

脳内の免疫系情報伝達分子が攻撃行動の個体差に影響を及ぼす

攻撃行動は、なわばりを守ったり、餌や交尾相手を獲得するために、多くの動物が示す行動である一方、大きな個体差が存在することも知られています。雄マウスの中にも、なわばりを守るための攻撃行動を適切に示す個体（攻撃個体）と、全く示さない個体（非攻撃個体）が存在します。このような攻撃性の個体差はなぜ生じるのでしょうか。

本研究では、雄マウスを用いて、免疫系の情報伝達分子であるサイトカインの一つ、インターロイキン 1β (IL- 1β) が、背側縫線核という脳領域に作用し、攻撃行動の個体差に影響を及ぼしていることを明らかにしました。まず、非攻撃個体は、脳内セロトニンの神経核である背側縫線核において、攻撃個体よりもIL- 1β の量が多いことが分かりました。さらに調べたところ、他の脳領域や、末梢血中のサイトカイン量は、攻撃個体と非攻撃個体の間に差はなく、背側縫線核にIL- 1β が作用することで攻撃行動が抑制されていることが示されました。また、非攻撃個体で増加していたIL- 1β は、背側縫線核にあるミクログリアから産生されており、それが背側縫線核のセロトニンニューロンの活性を抑制し、攻撃行動に影響を与えていることが明らかになりました。

IL- 1β は病気の時に特徴的な発熱や、活動性、意欲の低下などに関与することが知られている炎症性サイトカインです。近年、免疫系と精神疾患の関係が徐々に明らかになってきており、動物の行動の個体差を生み出す脳内メカニズムの解明は、その新たな治療方法の開発にも寄与しうると考えられます。

研究代表者

筑波大学人間系

高橋 阿貴 准教授

研究の背景

近年、精神疾患と免疫系の関係が徐々に明らかになってきており、統合失調症、うつ病など様々な精神疾患において免疫系の異常が報告されています。様々な精神疾患の周辺症状の1つに攻撃性（易怒性）があり、免疫系の情報伝達物質である炎症性サイトカイン^{注1}の血中レベルは、攻撃性とも正の相関があることが報告されています。しかしながら、免疫系がどのように神経系の働きに作用し、攻撃行動に影響を与えるかは、ほとんど分かっていませんでした。そこで本研究では、免疫系と攻撃行動の関係とその作用メカニズムを、マウスを用いて調べました。

研究内容と成果

本研究ではまず、同じ系統の雄マウスの攻撃行動の個体差に着目しました。1個体ずつ飼育されているホームケージ（なわばり）に、侵入者として別の雄が入ってくると、多くのマウスは侵入者に対して攻撃行動を示しますが、一部は攻撃行動を全く示しません（参考図）。これらの個体の血中の複数のサイトカイン濃度を調べたところ、侵入者がいる場合に、インターロイキン 1β （IL- 1β ）^{注2}をはじめとしたいくつかのサイトカインが増加しましたが、攻撃個体と非攻撃個体の間には差が見られませんでした。一方、いくつかの脳領域ごとのIL- 1β 量を測定したところ、背側縫線核（DRN）^{注3}のIL- 1β 量が、非攻撃個体では攻撃個体よりも多いことが分かりました。薬理学的手法と遺伝学的手法を用いて、DRNにおけるIL- 1β 受容体だけを阻害すると、雄マウスの攻撃行動が増加しました。このことから、DRNから発生するIL- 1β シグナルが、攻撃行動の発現を抑制していることが明らかになりました。

次に、非攻撃個体で増加しているIL- 1β の由来を調べたところ、DRNのミクログリア^{注4}（脳内免疫細胞）において、高いIL- 1β mRNAの発現が観察されました。さらに、攻撃個体と非攻撃個体で、攻撃行動中にDRNのどの細胞が活性化しているかを、神経活動マーカー（c-Fosタンパク質）を使って調べると、神経伝達物質であるセロトニンを放出するセロトニンニューロンの活性化レベルが異なること、また、IL- 1β の作用を阻害すると、DRNセロトニンニューロンのc-Fos発現が増加することが分かりました。このことから、DRNのミクログリアにおいて産生されるIL- 1β が、神経伝達調節因子としてセロトニンニューロンの活性を低下させることにより、雄マウスの攻撃行動が減少する、という脳内メカニズムの一端が明らかになりました。

IL- 1β は、病気の時に特徴的な発熱や、活動性、意欲の低下などに関与することが知られていますが、本研究により、病気にかかったときだけでなく、健全な動物の行動の個体差を生み出す上でも、内在性のサイトカインが重要な役割を担うことが示されました。

今後の展開

多くのヒトの研究からは、末梢のサイトカインと攻撃性の間に正の相関が報告されています。一方、本研究では、マウスにおいてIL- 1β が攻撃行動を抑制するメカニズムが明らかになりました。この結果の相違は、ヒトにおける攻撃性と、動物モデルにおける攻撃性には違いがあることを示唆しています。すなわち、雄マウスのなわばり性攻撃行動は、動物にとって適応的な行動としての攻撃行動であるのに対し、ヒト研究が対象とする攻撃性は、多くの場合、適応的な行動とは言えず、むしろ問題行動としての過剰な攻撃性と考えられます。今後、ヒトにおける過剰な攻撃行動のメカニズム解明に向け、過剰な攻撃行動を示す動物モデルを用いて、免疫系の関与をさらに研究していく予定です。

参考図

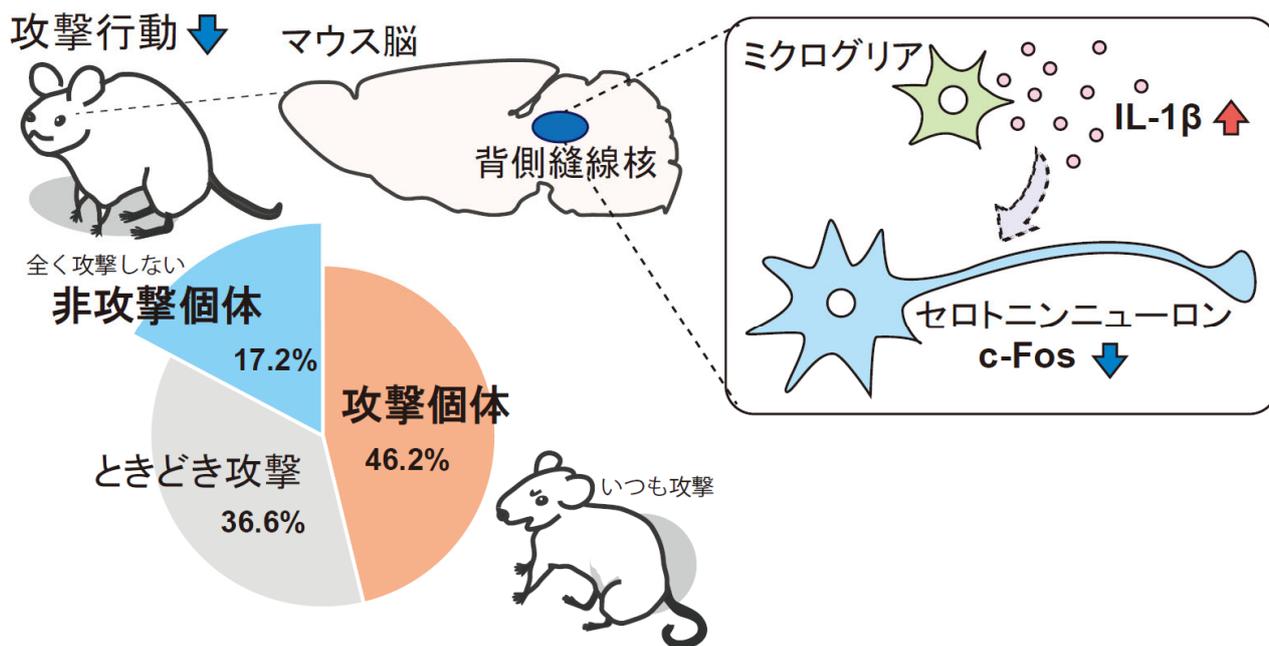


図 本研究で明らかにした、攻撃行動の個体差と背側縫線核 IL-1 β の関係

なわばりに侵入してきたライバル雄に対して攻撃行動を示すかどうかには個体差があり、一部の個体は攻撃行動を全く示さない（非攻撃個体）。非攻撃個体は攻撃個体よりも背側縫線核のミクログリア由来の IL-1 β 量が多い。そして背側縫線核の IL-1 β はセロトニンニューロンの活性（c-Fos 発現）を抑制することで、攻撃行動を低下させる。

用語解説

注1) サイトカイン

細胞間の情報伝達を担う物質であり、免疫、炎症、生体防御において重要な役割を持っている。炎症を増強する炎症性サイトカインや、逆に抑制する抗炎症性サイトカイン、白血球の遊走に参与するケモカインなどがある。

注2) インターロイキン1 β (IL-1 β)

炎症性サイトカインの1つ。発熱をうながす内因性発熱物質であるとともに、様々な炎症作用を引き起こす。また、脳内に作用することで、活動量の低下、食欲の低下、睡眠の増加、不安の増加、そして社会行動の減少などの行動変化を生じさせることから、一連の病気関連行動（sickness behavior）を引き起こすことが知られている。

注3) 背側縫線核 (DRN)

哺乳類の中脳に存在する脳部位。セロトニンを産生し放出するセロトニンニューロンが存在し、そこから脳の広い範囲にセロトニンが供給される。背側縫線核のセロトニンニューロンは、気分障害、衝動性、睡眠覚醒などに関与していると考えられている。

注4) ミクログリア

中枢神経系のグリア細胞の1つで、脳内の免疫細胞として知られる。細長い突起を伸ばした形状をしており、正常時は脳内に点在している。活性化すると形状変化し、脳内の損傷領域などに移動して貪食作用を示す。また、活性化ミクログリアは炎症性サイトカインなどを放出する。

研究資金

本研究は、日本学術振興会・科学研究費補助金：若手研究 A（JP17H04766：高橋）、新学術領域・マルチスケール脳（JP19H05202：高橋）、挑戦的萌芽研究（JP15K12773：高橋）、米国 NIH グラント（R01 MH090264-06 and R01 MH104559-02：Russo）の助成により実施されました。

掲載論文

【題名】 Neuromodulatory effect of interleukin 1 β in the dorsal raphe nucleus on individual differences in aggression

（背側縫線核におけるインターロイキン 1 β の神経調節作用が攻撃行動の個体差に及ぼす影響）

【著者名】 Takahashi A, Aleyasin H, Stavarache MA, Li L, Cathomas F, Parise LF, Lin H, Burnett CJ, Aubry A, Flanigan ME, Brancato A, Menard C, Pfau ML, Kana V, Wang J, Hodes GE, Sasaki T, Kaplitt MG, Ogawa S, McEwen BS, and Russo SJ.

【掲載誌】 Molecular Psychiatry

【掲載日】 2021 年 4 月 30 日

【DOI】 10.1038/s41380-021-01110-4

問合わせ先

【研究に関すること】

高橋 阿貴（たかはし あき）

筑波大学人間系 准教授

URL: <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000003646>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp