

氏名	KRISTIAN LIAURY
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第426号
学位授与年月日	平成26年3月17日
審査委員	主査 教授 長井 篤
	副査 教授 関根 浄治
	副査 教授 丸山 理留敬

論文審査の結果の要旨

統合失調症は、複雑な病態をとり、未だ病因の不明な精神疾患である。近年、統合失調症の脳内でミクログリアを介した軽微な炎症が生じていることが注目され、「神経炎症仮説」が提唱された。申請者は既に統合失調症モデルラットと報告された、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ遺伝子欠失により高間接ビリルビン血症を呈するGunn ratを用いて、神経炎症の有無を精査した。Wistar ratをコントロール群とし、Gunn rat (j/j) の海馬歯状回ミクログリアの形態学的特徴を比較検討した。通常ミクログリアおよび活性型ミクログリアのマーカーとして、それぞれ抗ionized calcium binding adaptor molecule-1 (Iba-1) 抗体および抗CD11b抗体を用いた。その結果、統合失調症モデルラットにおいて、抗Iba-1陽性を示す通常ミクログリアの細胞数の増加は認めず、アメーバ状の活性型の形態を呈するものを多く認め、神経細胞に接着した像が高頻度に確認された。Iba-1を用いた免疫電子顕微鏡下で、貪食胞や細胞内オルガネラの増加を認め、傷害細胞を包み込む像が確認された。さらに抗CD11b陽性を示す活性型ミクログリアは統合失調症モデルラットにおいて有意な細胞数の増加を認めた。以上より、統合失調症モデルラットの海馬歯状回において慢性的な神経炎症が生じていることが明らかにされた。

本論文は非抱合型ビリルビン濃度が増加するGunn ratで、海馬ミクログリアが活性化し形態変化を生じて細胞障害性に働いていることを確認した第一報であり、統合失調症の病因への「ミクログリアを介した神経炎症」の関与を強く示唆し、発症機序を考察するうえで学術的価値の高い貴重な報告である。