

審査の結果の要旨

氏名 鍵和田京子

本研究は諸々のストレス応答における IL-1 の役割を明らかにするために、IL-1family の遺伝子操作マウスを用いて解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

第一章「IL-1 と発熱」では、発熱物質末梢投与による炎症性ストレスに伴う発熱機構における脳内 IL-1 の役割について解析した。

1. 野生型マウス、IL-1 α / β 欠損マウス、IL-6 欠損マウスを用いて IL-1 α 誘導型発熱実験を行った結果、IL-1 α / β 欠損マウスでも野生型マウスと同様に発熱反応を誘導できることがわかった。つまりこの結果は、脳内 IL-1 の産生は必ずしも IL-1 α 誘導型発熱反応には必要ではないということを示唆している。一方、同実験において、IL-6 欠損マウスは発熱反応を全く引き起こさなかった。このことから、IL-6 は IL-1 α 誘導型発熱機構において必要不可欠であることが確認された。
2. IL-1 α 誘導型発熱時における IL-6、IL-1 α 、IL-1 β 、Cox-2 の経時的発現量をノーザンハイブリダイゼーションによって調べた結果、脳内での Cox-2 は IL-1 α 投与後 1.5 時間に強く誘導されたが、IL-6 の発現は投与後 3 時間に強く誘導されることがわかった。また、IL-6 欠損マウスにおける脳内で Cox-2 の発現誘導は、野生型マウスと違いが見られなかった。つまり、脳内 Cox-2 の発現誘導は脳内 IL-6 の有無に影響を受けていないことが明らかになった。
3. Cox の阻害剤であるインドメタシンを投与することで、IL-1 末梢投与後の脳内 IL-6 の誘導を完全に阻害することができた。

以上の結果から、IL-1 α 誘導型発熱においては、脳内 IL-1 は必ずしも必要ではないこと、そして、IL-1 α 誘導型発熱における脳内カスケードは、IL-1 α \rightarrow Cox-2 \rightarrow PGE₂ \rightarrow IL-6 であることが示唆された。血中の IL-1 が Cox-2 を活性化し、結果として PGE₂ が脳内の IL-6 を誘導することで発熱が引き起こされる、という IL-1 α 誘導型発熱反応のメカニズムの 1 つが明らかになった。

第二章「IL-1 と行動・情動」では、ストレス反応性に脳内に産生誘導されることが知られている IL-1 とうつ様行動の関連を解析した。

1. マウスの行動解析の結果、IL-1Ra 欠損マウスは、うつ状態を反映しているとされている強

制水泳テストにおける不動時間が野生型マウスに比べて長いことがわかった。このマウスに抗うつ薬を慢性投与すると、不動時間の減少が見られた。

2. うつ状態にはなんらかの睡眠異常が伴うことが指摘されているが、IL-1Ra 欠損マウスの睡眠を観察したところ、IL-1Ra 欠損マウスは野生型マウスに比べて入眠潜時が長い、つまり寝付きが悪いなど睡眠状態に異常があることがわかった。
3. このマウスの脳内モノアミンに異常が見られるかを調べた結果、IL-1Ra 欠損マウスは海馬、幹脳、線条体におけるセロトニンの枯渇化、そして海馬のみにおけるセロトニン代謝産物の枯渇化などが観察された。また、海馬と視床下部そして幹脳におけるセロトニンの代謝異常、そして海馬のみにおけるノルアドレナリンの代謝異常が観察された。そして抗うつ薬であるセロトニン再取り込み阻害剤を投与することにより、このセロトニンの代謝異常は改善し、これに伴い強制水泳での不動時間も減少することがわかった。

これらの結果から、内在性 IL-1 の過剰シグナルは、モノアミン関連性のうつ病発症に重要な役割を果たしていることが明らかになった。IL-1Ra 欠損マウスは、一つのうつ病様モデルマウスであると考えられ、抗うつ薬の開発やうつ病のさらなる研究に有用なツールとなりうることが示唆された。

以上、本研究はこれまで明らかにされていなかった諸々のストレス応答における IL-1 の役割を明らかにしたもので、学位の授与に値するものと考えられる。