

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04766

研究課題名（和文）過剰な攻撃行動と免疫系をつなぐ神経メカニズムの解析

研究課題名（英文）Neuroimmune interaction and escalated aggression

研究代表者

高橋 阿貴（TAKAHASHI, Aki）

筑波大学・人間系・准教授

研究者番号：30581764

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 19,400,000円

研究成果の概要（和文）：ヒト研究から攻撃性と免疫系の相関的な関係が示唆されてきているが、そのメカニズムはほとんどわかっていない。本研究は雄マウスを用い、申請者らが過剰な攻撃行動に関与することを示してきた背側縫線核の神経活動が、免疫系の情報伝達を担うサイトカインによりどのように調整され、攻撃行動の個体差に影響を及ぼすかを明らかにすることを旨とした。本研究から、攻撃行動の個体差には背側縫線核のIL-1が関与しており、IL-1がセロトニンニューロンの神経活動を抑制することで、攻撃行動を抑制的に制御していることが明らかとなった。さらに、このIL-1量の個体差は、ミクログリアに由来していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、様々な精神疾患において免疫系の働きが重要な役割を担うことが明らかとなっている。同時に、多くの精神疾患において易怒性や過剰な攻撃性が一部併発することが知られており、免疫系がこのような過剰な攻撃性の出現に関与している可能性が考えられるが、まだ相関的な関係しか明らかになっていない。本研究は、炎症性サイトカインが攻撃行動にかかわる神経回路にどのように影響するかを明らかにすることで、攻撃性と免疫系がつながるメカニズムを解明しようとしたものであり、実際にサイトカインがセロトニン神経系の神経活動に影響を与えることで攻撃行動の個体差が生ずることが明らかとなってきた。

研究成果の概要（英文）：Human studies have shown a correlational relationship between aggression and immune system, however its neurobiological mechanism is still unknown. This study aimed to understand the effect of cytokines on neural activity of the dorsal raphe nucleus, a brain area that has been linked to escalated aggression from our studies, which might produce individual difference of aggression in male mice. Our results showed that individual difference of aggression linked to the level of interleukin 1 beta (IL-1b) in the dorsal raphe nucleus (DRN). IL-1b inhibited neural activity of the serotonergic neurons in the DRN that caused suppression of aggressive behavior in male mice. We also showed that this individual difference of IL-1b level was produced by microglial cells in the DRN.

研究分野：行動神経科学

キーワード：過剰な攻撃行動 免疫系 背側縫線核 グルタミン酸 インターロイキン1 雄マウス

### 1. 研究開始当初の背景

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る(総説: Ménard et al 2015 *Neuropsychopharmacology*)。血中の炎症性サイトカインレベルは攻撃性とも正の相関があり、肝炎のサイトカイン投与療法によって一部の患者の苛立ちや攻撃性が昂進するとの報告もある(Marland et al 2008 *Brain Behav Immun*)。しかしながら、免疫系がどのように神経系の働きに作用することで攻撃行動に影響を与えるかはほとんど分かっておらず、それどころか過剰な攻撃行動に関わる神経回路自体も探索段階である。本研究は、免疫系が脳内のどの神経回路にどのように作用することで攻撃行動を変化させ、過剰な攻撃行動を導くかを明らかにすることを目的とした。

### 2. 研究の目的

申請者らのこれまでの研究から、背側縫線核(DRN)におけるグルタミン酸入力が過剰な攻撃行動に関わることを明らかにしてきた(Takahashi et al 2015 *J Neurosci*)。本研究では、雄マウスを用い、過剰な攻撃行動にかかわる神経回路を明らかにするとともに、免疫系と攻撃行動の関係性を明らかにするために、炎症性サイトカインがDRNニューロンの神経活動にどのような影響を与えることで、攻撃行動の個体差を生み出すかを明らかにすることにした。

### 3. 研究の方法

(1) ヒト研究から、血中の炎症性サイトカインと攻撃性の間に相関が報告されている。本研究では、雄マウスの攻撃行動の個体差に免疫系がどのように関与するかを調べるために、攻撃性の異なる個体において、攻撃的出会い場面前と後の末梢血中のサイトカイン量の測定を行った。

(2) 攻撃性の個体差と脳内のインターロイキン $1\beta$ (IL- $1\beta$ )量の関係を調べるために、攻撃的出会い場面の1時間後に、前頭前野、腹側線条体、視床下部、DRN領域をパンチアウトし、IL- $1\beta$ 量をELISAを用いて測定した。

(3) DRNにおけるIL- $1\beta$ の作用が本当に攻撃行動に影響するかを明らかにするために、IL- $1\beta$ の受容体であるIL-1R1を阻害するIL-1RAの局所投与を行った。攻撃行動テストの15分前もしくは10分前に、脳室内もしくは背側縫線核内にIL-1RAもしくはコントロールの溶媒を局所投与し、居住者侵入者テストを行った。

(4) IL-1RAを用いた薬理学的実験に加え、遺伝学的にIL-1R1を欠損させることで攻撃行動に差が認められるかを検討した。IL-1R1遺伝子発現を阻害するshRNA発現AAVを作成し、それをDRN内に感染させることで、DRN内のIL-1R1のみをノックダウンした。AAV感染2週間後に、居住者侵入者テストを行った。

(5) DRNにおけるIL- $1\beta$ がどの細胞に由来するかを調べるために、AGGとNONのDRNの細胞をMACSを用いたセルソーティングによりCD11b+(ミクログリア集団)、CD11b-, CD31+(上皮細胞集団)、CD11b-, CD31-(その他ニューロンなど)に分離した。そして、IL- $1\beta$ mRNA発現量を定量PCRで測定した。

(6) AGGとNONの間にIL-1R1発現パターンに違いがあるかを検討するために、セロトニンニューロンとGABAニューロンにおけるIL-1R1発現をin situ hybridizationにより解析した。

(7) DRNのセロトニンニューロンの神経活動に、AGGとNONの間でどのような差があるかを調べるために、免疫組織化学染色によりc-Fos発現解析を行った。居住者侵入者テストの90分後に灌流固定を行い、切片作成後c-Fos抗とセロトニン抗体を用いた染色を行った。

(8) IL- $1\beta$ の作用を薬理的、遺伝学的に阻害することで、攻撃行動中のセロトニンニューロンの神経活動がどのように変化するかを明らかにするために、3で行ったIL-1RAのDRN内局所投与と、4で行ったDRN内IL-1R1ノックダウンの手法を用いた個体において、居住者侵入者テストを行った90分後に採取した脳を用いて、7と同様免疫組織化学染色によりc-Fos発現解析を行った。

(9) 並行して、過剰な攻撃性にかかわる神経回路の解析を行った。申請者らの先行研究からDRNへの興奮性入力が増加させることが示されたことから、どのDRNニューロンの活性化が攻撃行動に関与するかを明らかにするために、オプトジェネティクスを用いた解析を行った。DRNから腹側被蓋野(VTA)へは密な投射が存在していることから、DRN-VTA投射ニューロンにChR2を発現させ、居住者侵入者テスト中に活性化させることで攻撃行動がどのように変化するかを検討した。加えて、DRNのセロトニンニューロンが攻撃行動にどのように影響するかを明らかにするために、セロトニンニューロン特異的に光受容体を発現するマウスシステムを用いて操作実験を行った。

#### 4. 研究成果

(1) 居住者侵入者テストにおいて、自分のなわばりに入ってきた侵入者に対して、多くの個体は毎回攻撃行動を示す攻撃個体 (AGG) が、攻撃行動を全く示さない非攻撃個体 (NON) も 2 割ほど存在した。これらの個体の攻撃前と攻撃直後の末梢血を採取し、サイトカイン量を調べたところ、侵入者との攻撃場面の直後に血中の複数のサイトカインが増加することが明らかとなった。しかしながら、AGG 個体と NON 個体の間に差は認められず、侵入者がなわばりに入ってきたストレスに AGG 個体も NON 個体も同様に応答することが示された。

(2) 脳内の IL-1 $\beta$  量を 4 つの脳領域について測定したところ、DRN において最も高い IL-1 $\beta$  量が観察された。さらに、NON 個体において AGG 個体よりも DRN の IL-1 $\beta$  量が有意に多いことが明らかとなった。IL-6 や TNF $\alpha$  などの他の炎症性サイトカインには差は認められなかった。また、攻撃的出会い場面 24 時間後には DRN 内の IL-1 $\beta$  量は低下し、AGG と NON の差は認められなかったことから、攻撃行動依存的な IL-1 $\beta$  量の増加に個体差が存在することが示された。

(3) IL-1RA の脳室内投与により、雄マウスは攻撃潜時の短縮と攻撃行動の出現時間の増加を示した。同様に、IL-1RA を DRN 内に局所投与しても、攻撃行動の増加が観察された。以上のことから、IL-1 $\beta$  の DRN における作用を阻害すると攻撃行動が増加したことから、内在性の IL-1 $\beta$  が攻撃行動を抑制的に制御していることが示された。

(4) IL-1R1 の shRNA 発現 AAV 感染により、内在性 IL-1R1 の発現が約 40% 減少した。この状態で居住者侵入者テストを行ったところ、攻撃潜時の短縮と攻撃行動の出現時間の増加が観察された。以上のことから、遺伝学的操作により DRN の IL-1 $\beta$  の作用を阻害しても攻撃行動が増加することが示され、内在性の IL-1 $\beta$  は攻撃行動を抑制的に制御していることが明らかとなった。

(5) 末梢血中の IL-1 $\beta$  量に AGG と NON の間で差がみられなかったこと、そして DRN パンチアウトサンプルの定量 PCR 解析から IL-1 $\beta$  mRNA 発現が増加していたことから、攻撃行動の個体差にかかわる DRN の IL-1 $\beta$  量の個体差は、DRN 内の細胞に由来する可能性が示された。そして、DRN 細胞の MACS セルソーティングにより、ミクログリア集団、上皮細胞集団、その他集団における IL-1 $\beta$  mRNA 発現を調べたところ、ミクログリアにおいて高い IL-1 $\beta$  mRNA 発現が観察され、特に NON のミクログリアにおいて AGG よりも多い IL-1 $\beta$  発現が観察された。このことから、攻撃行動の個体差にかかわる DRN の IL-1 $\beta$  は、ミクログリアに由来することが示された。

(6) IL-1 $\beta$  の受容体である IL-1R1 は、DRN のセロトニンニューロンと GABA ニューロンどちらにも発現していることが明らかとなった。一方、AGG と NON の間で発現パターンに差は認められなかった。

(7) セロトニンニューロンの活動を c-Fos 発現を用いて解析したところ、DRN の正中領域においてセロトニンと c-Fos の共染色細胞数が AGG のほうが NON よりも多いことが明らかとなった。そしてそれは攻撃行動量と正の相関が認められた。このことから、攻撃行動時にセロトニンニューロンの c-Fos 発現が増加し、NON ではその活性が抑制されていることが示された。

(8) IL-1 $\beta$  の作用を薬理的もしくは遺伝学的に阻害した個体において、セロトニンニューロンの c-Fos 発現が増加することが明らかとなった。このことから、IL-1 $\beta$  はセロトニンニューロンの神経活動を抑制的に制御しており、その結果攻撃行動が低下することが明らかとなった。

(9) DRN-VTA 投射ニューロンを活性化したところ、攻撃行動が増加した。免疫組織化学染色から、DRN-VTA 投射ニューロンは半分以上が非セロトニンニューロンであることが示されている。実際、オプトジェネティクスでセロトニンニューロンを特異的に操作したところ、過剰な攻撃行動を抑えることができなかった。以上のことから、攻撃行動が通常よりも過剰になる際には、VTA に投射する DRN の非セロトニンニューロンが関与することが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 10件／うちオープンアクセス 4件）

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Takahashi A, Aleyasin H, Stavarache MA, Li, L, Cathomas F, Parise LF, Lin H, Burnett CJ, Flanigan ME, Brancato A, Menard C, Pfau ML, Kana V, Wang J, Hodes GE, Sasaki T, Kaplitt MG, Ogawa S, McEwen BS, Russo SJ | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Neuromodulatory effect of interleukin 1 in the dorsal raphe nucleus on individual differences in aggression.   | 5. 発行年<br>2021年 |
| 3. 雑誌名<br>Molecular Psychiatry  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41380-021-01110-4   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>該当する    |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Takahashi A                                    | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Social Stress and Aggression in Murine Models | 5. 発行年<br>2021年 |
| 3. 雑誌名<br>Curr Top Behav Neurosci .                      | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/7854_2021_243         | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                   | 国際共著<br>-       |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Takahashi A   | 4. 巻<br>12           |
| 2. 論文標題<br>Toward understanding the sex differences in the biological mechanism of social stress in mouse models. | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Psychiatry   | 6. 最初と最後の頁<br>644161 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3389/fpsy.2021.644161   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-            |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>高橋阿貴                         | 4. 巻<br>46          |
| 2. 論文標題<br>過剰な攻撃行動の脳内メカニズム             | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>Medical Science Digest       | 6. 最初と最後の頁<br>50-51 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし          | 査読の有無<br>無          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-           |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Flanigan ME, Aleyasin H, Li L, Burnett CJ, Chan KL, LeClair KB, Lucas EK, Matikainen-Ankney B, Cuttoli RD, Takahashi A, Menard C, Pfau ML, Golden SA, Bouchard S, Calipari ES, Nestler EJ, DiLeone RJ, Yamanaka A, Huntley GW, Clem RL, Russo SJ | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Orexin signaling in GABAergic lateral habenula neurons modulates aggressive behavior in male mice   | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>Nature Neuroscience  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41593-020-0617-7  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-       |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Aleyasin H, Flanigan ME, Golden SA, Takahashi A, Menard C, Pfau ML, Multer J, Pina J, McCabe KA, Bhatti N, Hodes GE, Heshmati M, Neve RL, Nestler EJ, Heller EA, Russo SJ | 4. 巻<br>38              |
| 2. 論文標題<br>Cell-Type-Specific Role of FosB in Nucleus Accumbens In Modulating Intermale Aggression.   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Neuroscience   | 6. 最初と最後の頁<br>5913-5924 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1523/JNEUROSCI.0296-18.2018  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>該当する            |

|   |                  |
|---|------------------|
| 1. 著者名<br>Takahashi A, Flanigan ME, McEwen BS, Russo SJ                                 | 4. 巻<br>12       |
| 2. 論文標題<br>Aggression, social stress and the immune system in humans and animal models. | 5. 発行年<br>2018年  |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Behavioral Neuroscience.   | 6. 最初と最後の頁<br>56 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fnbeh.2018.00056                                    | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>該当する     |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Heshmati M, Aleyasin H, Menard C, Christoffel DJ, Flanigan ME, Pfau ML, Goff PH, Hodes GE, Lepack A, Bicks L, Takahashi A, Chandra R, Turecki G, Lobo MK, Maze I, Golden SA, Russo SJ | 4. 巻<br>115             |
| 2. 論文標題<br>Cell-type specific role for nucleus accumbens neuroigin-2 in depression and stress susceptibility.   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Proceedings of the National Academy of Sciences U S A.  | 6. 最初と最後の頁<br>1111-1116 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1073/pnas.1719014115.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>該当する            |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Golden SA, Takahashi A.   | 4. 巻<br>43            |
| 2. 論文標題<br>Combinatorial Psycho-Pharmacological Approaches for the Treatment of Abnormal Aggression | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Neuropsychopharmacology   | 6. 最初と最後の頁<br>233-234 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/npp.2017.174.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>該当する          |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Kana V, Wang VX, Bouchard S, Takahashi A, Flanigan ME, Aleyasin H, LeClair KB, Janssen WG, Labont B, Parise EM, Lorsch ZS, Golden SA, Heshmati M, Tamminga C, Turecki G, Campbell M, Fayad ZA, Tang CY, Merad M, Russo SJ. | 4. 巻<br>20              |
| 2. 論文標題<br>Social stress induces neurovascular pathology promoting depression.  | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Nature Neuroscience.  | 6. 最初と最後の頁<br>1752-1760 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41593-017-0010-3   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>該当する            |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Takahashi A, Chung J, Zhang S, Zhang H, Grossman Y, Aleyasin H, Flanigan ME, Pfau ML, Menard C, Dumitriu D, Hodes GE, McEwen BS, Nestler EJ, Han MH, Russo SJ | 4. 巻<br>7           |
| 2. 論文標題<br>Establishment of a repeated social defeat stress model in female mice.   | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports.   | 6. 最初と最後の頁<br>12838 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-017-12811-8  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>該当する        |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Horii Y, Nagasawa T, Sakakibara H, Takahashi A, Tanave A, Matsumoto Y, Nagayama H, Yoshimi K, Yasuda MT, Shimoi K, Koide T. | 4. 巻<br>7          |
| 2. 論文標題<br>Hierarchy in the home cage affects behaviour and gene expression in group-housed C57BL/6 male mice.                        | 5. 発行年<br>2017年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>6991 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-017-07233-5  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>該当する       |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Flanigan M, Aleyasin H, Takahashi A, Golden SA, Russo SJ.         | 4. 巻<br>162         |
| 2. 論文標題<br>An emerging role for the lateral habenula in aggressive behavior | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>Pharmacology Biochemistry and Behavior                            | 6. 最初と最後の頁<br>79-86 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.pbb.2017.05.003                       | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                                      | 国際共著<br>該当する        |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Arakawa T, Tanave A, Takahashi A, Kakihara S, Koide T, Tsuchiya T.              | 4. 巻<br>1552          |
| 2. 論文標題<br>Automated Estimation of Mouse Social Behaviors Based on a Hidden Markov Model. | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Methods in Molecular Biology.   | 6. 最初と最後の頁<br>185-197 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/978-1-4939-6753-7_14.                                 | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>該当する          |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>高橋阿貴                         | 4. 巻<br>46              |
| 2. 論文標題<br>過剰な攻撃行動の神経生物学 動物行動神経科学の視点から | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>臨床精神医学                       | 6. 最初と最後の頁<br>1077-1082 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-               |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Okabe S, Tsuneoka Y, Takahashi A, Ooyama R, Watarai A, Maeda S, Honda Y, Nagasawa M, Mogi K, Nishimori K, Kuroda M, Koide T, Kikusui T. | 4. 巻<br>79          |
| 2. 論文標題<br>Pup exposure facilitates retrieving behavior via the oxytocin neural system in female mice.  | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>Psychoneuroendocrinology  | 6. 最初と最後の頁<br>20-30 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.psyneuen.2017.01.036  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-           |

〔学会発表〕 計50件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 18件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Aki Takahashi  |
| 2. 発表標題<br>Neuromodulatory effect of cytokine on individual difference of aggression.   |
| 3. 学会等名<br>11th Annual Meeting of the Brazilian Institute of Neuropsychology and Behavior & 1st National Forum of Academic Leagues of Neuroscience (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>高橋阿貴                           |
| 2. 発表標題<br>社会的ストレスと過剰攻撃行動の因果関係と神経メカニズムの解明 |
| 3. 学会等名<br>第99回日本生理学会大会                   |
| 4. 発表年<br>2022年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Aki Takahashi, Meghan E Flanigan, Tomomi Tsunematsu, Hossein Aleyasin, Yoan Cherasse, Ken Miya, Takuya Okada, Kazuko Keino-Masu, Michael Lazarus, Kenji F Tanaka, Akihiro Yamanaka, Sonoko Ogawa, Scott J Russo |
| 2. 発表標題<br>Involvement the lateral habenula-dorsal raphe nucleus-ventral tegmental area projection in social instigation-heightened aggression in male mice  |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience 2021 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Mayu Mogi, Hanna Miura, Tomomi Noda, Akari Shinohara, Koshiro Mitsui, Sonoko Ogawa, Aki Takahashi         |
| 2. 発表標題<br>Effects of voluntary running wheel activity on spontaneous activity and aggressive behavior in male mice. |
| 3. 学会等名<br>第81回日本動物心理学会大会  |
| 4. 発表年<br>2021年  |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Koshiro Mitsui, Sonoko Ogawa, Aki Takahashi   |
| 2. 発表標題<br>Optogenetic activation of the lateral hypothalamic neurons that project to the dorsal raphe nucleus increases intraspecific and predatory aggression as well as feeding behavior. |
| 3. 学会等名<br>第81回日本動物心理学会大会  |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kansuke Hasunuma, Kazuhiro Sano, Aki Takahashi, Sonoko Ogawa   |
| 2. 発表標題<br>Lateral septum estrogen receptor is involved in the regulation of aggressive behavior and social anxiety in male mice. |
| 3. 学会等名<br>第80回日本動物心理学会大会   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Aki Takahashi, Meghan E Flanigan, Tomomi Tsunematsu, Hossein Aleyasin, Yoan Cherasse, Ken Miya, Takuya Okada, Kazuko Keino-Masu, Michael Lazarus, Kenji F Tanaka, Akihiro Yamanaka, Sonoko Ogawa, Scott J Russo |
| 2. 発表標題<br>Glutamatergic projection from the lateral habenula to the dorsal raphe nucleus escalates aggressive behavior of male mice.  |
| 3. 学会等名<br>第44回日本神経科学大会/CJK第1回国際会議(国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kansuke Hasunuma, Kazuhiro Sano, Aki Takahashi, Sonoko Ogawa  |
| 2. 発表標題<br>Distribution and neuronal projection patterns of estrogen receptor a and b expressing cells in the lateral septum in male mice. |
| 3. 学会等名<br>第44回日本神経科学大会/CJK第1回国際会議(国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>岡本昂大、三井鴻志郎、小川園子、高橋阿貴    |
| 2. 発表標題<br>マウスにおける腸内細菌叢と攻撃行動の関係の探索 |
| 3. 学会等名<br>JSBN2021                |
| 4. 発表年<br>2021年                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A, Aleyasin H, Stavarache MA, Li L, Cathomas F, Parise LF, Lin H, Burnett J, Aubry A, Flanigan ME, Brancato A, Menard C, Pfau ML, Kana V, Wang J, Hodes GE, Ogawa S, McEwen BS and Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>雄マウスの攻撃行動の個体差と脳内免疫細胞の関係   |
| 3. 学会等名<br>2021年度遺伝研行動遺伝学研究会   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|                               |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名<br>高橋阿貴               |
| 2. 発表標題<br>過剰な攻撃行動に関わる融合社会脳研究 |
| 3. 学会等名<br>日本心理学会第84回大会       |
| 4. 発表年<br>2020年               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Aki Takahashi   |
| 2. 発表標題<br>Neural mechanism of social frustration and escalation of aggressive behavior. |
| 3. 学会等名<br>The 43rd Annual meeting of the Japan Neuroscience Society                     |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>高橋阿貴                  |
| 2. 発表標題<br>攻撃性の個体差に免疫系が及ぼす影響     |
| 3. 学会等名<br>2021年度生理学研究所研究会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2021年                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Aki Takahashi                                |
| 2. 発表標題<br>Neurobiology of escalated aggression in mice |
| 3. 学会等名<br>East/South East Asia Social Brain Symposium  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Mitsui K, Brian H, Ogawa S, Takahashi A   |
| 2. 発表標題<br>Adolescent social isolation causes heightened aggressive behaviors by social instigation in male mice |
| 3. 学会等名<br>第80回日本動物心理学会大会  |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Brian Hu, 小川園子、高橋阿貴   |
| 2. 発表標題<br>Identification of a factor that induces instigation-heightened aggression: Olfaction vs visual information. |
| 3. 学会等名<br>JSBN2020  |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A   |
| 2. 発表標題<br>Glutamatergic input into the dorsal raphe nucleus and aggressive arousal. |
| 3. 学会等名<br>第97回日本生理学会大会  |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>高橋阿貴                                |
| 2. 発表標題<br>雄マウスの攻撃行動を過剰にするメカニズムとしての背側縫線核の興奮性入力 |
| 3. 学会等名<br>第31回日本行動内分泌研究会                      |
| 4. 発表年<br>2019年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A   |
| 2. 発表標題<br>Interplay between immune system and aggressive behavior.              |
| 3. 学会等名<br>The 42nd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro2019) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A, Aleyasin H, Stavarache MA, Flanigan ME, Brancato A, Menard C, Pfau ML, Kana V, Wang J, Hodes GE, Ogawa S, McEwen BS and Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>Individual differences in aggression mediated by temporal changes in cytokine signaling in the dorsal raphe nucleus                           |
| 3. 学会等名<br>SfN2019 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A, Mimura N, Ogawa S  |
| 2. 発表標題<br>Differences of aggressive behavior of ICR mouse strain between breeders and peripheral immune cell profile. |
| 3. 学会等名<br>第79回日本動物心理学会大会  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>高橋阿貴                        |
| 2. 発表標題<br>マウスモデルから探る過剰な攻撃性に関わる神経メカニズム |
| 3. 学会等名<br>第161回日本獣医学会学術集会(招待講演)       |
| 4. 発表年<br>2018年                        |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A  |
| 2. 発表標題<br>Prefrontal and subcortical neural mechanisms regulating escalated aggression in mice |
| 3. 学会等名<br>30th APS Annual Convention (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A, Aleyasin H, Stavarache MA, Flanigan ME, Brancato A, Menard C, Pfau ML, Kana V, Wang J, Hodes GE, Ogawa S, McEwen BS and Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>Phasic increase of interleukin 1 in the dorsal raphe nucleus affects inter-male aggressive behavior   |
| 3. 学会等名<br>9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies (FAOPS) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A, Aleyasin H, Stavarache MA, Flanigan ME, Brancato A, Menard C, Pfau ML, Kana V, Wang J, Hodes GE, Ogawa S, McEwen BS and Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>Individual difference of aggressive behavior and interleukin 1 beta in the dorsal raphe nucleus   |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience 2018 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Flanigan M, Aleyasin H, Leclair L, Lucas EK, Matikainen-Ankney BA, Takahashi A, Menard C, Bouchard S, Pfau ML, Golden SA, Calipari ES, Nestler EJ, Dileone RJ, Yamanaka A, Huntley GW, Clem RL, Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>Orexin inputs to GABAergic lateral habenula neurons control aggression valence   |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience 2018 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A, Aleyasin H, Stavarache MA, Ogawa S, Russo SJ   |
| 2. 発表標題<br>Modulation of dorsal raphe neuron activity by interleukin 1 beta and inter-male aggression in male mice |
| 3. 学会等名<br>第78回日本動物心理学会大会  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>村川友哲, 佐越祥子, 高橋阿貴, 小川園子  |
| 2. 発表標題<br>視床下部内側視索前野に局在するエストロゲン受容体発現細胞集団は、発現するエストロゲン受容体のサブタイプによって異なる遠心性投射パターンを示すのか？ |
| 3. 学会等名<br>第29回日本行動神経内分泌研究会  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A, Aleyasin H, Stavarache MA, Flanigan ME, Brancato A, Menard C, Pfau ML, Kana V, Wang J, Hodes GE, Ogawa S, McEwen BS, Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>The role of interleukin 1 in the brain on individual difference of inter-male aggression in the mouse.                                     |
| 3. 学会等名<br>The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Sano K, Saito K, Takahashi A, Ogawa S   |
| 2. 発表標題<br>Developmental changes and sex differences of ultrasonic vocalization in mice during social interactions |
| 3. 学会等名<br>The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>高橋阿貴                        |
| 2. 発表標題<br>マウスモデルから探る過剰な攻撃性に関わる神経メカニズム |
| 3. 学会等名<br>第161回日本獣医学会学術集会(招待講演)       |
| 4. 発表年<br>2018年                        |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A  |
| 2. 発表標題<br>Prefrontal and subcortical neural mechanisms regulating escalated aggression in mice |
| 3. 学会等名<br>30th APS Annual Convention(国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A, Aleyasin H, Stavarache MA, Flanigan ME, Brancato A, Menard C, Pfau ML, Kana V, Wang J, Hodes GE, Ogawa S, McEwen BS and Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>Phasic increase of interleukin 1 in the dorsal raphe nucleus affects inter-male aggressive behavior   |
| 3. 学会等名<br>9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies (FAOPS) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A, Aleyasin H, Stavarache MA, Flanigan ME, Brancato A, Menard C, Pfau ML, Kana V, Wang J, Hodes GE, Ogawa S, McEwen BS and Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>Individual difference of aggressive behavior and interleukin 1 beta in the dorsal raphe nucleus   |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience 2018 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Flanigan M, Aleyasin H, Leclair L, Lucas EK, Matikainen-Ankney BA, Takahashi A, Menard C, Bouchard S, Pfau ML, Golden SA, Calipari ES, Nestler EJ, Dileone RJ, Yamanaka A, Huntley GW, Clem RL, Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>Orexin inputs to GABAergic lateral habenula neurons control aggression valence   |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience 2018 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A, Aleyasin H, Stavarache MA, Ogawa S, Russo SJ   |
| 2. 発表標題<br>Modulation of dorsal raphe neuron activity by interleukin 1 beta and inter-male aggression in male mice |
| 3. 学会等名<br>第78回日本動物心理学会大会  |
| 4. 発表年<br>2018年  |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>村川友哲, 佐越祥子, 高橋阿貴, 小川園子  |
| 2. 発表標題<br>視床下部内側視索前野に局在するエストロゲン受容体発現細胞集団は、発現するエストロゲン受容体のサブタイプによって異なる遠心性投射パターンを示すのか？ |
| 3. 学会等名<br>第29回日本行動神経内分泌研究会  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A, Aleyasin H, Stavarache MA, Flanigan ME, Brancato A, Menard C, Pfau ML, Kana V, Wang J, Hodes GE, Ogawa S, McEwen BS, Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>The role of interleukin 1 in the brain on individual difference of inter-male aggression in the mouse.                                     |
| 3. 学会等名<br>The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Sano K, Saito K, Takahashi A, Ogawa S   |
| 2. 発表標題<br>Developmental changes and sex differences of ultrasonic vocalization in mice during social interactions |
| 3. 学会等名<br>The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A   |
| 2. 発表標題<br>Projections from the dorsal raphe nucleus that is involved in escalation of aggression. |
| 3. 学会等名<br>The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society                               |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A, Aleyasin H, Flanigan ME, Brancato A, Menard C, Pfau ML, Kana V, Wang J, Hodes GE, McEwen BS and Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>Neuromodulatory effect of cytokine in the dorsal raphe nucleus and individual difference of aggression.               |
| 3. 学会等名<br>The International Behavioral Neuroscience Society (IBNS) 2017 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takahashi A, Aleyasin H, Flanigan ME, Brancato A, Menard C, Pfau ML, Kana V, Wang J, Hodes GE, McEwen BS and Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>マウスの雄間攻撃行動の個体差おける免疫系の関与   |
| 3. 学会等名<br>行動2017  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>佐越祥子・武縄聡・高橋阿貴・小川園子                                 |
| 2. 発表標題<br>視床下部腹内側核エストロゲン受容体 陽性神経細胞への特異的な操作が雌マウスの自発的活動量に及ぼす効果 |
| 3. 学会等名<br>行動2017   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takenawa S, Nakamura S, Takahashi A, Tanaka K, Yamanaka A, Ogawa S  |
| 2. 発表標題<br>Effects of optogenetic manipulation on dorsal raphe serotonergic neuronal activity increases pup-caring behavior in virgin female mice. |
| 3. 学会等名<br>行動2017  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>宮坂藍・武縄聡・西野明日香・高橋阿貴・小川園子                        |
| 2. 発表標題<br>社会的探索行動場面での雄マウスの内側扁桃体エストロゲン受容体アルファ陽性細胞の神経活動の解析 |
| 3. 学会等名<br>行動2017   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Aleyasin H, Flanigan M, Golden SA, Takahashi A, Pina J, Menard C, Pfau ML, Hodes G, Heshmati M, Heller E, Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>Transcription factor deltaFosB regulates aggressive behavior in male mice in a cell-specific manner.               |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience 2017 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Flanigan M, Aleyasin H, Matikainen-Ankney BA, Takahashi A, Calipari ES, Golden SA, Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Russo S |
| 2. 発表標題<br>A novel lateral habenula microcircuit mediating appetitive aggression.  |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience 2017 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Heshmati M, Aleyasin H, Menard C, Christoffel DJ, Flanigan M, Pfau ML, Goff PH, Hodes GE, Takahashi A, Lepack A, Bicks L, Chandra R, Lobo M, Maze I, Golden SA, Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>Modulation of neuroligin-2 in the nucleus accumbens alters stress and dominance behaviors.   |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience 2017 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Chung JR, Takahashi A, Zhang S, Zhang H, Grossman Y, Aleyasin H, Flanigan M, Pfau M, Menard C, Dumitriu D, Hodes G, McEwen B, Nestler E, Han MH, Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>Establishment of a repeated social defeat stress model in female mice.  |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience 2017 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Menard C, Pfau ML, Hodes GE, KANA V, Wang VX, Bouchard S, Takahashi A, Flanigan M, Aleyasin H, Leclair K, Janssen WG, Labonte B, Parise EM, Lorsch ZS, Golden SA, Heshmati M, Tamminga CA, Turecki G, Campbell M, Fayad Z, Tang CY, Menard M, Russo SJ |
| 2. 発表標題<br>Social stress induces neurovascular pathology promoting depression.  |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience 2017 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|   |
|---|
| 筑波大学研究者総覧TRIOS 高橋阿貴<br><a href="https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000003646">https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000003646</a><br>高橋阿貴 Research<br><a href="https://sites.google.com/view/akitakahashi-tasukuba/home">https://sites.google.com/view/akitakahashi-tasukuba/home</a><br>TSUKUBA FUTURE #097: マウスの行動に魅せられて<br><a href="https://www.tsukuba.ac.jp/notes/097/index.html">https://www.tsukuba.ac.jp/notes/097/index.html</a><br>雌マウスの社会的敗北ストレスモデルの確立 女性のストレス関連疾患を生物学的に研究するために<br><a href="https://academist-cf.com/journal/?p=6398">https://academist-cf.com/journal/?p=6398</a><br>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<br><a href="https://www.tsukuba.ac.jp/journal/medicine-health/20210511140000.html">https://www.tsukuba.ac.jp/journal/medicine-health/20210511140000.html</a> |
|---|

|                           |                       |    |
|---------------------------|-----------------------|----|
| 6. 研究組織                   |                       |    |
| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関      |           |        |  |
|---------|--------------|-----------|--------|--|
| 米国      | マウントサイナイ医科大学 | ロックフェラー大学 | コーネル大学 |  |