

母体免疫活性化は大脳皮質形成に働く母胎間LIF/AC TH/LIFシグナルリレーを抑制する

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2015-05-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 塚田, 剛史, 島田, ひろき, 島村, 英理子, 東, 伸明, 赤井, 卓也, 飯塚, 秀明, 八田, 稔久 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2871

P-37 母体免疫活性化は大脳皮質形成に働く母胎間LIF/ACTH/LIFシグナルリレーを抑制する

○塚田 剛史¹、島田 ひろき²、島村 英理子²、東 伸明²、赤井 卓也¹、飯塚 秀明¹、
八田 稔久²

¹金沢医科大学・脳神経外科、²金沢医科大学・解剖学

母体ウイルス感染は、児の自閉症や統合失調症発症の危険因子と報告されてきた。最近の齧歯類での研究で、直接の胎児ウイルス感染ではなく、母体感染によって母体免疫活性が生じることで母体中に IL-6 が誘導され、この IL-6 が胎児脳形成に影響を与えることが想定されている。しかし、IL-6 による脳形成障害のメカニズムは明らかではない。近年、我々は、ラットで胎盤を介した母胎間 leukemia inhibitory factor (LIF)/ACTH/LIF シグナルリレーによる胎児脳の発生調節機構を明らかにした。これは、母体 LIF が胎盤から ACTH の分泌を誘導し、ACTH が胎児赤芽球を刺激することで、胎児血清および脳脊髄液に LIF が誘導され、これが神経幹/前駆細胞の増殖を促すという、母胎間をまたぐ回文構造様の LIF シグナルリレーの形をとる。今回、母体免疫活性化が IL-6 ファミリーサイトカインである LIF の母胎間シグナルリレーに与える影響を検討した。妊娠 12.5 日の母体 (C57BL/6J) に Polyribonucleosinicpolyribocytidylic acid (poly(I:C)) を腹腔内投与し、3 および 24 時間後の母胎間 LIF シグナルリレー構成分子の変動を調べた。併せて胎児大脳皮質形成への影響をみた。投与 3 時間後の母体血清 IL-6 濃度は poly(I:C) 用量依存的に上昇した。一方、母体血清 LIF 濃度は、中等度免疫亢進モデル (4 mg/kg 投与) では上昇するが、高度免疫亢進モデル (20 mg/kg 投与) では減少傾向を示した。胎児において、3 時間後では、中等度免疫亢進モデルで、胎児血清 ACTH、LIF、脳脊髄液 LIF 濃度および胎盤 *Pomc* の発現の増加を認めた。高度免疫亢進モデルでは、胎児血清 ACTH 濃度の減少を認めたが、その他は対照群に比し差を認めなかった。一方、24 時間後では、両群ともに胎児血清 ACTH、脳脊髄液中 LIF 濃度の減少を認めた。また、胎盤 STAT3 のリン酸化の程度を検討したところ、3 時間後では両群とも増加していたが、24 時間後では両群とも対照群に比し減少を認めた。IL-6 ファミリーの受容体 gp130 を介した JAK/STAT3 シグナルの抑制分子である SOCS3 の胎盤の発現は、3 および 24 時間後で両群ともに亢進し、発現量は母体血中 IL-6 濃度と相関していた。両群で、母体免疫活性化 48 時間後の胎児脳室帯/脳室下帯における神経前駆細胞の増殖率と生下時皮質細胞数は減少していた。以上より、中等度および高度母体免疫亢進モデルで、母胎間 LIF シグナルリレーが抑制され、皮質形成に影響を受けることが明らかになった。その機序として、母体免疫活性化に伴って著しく母体血中増加する IL-6 が胎盤で SOCS3 を誘導することで、生理的に働く LIF シグナルリレーを抑制していることが考えられた。