

社会性行動を介して免疫応答の変化を誘導する神経回路基盤の解明

Neural circuits for immune modulation during social contact with sick individuals

マサチューセッツ工科大学 石川 智愛

研究期間 2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

滞在研究機関 Picower Institute for Learning and Memory, Department of
Brain and Cognitive SciencesMassachusetts Institute of
Technology, Cambridge, MA, 02139, USA

区分 個人 B

Animals change their social engagement based on the health status of their conspecifics to minimize infectious risk. However, it remains unclear whether animals also adjust their own immune status by detecting sick individuals. We have found that prior exposure to sick cagemates alleviates symptoms induced by viral and bacterial infections. This indicates that animals have a proactive immune response upon detecting sickness in their conspecifics. Furthermore, we demonstrated that exposure to sick animals activates an amygdala nucleus, and chemogenetic activation of this amygdala nucleus is sufficient to mitigate signs induced by viral and bacterial infections. These findings suggest that neuroimmune interactions activated by the detection of sick conspecifics modulate the immune system to better cope with subsequent pathogenic infections.

研究目的

社会性動物は単独行動の動物に比べ、病原体に曝され感染するリスクが高くなる。そのため、群れなど同じ社会の動物の健康状態を正確に検知し、行動を変えることで感染リスクを制御する必要がある。例えば、マウスは感染した動物との交尾行動を避けることが知られている。これは、感染リスクに対して生じた行動変化の一つであると考えられる。所属研究室では、疑似感染を起こしたメスマウスに対し、オスマウスが交尾を避けるという行動変化において、扁桃体の垂領域である扁桃体皮質核 (COApm) の活動が必要であることを明らかにした (Kwon Nature 2021)。また、疑似感染を起こしたマウスの尿が COApm を活性化するのに十分であることも示してきた。こうしたデータは、マウスが他者の健康状態、特に感染の有無を検知し、その結果として行動変化させる能力を持つことを示唆している。

しかし、感染したマウスとの社会的な接触が免疫応答も変化させるかまでは明らかになっていない。近年、大腸炎を起こしたマウスでは島皮質の一部の

細胞が活動し、その細胞集団を再度活動させることによって大腸炎時に生じた末梢での免疫応答が再現されることが報告された (Koren Cell 2021)。この結果は、脳神経活動が免疫応答を変化させることを示唆しているものの、どのような神経回路が感覚刺激と免疫応答を結びつけるのかに関してはほとんど明らかになっていない。そこで、本研究では、感染したマウスとの接触により行動が変化するだけでなく、その後の感染に備え免疫応答も惹起されるという仮説を検証し、その基盤となる神経回路の解明を目指す。

研究経過

本研究では、上述の目的を達成するため、下記の3点の実験を計画し進めている。これまでに実験系の立ち上げおよび条件検討はもちろんのこと、予定していた計画の大部分が完了しつつある。以下において、実験の内容とその結果について詳述する。

1. 感染マウスへの暴露により、その後の感染

に頑強性を示すか検証する

グラム陰性菌の細胞膜であるリポポリサッカロイド (LPS) を投与したマウス (LPS マウス) と接触した被験マウスが、その後の感染に対し頑強性を示すのか検証した。実際の感染にはグラム陰性菌である *C. rodentium* とインフルエンザウイルスの一種である PR8 を使用した。LPS マウスとの1時間の接触は、被験マウスにおいて *C. rodentium* および PR8 による症状を有意に改善した。また、LPS マウスとの接触により、PR8 に感染4日後には抗ウイルス作用を持つ炎症性サイトカインの一種、インターフェロン γ が有意に増加することも明らかにした。これらの結果は、感染マウスに対する暴露により、その後の感染に対し頑強性を示すという仮説を支持するものである。

2. 感染マウスの暴露により扁桃体皮質核の活動が上昇するか検証する

本研究では、感染マウスへの暴露に LPS を使用していることから、社会接触時におけるマウス間感染の可能性は除外される。このことから、上述の現象は脳神経活動によって制御されると予測される。どの脳領域が責任領域となるのか検証するため、LPS マウスもしくはコントロールとなる PBS マウスと1時間接触した後に脳を摘出し、FOS の発現細胞数を比較した。FOS は神経活動の上昇に伴い発現が上昇することから、FOS 発現細胞の数は神経活動レベルの指標として使うことができる。LPS マウスへの暴露は副嗅覚系の情報処理を担う COApm の FOS の発現量を有意に増加させることを明らかにした。また、COApm の上流および下流にあたる脳領域においても FOS の発現量が上昇することを確認した。このことから、LPS マウスに対して行動様式を変化させるだけでなく、感染に対する頑強性の惹起にも COApm の活動が関与するという仮説を立てた。

3. 扁桃体皮質核の活動が、感染に対する頑強性を惹起するか検証する

COApm の活動がその後の感染に対する頑強性を惹起するのか検証するため、扁桃体皮質核を遺伝薬理学的手法により操作した。扁桃体皮質核にウイルスを投与することで、hM3Dq を発現させ、その後 CNO の腹腔内投与により COApm を人為的に活性化させた。その後、*C. rodentium* に感染させたところ、LPS

マウスとの接触と同様に、症状が軽減することを明らかにした。また、予備実験において COApm の活性化は PR8 の症状も軽減することも確認している。こうした結果は、COApm の活動が感染に対する頑強性を惹起するという仮説と矛盾しない。

また、本研究に関連し、免疫細胞が放出するタンパク質の一種、サイトカインがどのように神経活動を制御しているのか、またそれによりどのように社会性行動が影響を受けるのかを検証した。

具体的には、自閉症モデルマウスにインターロイキン 17 (IL-17) ファミリーを経鼻投与し、社会性行動の低下が改善されるのか検証した。さらに、IL-17 の受容体 (IL-17R) ファミリーの脳内の分布を可視化し、どのサブタイプの受容体が脳のどの領域に発現しているのかを網羅的に検証した。その結果、免疫細胞において IL-17RA と共発現することが知られている IL-17RC は皮質にほとんど発現していないことが明らかになった。それに対し、IL-17RB が皮質において多く発現することを発見し、IL-17RA と IL-17RB を発現する細胞が社会性行動の低下を改善する上で必要であることを示した。本研究の成果は筆頭共著者として論文投稿し、改訂中である。

考察

本研究では、副嗅覚系の脳領域である COApm の活動が、感染に対する頑強性を惹起することを示すものである。これは、神経活動により免疫応答を制御することができることを示す重要な知見である。今後、どのような経路によって感染に対する頑強性を獲得するのか、またどのような免疫細胞が関与するのかに関しては、今後の検討課題である。

かつては独立に考えられてきた脳と免疫システムが相互作用し、感染に対する頑強性を発揮するというコンセプトは非常に新しく、今後さらなる発展が期待される。

また、IL-17 ファミリーに関する研究では、神経細胞における IL-17R の発現分布をマウスラインの作成とウイルスの投与により初めて可視化した。さらに、遺伝学的な操作により社会性行動の低下を改善する上で IL-17RC は必要ではないことを明らかにした。免疫細胞では IL-17RA と IL-17RC のホモダイマーが IL-17A の受容体として知られているが、脳では

異なる組み合わせの受容体が存在する、もしくは異なる機能を持つ可能性があり、今後さらに検討を重ねることで脳独自の作動システムの解明につながる可能性も秘めている。

参考文献

1. Kwon JT, Ryu C, Lee H, Sheffield A, Fan J, Cho DH, Bigler S, Sullivan HA, Choe HK, Wickersham IR, Heiman M, Choi GB. An amygdala circuit that suppresses social engagement. Nature. 2021 May;593(7857):114-118.
2. Koren T, Yifa R, Amer M, Krot M, Boshnak N, Ben-Shaanan TL, Azulay-Debby H, Zelayat I, Avishai E, Hajjo H, Schiller M, Haykin H, Korin B, Farfara D,

Hakim F, Kobilier O, Rosenblum K, Rolls A. Insular cortex neurons encode and retrieve specific immune responses. Cell. 2021 Nov 24;184(24):5902-5915.e17.

研究の発表

口頭発表

1. Tomoe Ishikawa, SCSB Lunch Series, Social exposure to sickness enhances resilience to infection, Cambridge, April 5

誌上発表

該当なし。筆頭共著者として論文を投稿し、改訂中である。