

IL-17a promotes sociability in mouse models of neurodevelopmental disorders

(IL-17aは、神経発達障害のマウスモデルにおいて、一時的な社会性の回復に寄与する)

Michael Douglas Reed, Yeong Shin Yim, Ralf D. Wimmer, Hyunju Kim, Changhyeon Ryu^{1,2}, Gwyneth Margaret Welch, Matias Andina, Hunter Oren King, Ari Waisman, Michael M. Halassa, Jun R. Huh & Gloria B. Choi

Nature, Vol 577, 9 January 2020

生物学類4年 S.K.

• 自閉スペクトラム症(ASD)

→社会性の減少、コミュニケーションの障害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。

* 常同行動→同じ動きを繰り返す行動のこと

• 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。

これに伴って放出される炎症性のサイトカインなどが、仔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、仔に社会性の障害などのASD様の行動が見られるようになる。

* MIAモデルマウス→妊娠中のマウスにウイルスの模倣体であるPoly(I:C)を投与する

・ 自閉スペクトラム症(ASD)の病因

●遺伝要因

- ・ 単一遺伝子の変異

→ ASDリスク遺伝子（**Cntnap25**、**Fmr16**、**Shank37**など）に変異を持つASDモデルマウスは、社会性の障害を含む行動異常を示す

- ・ 複数遺伝子の変異

●環境要因

- ・ 母体免疫活性化(ウイルス感染による炎症)

→ 仔の脳の発達に影響を与え、社会性の障害など、ASDの表現型を引き起こすことが示唆

自閉スペクトラム症(ASD)の小児の一部は、全身性炎症の兆候である発熱中に、**一時的ではあるが社会性の障害が回復**する。

→発熱に関連した免疫応答が、どのようにして社会性の障害の回復につながるのか、そのメカニズムの解明はされていない

ASDの

- ・ 遺伝要因モデルマウス(単一遺伝子変異マウス)
- ・ 環境要因モデルマウス(MIAマウスの仔)

の両方を用いて、発熱に伴う社会性の回復メカニズムを探る

- **Result①**

Q：LPSによる炎症反応中に、ASDで見られる社会性の障害は改善するのか？

A：母体免疫活性化を起こした母親から生まれた成体雄マウスでのみ改善
(単遺伝子変異マウスでは改善せず)

- **Result②**

Q：社会性の回復に“体温上昇”は関与しているのか？

A：“体温上昇”の誘導だけでは社会性の回復にはつながらない

- **Result③-a**

Q：LPSによる社会性の回復は神経活動の変化を伴うのか？

A：LPSによる社会性の回復は、S1DZにおける神経活動の減少を伴う

- **Result③-b**

Q : S1DZの神経細胞活性化は、単遺伝子変異マウスの社会性の障害に寄与する？

A : S1DZの神経細胞活性化の低下は、社会性の回復に十分

- **Result④**

Q : 炎症性サイトカインが社会性の回復に寄与するのか？

A : IL-17aがS1DZに直接作用し、社会性が回復する可能性が示唆

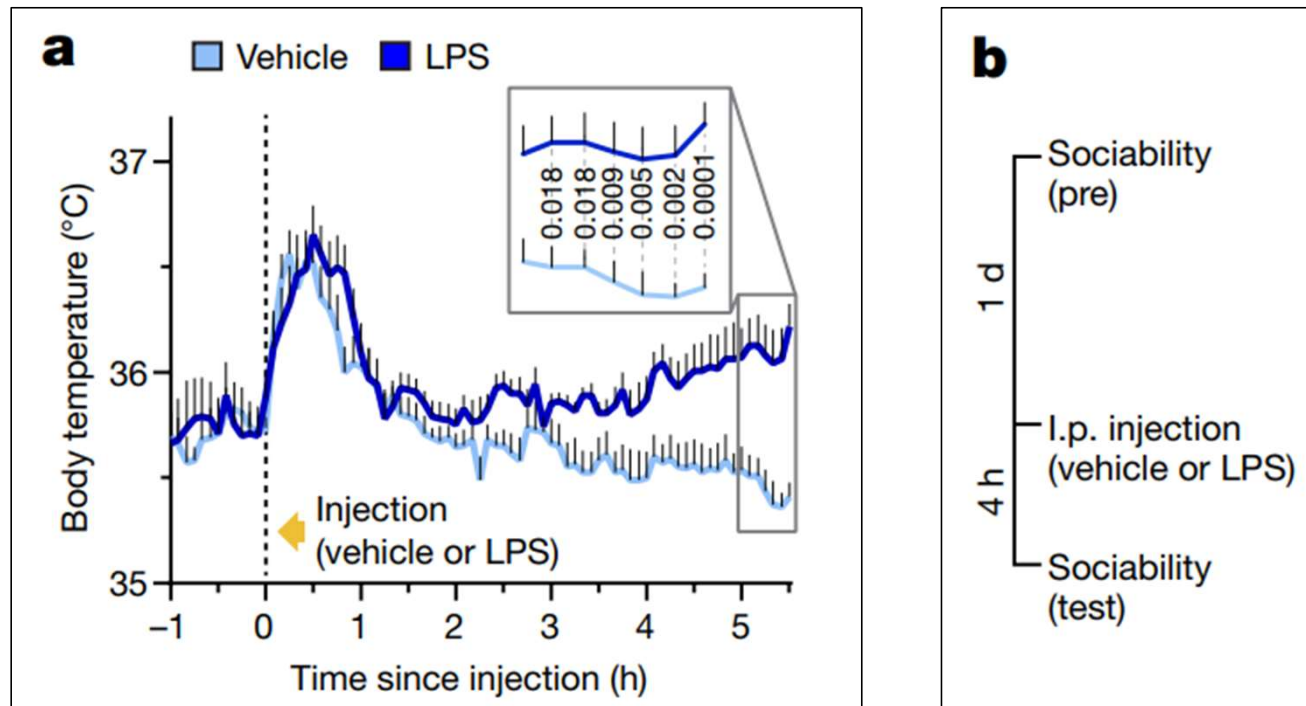
- **Result⑤**

Q : 脳内のIL-17a活性を阻害すると？

A : LPSを投与しても社会性の回復が見られない

Q : LPSによる炎症反応中に、ASDで見られる社会性の障害は改善するのか？

◆ LPSをマウスに投与することで炎症反応を誘導



● LPS(リポ多糖)

→“**L**ipopolysaccharide”の略称。グラム陰性菌の外膜に存在する成分で、炎症反応の誘発実験に用いられる。

図1a,b

Q：LPSによる炎症反応中に、ASDで見られる社会性の障害は改善するのか？

◆体温上昇開始時(投与4時間後)と投与72時間後にマウスの社会性を比較

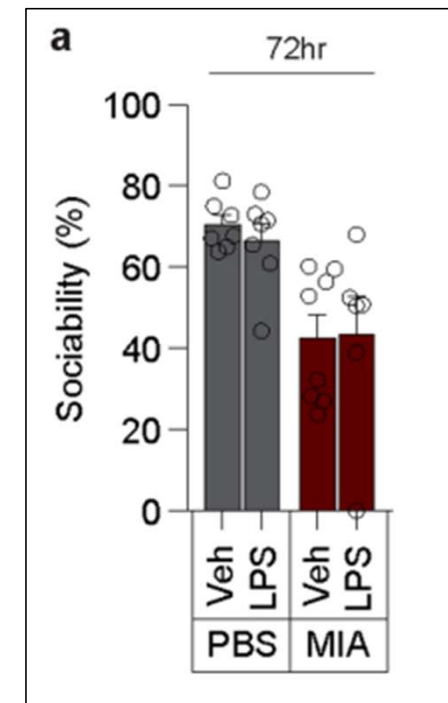
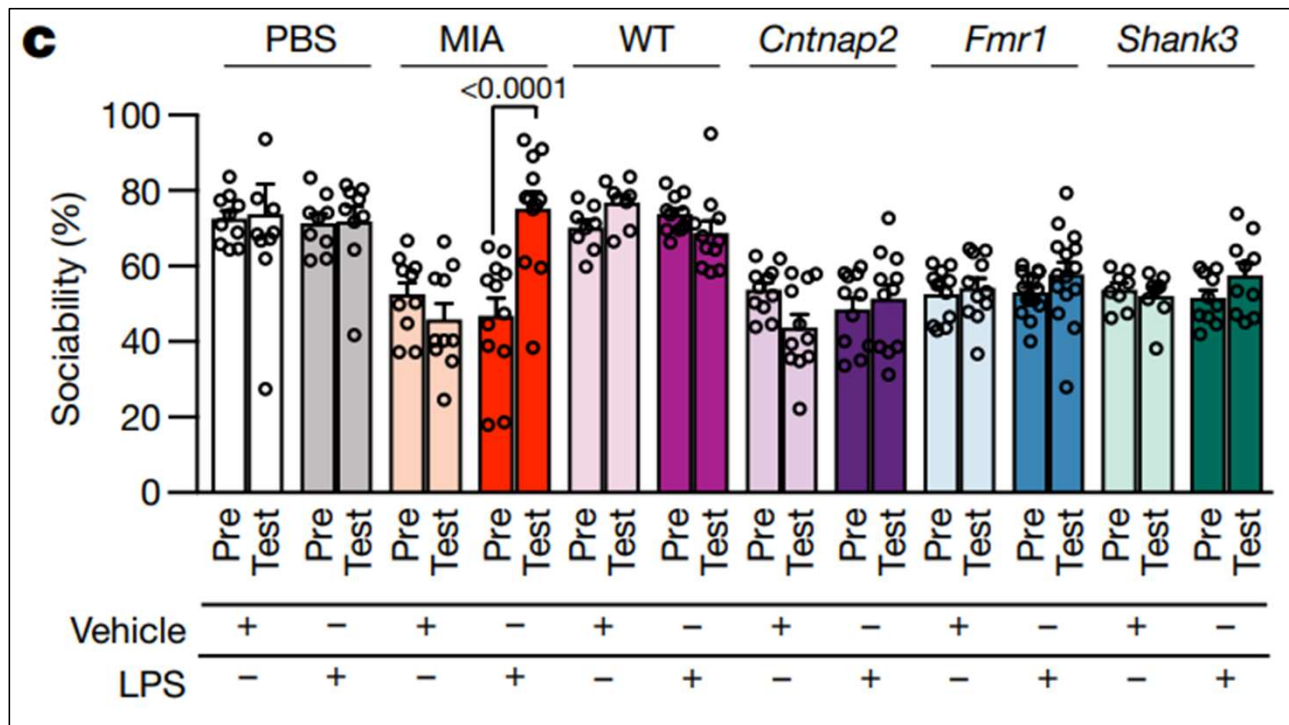


図1c,E3a

A：母体免疫活性化を起こした母親から生まれた成体雄マウスでのみ改善

- 補足：Three-chamber social approach assay(→社会性の比較)

- **Three-chamber social approach assayとは？**

→マウスの社会性を調べるために行われる実験

この論文では、

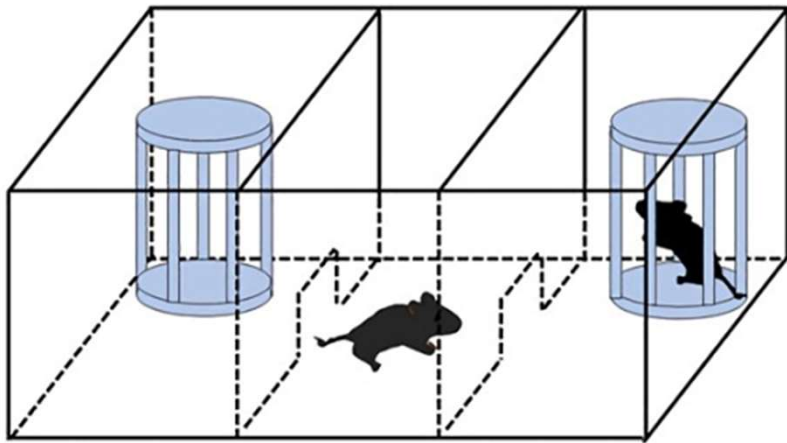
無生物の物体(ゴム栓)と同種の雄マウス(社会的対象)を左右の角に置かれたワイヤーカップの中に入れ、**ワイヤーカップの周囲2cm以内にいた時間**を計測。

社会性を、

同種の雄マウスのワイヤーカップの周囲にいた時間

ワイヤーカップの周囲にいた時間の合計

と定義している。



<https://www.creative-biolabs.com/drug-discovery/therapeutics/three-chamber-social-test.htm>

Q：社会性の回復に“体温上昇”は関与しているのか？

◆MIAマウスでは、LPSをマウスに投与しても体温上昇は誘導されない

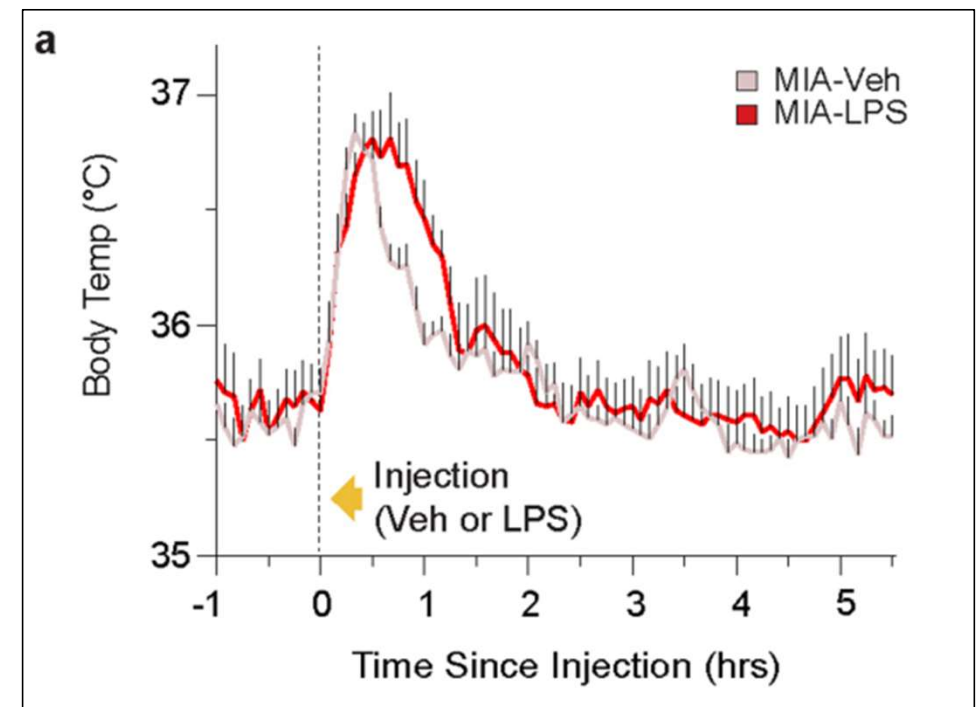
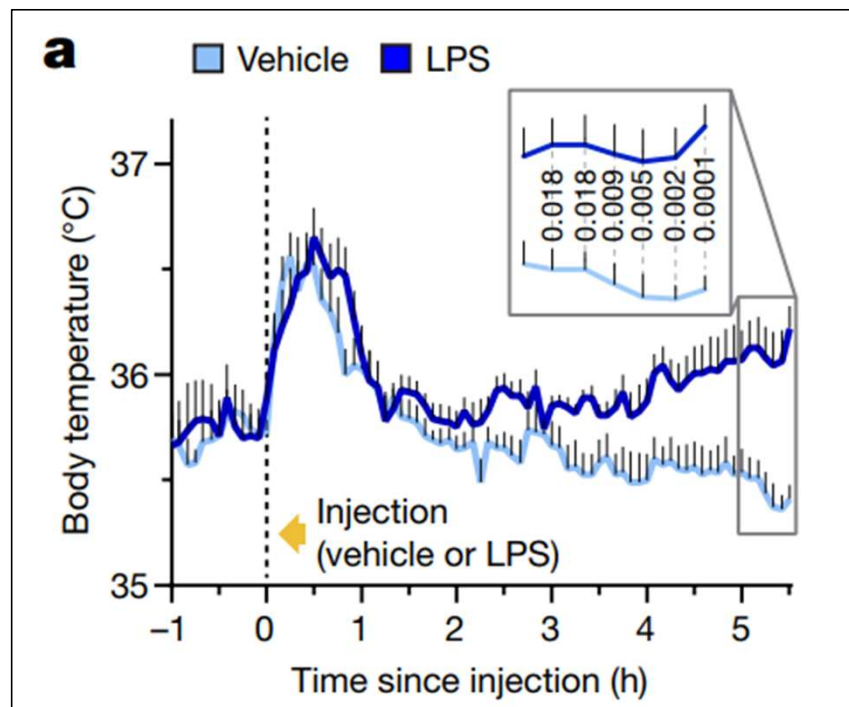
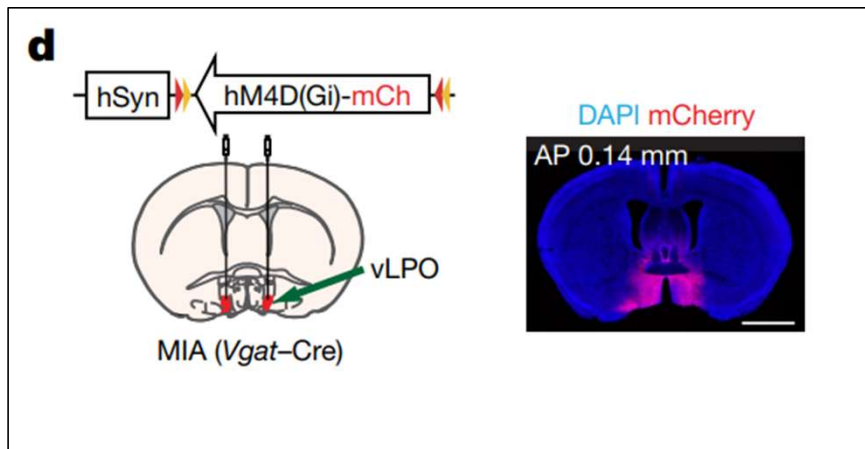


図1a,E4a

Q：社会性の回復に“体温上昇”は関与しているのか？

◆全身の炎症なしにマウスの体温上昇を誘導



hSyn：神経細胞特異的プロモーター

mCherry：hM4D(Gi)受容体の発現場所を示す

vLPO：腹外側視索前核

CNO：hM4D(Gi)受容体が発現する細胞を抑制

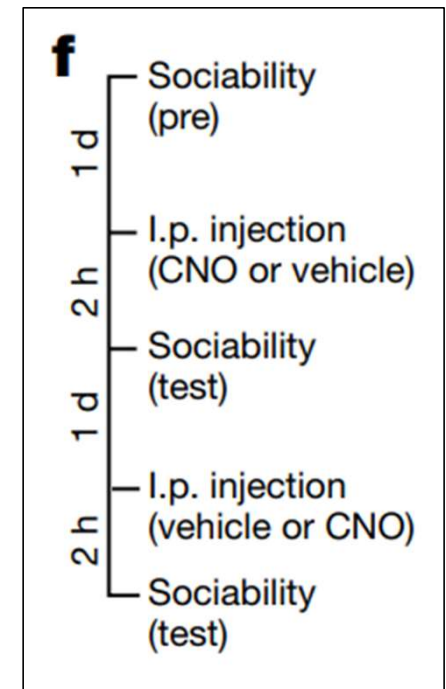
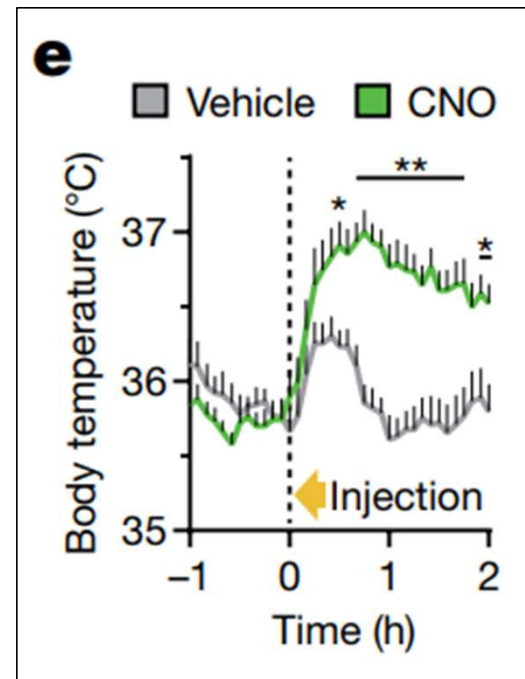
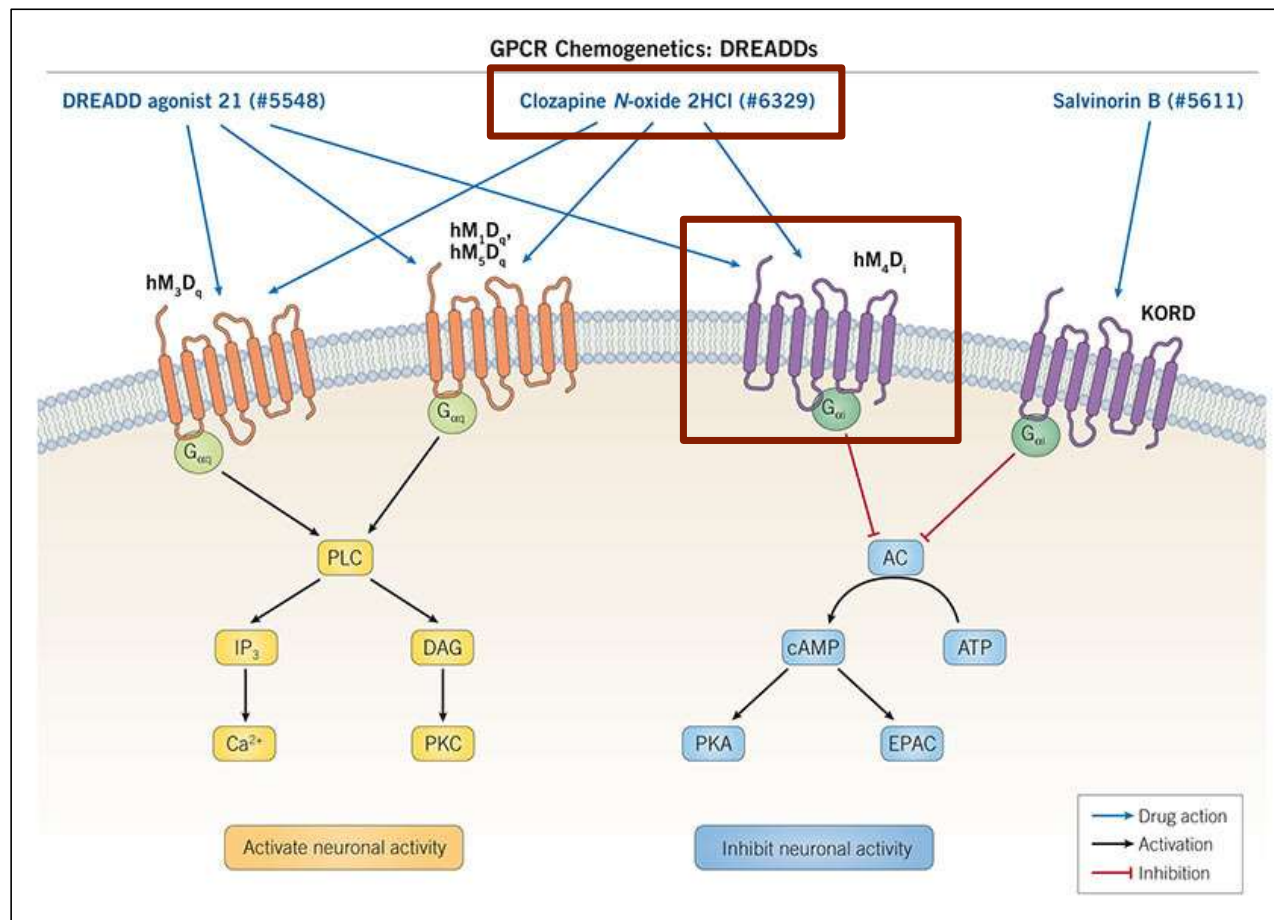


図1d,e,f

● 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**ugs”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：**hM4D(Gi)**

リガンド：clozapine N-oxide(**CNO**)
を使用し、神経活動を抑制している。

Q：社会性の回復に“体温変化”は関与しているのか？

◆投与2時間後にマウスの社会性を比較

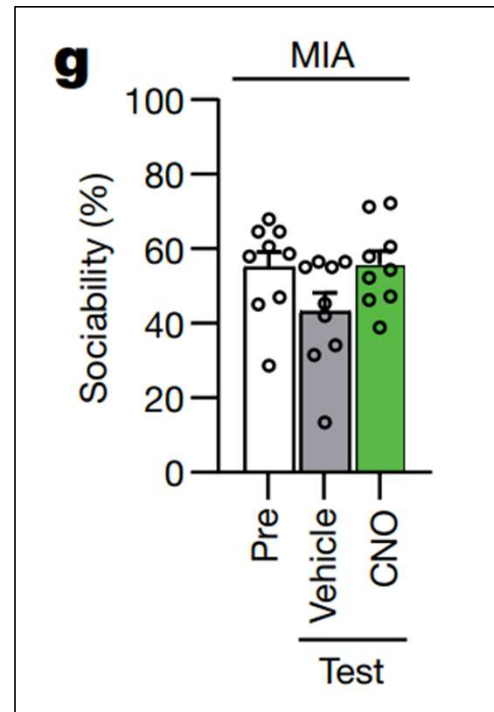


図1g

A：“体温上昇”の誘導だけでは社会性の回復にはつながらない

Introduction

Result①

Result②

Result③

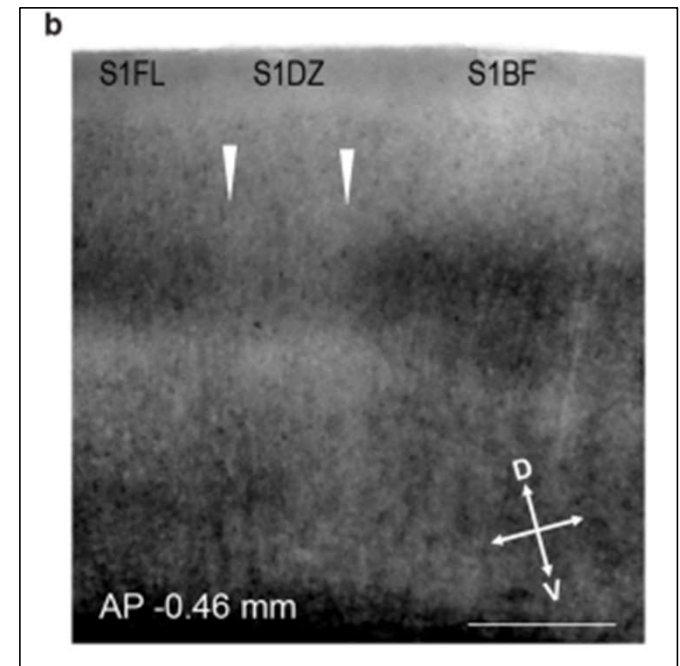
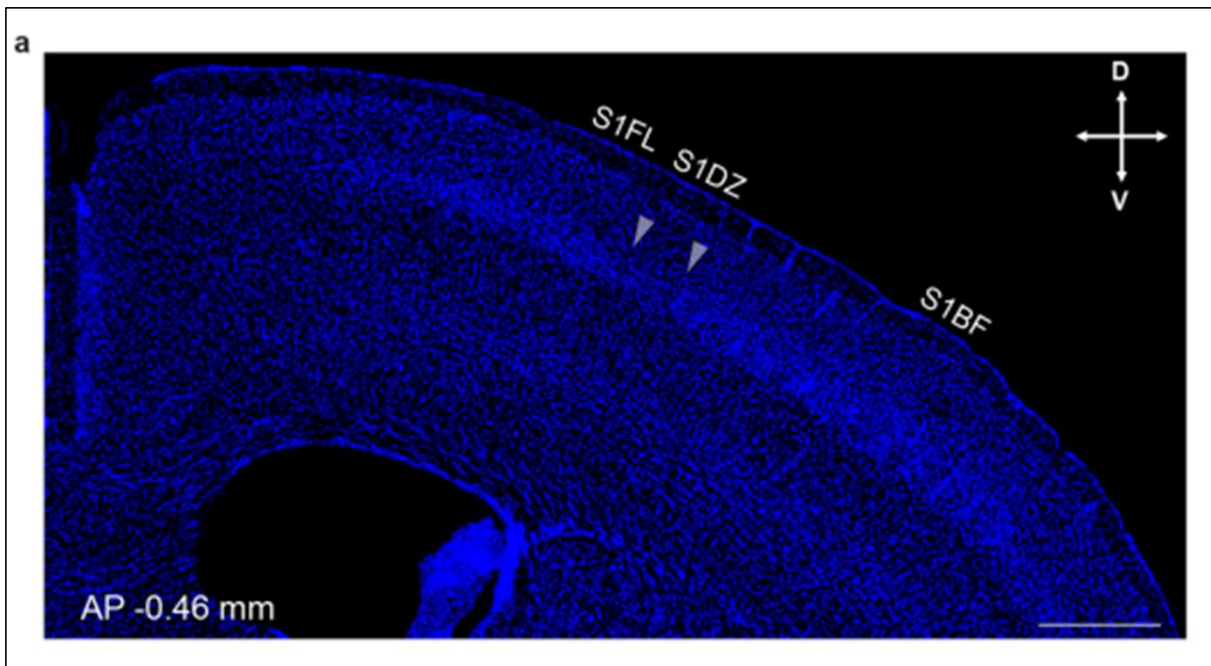
Result④

Result⑤

Discussion

Q：LPSによる社会性の回復は、神経活動の変化を伴うのか？

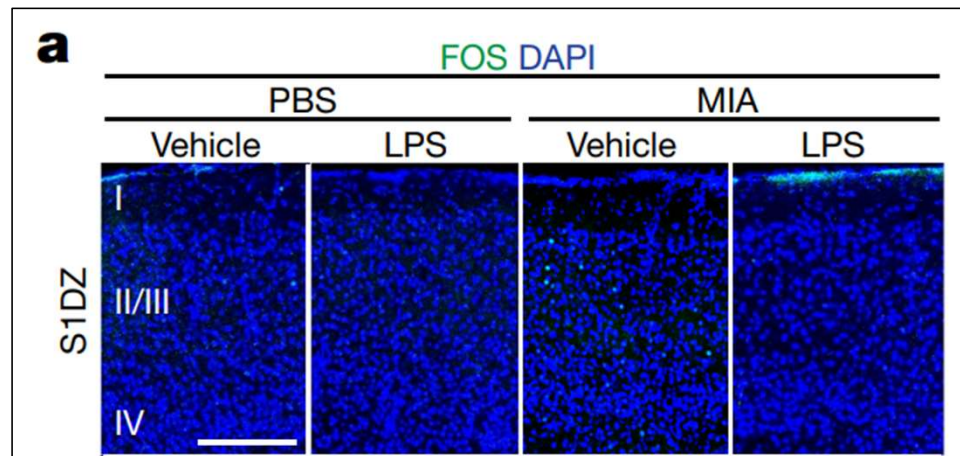
◆S1DZ：一次体性感覚野(S1)のサブ領域



図E5a,b

Q : LPSによる社会性の回復は、神経活動の変化を伴うのか？

◆神経細胞活性化の程度を比較する



FOS : 神経細胞活性化のマーカー

S1DZ : 一次体性感覚野(S1)のサブ領域

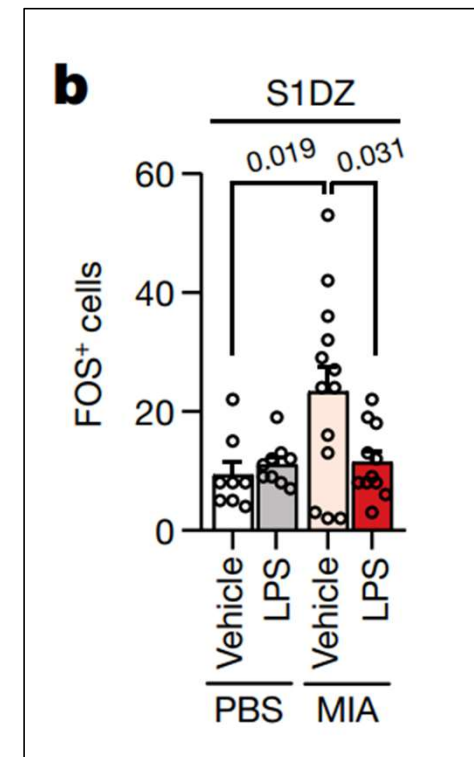
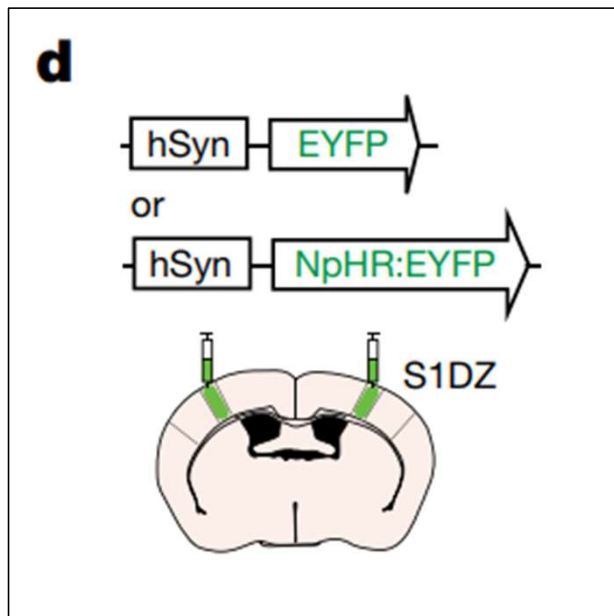


図2a,b

A : LPSによる社会性の回復は、S1DZにおける神経活動の減少を伴う

Q : S1DZの神経細胞活性化は、単遺伝子変異マウスの社会性の障害に寄与する？

◆ S1DZの神経活動を光遺伝学的に低下させる



hSyn : 神経細胞特異的プロモーター

S1DZ : 一次体性感覚野(S1)のサブ領域

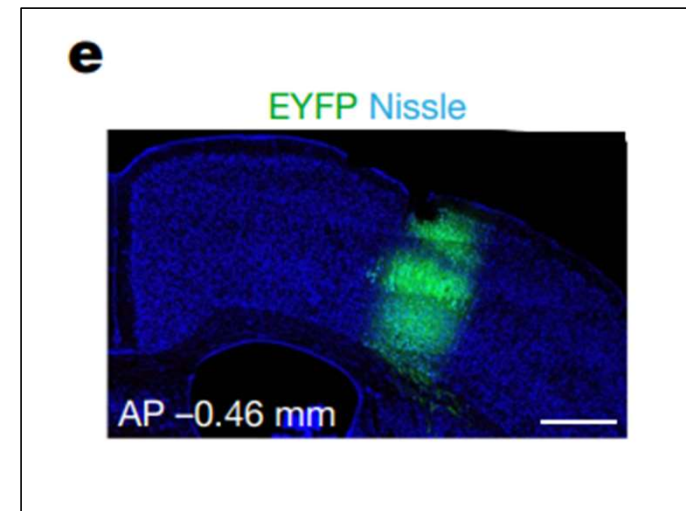


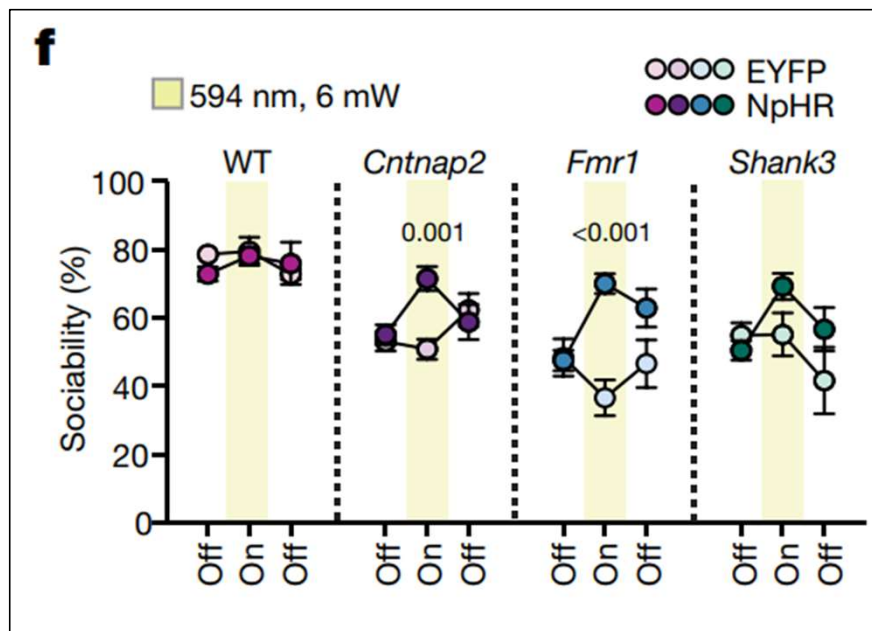
図2d,e

NpHR : ハロロドプシン

(発現した神経細胞の働きを、黄色い光を当てることによって抑える)

EYFP : 蛍光タンパク質の一種

Q : S1DZの神経細胞活性化は、単遺伝子変異マウスの社会性の障害に寄与する？



EYFP→神経細胞の活動を抑制していない
NpHR→神経細胞の活動を抑制している
ことを表す

図2f

A : S1DZの神経細胞活性化の低下は、社会性の回復に十分

Q：炎症性サイトカインが社会性の回復に寄与するのか？

◆LPSを投与すると炎症性サイトカインが上昇

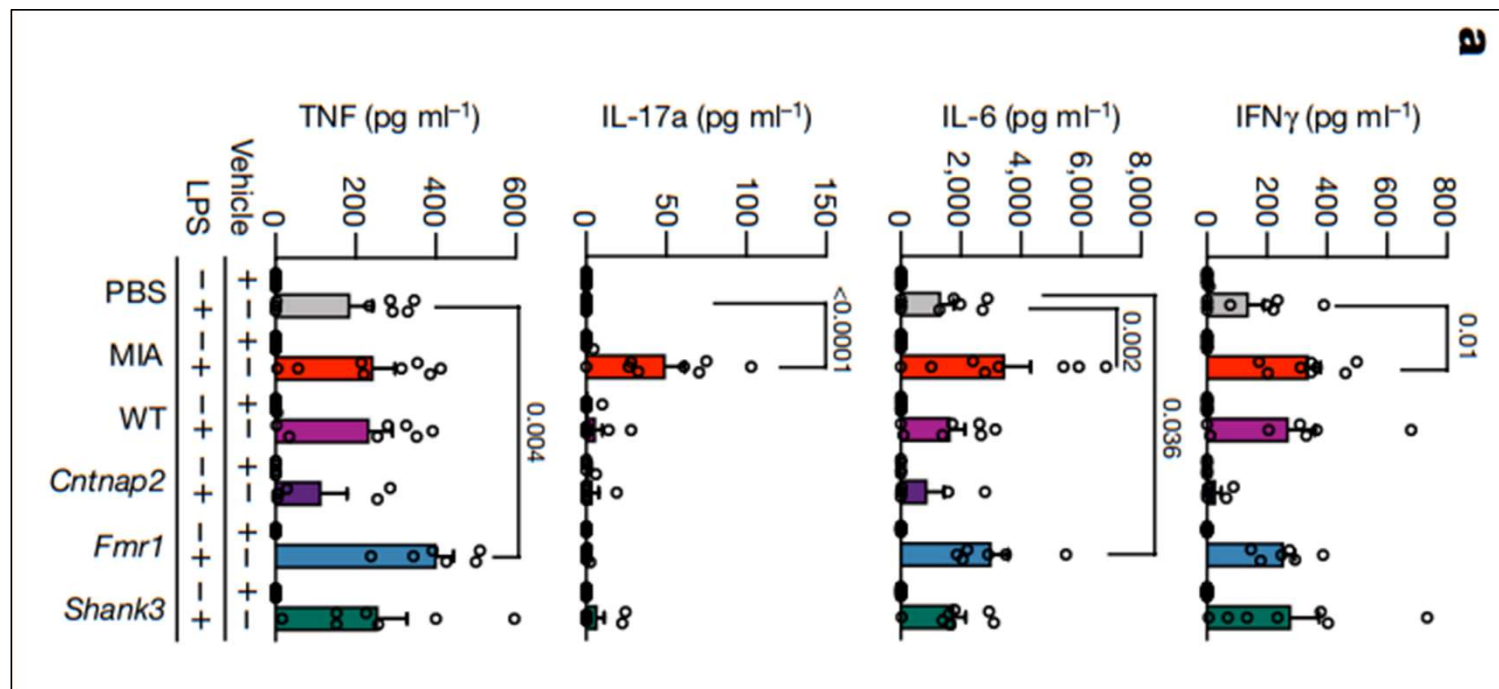
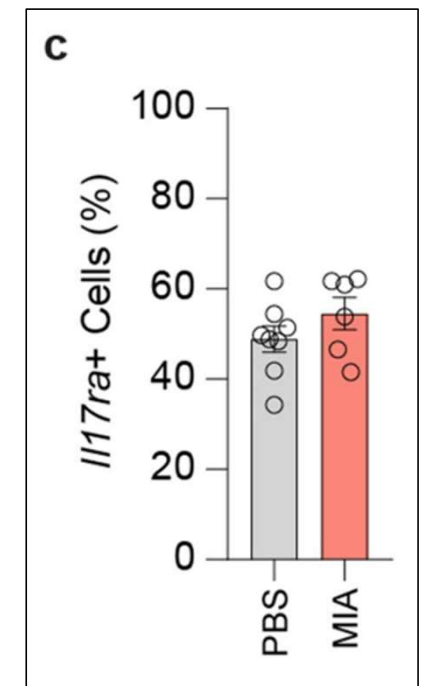
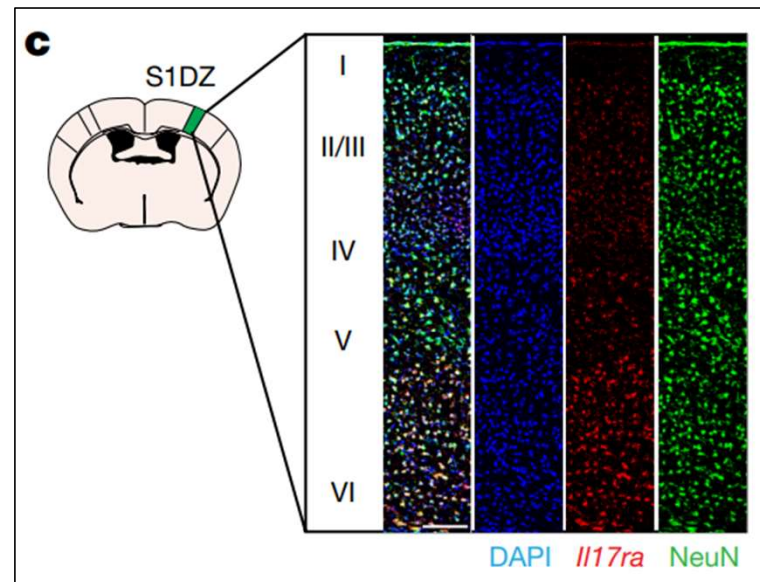
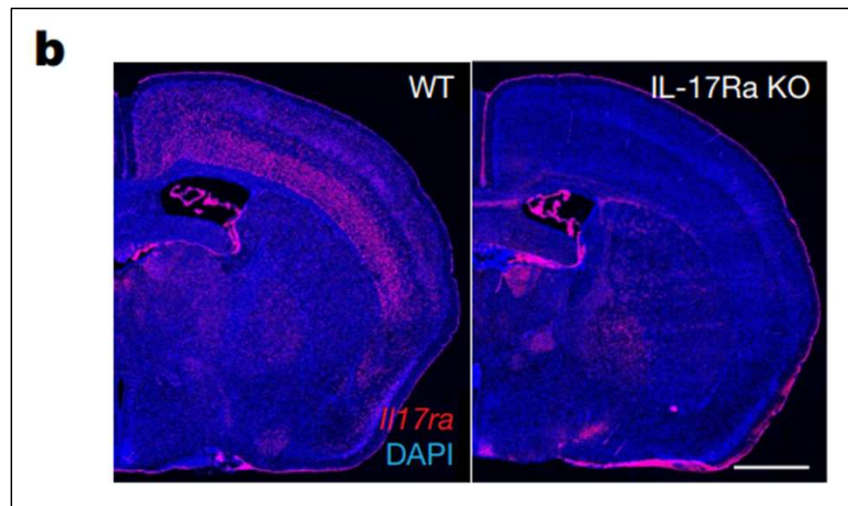


図3a

A：IL-17aがS1DZに直接作用し、社会性が回復する可能性が示唆

Q：炎症性サイトカインが社会性の回復に寄与するのか？

◆IL-17aの受容体がS1DZで発現している

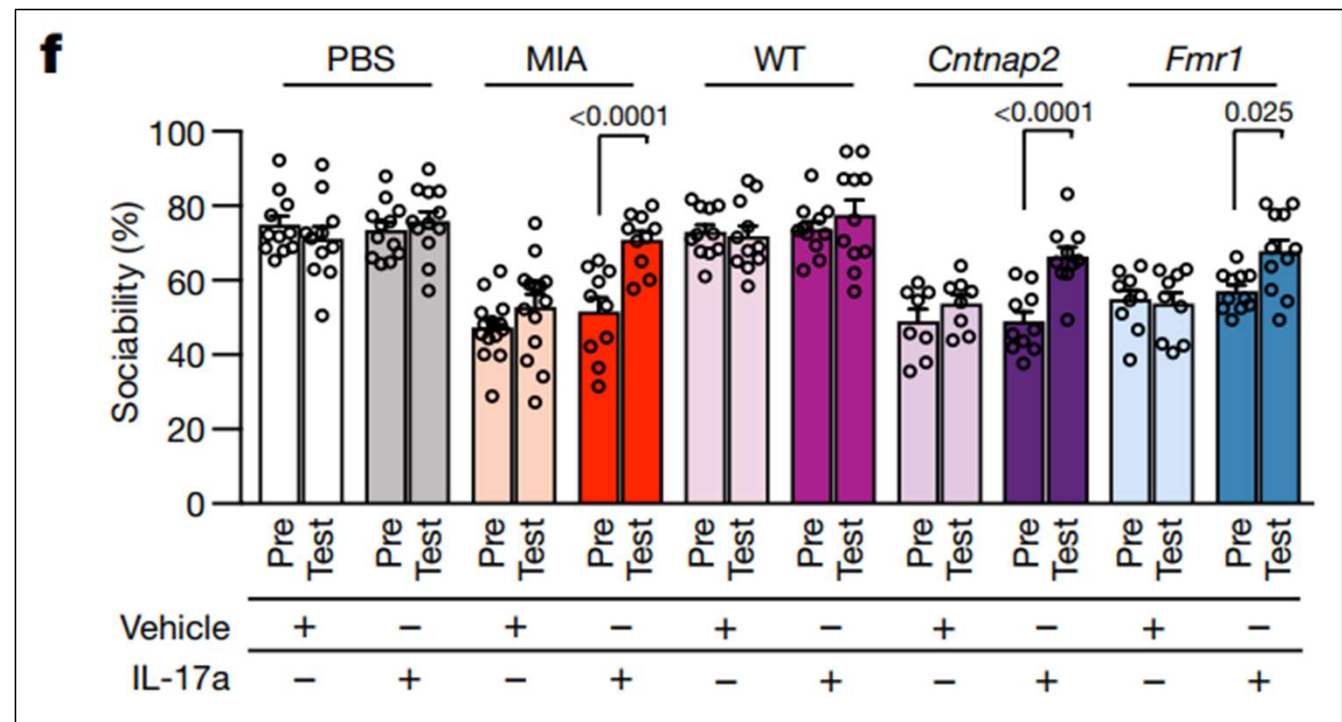
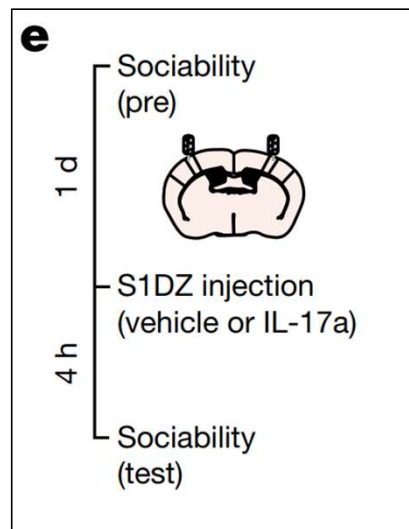


A：IL-17aがS1DZに直接作用し、社会性が回復する可能性が示唆

図3b,c,E8c

Q：炎症性サイトカインが社会性の回復に寄与するのか？

◆IL-17aをS1DZに直接投与する



Q：脳内のIL-17a活性を阻害すると？

◆抗IL-17a抗体を脳室内投与する

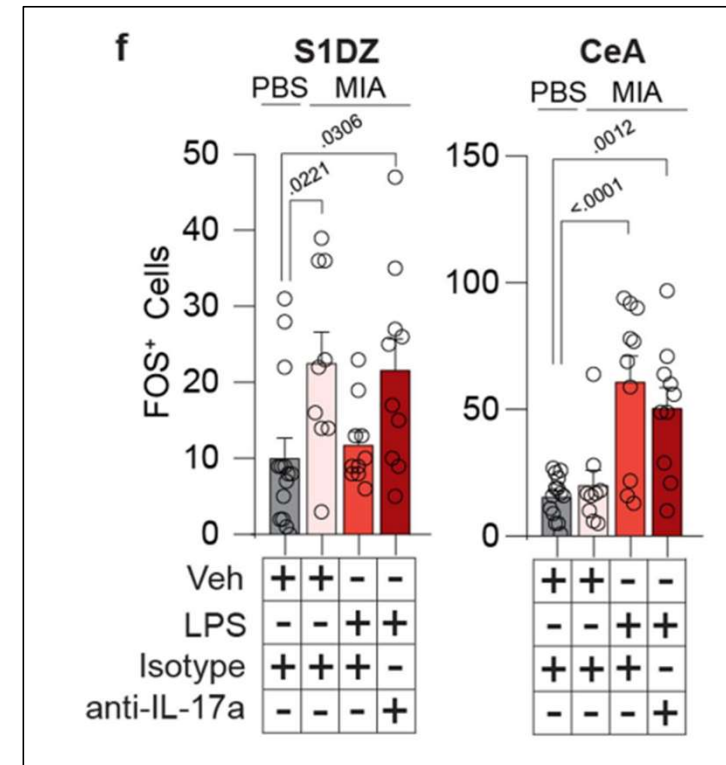
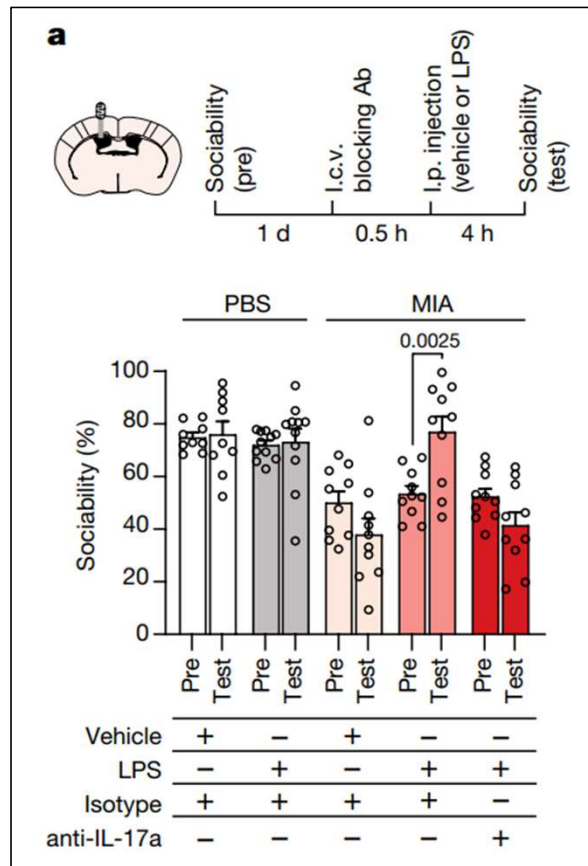


図4a,E9f

Q：脳内のIL-17a活性を阻害すると？

◆S1DZのニューロンの発火率を測定

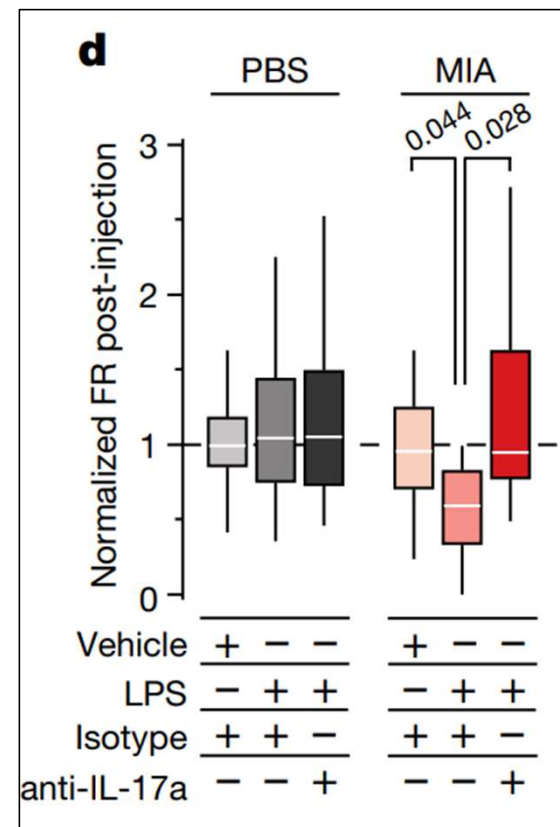
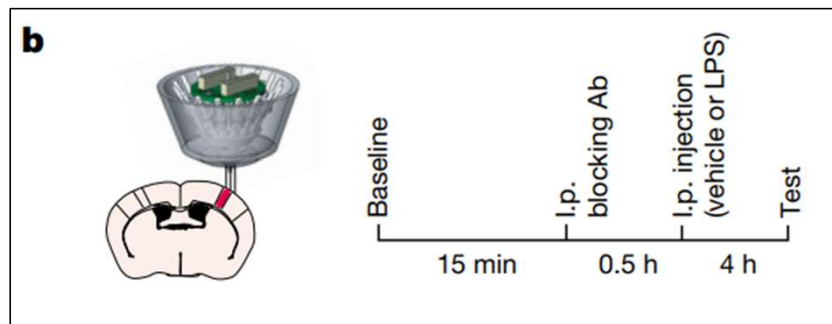
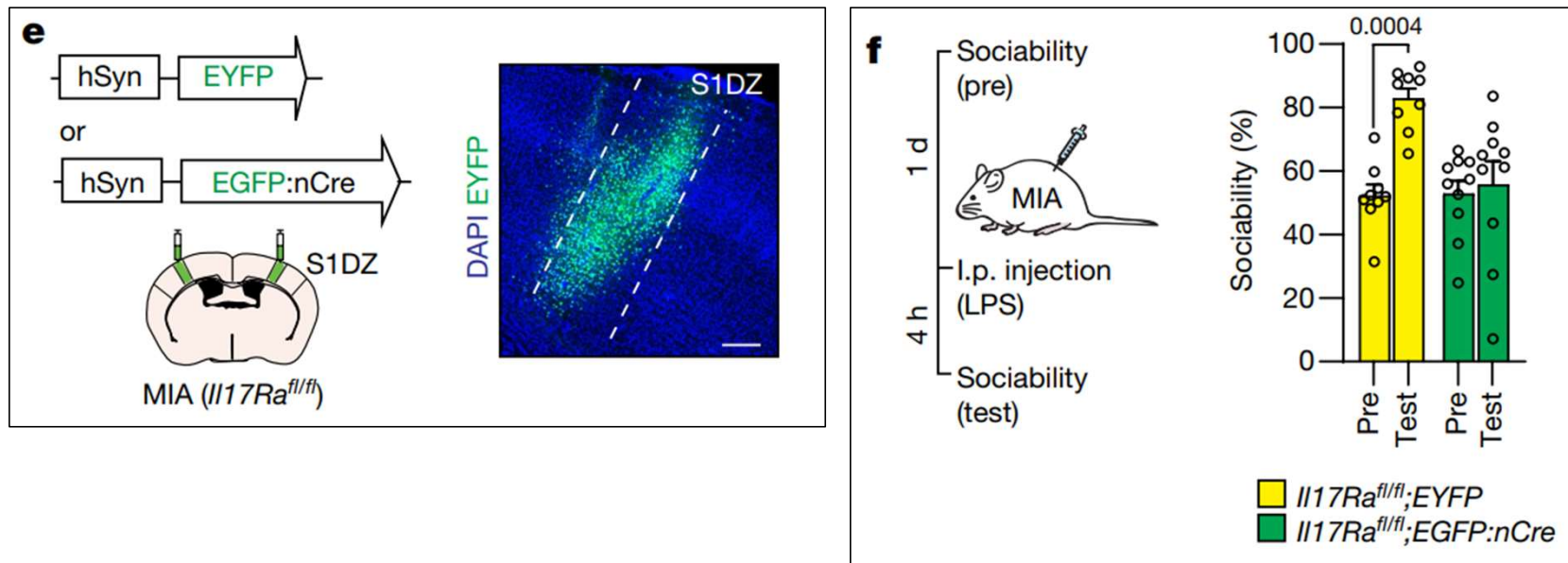


図4b,d

Q：脳内のIL-17a活性を阻害すると？

◆S1DZのニューロンでIL-17Ra遺伝子を欠損



黄→IL-17Ra遺伝子が存在
緑→IL-17Ra遺伝子が欠損
している

図4e,f

A：LPSを投与しても社会性の回復が見られない

- **Result①**

Q：LPSによる炎症反応中に、ASDで見られる社会性の障害は改善するのか？

A：母体免疫活性化を起こした母親から生まれた成体雄マウスでのみ改善
(単遺伝子変異マウスでは改善せず)

- **Result②**

Q：社会性の回復に“体温上昇”は関与しているのか？

A：“体温上昇”の誘導だけでは社会性の回復にはつながらない

- **Result③-a**

Q：LPSによる社会性の回復は神経活動の変化を伴うのか？

A：LPSによる社会性の回復は、S1DZにおける神経活動の減少を伴う

Introduction

Result①

Result②

Result③

Result④

Result⑤

Discussion

- **Result③-b**

Q : S1DZの神経細胞活性化は、単遺伝子変異マウスの社会性の障害に寄与する？

A : S1DZの神経細胞活性化の低下は、社会性の回復に十分

- **Result④**

Q : 炎症性サイトカインが社会性の回復に寄与するのか？

A : IL-17aがS1DZに直接作用し、社会性が回復する可能性が示唆

- **Result⑤**

Q : 脳内のIL-17a活性を阻害すると？

A : LPSを投与しても社会性の回復が見られない

Introduction

Result①

Result②

Result③

Result④

Result⑤

Discussion

炎症時のIL-17a産生が、中枢神経系の神経細胞活動に直接影響を与えることによって、社会性の障害が回復する

* LPS投与による炎症反応が有益な効果をもたらすのは、母体免疫活性化(MIA)にさらされた母体から生まれた個体のみ

* IL-17aは、濃度上昇が起こる時期が胎生期であると大脳皮質の形成異常およびASDの発症をもたらす、成人期であると社会性の障害の回復をもたらす
→相反するメカニズムの解明は、ASDの症状の予防的治療につながる可能性