

論 文 内 容 要 旨

題目 Intracranial mast cells contribute to the control of social behavior in male mice

(雄性マウス頭蓋内肥満細胞が担う社会性行動の調節)

著者 Daisuke Tanioka, Sachiko Chikahisa, Noriyuki Shimizu, Tetsuya Shiuchi, Noriaki Sakai, Seiji Nishino, Hiroyoshi Sei

令和3年発行 Behavioural Brain Research 掲載予定

肥満細胞は末梢組織において免疫応答やアレルギー反応に重要な役割を持つ。また、ヒトや齧歯類の中枢組織においても髄膜や視床、海馬、脳室周囲に存在する。我々の研究室では、これまでに、頭蓋内肥満細胞由来のヒスタミンが睡眠・覚醒調節に影響を与えることを報告している。近年の報告では、出生前アレルギー曝露による出生後の社会行動・性行動変化に頭蓋内肥満細胞が関与することや肥満細胞安定化薬が拘束ストレス誘発性の社会性行動の変化を抑制することが示されている。しかし、脳機能調節における頭蓋内肥満細胞の役割とメカニズムは不明である。本研究では、ジフテリア毒素 (Diphtheria toxin; DT) を投与することで特異的に肥満細胞を欠損する Toxin receptor-mediated conditional cell knock out (Mas-TRECK) マウスを用いて、頭蓋内肥満細胞が社会性行動へ与える影響とその生理的メカニズムについて検討することを目的とした。

初めに、野生型マウスを用いて、脳室内へ肥満細胞の脱顆粒薬と安定化薬を投与した際の行動変化について網羅的に解析した。その結果、脳室内へ肥満細胞の脱顆粒薬を投与したマウスは、3チャンバー試験で評価した社会性行動に新規マウスへの過剰な接近行動などの異常が認められた。一方、肥満細胞の安定化薬を脳室内に投与したマウスでは、このような社会性行動の異常は認められなかった。これらのことから、頭蓋内における肥満細胞の過剰な活性化は社会性行動の異常を引き起こすことが示された。

次に、DT投与により全身の肥満細胞が除去された Mas-TRECK マウスを用いて、網羅的な行動解析を行った。その結果、全身肥満細胞欠損による運動機能や不安様・うつ様行動などは認められなかったものの、3チャンバー試験にお

## 様式(8)

いて有意な新規マウスへの接近行動の低下が示された。一方、DT 投与から 60 日経過すると、末梢組織の肥満細胞は欠損したまま頭蓋内のみ肥満細胞が再発現することが明らかとなった。この時期には全身肥満細胞欠損時に見られた社会性行動の異常が改善されることが確認された。この結果より、全身肥満細胞欠損時の行動異常が頭蓋内肥満細胞の欠損によるものと考えられた。

この全身肥満細胞欠損マウスの脳組織サンプルの解析を行ったところ、視床と視床下部において社会性行動に関与するセロトニンの低下が見られた。また、視床ではモノアミンオキシダーゼの mRNA 発現増加、前頭前皮質と側坐核でのセロトニン受容体の mRNA 発現減少が認められた。さらに、オキシトシン受容体の mRNA 発現が前頭前皮質では減少し、視床下部では増加することが確認された。

以上の Mas<sup>-</sup>TRECK マウスと薬物実験の結果から、マウス頭蓋内肥満細胞は社会性行動を調節するモノアミンやその関連遺伝子、さらにオキシトシン受容体の発現を変化させることで社会性行動を制御する可能性のあることが明らかとなった。この結果は、これまで知られていない頭蓋内肥満細胞の役割の一端を解明するものである。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1486</b> 号	氏名	谷岡 大輔
審査委員	主査 大森 哲郎 副査 常山 幸一 副査 富田 江一		

題目 Intracranial mast cells contribute to the control of social behavior in male mice  
(雄性マウス頭蓋内肥満細胞が担う社会性行動の調節)

著者 Daisuke Tanioka, Sachiko Chikahisa, Noriyuki Shimizu, Tetsuya Shiuchi, Noriaki Sakai, Seiji Nishino, Hiroyoshi Séi  
令和3年発行 Behavioural Brain Research 掲載予定  
(主任教授 勢井 宏義)

要旨 肥満細胞は、末梢組織において免疫応答やアレルギー反応に重要な役割を持つ。一方、ヒトや齧歯類の頭蓋内においても髄膜や視床、海馬、脳室周囲に存在することが知られている。これまでに、頭蓋内肥満細胞が睡眠や摂餌行動、社会性行動など、様々な高次脳機能に影響を与えることが報告されているが、その役割とメカニズムには未だ不明な点が多い。

そこで、申請者らは、頭蓋内肥満細胞の社会性行動における役割とそのメカニズムを解明することを目的に、ジフテリア毒素 (diphtheria toxin; DT) を投与することで特異的に肥満細胞を欠損させることができる mast cell-specific toxin receptor-mediated conditional cell knock out (Mas-TRECK) マウスを用いた実験を行った。

得られた結果は以下の通りである。

1. 野生型マウスを用いた薬理学的実験で、脳室内へ肥満細胞の

脱顆粒薬を投与した場合、3チャンバー試験における新規マウスへの過剰な接近など、社会性行動の異常が確認された。一方、安定化薬を投与した場合、このような社会性行動の異常は認められなかった。

2. DT 投与により全身の肥満細胞が欠損した Mas-TRECK マウスでは、運動機能障害や不安・うつ様行動などは認められなかったが、3チャンバー試験における新規マウスへの接近の低下が認められた。一方、DT 投与から 60 日経過すると、頭蓋内のみ肥満細胞は再発現するが、この時期には、社会性行動の異常が改善された。
3. DT 投与後の Mas-TRECK マウスの脳組織を解析したところ、視床と視床下部においてセロトニン(5-HT)濃度の低下が見られた。また、視床ではモノアミンオキシダーゼ A mRNA 発現の増加、前頭前皮質では 5-HT<sub>1a</sub> 受容体 mRNA 発現の減少、および側坐核では 5-HT<sub>1b</sub> 受容体 mRNA 発現の減少が認められた。さらに、オキシトシン受容体 mRNA 発現が前頭前皮質では減少し視床下部では増加した。

以上の結果から、マウス頭蓋内肥満細胞は、モノアミンやその関連酵素、オキシトシン受容体などの発現を変化させることで、社会性行動の調節に関わる可能性が示唆された。本研究は、頭蓋内肥満細胞の生理学的役割の一端を解明するものであり、行動神経生理学の発展に大きく寄与すると考えられ、学位授与に値すると判定した。