

【目的】 髄膜炎は脳や脊髄を覆う髄膜に炎症を起こす疾患の総称である。新生児期に髄膜炎を発症すると、知的障害、てんかん、運動麻痺など重篤な後遺症を残すことがある。しかし、幼年期の髄膜炎が永続的な脳発達障害を引き起こす詳細な分子基盤は解明されていない。近年の遺伝子多型の解析により、脳発達障害の発症には免疫関連分子が関係していることが明らかになってきた。脳内免疫システムは様々な形で脳内の神経回路形成を制御するが、脳発達障害への関与はほとんど解明されていない。本研究では、幼年期の髄膜炎が神経回路の形成を障害するメカニズムの解明を目的に研究を行った。

【方法】 生後 7 日の C57BL/6J マウスに対して、カラギーナンを大槽に投与して髄膜炎を誘導した。24 時間後、フローサイトメトリーにより免疫系細胞の動態解析を行い、脳内に浸潤する免疫系細胞数を計測した。幼年期に髄膜炎を誘導したマウスを成体まで成長させ、明暗選択箱、オープンフィールド、高架式十字迷路、プレパルス抑制の行動学的解析を行った。さらに、異常行動に関係する脳領域を特定するため、神経活動を検出する c-fos 抗体を用いて免疫組織化学法による組織学的な解析を行った。

【結果】 髄膜炎を誘導した 24 時間後に免疫系細胞の動態解析を行ったところ、いずれの免疫系細胞の数も大きく増加しており、カラギーナンの投与により髄膜炎が誘導されることが確認できた。幼年期に髄膜炎を誘導したマウスを成体まで成長させ、行動学的解析を行ったところ、多動行動や注意力の低下が観察された。さらに、異常行動に関係する脳領域を特定するために神経活動が変化している脳領域を探索したところ、孤束核で過剰な神経の活性化が認められた。これらの結果から、幼年期の髄膜炎により孤束核に投射する神経の接続性が変化して、行動異常を引き起こしている可能性が示唆される。今後、幼年期の髄膜炎で異常な神経回路の形成に寄与する免疫系細胞の特定やその分子機序の解明、更には孤束核と接続性が変化している脳領域を明らかにしていく必要がある。

幼年期の髄膜炎は成体での多動行動を発症させる

