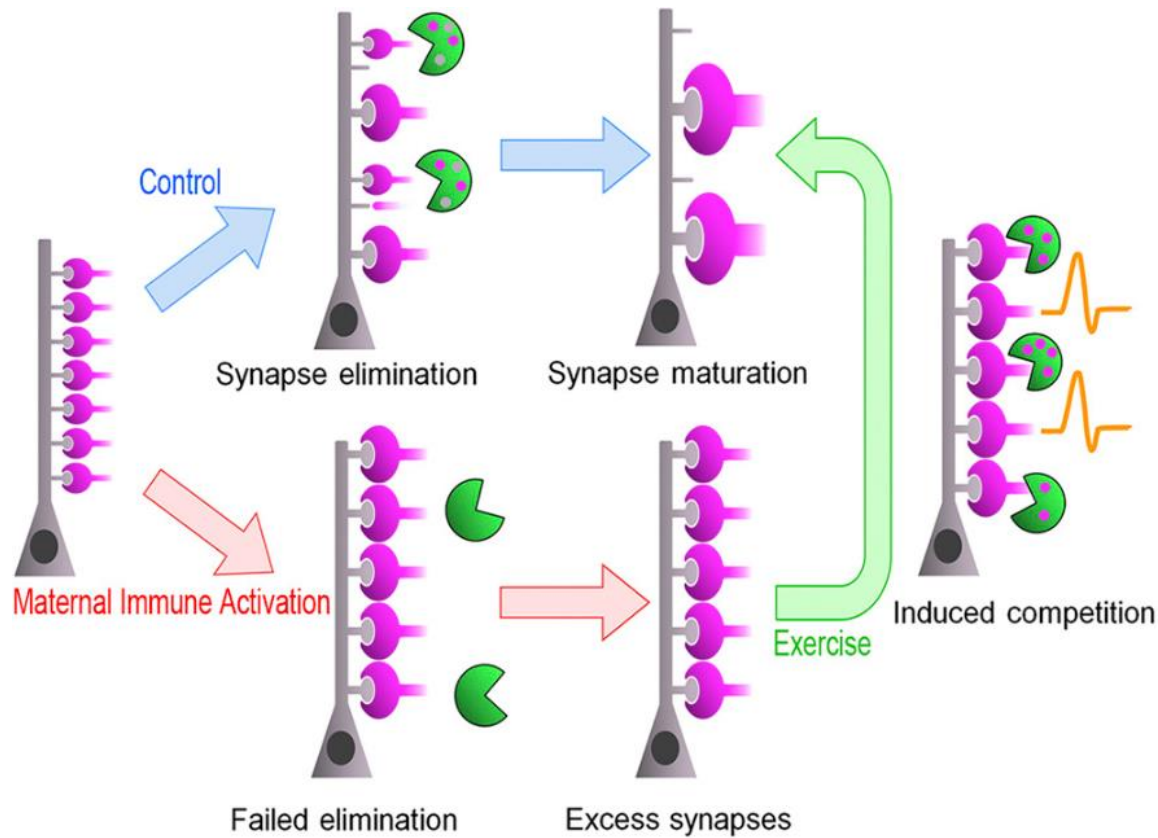
● 神経の活性化はミクログリアのシナプス刈り込みを促進する



Iba1 : ミクログリアのマーカー
mCherry : ここではhM3Dq受容体の発現場所を示す



Saline : 生理食塩水
CNO : hM3Dq受容体が発現する細胞を活性化する薬



 Dendrite
  Mossy fiber
  Microglia
  Neuronal activity

● MIA子孫

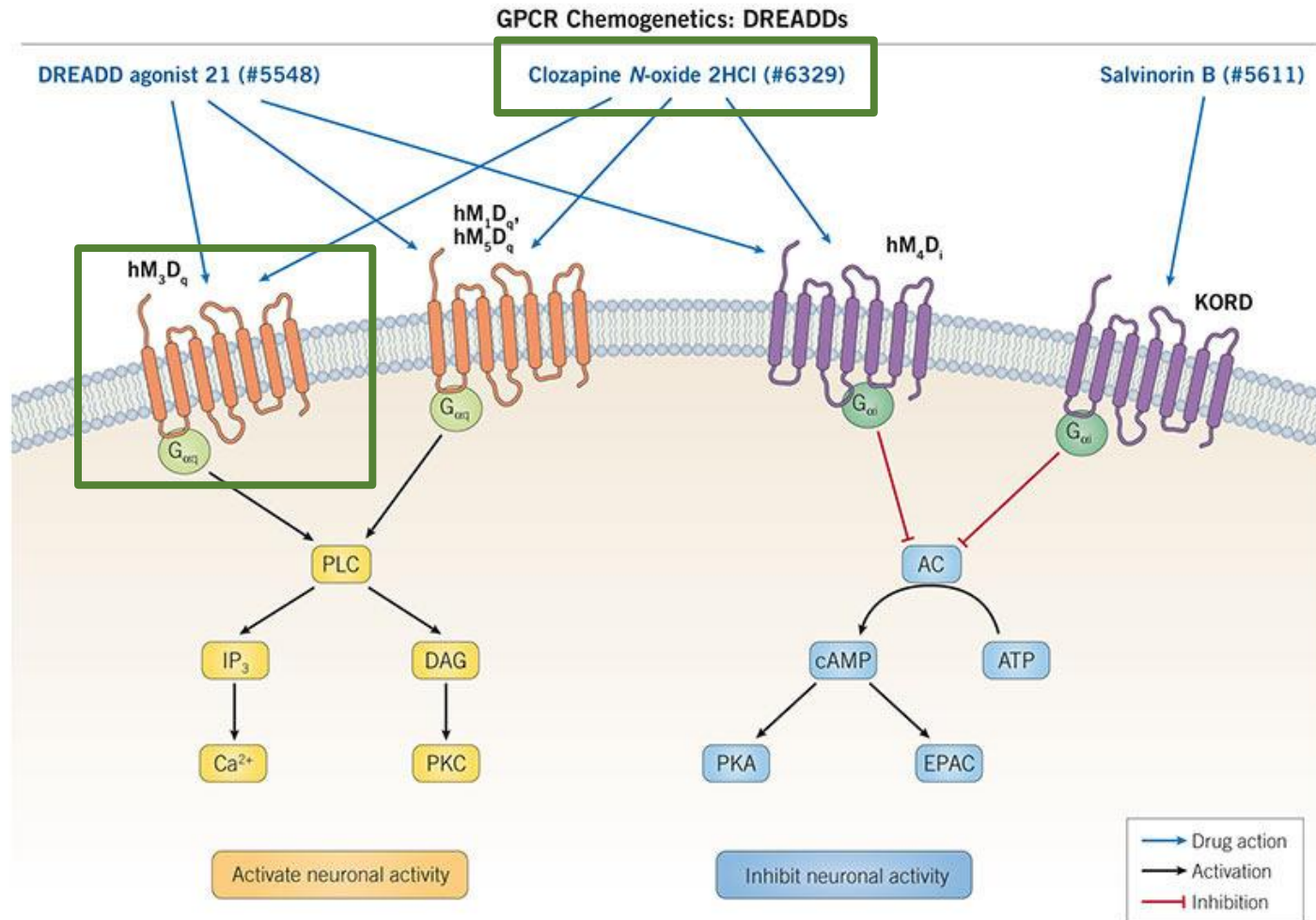
- ① ASD様行動をもたらす
- ② 苔状線維シナプス密度が減少しない
- ③ mEPSCの頻度が増加する
- ②③より、機能的な苔状線維の密度が増加する
- ④ ミクログリアのシナプス刈り込みが減少する
- 神経の活性化はミクログリアのシナプス刈り込みを促進する *

● 運動

- ① MIA誘導性のASD様行動を改善する
- ② 歯状回の顆粒細胞を優先的に活性化する *
- ③ MIA子孫の機能的な苔状線維の密度の増加を正常化する
- ④ MIA子孫のミクログリアによるシナプス刈り込みを促進する *

★ シナプスの過剰が、MIA誘導性のASD様行動の原因であるかは明らかになっていない。

● 補足：DREADD(ドレッド)について



● DREADD(ドレッド)とは？

→“**D**esigner **R**eceptor **E**xclusively **A**ctivated by **D**esigner **D**rugs”の略称であり、化学遺伝的な実験手法。

★人工的に合成された受容体は、内在性のリガンドとは反応せず、人工的に合成されたリガンドにのみ反応する。

よって、他の神経伝達の影響を受けずに、シグナル伝達や細胞の活動の調節を行うことができる。

今回の論文では、
受容体：**hM3Dq**(突然変異したヒトムスカリン性受容体の1つ)

リガンド：clozapine *N*-oxide(**CNO**)
を使用している。