

**【目的】** 脳の髄膜や脈絡叢に局在する免疫系細胞は脳の発達に関与することが知られているが、脳内の免疫系の異常が脳発達障害に関わるのかは明らかになっていない。過去の研究から、発達期のマウスの髄膜に炎症を誘導すると注意欠陥・多動性障害に類似した行動異常が観察されること、側坐核で神経が過剰に活性化することを見出していた。本研究では、幼若期の髄膜炎に伴う行動異常に関わる脳領域の特定とそのメカニズムの解明を目的に研究を行った。

**【方法】** 生後7日のマウスに炎症性物質であるカラギーナンを投与して髄膜炎を誘導した。成熟後、アデノ随伴ウイルスを用いて神経活動を薬理遺伝学的に抑制する hM4D (Gi) を側坐核に投射しているドパミン作動性神経特異的に発現させ、オープンフィールド試験、プレパルス抑制試験を行った。また、マクロファージを除去できるクロドロン酸リポソームを発達期のマウスに投与し、カラギーナンを投与して髄膜炎を誘導した。

**【結果】** hM4D (Gi) のリガンドである Clozapine-N-Oxide (CNO) を投与して神経活動を抑制させると、NAc の過剰な神経活動が抑制された。さらに行動学的な解析から多動行動が大きく抑制され、プレパルス抑制の減弱も正常化することを確認できた。カラギーナンの投与後には脳でマクロファージが大幅に増加する。クロドロン酸リポソームを投与した上でカラギーナンを大槽内に投与すると脳内のマクロファージが減少していることが確認できた。成熟後に行動学的な解析を行ったところ、多動行動が抑制され、PPI の減弱も抑制される傾向が得られた。

炎症性のマクロファージにより異常な神経回路が形成される

