

審査の結果の要旨

氏名 長谷川 さなえ

本研究は、活性化免疫細胞と海馬ニューロンの樹状突起との接着を介した相互作用を明らかにするため、(1)活性化 NK 細胞と海馬ニューロンの共培養を行い両細胞の接着を観察した *in vitro* の系と、(2)マウス海馬にカイニン酸 (KA) を局所投与し活性化ミクログリアと海馬 CA1 ニューロンの尖樹状突起との接着を調べた *in vivo* の系にて、細胞同士の接触の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 11 日間培養した初代培養の海馬ニューロンと、マウス脾臓由来の NK 細胞や、それを IL-2 で活性化した LAK 細胞を共培養した。非活性化 NK 細胞は海馬ニューロンの樹状突起とほとんど接触を持たないか点状の小さな接触を持つのに対し、LAK 細胞はラメリポディア状の薄い突起を多方面に伸張させ、その突起を介して樹状突起と広く接着を形成することが免疫細胞化学的に示された。
2. タイムラプス顕微鏡を用いた観察により、非活性化 NK 細胞が数時間の間ほとんど移動しないのに対し、LAK 細胞は細胞の一部を海馬ニューロンの樹状突起と接触させながら、活発に移動することが示された。
3. 海馬ニューロンと LAK 細胞の共培養の結果、海馬ニューロンの樹状突起にビーズ状の構造が現れ、また、樹状突起上の微細突起が減少することが示された。これらの形態変化は、LAK 細胞を直接海馬ニューロンと接触させない系でも同程度に起こり、グルタミン酸受容体の阻害剤を加えると起こらなくなった。これらの結果および LAK 細胞と非活性化 NK 細胞の培養液中に含まれるグルタミン酸濃度を測定した結果より、LAK 細胞ではグルタミン酸放出が有意に増大し、これにより樹状突起にビーズ状構造を出現させることが示された。
4. KA 投与 3 日後のマウスにおいて、海馬に出現した活性化ミクログリアと CA1 ニューロンの尖樹状突起との接触を免疫組織化学的に調べた結果、コントロールマウスにおける休止状態のミクログリアと樹状突起との接触に比べ、接触密度が有意に増大することが示された。
5. KA 投与 3 日後のマウスにおいて、活性化ミクログリアと尖樹状突起の間には、コントロールマウスでは見られなかったような長い距離 (2.5 μm 以上) に渡る接触が起こることが免疫組織化学的に示された。
6. KA 投与によるミクログリアの活性化、海馬への集積、CA1 ニューロンとの接触密度の増大は、TLCN 欠損マウスでも野生型マウスと同様に起こることが示された。

以上本論文は、(1)活性化免疫細胞と海馬ニューロンの樹状突起の間に直接的な接触が起こること、(2)その接触密度や個々の接触面積は休止状態の免疫細胞に比べて増大すること、を明らかにした。本研究はこれまでほとんど未解明であった免疫細胞とニューロンとの接着を介する相互作用の理解に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考

えられる。