

脳報酬系の神経活動による末梢免疫系への影響

1. 発表者

鹿山 将 (東京大学大学院薬学系研究科 博士課程 (研究当時))

池谷 裕二 (東京大学大学院薬学系研究科 教授)

佐々木 拓哉 (東北大学大学院薬学研究科 教授/東京大学大学院薬学系研究科
特任准教授 (研究当時))

2. 発表のポイント

- ◆脳報酬系 (注1) である腹側被蓋野 (注2) のドパミン神経細胞が活性化すると、末梢血清中の免疫調節因子が増加することを発見しました。
- ◆この現象は、オスマウスがメスマウスと遭遇するような自然条件でも生じることを発見しました。
- ◆脳にとっての報酬 (注3) が、身体の免疫系に影響することを証明した重要な研究となります。

3. 発表概要

東京大学大学院薬学系研究科博士課程の鹿山将大学院生 (研究当時)、池谷裕二教授、東北大学大学院薬学研究科の佐々木 拓哉教授の研究グループは、脳報酬系の一部である腹側被蓋野のドパミン神経細胞を活性化させると、末梢血清中の免疫調節因子が変動することを発見しました。

「病は気から」と言うように、私たちの快・不快の情動は、ウイルスなどへの感染のしやすさや癌発症のリスク上昇など、生体防御反応にも重要な影響を与えることが、経験的にわかっています。しかし、このような脳と末梢免疫反応を繋ぐような生体メカニズムを明らかにするための基礎研究は、あまり行われてきませんでした。

本研究グループは、情動反応や報酬を体験した際に活動する脳領域として、腹側被蓋野に着目しました。この腹側被蓋野には、特に報酬に強く反応するドパミン神経細胞があります。本研究では、マウスを用いて、このドパミン神経細胞を光で活性化できる技術 (光遺伝学的手法) を適用し、これらの神経細胞のみを高頻度に刺激しました。その結果、免疫調節因子であるサイトカイン (注4) の血清中濃度が増加することがわかりました。さらに同様の効果は、オスマウスがメスマウスに遭遇するような自然界と同じ条件でも、観察されました。

以上の結果は、脳の報酬系が、身体の免疫系を制御することを直接証明するものであり、様々な生体防御反応を理解するための重要な布石となります。

本研究成果は、1月27日付で米国科学誌「Scientific Reports」に掲載されました。

4. 発表内容

研究の背景と経緯

「病は気から」というように、精神活動は、末梢免疫系に影響を与えることが知られています。情動の中でも、報酬の獲得などの正の情動に関連する脳領域として、腹側被蓋野があります。本研究では、マウスにおいて腹側被蓋野ドパミン神経細胞の活動を、最先端の光遺伝学的手法によって人工的に操作することで、末梢免疫系への影響を詳しく検証しました。また、類似した現象が、他のマウスとの相互作用など、より自然な条件でも起こるかについても検証しました。

研究方法と発見の内容

本研究では、腹側被蓋野ドパミン神経細胞の活動を詳細に操作するため、光によって神経活動を操作する手法を用いました(図 1)。初めに、マウスの腹側被蓋野ドパミン神経細胞に特殊な光感受性分子「チャネルロドプシン 2」を発現させ、そのマウスの腹側被蓋野に光ファイバーを埋め込みます(図 1)。これにより神経細胞を、青色光の照射によって活動させることができます。青色光を高頻度(50 Hz)に12時間光照射し、腹側被蓋野ドパミン神経細胞を高頻度に活動させました。その結果、高頻度に光照射を行った群では、光照射をしていない群と比較して、末梢血清中のサイトカイン(IL-2, IL-4, TNF- α)濃度が増加しました(図 2)。一方で、低頻度(2.5 Hz)で光照射した群では、光照射の回数と同じだったのにも関わらず、末梢血清中のサイトカイン濃度は増加しませんでした。このことから、腹側被蓋野ドパミン神経細胞の、特に高頻度な活動が、末梢免疫系に影響を与える可能性が示されました。

次に、類似した現象が、人工的な刺激ではなく、自然な条件でも起こり得るかを検証しました。腹側被蓋野ドパミン神経細胞を自然な条件で活動させるために、オスマウスとメスマウスを遭遇させることにしました。メスマウスに遭った後のオスマウスの腹側被蓋野ドパミン神経細胞を調べたところ、神経活動の上昇を示す c-Fos タンパク質が増加しており、オスマウスの末梢血清中サイトカイン(IL-2)濃度が増加することがわかりました(図 3)。また、オスマウスの腹側被蓋野の神経活動を薬物で抑制すると、メスマウスと遭わせても、末梢血清中サイトカイン(IL-2)濃度の増加が起こりませんでした。これらのことから、自然な条件であっても、腹側被蓋野の活性化による末梢免疫系への影響が起こり得ることが示されました。

今後の展開

本研究から、腹側被蓋野ドパミン神経細胞の高頻度な活動が、末梢免疫系に影響を与えることが明らかになりました。今回は末梢血清中の免疫調節因子を測定するのみにとどまりましたが、さらに、脳の活動による末梢免疫系の制御が、感染症や癌の予防および治療にも貢献し得るのか追究する必要があります。本研究結果を布石として、今後、脳報酬系と末梢免疫系との関連がより明らかになり、疾患の予防や治療の一助となることが期待されます。

<本研究の主な助成事業>

トランスフォームマネジメント株式会社 薬学研究助成金
研究代表者：佐々木拓哉（東京大学大学院薬学系研究科（研究当時））

科学研究費補助金 19H04897
新学術領域『個性創発脳』 公募研究
記憶とストレス応答の個体差を担う脳活動の大規模解析
研究代表者：佐々木拓哉（東京大学大学院薬学系研究科（研究当時））

戦略的創造研究推進事業 CREST
多様な迷走神経情報から創発する内受容感覚の脳統合
研究代表：佐々木拓哉（東北大学大学院薬学系研究科）

戦略的創造研究推進事業 ERATO
池谷脳 AI 融合プロジェクト
研究総括：池谷裕二（東京大学大学院薬学系研究科）

Beyond AI 研究推進機構
AI を用いた知覚・感性・認知能力の拡張
研究代表者：池谷裕二（東京大学大学院薬学系研究科）

5. 発表雑誌

雑誌 「*Scientific Reports*」 (サイエンティフィックレポーツ)
題目 Phasic firing of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area triggers peripheral immune responses
(腹側被蓋野ドーパミン神経細胞の相動性発火は末梢の免疫応答を引き起こす)
著者 Tasuku Kayama, Yuji Ikegaya, Takuya Sasaki

6. 問い合わせ先

東北大学大学院薬学研究科 薬理学分野
教授 佐々木 拓哉 (ササキ タクヤ)
〒980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6-3
携帯：090-1264-8292 Tel：022-795-5503
Fax：022-795-6850
E-mail：takuya.sasaki.b4@tohoku.ac.jp

東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室
教授 池谷 裕二 (イケガヤ ユウジ)

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3

Tel : 03-5841-4780

Fax : 03-5841-4786 E-mail : yuji@ikegaya.jp

7. 用語解説

注1 「脳報酬系」

脳の中で快の情動に関わるような領域の総称を指す、心地よい刺激や行動により活性化され、ドパミンをはじめとした脳活動の調節因子が分泌される。

注2 「腹側被蓋野」

脳領域の1つで、動物が報酬を獲得した時に活性化する。

注3 「報酬」

動物にとっての報酬とは、エサや水など、一般に快の情動を誘発または、それを得るために特定の行動を誘発する要素のことを指す。本研究では、オスマウスにとっての報酬として、メスマウスとの遭遇を行わせた。

注4 「サイトカイン」

炎症を制御するタンパク質の総称。侵入した病原体などによって産生され、免疫機能を活性化させ、生体防御反応にかかわる。

8. 添付資料

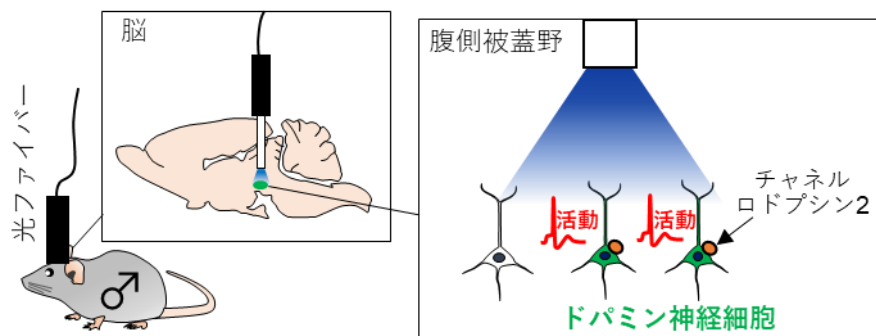


図1 光によって腹側被蓋野ドパミン神経細胞の活動を操作した。腹側被蓋野のドパミン神経細胞だけが、青色光の照射にあわせて活動する。

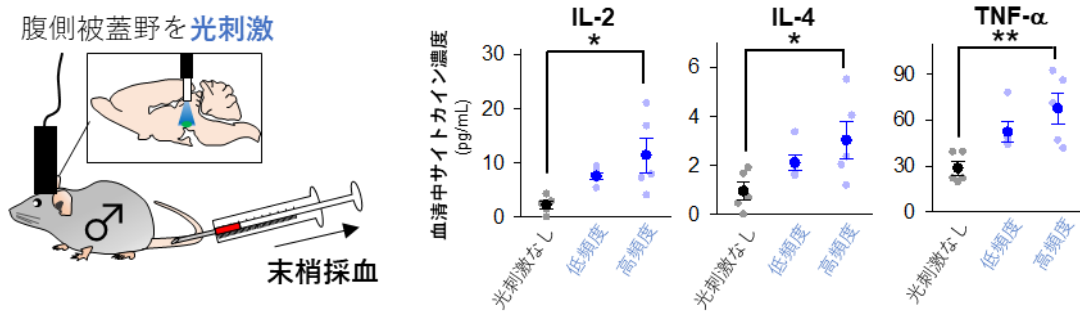


図 2 腹側被蓋野を光照射し、ドパミン神経細胞の活動を詳細に操作し、血清サイトカイン値を測定した (左)。高頻度に光刺激した群では、血清サイトカイン濃度が増加したが、低頻度の群では増加しなかった (右)。

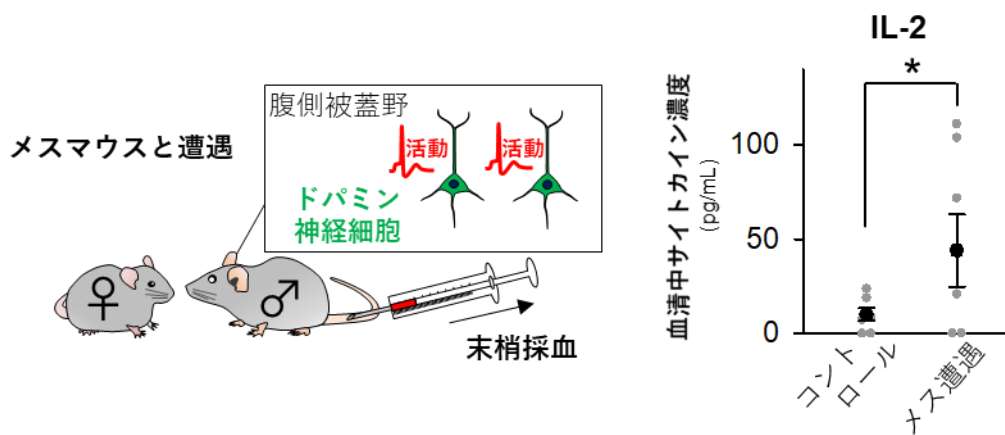


図 3 メスマウスと遭遇すると、オスマウスのドパミン神経細胞が活動する (左)。このような自然な条件でも、血清中サイトカイン IL-2 濃度が増加した。