

学位論文要旨	
氏名	池田 麻美
題目	シアリダーゼ Neu1 遺伝子欠損ゼブラフィッシュの 情動行動異常メカニズムの解明と精神疾患モデルとしての可能性 (Elucidation of the mechanism of abnormal emotional behavior in Neu1-knockout zebrafish and its potential as a model of psychiatric disorders)
<p>精神疾患とは、うつ病や双極性障害、統合失調症など情動異常を伴う疾病である。最近、情動異常に伴い、細胞内シアロ複合糖質のリモデリングおよびリソソーム・オートファジー系の活性が劇的に変化することが明らかになってきたが、その詳細は不明である。シアリダーゼ Neu1 は脳で高く発現し、リソソームで糖鎖の異化分解を担っている糖鎖分解酵素である。Neu1 の情動異常におけるシアロ複合糖質の糖鎖リモデリングへの関与が推測される一方で、Neu1 の情動制御機能についての評価は行われていない。そこで本研究では、Neu1 発現変化に伴う情動行動の変容およびそのメカニズムを解明することを目的とし、Neu1 ノックアウトゼブラフィッシュ (Neu1-KO) を用いた解析を行った。</p> <p>通常行動解析の結果、Neu1-KO は群れ形成能や攻撃性が抑制されており、社会性の低下が示唆された。3-Chambers 試験において異魚種への反応を観察したところ、野生型が忌避行動を示すのに対し、Neu1-KO では異魚種への接近行動が増加した。また、黑白選好試験において、Neu1-KO は本来不安を感じる白側領域での遊泳時間が顕著に増加し、不安感受性の低下が明らかとなった。これら情動行動の変化は、Neu1-KO の鉍質コルチコイド受容体(<i>mr</i>)、神経ペプチド Y (<i>npy</i>)、およびイソトシン (ヒトオキシトシンホモログ、<i>ist</i>) 遺伝子の発現低下と一致した。</p> <p>次に、Neu1-KO の情動行動異常のメカニズムを明らかにするため、神経細胞およびグリア細胞の性状解析を行った。Neu1-KO では、脳全体で α2-3 シアロオリゴ糖の蓄積、および Lamp1a のシアリル化によるリソソームエキソサイトーシスの亢進が認められ、それらは主にミクログリアに由来していた。Neu1-KO のミクログリアは炎症性サイトカインの分泌を伴う傷害性の M1 型へと変化しており、ネクロプトーシスによる神経細胞変性が明らかとなった。さらに Neu1-KO ではアストロサイトも活性化していたが、そのグルタミン酸トランスポーター関連遺伝子群の発現は低下していた。シナプス後細胞におけるグルタミン酸受容体遺伝子、さらにその下流の神経可塑性関連遺伝子発現も低下していたことから、Neu1-KO におけるグルタミン酸作動性ニューロンの活性低下が示唆された。</p> <p>本研究の結果より、Neu1-KO ではミクログリア異常活性化を起点として神経細胞およびグリア細胞の変容が引き起こされ、その結果、視床下部-下垂体-副腎系の抑制による社会性および不安感受性の低下が生じることが示唆された。また、Neu1-KO の情動行動や神経およびグリア細胞の変容が、自閉症スペクトラムなどヒト精神疾患の特徴と非常に類似することから、Neu1-KO のヒト精神疾患モデルとしての可能性が期待された。</p>	