

孤独を選ぶ脳回路： 感染時の「自発的引きこもり」を駆動する神経・免疫ネットワーク

IL-1 β - 背側縫線核軸が解き明かす、行動免疫学の新パラダイム



なぜ病気の動物は、自ら群れを離れるのか？

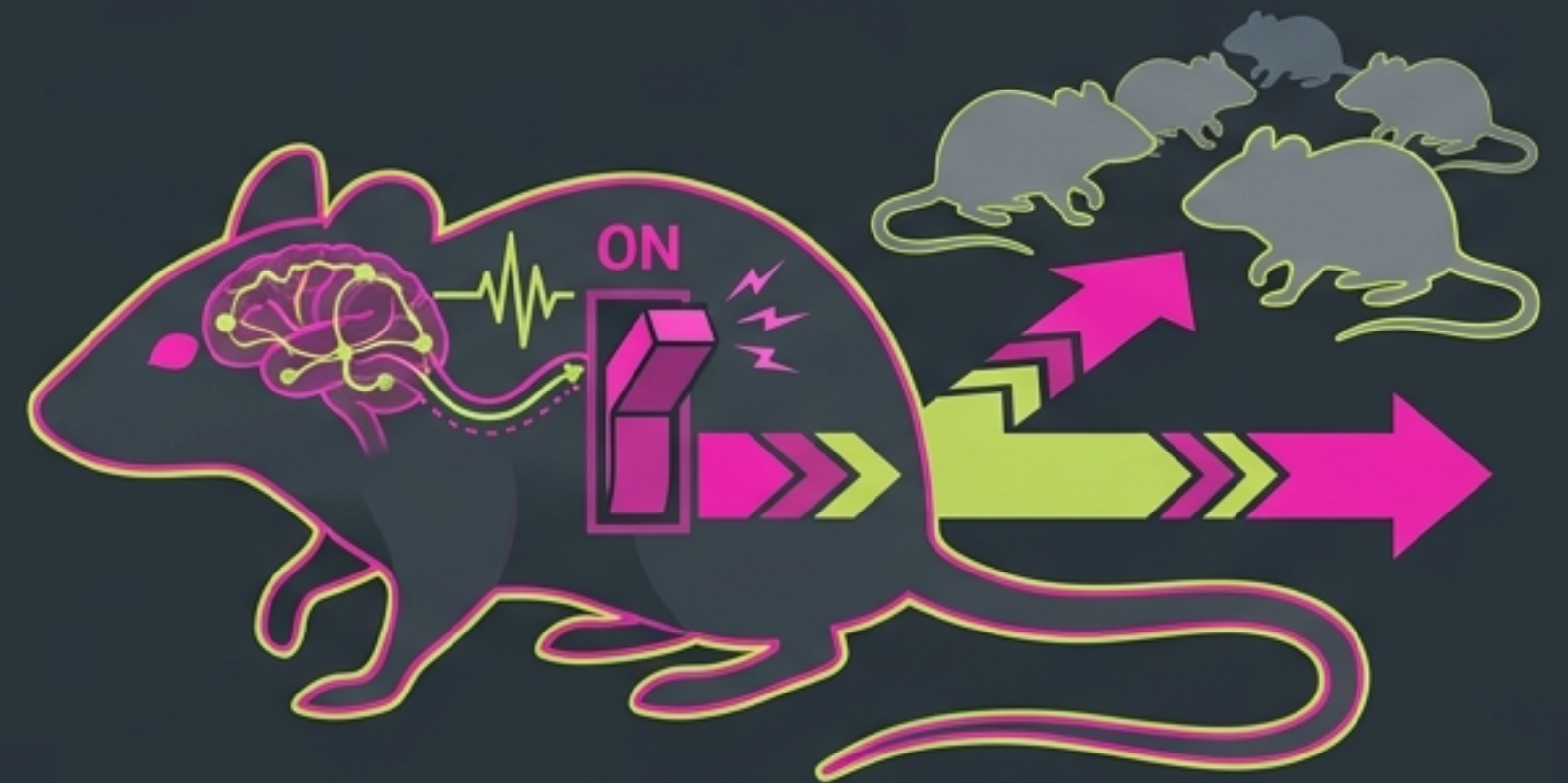
従来の見解：「単なる体調不良」

エネルギー枯渇と運動能力の低下による副次的な結果。

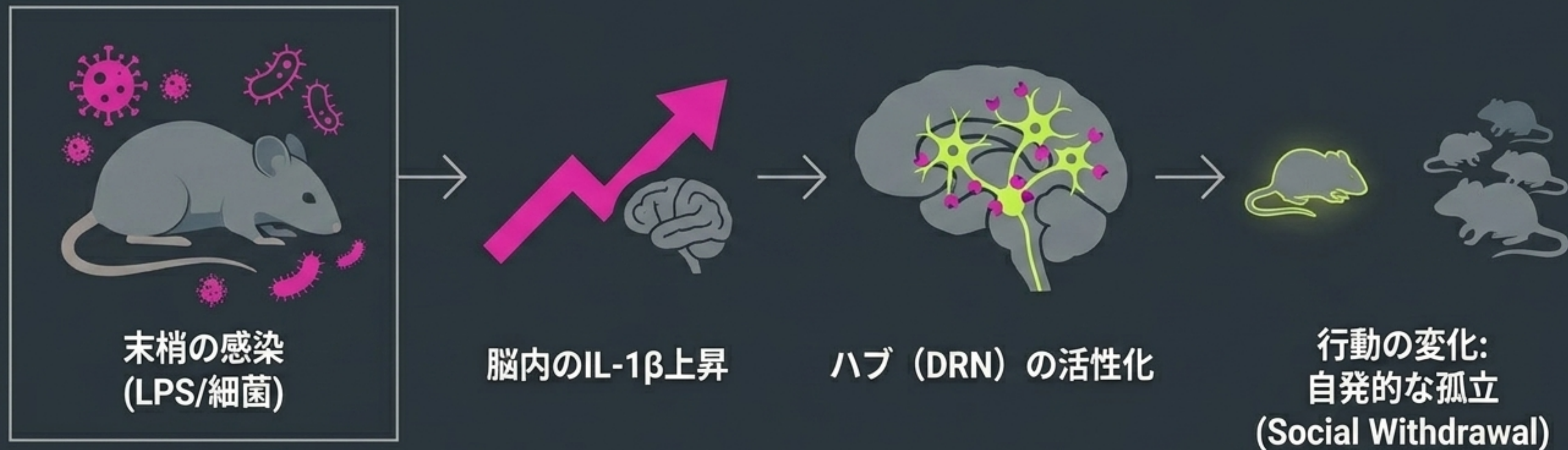


新たなパラダイム：「利他的な自己隔離」

感染拡大を防ぐため、神経系が意図的に社会的行動をシャットダウンしている能動的な適応。

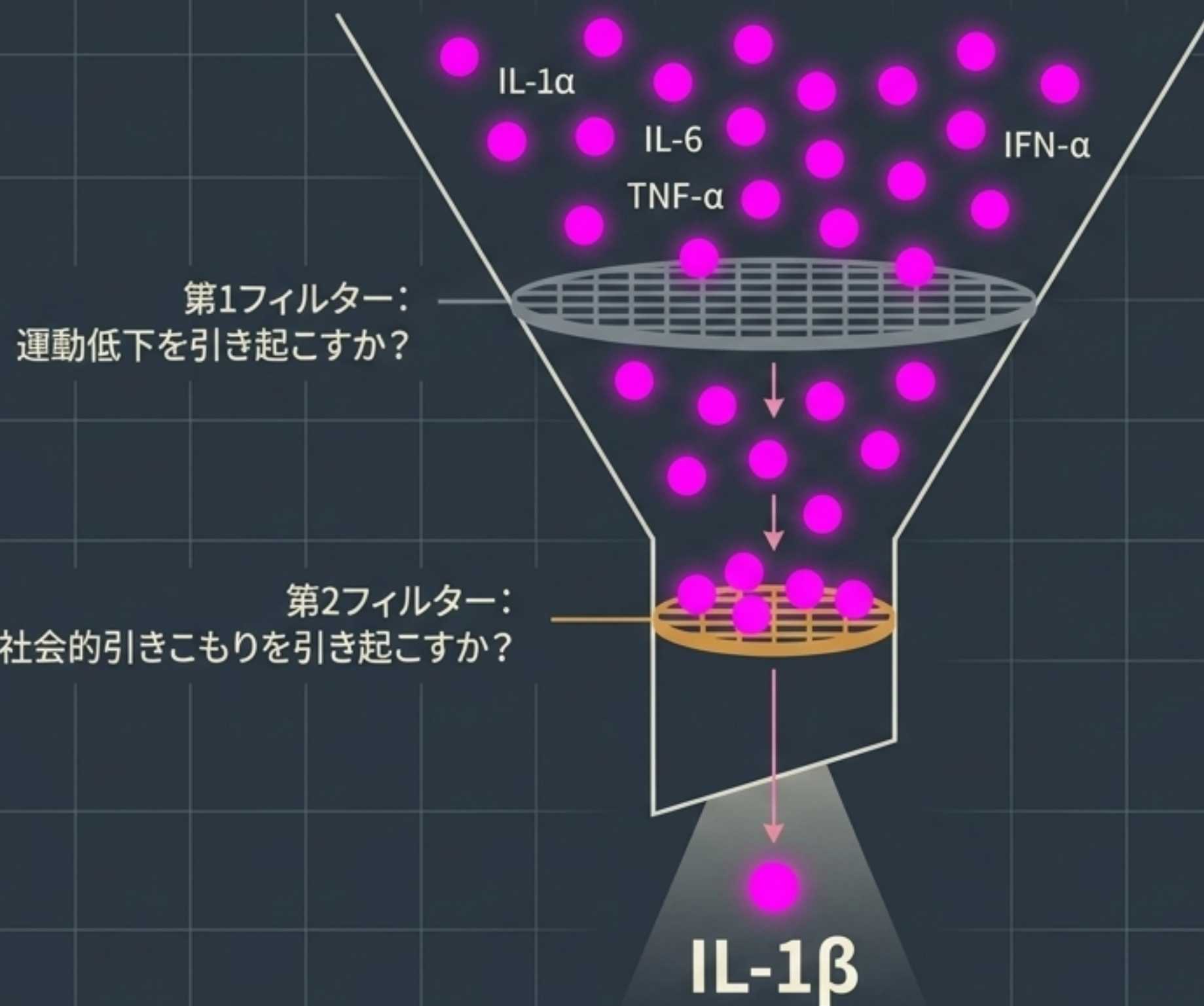


The Neural Blueprint : 免疫シグナルを行動へ変換するマスター回路



- 末梢の炎症が中枢のサイトカイン (IL-1 β) 上昇を引き起こす。
- 背側縫線核 (DRN) の特定のセロトニンニューロンがこれを感じ、活性化する。
- この回路は「運動低下」とは独立して「社会的孤立」のみを能動的に駆動する。

21種類のサイトカイン・スクリーニング：「真犯人」の特定



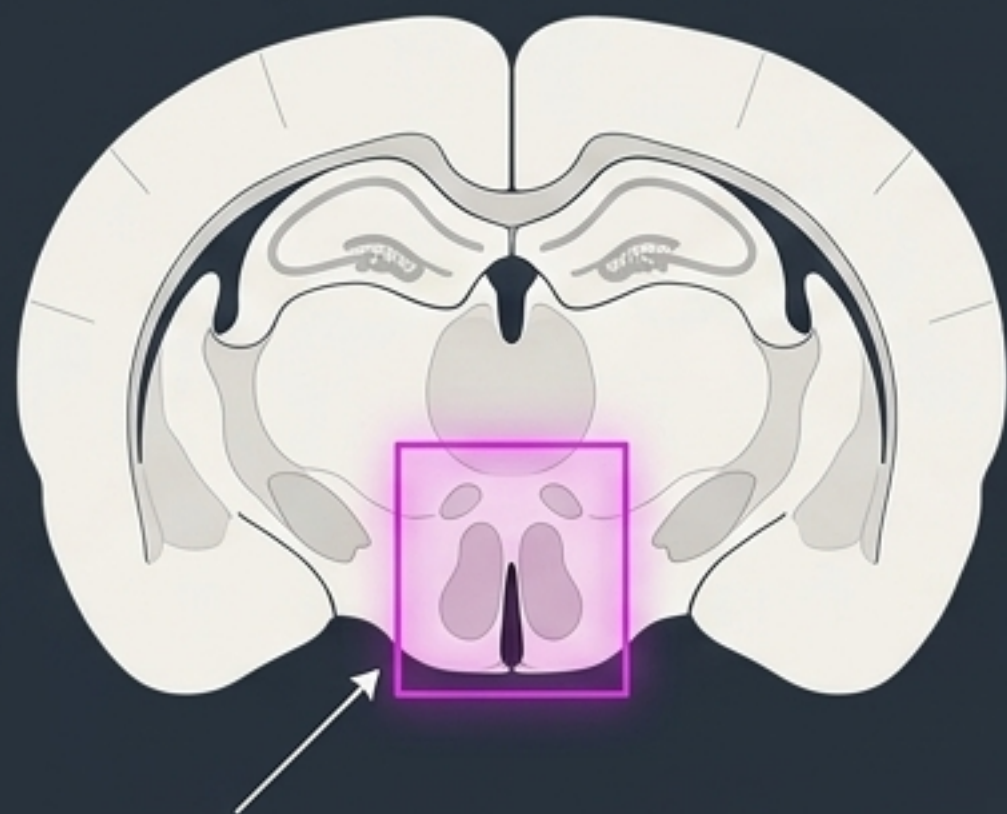
LPS (細菌内毒素) が引き起こす「運動低下」と「社会的孤立」の両方を完全に再現できるサイトカインは、脳内投与された21種類の中でIL-1 β ただ一つであった。

IL-1 β の特異性：近縁分子IL-1 α との決定的な機能分離

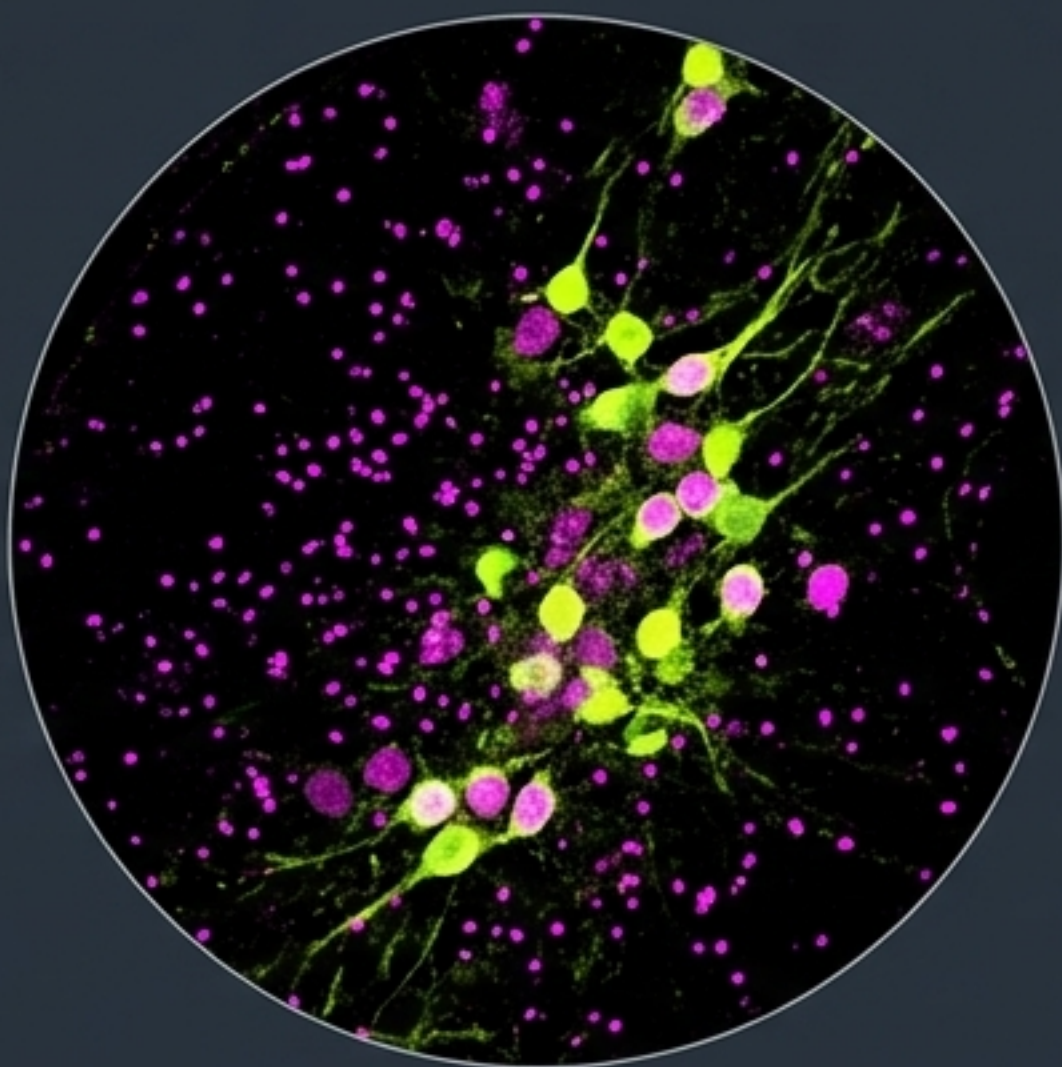
	LPS (Control)	IL-1 β	IL-1 α
運動低下 (Hypoactivity)	✓ 	✓ 	✓ 
社会的孤立 (Social Withdrawal)	✓ 	✓ 	✗ 
DRNニューロンの活性化 (FOS Expression)	✓ 	✓ 	✗ 

IL-1 α とIL-1 β は同じ受容体 (IL-1R1) を共有し、共に「運動低下」を引き起こすが、「社会的引きこもり」を駆動するのはIL-1 β のみである。これは、孤立行動が単なる不調の副産物ではないことを強く示唆している。

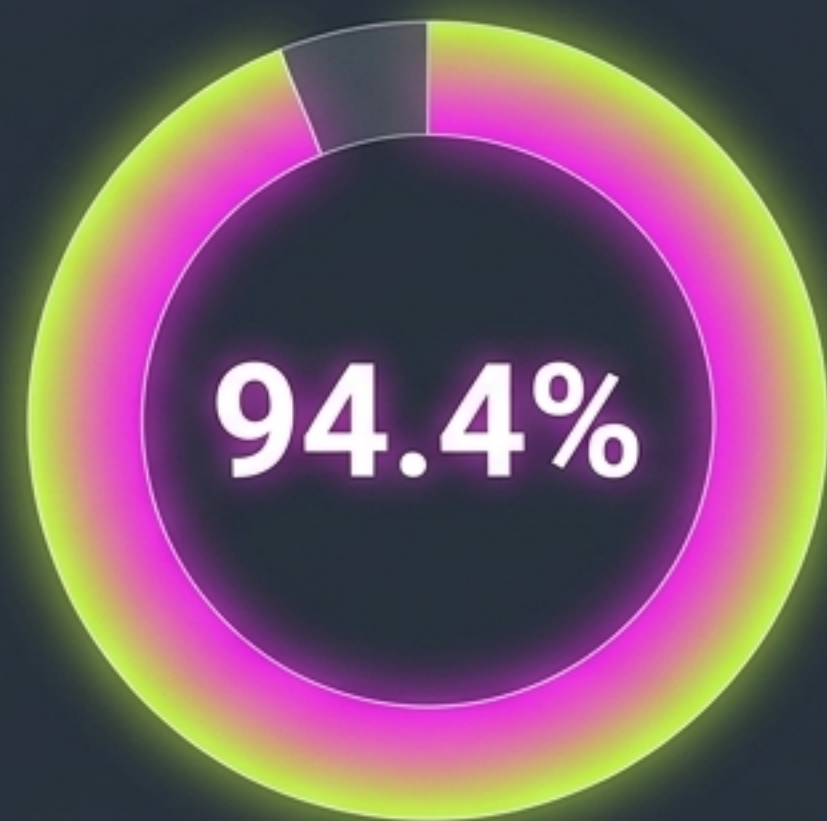
ハブの解剖学：DRNセロトニンニューロンにおけるIL-1R1の発見



脳室（脳脊髄液）に近接する背側縫線核（DRN）は、サイトカインを感知する絶好の位置にある。



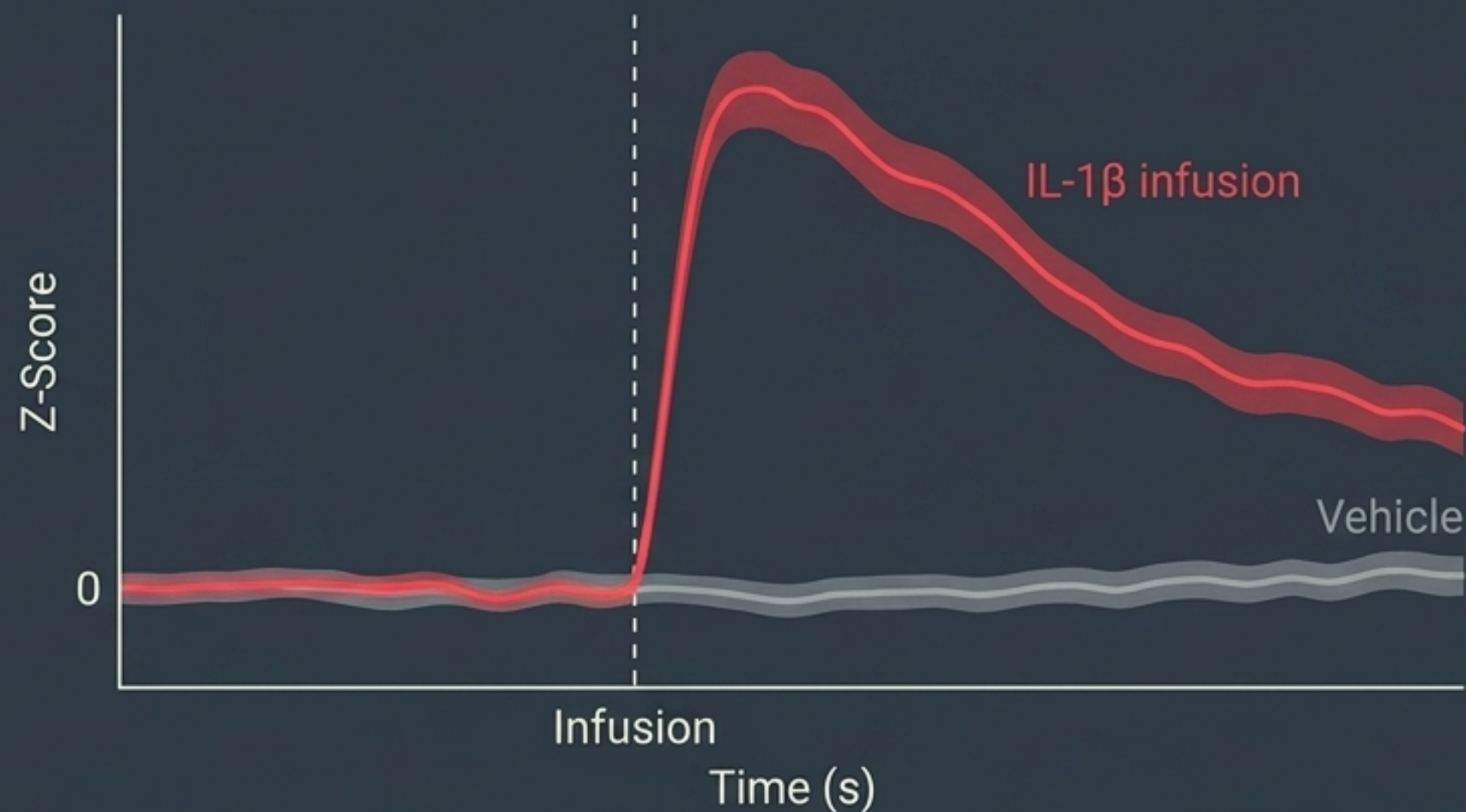
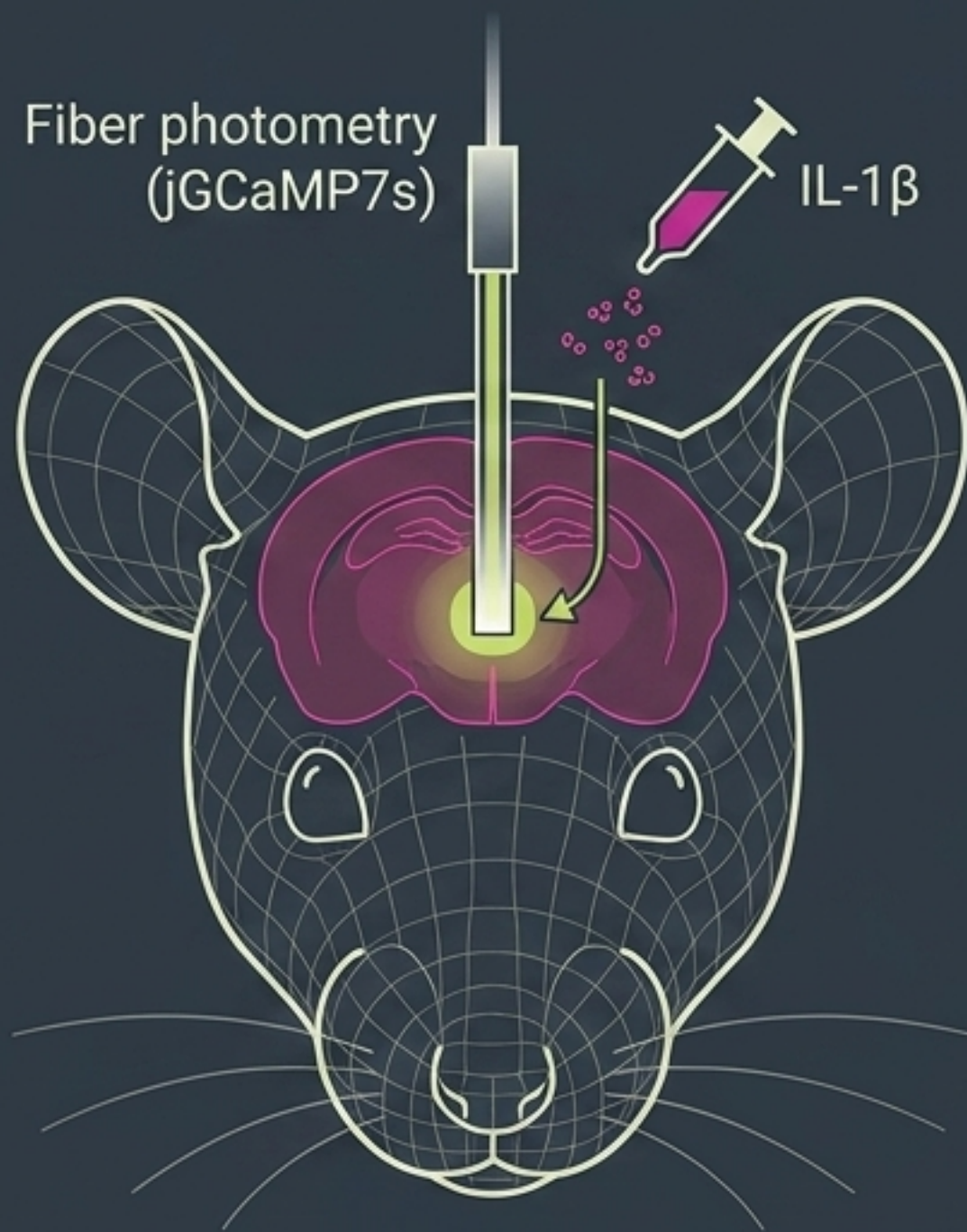
Myc/IL-1R1 mRNA / FISH
5-HT (Serotonin)



IL-1R1ニューロンの大半がセロトニン（5-HT）作動性

IL-1 β の特異的受容体である「IL-1R1」は、DRN内の特定のセロトニンニューロン群に極めて高密度に発現している。

リアルタイムの応答：IL-1 β は即座にDRN回路を点火する



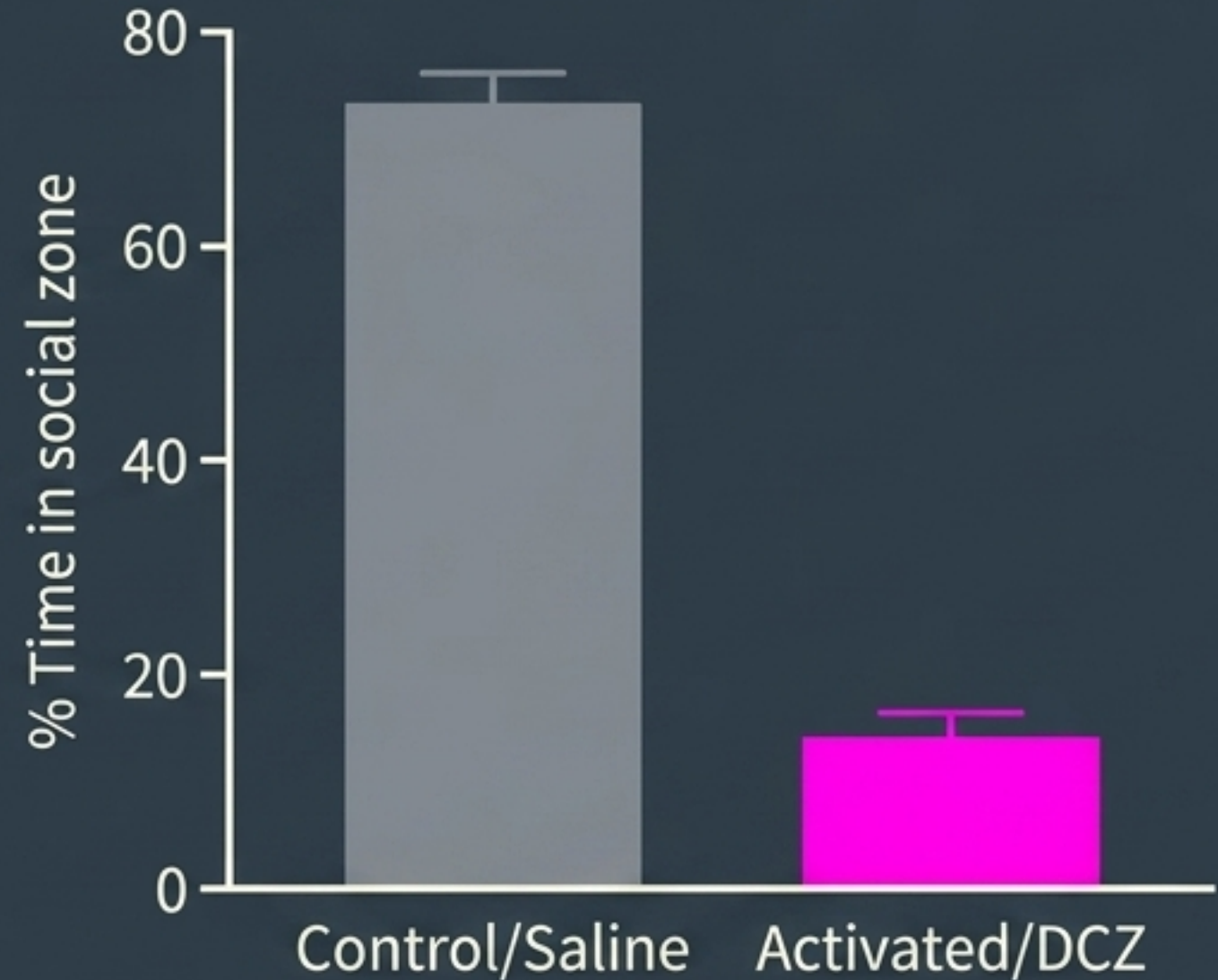
ファイバーフォトメトリーによる*in vivo*カルシウムイメージングは、IL-1 β の投与に対してIL-1R1ニューロンが即座に、かつ持続的に発火することを見事に捉えた。

十分性の証明：回路を「ON」にすると孤立が始まる



ON: Gq 活性化

DCZ (作動薬) → IL-1R1ニューロンの強制活性化



炎症がない健康な状態でも、DREADD (hM3D(Gq)) を用いてIL-1R1ニューロンを人工的に活性化させると、まるで重度の感染症にかかったかのように、自発的な社会的引きこもりが完全再現された。

必要性の証明：回路を「OFF」にすると社会性が回復する

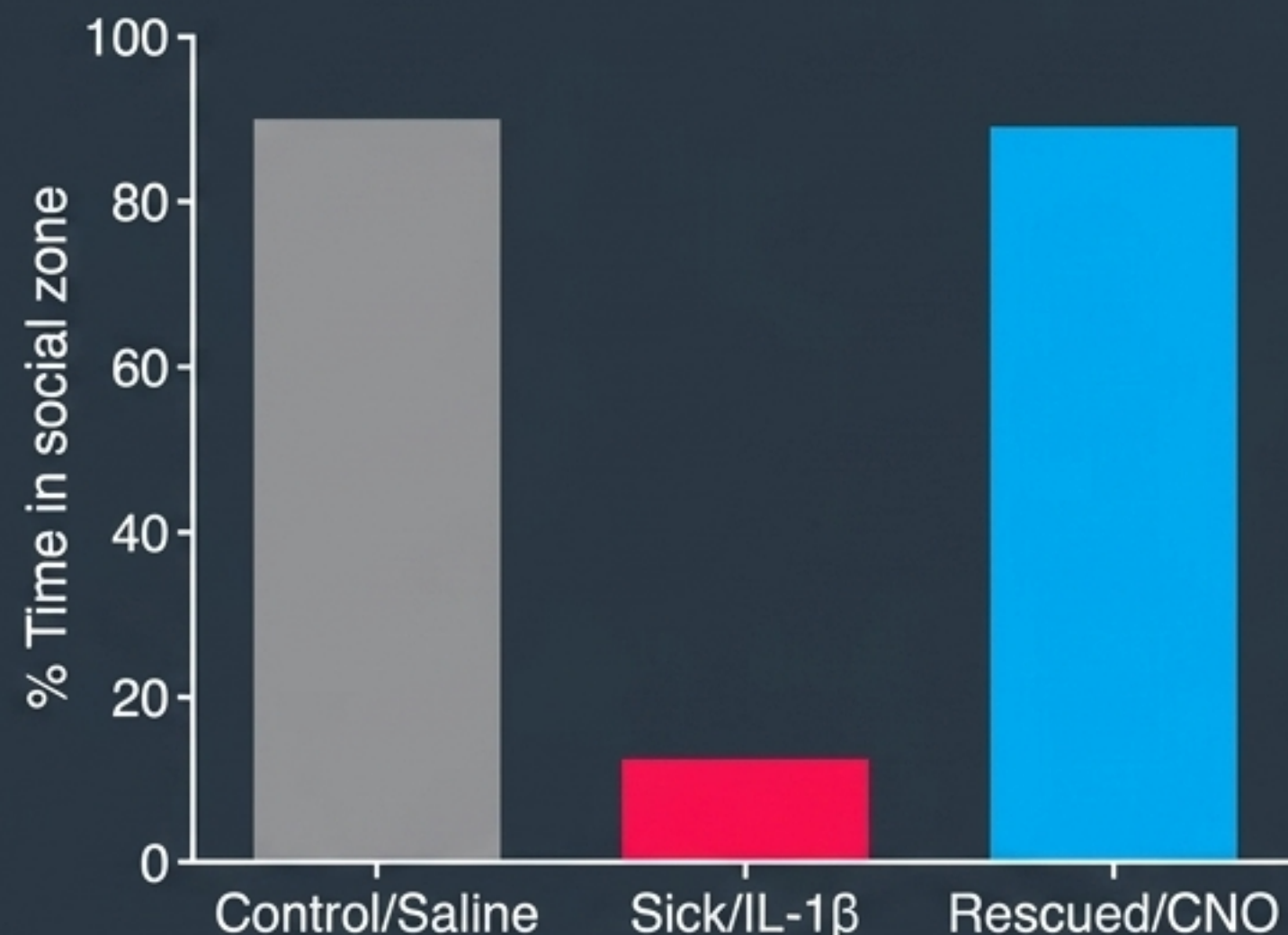


OFF: Gi 抑制

CNO (阻害薬)
+
IL-1 β



IL-1R1ニューロンの
強制沈黙



IL-1 β を投与して引きこもり状態を誘発した上で、DREADD (hM4D(Gi)) によってこのニューロンの活動を強制的に沈黙させると、社会的引きこもり行動はキャンセルされ、マウスは再び他者との交流を開始した。

行動の分離：「動けない」ことと「交流しない」ことは別のプロセスである



IL-1R1回路の抑制により完全に回復

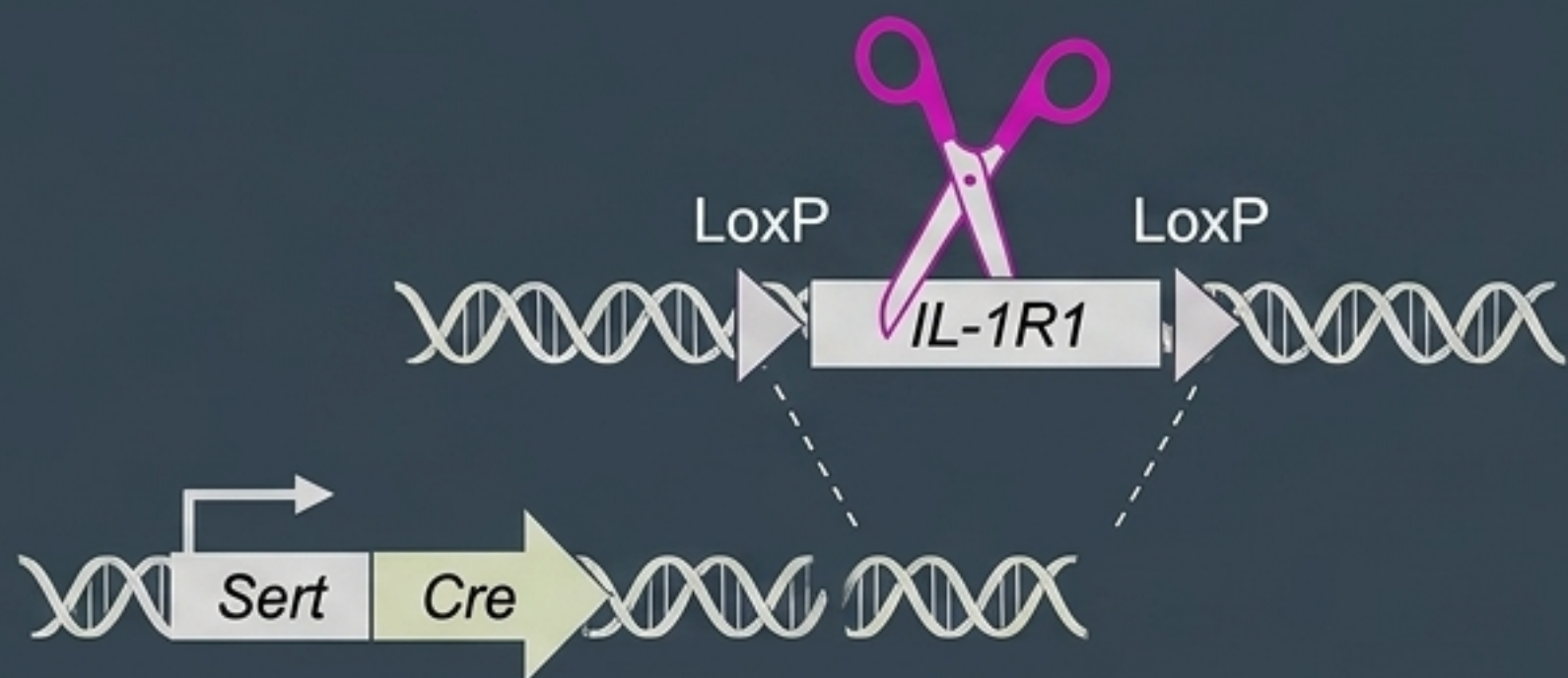


回路を抑制しても運動低下 (Hypoactivity) のまま

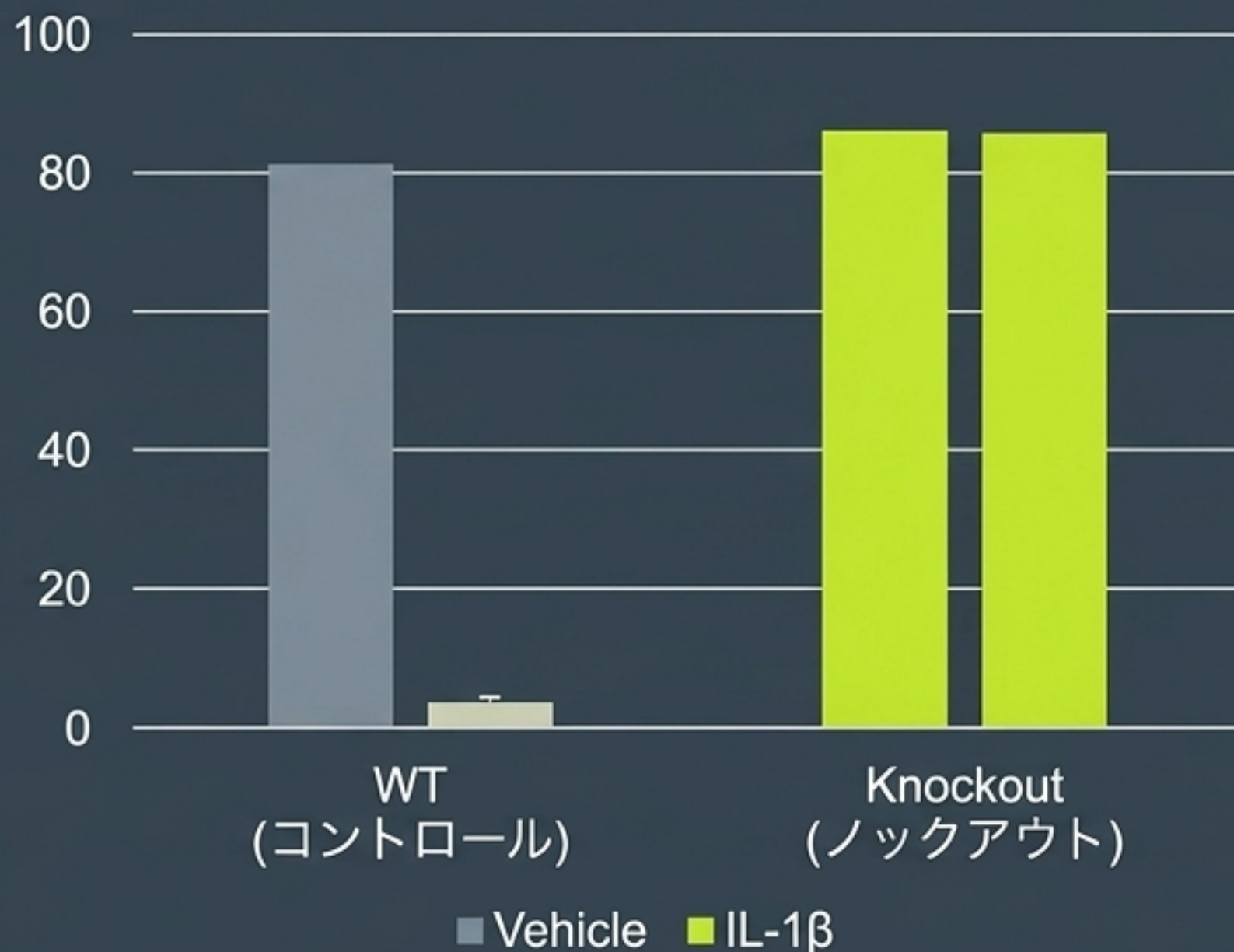
- Key Insight: IL-1R1ニューロンを抑制しても、病気による「運動低下」は回復しなかった。しかし「社会的孤立」は見事に解消された。
- Conclusion: これは、社会的引きこもりが「動けないからの副産物」ではなく、独立した神経回路によって独立して制御される「能動的な適応プログラム」であることを完全に証明している。

遺伝学的証明：セロトニンニューロン特異的なIL-1R1の欠損

Method: セロトニンニューロン特異的ノックアウト
(Sert-Cre; IL-1R1 fl/fl)



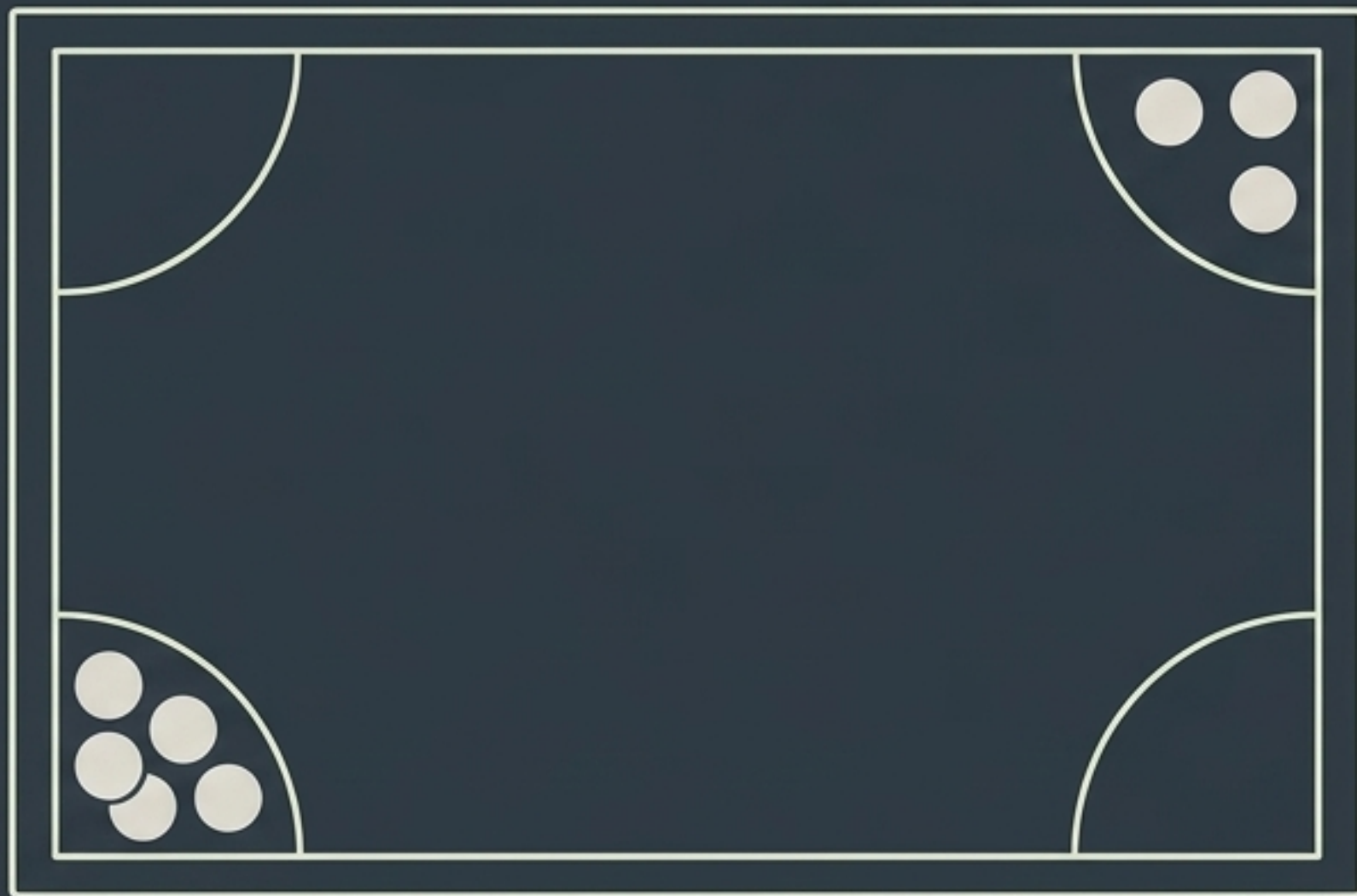
社会的交流の時間 (% Time in social zone)



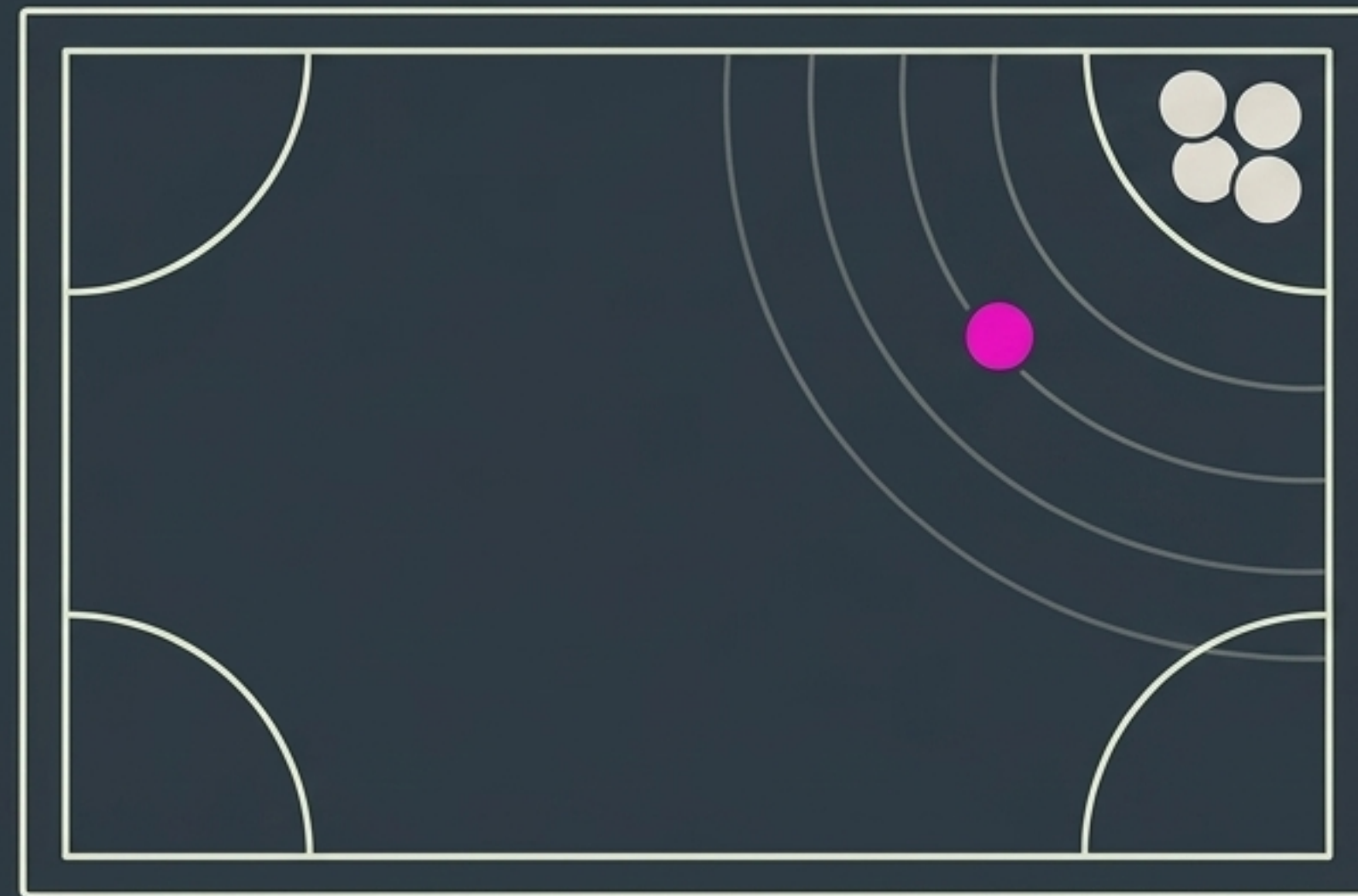
中枢へのIL-1 β 投与、さらには末梢へのLPS (疑似感染) 投与のいずれにおいても、IL-1R1を欠損させたマウスでは社会的引きこもり行動が完全に消失した。

群れの力学：排除されるのではなく、自ら距離を置く

Healthy State (健常時)

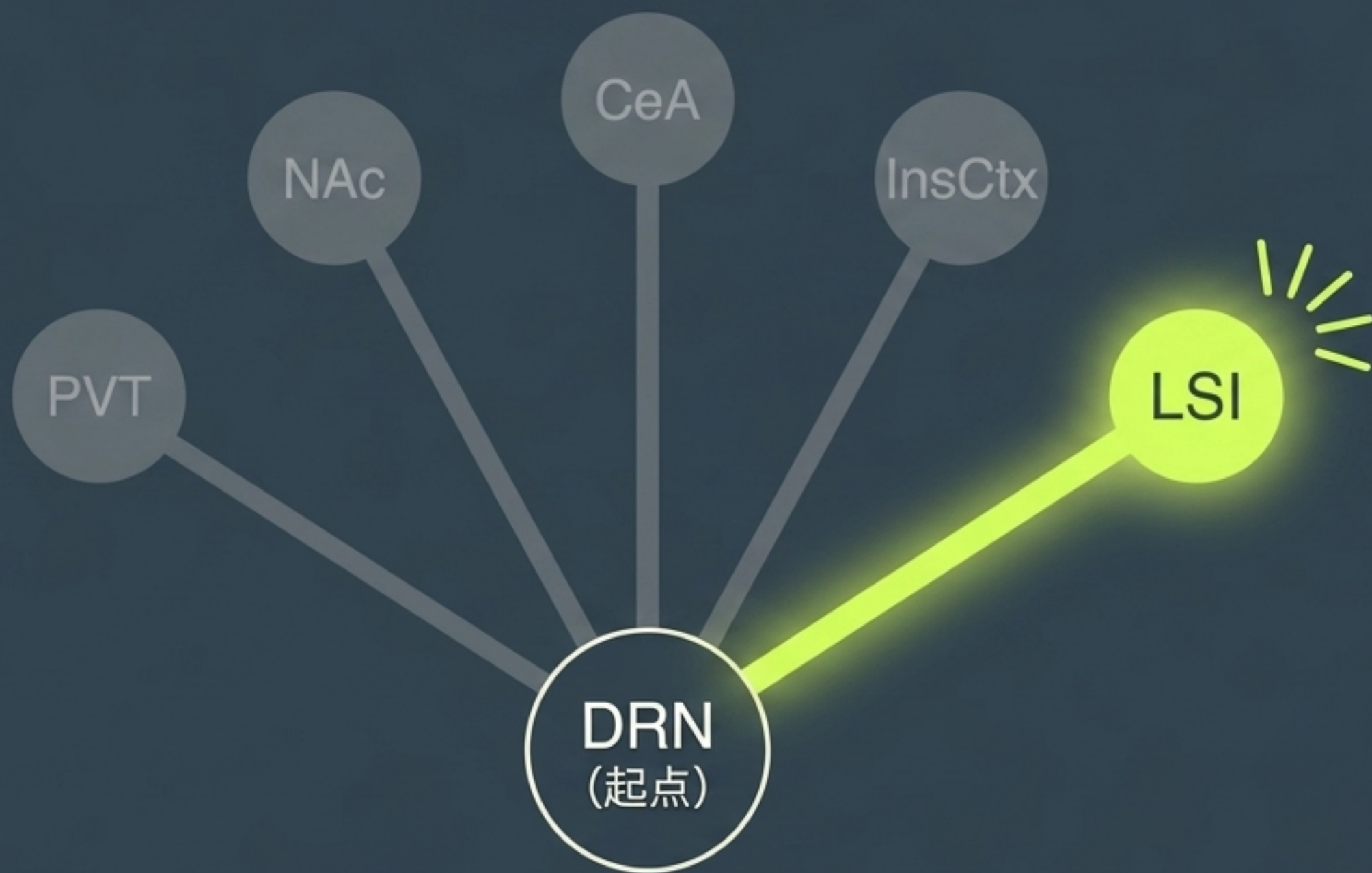


Sickness State (IL-1 β 投与)



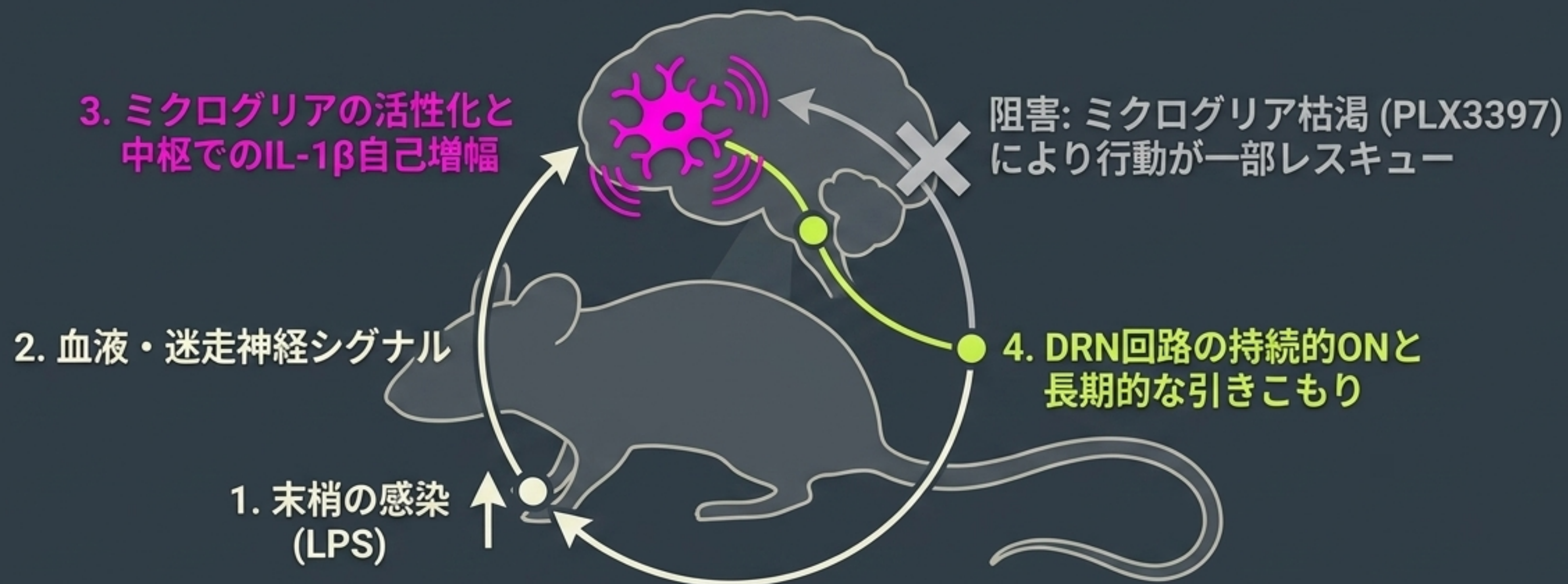
- Context: 実際の社会集団（ホームページコホート）における長時間の行動トラッキング。
- Observation: 病気のマウスは健康な仲間から追い出されるわけではない。自らシェルターを出て、オープンスペースで「意図的な社会的距離（ソーシャル・ディスタンシング）」を保つ行動を持続させる。

下流への伝達：外側中隔核（LSI）への投射が行動を決定づける



- Mapping: IL-1R1ニューロンは脳内の様々な社会性関連領域へ投射している。
- Optogenetics: 光遺伝学を用いて各末端を個別に刺激した結果、LSI（外側中隔核）への投射を活性化した時のみ、運動能力に影響を与えずに社会的孤立を再現できた。

The Systemic Echo Loop：持続的な引きこもりを生む脳内アンブ



末梢の短期的な感染シグナルは、脳内の免疫細胞（ミクログリア）を起動する。ミクログリアが中枢内でIL-1 β を持続的に産生することで、感染の急性期を過ぎても「社会的距離」を保ち続けるための自己強化ループが形成される。

Sickness is a Strategy: 病は「状態」ではなく「プログラム」である



A Rewired State: 感染時の社会的引きこもりは、体力の枯渇による副産物ではない。

The Blueprint: それは、IL-1 β と背側縫線核 (DRN) セロトニンニューロンという精緻な神経・免疫インターフェースによって能動的に駆動される、高度な利他的防衛プログラムである。

Future Implication: 免疫系は、病原体と戦うだけでなく、私たちの「心」と「社会性」を直接的に再配線 (リワイヤリング) する能力を持っている。

Immune activation reconfigures social behavior.