

別記様式第7号

学位論文審査の結果の要旨	
氏名	岡野 拓
審査委員署名	主 査 佐々木一昭 副 査 北谷 淳 副 査 永岡 謙太郎 副 査 吉市 達哉 副 査 赤 藤 洋 * 審査委員が5名を超える場合は、記入欄を追加して作成してください。
題目	ラットの lipopolysaccharide 誘発脳発達障害に対する α -glycosyl isoquercitrin の修飾効果に関する研究
審査結果の要旨 (1,000 字程度)	

発達過程の異なる時期での lipopolysaccharides (LPS)投与による免疫活性化が、児ラットの海馬神経新生と神経行動、オリゴデンドロサイト (OL) 分化に及ぼす影響の違いを検討した。また、免疫活性化に起因する障害への炎症・酸化ストレス反応の関与を明らかにするため、抗酸化物質の α -glycosyl isoquercitrin (AGIQ) を LPS 投与に先立つ胎生期から成熟後まで継続投与してその修飾効果を検討した。

第1章の新生児期免疫活性化 (NIA) 実験では、生後3日の児動物に LPS を投与した結果、急性で一過性の脳内酸化ストレスを伴う神経炎症と社会性障害と恐怖記憶獲得過程の学習障害を見出した。また、parvalbumin (PVALB)⁺GABA 性介在ニューロンの減少を介した進行性の神経新生障害を明らかにした。AGIQ は NIA に起因する障害の殆どを回復させ、BDNF シグナルの活性化を介した神経保護作用に起因するシナプス可塑性の亢進を明らかにした。

第2章の胎生期免疫活性化 (EIA) 実験では、LPS を妊娠15, 16日目の母ラットに投与した結果、出生後では脳内の炎症・酸化ストレス反応が消失したが、成体期に運動活性抑制と学習障害を見出した。海馬では NIA とは異なる標的性の神経新生障害と進行性のシナプス可塑性抑制が生じ、GABA や BDNF のシグナル抑制の関与が示唆された。AGIQ は EIA に起因する障害の殆どを回復し、GABA 性シグナルの増強がみられた。

第3章では、海馬歯状回の OL 分化への各発達時期での免疫活性化の影響の違いを検討した。NIA によりオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) のアストロサイトへの分化促進が見出された。また、KLOTHO の発現抑制を介した PVALB⁺介在ニューロンの髄鞘形成の抑制による神経新生障害が示唆された。EIA では離乳期まで OPC の前及び未熟 OL への分化を促進することにより、GAD67⁺介在ニューロンの減少を介した神経新生障害の一因となったものと考えられた。AGIQ 投与は各免疫活性化による影響をほぼ回復させた。

本研究により見出された NIA と EIA に起因する神経新生障害と OL 分化障害の標的性の違いは標的とする各細胞の発生・分化状態の違いを反映し、OL 分化障害のパターンが神経新生障害や行動障害に影響する可能性を見出した。これらの障害に対して、AGIQ の抗酸化・抗炎症作用による予防効果とともに神経保護効果を見出し、免疫活性化による脳発達障害の防止の観点から有意義な知見であると考えられた。

以上について、審査委員全員一致で本論文が東京農工大学大学院農学府共同獣医学専攻の学位論文として十分に価値があると認めた。