

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

論文表題 Title

母体の免疫活性が胎仔の生存と脳の発生に与える影響:IL-17A とミクログリアの重要な役割
How Does Maternal Immune Activity Affect Fetal Survival and Brain Development?: The critical roles of IL-17A and microglia

著者名 Authors

神谷 沙羅^{1,2*}、久保 明澄^{1,3*}、樋口 浩輝^{1,4}、中村 賢佑^{1,4} 岸 恭子¹、佐々木 哲也^{1,2**}
Sara Kamiya^{1,2*}, Asumi Kubo^{1,3*}, Koki Higuchi^{1,4}, Kenyu Nakamura, Kyoko Kishi¹, Tetsuya Sasaki^{1,3**}

所属 Current Address

1. 筑波大学 医学医療系 生命医科学域 解剖学・神経科学研究室
Laboratory of Anatomy and Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
2. 筑波大学大学院 人間総合科学学術院 フロンティア医科学学位プログラム
Master's Program of Frontier Medical Sciences, Degree Program of Comprehensive Human Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba
3. 筑波大学 生命環境学群 生物学類
College of Biology, School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba
4. 筑波大学 医学群 医学類
College of Medicine, School of Medicine and Health Sciences, University of Tsukuba

*These two authors *contributed equally* to this work.

連絡先 (責任著者)

**佐々木 哲也
国立大学法人 筑波大学 医学医療系 生命医科学域 解剖学・神経科学研究室
〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1 総合研究棟 D401
Tel: 029-853-3342/ Fax: 029-853-1002
E-mail: tsasaki@md.tsukuba.ac.jp

Keyword: Autism Spectrum Disorder, Interleukin-17A, Maternal Immune Activation, Microglia, Miscarriage

1 概要

2 母体免疫活性化(MIA)は、妊娠中の感染症などにより引き起こされる炎症反応であり、流産リスクの増加や
3 胎仔の神経発達障害と関連していることが示唆されている。本総説では、MIAが胎仔の生存と脳発達、特にミク
4 グリアの形質に与える影響について最新の知見を概観する。MIAの研究では、ポリイノシン-ポリシチジル酸
5 (poly(I:C))を用いたマウスモデルが広く使用され、インターロイキン 17A(IL-17A)が重要な役割を果たしているこ
6 とが示されている。IL-17Aは、直接的に、あるいはミクログリアの活性化を介して間接的に、胎児脳の発達に影響
7 を与える可能性がある。ROR γ t 過剰発現マウスを用いた研究では、IL-17Aの慢性的な過剰産生が胎盤の脆弱
8 性を増大させ、poly(I:C)誘導性の流産リスクを高めることが示された。また、IL-17Aの胎児脳室内投与実験により、
9 ミクログリアの活性化と局在変化が引き起こされることが明らかになった。活性化されたミクログリアは、神経前駆細
10 胞の過剰な貪食や異常なシナプス刈り込みを引き起こし、長期的な神経発達に影響を与える可能性がある。これ
11 らの知見は、MIAが自閉スペクトラム症(ASD)などの神経発達障害の発症リスクを高める可能性を支持する。今
12 後の研究課題としては、IL-17A以外のサイトカインとの相互作用の解明、ミクログリア活性化の長期的影響の検
13 討、MIAの影響を受けやすい臨界期の特定、ハイリスク妊婦の早期発見などの予防や新規治療法の開発などが
14 挙げられる。研究成果の社会還元には、適切なリスクコミュニケーションと倫理的配慮が不可欠である。
15 MIA研究は、胎仔期の環境が生涯の健康に影響を与えるという観点から、公衆衛生学的にも重要な意義を持つ。
16 今後の研究では、これらの知見をさらに発展させ、DOHaD学説に基づいた予防医学や個別化医療の発展につ
17 なげていくことが期待される。

18 19 Abstract

20 Maternal immune activation (MIA) during pregnancy has been associated with increased risk of fetal loss and
21 neurodevelopmental disorders in offspring. This review summarizes recent findings on the effects of MIA on fetal
22 survival and microglial phenotype. Studies using polyinosinic-polycytidylic acid (poly(I:C))-induced MIA mouse
23 models have revealed a crucial role for interleukin-17A (IL-17A) in mediating these effects. Overexpression of
24 ROR γ t, a key transcription factor for IL-17A production, enhances poly(I:C)-induced fetal loss, possibly due to
25 increased placental vulnerability. Intraventricular administration of IL-17A in fetal brains activates microglia and
26 alters their localization, particularly in periventricular regions and the medial cortex. These activated microglia may
27 contribute to abnormal synaptic pruning and excessive phagocytosis of neural progenitor cells, potentially leading to
28 long-term neurodevelopmental abnormalities. The insights gained from MIA research have important clinical
29 implications, including the potential for early identification of high-risk pregnancies and the development of novel
30 preventive and therapeutic strategies. Future research should focus on elucidating the roles of other cytokines,
31 determining critical periods of MIA susceptibility, and translating findings to human populations, while carefully
32 considering ethical implications and the need for appropriate risk communication.

33
34
35

1. イントロダクション

母体免疫活性化(Maternal Immune Activation; MIA)は、胎仔の発育に重要な役割を果たす母体の免疫系が、妊娠中の感染症やその他の要因により活性化される現象である。近年の研究により、MIA が流産のリスク増加や胎児の神経発達障害、特に自閉スペクトラム症(ASD)の発症リスクと関連していることが示されている(1-3)。DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアルの定義によると、ASD はコミュニケーションの障害と限定された反復的な行動様式によって特徴づけられる神経発達障害である。アメリカ疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention; CDC)の 20 年の調査によると、アメリカ国内の子供 36 人に 1 人が ASD であると診断されている(4,5)。その発症率は近年増加傾向にあり、発症メカニズムの解明と治療法の確立が急務となっている。MIA は、遺伝的要因と相互作用しながら複雑な神経発達障害の病態形成に寄与する環境要因の一つとして認識されている(6)。この「二重ヒット仮説 (Two Hit Hypothesis)」は、遺伝的脆弱性と環境要因の組み合わせが疾患の発症につながるという考え方であり、ASD の複雑な病態を説明する上で重要な概念となっている。本総説では、MIA が流産および胎仔脳発達に与える影響について、最新の研究知見を概説する。特に、インターロイキン 17A (IL-17A)とミクログリアに焦点を当て、これらの要因が脳皮質の発達にどのように影響を与えるかを考察する。最後に、MIA 研究の臨床的意義や将来の研究方向性について議論する。

2. 母体免疫活性化(MIA)の概要

MIA は、細菌やウイルス感染によって母体の免疫系が一過性に活性化される現象である。通常、この免疫応答は母体と胎児を感染から守る重要な防御機構であるが、過剰な免疫反応は胎児の発達に影響を及ぼす(7)。MIA の特徴として、全身性の炎症反応、サイトカインの産生増加、胎盤への影響、そして胎児脳への影響が挙げられる。MIA の研究では、ポリイノシン-ポリシチジル酸(poly(I:C))を用いたマウスモデルが広く使用されている。Poly(I:C)はウイルス感染を模倣する二重鎖 RNA であり、Toll 様受容体 3(TLR3)を介して強力な炎症反応を誘導する(8)。このモデルに加え、リポ多糖(LPS)モデル、インフルエンザウイルスモデル、ストレスモデルなど、様々な MIA 研究モデルが存在し、多様な研究が行われている。

MIA によって誘導される主要な炎症性サイトカインには、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、そして IL-17A などがある(9)。これらのサイトカインは、それぞれ異なる作用機序を持ち、胎児脳の発達に様々な影響を与える。例えば、IL-6 は神経前駆細胞の増殖や分化に影響を与え、IL-1 β は神経細胞の生存やシナプス可塑性に関与し、TNF- α は神経細胞の生存や死に関与する(9)。IL-17A は、後述するように、ミクログリアの活性化や神経前駆細胞の増殖に影響を与える。これらのサイトカインは単独で作用するだけでなく、相互に作用し合いながら複雑な免疫ネットワークを形成している。MIA の影響を理解するためには、個々のサイトカインの作用だけでなく、サイトカインネットワーク全体の動態を考慮する必要がある。

1 3. MIA と流産リスク

2 MIA は流産のリスク因子として知られている。疫学研究により、妊娠中の感染症が流産リスクを増加させるこ
3 とが示されており、特にインフルエンザウイルス感染や重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)感
4 染との関連が報告されている(10-12)。また、母親の流産歴と子の ASD 発症リスクの相関、早産と ASD リスクの関
5 連、さらに子癩前症に暴露された胎児における ASD 発症リスクの増加など、MIA と流産および神経発達障害の
6 関連を示唆する多くの知見が蓄積されている(13-15)。

7 MIA が流産を引き起こすメカニズムとしては、胎盤機能の障害、胎児-母体免疫寛容の破綻、凝固系の活性
8 化、胎児の発達異常などが考えられる。妊娠は母体にとって異物である胎児が免疫系の攻撃から守られることで
9 維持されるが、MIA はこの繊細なバランスを崩す可能性がある。特に注目されているのが、IL-17A の役割である。
10 IL-17A は炎症性サイトカインの一つで、主にヘルパーT 細胞 17(Th17)から産生される(16,17)。Th17 細胞の分
11 化には転写因子 $ROR\gamma t$ が必須であり、これらの因子が流産リスクの増加に関与していることが示唆されている
12 (18-20)。実際、習慣性流産の患者では、健康な妊婦と比較して血清 IL-17A 濃度が高いことが報告されている
13 (21,22)。

14 私たちの研究室では、T 細胞特異的 $ROR\gamma t$ 過剰発現マウス($ROR\gamma t$ Tg マウス)を用いて MIA と流産の
15 関連性を検討している(23-25)。この研究では、 $ROR\gamma t$ Tg マウスで血清 IL-17A 濃度が恒常的に上昇しているこ
16 と、poly(I:C)投与後の流産率が野生型マウスに比べて有意に高くなること、さらに $ROR\gamma t$ Tg マウスの胎盤では
17 細胞接着分子である E-カドヘリンの発現が減少していることが明らかになった。これらの結果は、IL-17A の過剰
18 産生が胎盤の構造を脆弱化させ、MIA 誘導性の流産リスクを増加させる可能性を示唆している。

19 興味深いことに、 $ROR\gamma t$ Tg マウスでは poly(I:C)投与後の IL-17A 血中濃度の上昇は観察されなかった。こ
20 の予想外の結果は、慢性的な IL-17A 高値状態がフィードバック機構を介して IL-17A 産生を抑制している可能
21 性や、妊娠中の免疫寛容メカニズムの関与、あるいは他の免疫調節因子の影響などが考えられる(3,23)。この結
22 果は、MIA による流産メカニズムにおける IL-17A の重要性を示す一方で、免疫調節の複雑さも浮き彫りになっ
23 た。

24

25 2. 流産と発達障害との関係

26 流産と発達障害の関係についていくつかの研究から関連性が示唆されている(15)。複数回の流産を経験した女
27 性が、その後に出産した子どもに発達障害のリスクが高まる可能性があるという報告がある。ただし、この関連性
28 の正確なメカニズムはまだ明らかになっていない。流産と発達障害には、共通の基礎的な要因が関与している可
29 能性がある。例えば、胎盤は単なる栄養供給器官ではなく、胎仔の脳発達に重要な役割を果たしている。胎盤は
30 様々なホルモンや成長因子を産生し、これらが胎児の脳発達に影響を与える。胎盤の機能不全は流産の原因と
31 なり得るが、同時に胎仔の脳発達にも影響する。胎盤の機能不全は、低酸素症や栄養不足を引き起こし、これら

1 が胎児の脳発達に悪影響を及ぼす。また、特定の胎盤の病理学的特徴が ASD のリスク増加と関連していること
2 が報告されている。これらの研究は、胎盤の状態が流産と発達障害の両方に関連している可能性を示唆している
3 が、この分野の研究はまだ進行中であり、不明な点が多い。

4

5 4. MIA と胎児脳発達への影響

6 近年、ASD の発症に Th17 細胞および IL-17A の関与が示唆されている。ヒト ASD 患者において血中 IL-
7 17A 濃度の上昇が観察され、さらに IL-17A レベルと ASD 症状の重症度が相関することが報告されている(26,27)。
8 また、MIA モデルマウスにおいて、疑似ウイルス感染時に母体 IL-17A 産生が誘導されるが、抗 IL-17A 抗体の
9 投与や ROR γ t ノックアウトによる Th17 分化阻害、さらに Th17 産生に寄与する腸内細菌の欠損により、子の ASD
10 様の脳の器質的異常や行動異常がレスキューされることが示されている(28)。

11 IL-17A は、MIA による ASD 様行動異常と大脳皮質の構造異常(cortical patch)の誘導に中心的な役割を
12 果たすことが示唆されている。Choi らの研究では、MIA モデルマウスにおける母体の IL-17A 産生誘導、抗 IL-
13 17A 抗体投与による ASD 様行動異常の改善、ROR γ t ノックアウトマウスでの ASD 様行動異常の抑制、そして胎
14 児脳室内への IL-17A 投与による ASD 様の行動異常と大脳皮質パッチの誘導が報告されている(29)。IL-17A の
15 大脳皮質発生過程への作用機序としては、神経前駆細胞への直接的な影響、ミクログリアを介した間接的な影
16 響、血液脳関門の透過性増加、ニューロンの遺伝子発現変化、アストロサイトの活性化などが考えられる。これら
17 の作用が複合的に働くことで、ASD 様の脳構造異常や行動異常が引き起こされると考えられる(6,30)。

18 ミクログリアは中枢神経系の主要な免疫細胞であり、神経発達において重要な役割を果たす(31)。MIA は胎
19 児脳のマクログリアの活性化プロファイルを変化させ、神経回路の異常を引き起こす可能性がある(32)。MIA がミク
20 ログリアに与える影響として、その遺伝子発現プロファイル、活性化状態、サイトカイン産生の変化、シナプス刈り
21 込みの異常、運動性の変化などが報告されている(33)。これらの変化は、脳の正常な発達を妨げ、長期的な神経
22 発達異常につながる可能性がある。

23 ミクログリアは IL-17A の受容体である IL-17RA を発現しており、多発性硬化症モデルマウスやパーキンソン
24 モデルマウスにおいて、IL-17A がミクログリアの炎症誘発性メディエーターの過剰発現を誘導し、神経炎症を悪
25 化させることが示されている(34,35)。また、*in vitro* の研究においても、IL-17A 刺激がミクログリアにおける炎症性
26 サイトカインやケモカインの発現を増加させることが報告されている。

27 私たちの研究室では、組み換え IL-17A タンパクを胎児脳室内に直接投与し、ミクログリアに与える影響が検
28 討した。その結果、ミクログリアが主に脳室周囲と大脳皮質内側部(帯状回)に集積すること、脳室面に集積したミ
29 クログリアはアメボイド型の形質を示し、CD68 陽性の活性化型の形質を示すことが明らかになった(36,37)。これら
30 の結果は、IL-17A がミクログリアの活性化状態と局在を変化させることを示している。活性化ミクログリアの脳室周
31 囲領域への集積は神経前駆細胞の過剰な貪食につながる可能性があり(38)、また内側皮質領域へのミクログリア

1 の集積は脳梁(長距離神経結合)の形成に影響を与えるのかもしれない。

2 MIA によるミクログリアの活性化は一過性の現象ではなく、長期的な影響を及ぼしうる。例として、シナプス密
3 度の変化、神経炎症の慢性化、神経伝達物質バランスの変化、神経栄養因子の産生異常などが挙げられる。こ
4 れらの長期的影響が複合的に作用することで、発達障害の病態形成につながると考え、現在も継続して IL-17A
5 が脳、特に大脳皮質の形態形成に及ぼす影響について解析を進めている。

6

7 5. DOHaD と MIA

8 DOHaD 学説は、胎児期や生後早期の環境が個体の生涯にわたる健康や疾病リスクに影響を与えるという
9 考え方であり(39,40)、DOHaD において MIA 研究は重要な意義をもっている。MIA は、胎仔期における重要な環
10 境要因の一つとして認識されており、本総説で詳細に議論したように、流産リスクの増加や神経発達障害、特に
11 自閉症スペクトラム障害(ASD)の発症リスクと関連している。これは、胎児期の免疫環境が個体の長期的な健康
12 状態に影響を与えるという DOHaD の考え方に一致する。

13 特に、本総説で焦点を当てた IL-17A とミクログリアの役割は、DOHaD 学説の理解を深める上であらたな手
14 掛かりを与える。これらの因子が胎仔の脳発達に与える影響は、単に出生時や幼少期の表現型だけでなく、成人
15 期以降の精神疾患のリスクにも関連する(41)。例えば、MIA によって引き起こされるミクログリアの活性化パターン
16 の変化は、生涯にわたって持続し、慢性的な神経炎症や神経変性疾患のリスクにつながりうる(42)。環境要因と
17 遺伝的素因の相互作用が個体の健康と疾病リスクを決定するという考え方は、DOHaD 学説の核心部分であり、
18 MIA 研究はこの相互作用を理解するための重要なモデルを提供する。

19 母体免疫活性化の研究は、神経免疫学と発達神経科学の境界領域に位置する新しい研究分野である。こ
20 の分野の進展により、胎仔期における免疫系と神経系の相互作用についての理解が深まり、様々な発達障害の
21 病態解明や新たな治療法の開発につながる事が期待される。さらに、MIA は環境要因と遺伝的要因の相互作
22 用という観点からも重要な示唆を与えており、神経発達障害の「二重ヒット仮説」の理解を深めることにも貢献する。

23 最終的に、MIA 研究は特定の疾患のメカニズム解明にとどまらず、胎仔期の環境が生涯の健康に与える影
24 響という、より広い文脈での理解を深めることに貢献するだろう。この観点から、MIA 研究は公衆衛生学的にも重
25 要な意義をもつ。今後の研究では、これらの知見をさらに発展させ、DOHaD 学説に基づいた予防医学や個別化
26 医療の発展につなげていくことが期待される。

27

28 6. 臨床的意義と今後の展望

29 MIA 研究の進展は、ハイリスク妊婦の早期発見、新規治療法の開発、妊婦の感染症管理の改善、早期介入
30 プログラムの開発、個別化医療への応用など、様々な臨床的意義をもつ。例えば、血清 IL-17A 濃度や特定のミ
31 クログリア活性化マーカーの測定により、神経発達障害のリスクが高い妊婦を早期に同定できる可能性がある。ま

1 た、IL-17A 中和抗体やミクログリア活性化抑制薬の開発・治療適用は、新たな予防・治療戦略の基盤となること
2 が期待される。MIA 研究のさらなる発展に向けて、以下のような研究課題が挙げられる：

- 3
- 4 1. IL-17A 以外のサイトカインの役割の解明：IL-6 や TNF- α など、他の炎症性サイトカインが MIA による胎児
5 脳発達異常にどのように寄与しているかを詳細に検討する(30,43)。
- 6 2. ミクログリアの活性化が神経回路形成に与える長期的影響の検討：MIA、特に IL-17A によるミクログリアの活
7 性化が、発達期のシナプス形成・再編成や神経回路機能にどのような長期的影響を与えるかを明らかにする
8 (44,45)。
- 9 3. MIA による影響の臨界期の特定：妊娠のどの時期に MIA が起こると最も深刻な影響が現れるのか、その臨界
10 期を特定することで、より効果的な予防策や介入方法の開発につながる可能性がある(46)。
- 11 4. 遺伝的要因と MIA の相互作用の解明：特定の遺伝的背景を持つ個体が、MIA に対してより脆弱である可能性
12 の検討を行う。遺伝-環境相互作用を詳細に調べることで、個別化された予防・治療戦略の開発につながる
13 (47)。
- 14 5. MIA の影響を軽減するための治療戦略の開発：IL-17A の中和抗体やミクログリア活性化抑制薬など、MIA の
15 影響を軽減するための治療法の開発が期待される(48,49)。
- 16 6. ヒトでの検証：モデル動物で得られた知見が、ヒトの病態にどの程度当てはまるのかを検証する必要がある。こ
17 の検証は、臨床応用への重要なステップとなる(50)。
- 18 7. 長期的な追跡研究：MIA の影響を受けた個体の長期的な発達を追跡し、神経発達障害のリスクや予後を明ら
19 かにすることで、より包括的な理解と介入方法の開発につながる可能性がある(51,52)。
- 20 8. 他の環境要因との相互作用の解明：MIA 以外の環境要因(例：栄養状態、ストレス、環境化学物質への曝露な
21 ど)と MIA の相互作用を調べることで、より複雑な環境要因の影響を理解することができる(53)。

22

23 研究の進展に伴い、倫理的・社会的課題にも取り組む必要がある。MIA に関する研究成果を妊婦や一般社
24 会に適切に伝えるためのリスクコミュニケーション戦略の開発、胎児期の免疫介入に関する倫理的妥当性の検討、
25 妊婦の不安軽減などが考えられる。これらの課題に適切に対処することで、研究成果の社会実装をより円滑に進
26 めることができる。今後は、ヒトでの検証を進めつつ、より詳細なメカニズムの解明や新規治療法の開発に向けた
27 研究が期待される。同時に、これらの知見を適切に社会に還元し、妊婦の健康管理や胎児の健全な発達を支援
28 するための方策を検討していく必要がある。

1 ■謝辞

2 本研究は、筑波大学医学医療系の當銘幸貴、大塚優江の両氏に技術的なサポートをいただいた。本研究は、科
3 学研究補助金 [基盤研究 C (19K08065, 22K07611)、新学術領域「マルチスケール脳 (19H05201)」、「先端モデ
4 ル動物支援プラットフォーム (22H04922)」、AMED (Brain/MINDS)、自然科学大学間連携推進機構、先進医
5 薬研究振興財団、川野小児医科学奨学財団、ライフサイエンス振興財団、大樹生命厚生財団、薬理研究会、内
6 藤記念科学振興財団、武田科学振興財団、金原一郎記念医学医療振興財団、三島海雲記念財団、基礎生物
7 学研究所・共同利用研究、筑波大学オープンファシリティ推進室のサポートの下で行われた。全ての動物実験
8 は、筑波大学動物実験委員会の承認を得、国立大学法人筑波大学動物実験取扱規程に従って行われた。開示
9 すべき利益相反は存在しない。

10

11

12

1 図 1. 母体免疫活性化(MIA)による IL-17A 過剰生産が胎盤と胎仔脳に与える影響. 腸管の粘膜固有層に存在
2 する Th17 細胞は、IL-6 と TGF- β の共刺激によってナイーブ T 細胞から分化誘導される。転写調節因子である
3 レチノイン酸オーファン受容体因子関連核内受容体 γ t (retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor
4 gamma t; ROR γ t)の発現が Th17 細胞分化に必須である。IL-17A 過剰は胎盤の脆弱性に関与する。胎盤の機能
5 不全は流産の原因となり得るが、同時に胎仔の脳発達にも影響する。IL-17A は、ミクログリアを介して、あるいは
6 直接ニューロンに作用して、長期的に神経回路を変調させる可能性がある。
7

1 参考文献

2

- 3 1. Patterson PH. Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol Med*. 2011 Jul;17(7):389–94.
- 4 2. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*.
5 2016 Aug 19;353(6301):772–7.
- 6 3. Asumi Kubo A, Sara Kamiya, Tetsuya Sasaki. Effects of Maternal Immune Activation and IL-17A on Abortion.
7 *Bio Clinica*. 2024 Aug 10;39(1):38–40.
- 8 4. Christensen DL, Braun KVN, Baio J, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics
9 of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities
10 Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2018 Nov 16;65(13):1–23.
- 11 5. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Esler A, et al. Prevalence and Characteristics of
12 Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring
13 Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ*. 2021 Dec 3;70(11):1–16.
- 14 6. 佐々木哲也. 胎仔期プログラミングと自閉スペクトラム症. *DOHaD 研究*. 2022 Dec;11:15–6.
- 15 7. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010
16 Jun;63(6):425–33.
- 17 8. Reisinger S, Khan D, Kong E, Berger A, Pollak A, Pollak DD. The poly(I:C)-induced maternal immune
18 activation model in preclinical neuropsychiatric drug discovery. *Pharmacol Ther*. 2015 May;149:213–26.
- 19 9. Smith SEP, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development
20 through interleukin-6. *J Neurosci*. 2007 Oct 3;27(40):10695–702.
- 21 10. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Sep;189(3):861–
22 73.
- 23 11. Fell DB, Savitz DA, Kramer MS, Gessner BD, Katz MA, Knight M, et al. Maternal influenza and birth
24 outcomes: systematic review of comparative studies. *BJOG*. 2017 Jan;124(1):48–59.
- 25 12. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum
26 infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet
27 Gynecol MFM*. 2020 May;2(2):100107.
- 28 13. Eaton WW, Mortensen PB, Thomsen PH, Frydenberg M. Obstetric complications and risk for severe
29 psychopathology in childhood. *J Autism Dev Disord*. 2001 Jun;31(3):279–85.
- 30 14. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism:
31 perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol*. 2005 May
32 15;161(10):916–25; discussion 926–8.
- 33 15. Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, Hertz-Picciotto I. Preeclampsia, placental
34 insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr*. 2015 Feb;169(2):154–62.
- 35 16. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*. 2009 Jul 3;9(8):556–67.
- 36 17. Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat
37 Rev Immunol*. 2008 May;8(5):337–48.
- 38 18. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The Orphan Nuclear Receptor
39 ROR γ t Directs the Differentiation Program of Proinflammatory IL-17+ T Helper Cells. *Cell*. 2006 Sep
40 22;126(6):1121–33.
- 41 19. Huber M, Heink S, Grothe H, Guralnik A, Reinhard K, Elflein K, et al. A Th17-like developmental process leads
42 to CD8(+) Tc17 cells with reduced cytotoxic activity. *Eur J Immunol*. 2009 Jul;39(7):1716–25.
- 43 20. Wang W-J, Hao C-F, Yi-Lin, Yin G-J, Bao S-H, Qiu L-H, et al. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells
44 in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *J Reprod Immunol*.
45 2010 Mar;84(2):164–70.
- 46 21. Fu B, Tian Z, Wei H. TH17 cells in human recurrent pregnancy loss and pre-eclampsia. *Cell Mol Immunol*. 2014
47 Nov;11(6):564–70.
- 48 22. Liu Y-S, Wu L, Tong X-H, Wu L-M, He G-P, Zhou G-X, et al. Study on the relationship between Th17 cells and
49 unexplained recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*. 2011 May;65(5):503–11.
- 50 23. Tome S, Sasaki T, Takahashi S, Takei Y. Elevated maternal retinoic acid-related orphan receptor- γ t enhances the

- 1 effect of polyinosinic-polycytidylic acid in inducing fetal loss. *Exp Anim*. 2019 Nov 6;68(4):491–7.
- 2 24. Sasaki T, Nagata R, Takahashi S, Takei Y. Effects of ROR γ t overexpression on the murine central nervous system.
3 *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021 Mar;41(1):102–10.
- 4 25. Yoh K, Morito N, Ojima M, Shibuya K, Yamashita Y, Morishima Y, et al. Overexpression of ROR γ t under
5 control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice.
6 *Eur J Immunol*. 2012 Aug;42(8):1999–2009.
- 7 26. Al-Ayadhi LY, Mostafa GA. Elevated serum levels of interleukin-17A in children with autism. *J*
8 *Neuroinflammation*. 2012 Jul 2;9:158.
- 9 27. Li H, Dang Y, Yan Y. Serum interleukin-17 A and homocysteine levels in children with autism. *BMC Neurosci*.
10 2024 Mar 12;25(1):17.
- 11 28. Kim S, Kim H, Yim YS, Ha S, Atarashi K, Tan TG, et al. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental
12 abnormalities in mouse offspring. *Nature*. 2017 Sep 28;549(7673):528–32.
- 13 29. Choi GB, Yim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim SV, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice
14 promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*. 2016 Feb 26;351(6276):933–9.
- 15 30. Yousef H, Czapalla CJ, Lee D, Chen MB, Burke AN, Zera KA, et al. Aged blood impairs hippocampal neural
16 precursor activity and activates microglia via brain endothelial cell VCAM1. *Nat Med*. 2019 Jun;25(6):988–
17 1000.
- 18 31. Salter MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nat Med*. 2017 Sep 8;23(9):1018–
19 27.
- 20 32. Ostrem BEL, Domínguez-Iturza N, Stogsdill JA, Faits T, Kim K, Levin JZ, et al. Fetal brain response to maternal
21 inflammation requires microglia. *Development [Internet]*. 2024 May 15;151(10). Available from:
22 <http://dx.doi.org/10.1242/dev.202252>
- 23 33. Ozaki K, Kato D, Ikegami A, Hashimoto A, Sugio S, Guo Z, et al. Maternal immune activation induces sustained
24 changes in fetal microglia motility. *Sci Rep*. 2020 Dec 7;10(1):21378.
- 25 34. Das Sarma J, Ciric B, Marek R, Sadhukhan S, Caruso ML, Shafagh J, et al. Functional interleukin-17 receptor
26 A is expressed in central nervous system glia and upregulated in experimental autoimmune encephalomyelitis.
27 *J Neuroinflammation*. 2009 Apr 28;6:14.
- 28 35. Kang Z, Wang C, Zepp J, Wu L, Sun K, Zhao J, et al. Act1 mediates IL-17–induced EAE pathogenesis
29 selectively in NG2+ glial cells. *Nat Neurosci*. 2013 Sep 1;16(10):1401–8.
- 30 36. Sasaki T, Tome S, Takei Y. Intraventricular IL-17A administration activates microglia and alters their
31 localization in the mouse embryo cerebral cortex. *Mol Brain*. 2020 Jun 16;13(1):93.
- 32 37. 佐々木哲也. 免疫系分子が脳皮質形成に果たす役割と精神疾患におけるその異常. *DOHaD 研究*.
33 2023;11(2):126–34.
- 34 38. Cunningham CL, Martínez-Cerdeño V, Noctor SC. Microglia regulate the number of neural precursor cells in
35 the developing cerebral cortex. *J Neurosci*. 2013 Mar 6;33(10):4216–33.
- 36 39. 佐田文宏. DOHaD との出会いと 10 年間の歩み. *DOHaD 研究*. 2023;11(1):17–9.
- 37 40. 佐田文宏/福岡秀興, editor. *DOHaD 先制医療への展開*. 金原出版株式会社; 2023 年 5 月 10 日.
- 38 41. Bilbo SD, Schwarz JM. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune
39 system. *Front Behav Neurosci*. 2009 Aug 24;3:14.
- 40 42. Mattei D, Ivanov A, Ferrai C, Jordan P, Guneykaya D, Buonfiglioli A, et al. Maternal immune activation results
41 in complex microglial transcriptome signature in the adult offspring that is reversed by minocycline treatment.
42 *Transl Psychiatry*. 2017 May 9;7(5):e1120.
- 43 43. Dalmau I, Finsen B, Zimmer J, González B, Castellano B. Development of microglia in the postnatal rat
44 hippocampus. *Hippocampus*. 1998;8(5):458–74.
- 45 44. Fox CJ, Russell KI, Wang YT, Christie BR. Contribution of NR2A and NR2B NMDA subunits to bidirectional
46 synaptic plasticity in the hippocampus in vivo. *Hippocampus*. 2006;16(11):907–15.
- 47 45. Argaw AT, Asp L, Zhang J, Navrazhina K, Pham T, Mariani JN, et al. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-
48 brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *J Clin Invest*. 2012 Jul;122(7):2454–68.
- 49 46. Chen X, Oppenheim JJ. Th17 cells and Tregs: unlikely allies. *J Leukoc Biol*. 2014 May;95(5):723–31.
- 50 47. Okubo Y, Mera T, Wang L, Faustman DL. Homogeneous expansion of human T-regulatory cells via tumor

- 1 necrosis factor receptor 2. *Sci Rep.* 2013 Nov 6;3:3153.
- 2 48. Nedoszytko B, Lange M, Sokołowska-Wojdyło M, Renke J, Trzonkowski P, Sobjanek M, et al. The role of
3 regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and
4 neoplastic skin diseases. Part I: Treg properties and functions. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017 Aug;34(4):285–
5 94.
- 6 49. Prajeeth CK, Kronisch J, Khoroshi R, Knier B, Toft-Hansen H, Gudi V, et al. Effectors of Th1 and Th17 cells
7 act on astrocytes and augment their neuroinflammatory properties. *J Neuroinflammation.* 2017 Oct 16;14(1):204.
- 8 50. Prajeeth CK, Löhr K, Floess S, Zimmermann J, Ulrich R, Gudi V, et al. Effector molecules released by Th1 but
9 not Th17 cells drive an M1 response in microglia. *Brain Behav Immun.* 2014 Mar;37:248–59.
- 10 51. Engelhardt B, Ransohoff RM. Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood–brain barriers. *Trends*
11 *Immunol.* 2012 Dec 1;33(12):579–89.
- 12 52. Cipollini V, Anrather J, Orzi F, Iadecola C. Th17 and Cognitive Impairment: Possible Mechanisms of Action.
13 *Front Neuroanat.* 2019 Nov 19;13:95.
- 14 53. Rostami A, Ciric B. Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. *J Neurol Sci.*
15 2013 Oct 15;333(1–2):76–87.