

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03339

研究課題名（和文）負の情動生成を担う外側手綱核の自律神経制御メカニズム

研究課題名（英文）Role of the lateral habenula in autonomic regulation

研究代表者

松本 正幸（Matsumoto, Masayuki）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：50577864

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、情動が自律神経制御に影響する神経メカニズムを検討した。特に負の情動生成に関わる外側手綱核を電気刺激すると、心拍数や血圧に変調が認められた。この効果は、ドーパミン受容体やセロトニン受容体の拮抗薬を投与することによって減少し、ドーパミン神経やセロトニン神経の起始核を不活化することによっても減少した。これらの結果は、外側手綱核が、ドーパミン神経系とセロトニン神経系を介して、抑制的に自律神経制御を担うことを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の研究は、外側手綱核の異常とうつ病や心的外傷後ストレス障害（PTSD）との関係について報告している。本研究で得られた成果は、情動が自律神経制御に影響する神経メカニズムを報告した学術的意義に加え、うつ病やPTSDで見られる自律神経機能の失調が、外側手綱核からドーパミン神経系あるいはセロトニン神経系につながる神経回路の異常によって引き起こされる可能性を示唆しており、これらの疾患の診断法や治療法の開発につながるものと期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the neural mechanism by which emotion affects autonomic regulation. We found that electrical stimulation of the lateral habenula, which is a small brain nucleus in the epithalamus involved in the generation of negative emotion, evoked changes in heart rate and blood pressure that are regulated by the autonomic nervous system. This effect was reduced by administration of dopamine receptor and serotonin receptor antagonists, and was also reduced by inactivating nuclei from which dopamine neurons and serotonin neurons originate. These results suggest that the lateral habenula is responsible for inhibitory autonomic regulation via the dopamine and serotonin systems.

研究分野：神経科学

キーワード：外側手綱核 自律神経系 ドーパミン セロトニン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

視床上部に位置する手綱核は、魚類から哺乳類にまで備わる進化的に保存された神経核であるが、その機能についての研究は近年までほとんど進んでいなかった。そして、2000年代の後半以降、研究代表者らの研究が端緒となり、手綱核の特に外側部(外側手綱核)が動物の負の情動生成に極めて重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。研究代表者らは、この外側手綱核のニューロンが報酬の消失や嫌悪刺激の出現によって興奮し(Matsumoto & Hikosaka, Nat Neurosci, 2009) 報酬系の中核であるドーパミンニューロンの活動を抑制的にコントロールすることを明らかにした(Matsumoto & Hikosaka, Nature, 2007)。また、動物の行動を抑制し(Matsumoto & Hikosaka, PLoS ONE, 2011) 嫌悪事象を避けるための行動制御に関与していることを示した(Kawai et al. & Matsumoto, Neuron, 2015)。研究代表者ら以外のグループからは、外側手綱核と鬱病や心的外傷後ストレス障害(PTSD)との関係が報告されており、この神経核は臨床研究からも注目を集めてきた。

次の研究のステップとして、研究代表者らは、外側手綱核の自律神経制御への関与の可能性に注目した。外側手綱核ニューロンを興奮させる嫌悪事象が心拍や呼吸、血圧などの自律神経の働きに大きく影響することはもちろん、外側手綱核と関わりが深いうつ病や PTSD では自律神経機能に異常が見られることが多い。また、中脳水道灰白質など自律神経制御を担う脳領域への手綱核からの直接投射が知られ、外側手綱核が活動をコントロールするモノアミン神経系(ドーパミン神経系、セロトニン神経系、ノルアドレナリン神経系)も自律神経制御に関与することが知られている。しかしながら、身体の恒常性維持にとって重要な自律神経系の働きに対して、外側手綱核がどのような役割を果たしているのかについてはほとんど研究が進んでこなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では、外側手綱核が自律神経制御に果たす役割とその制御メカニズムを神経回路レベルで明らかにすることを目的とした。特に、外側手綱核から入力を受けるモノアミン神経系に着目し、外側手綱核 - ドーパミン神経回路と、外側手綱核 - セロトニン神経回路が心拍と血圧の制御に果たす役割を解析した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 外側手綱核の神経活動が心拍制御、血圧制御に与える影響の解析

外側手綱核の神経活動と心拍制御、血圧制御との因果関係を解析する。そのため、研究代表者と同じ研究グループに属する研究分担者・小金澤禎史氏(筑波大学・助教)がラットで立ち上げた自律神経機能を電気生理学的・薬理的に解析するための実験セットアップを利用した。まず、麻酔下のラットの外側手綱核に電極を刺入する。このラットの心拍数と血圧がモニターされている。そして、刺入した電極によって外側手綱核を電気刺激した際に心拍数と血圧にどのような変化が生じるのかを解析した。実験後、刺激電極に電流を流して刺激箇所をマーキングし、脳の目的部位が電気刺激されていたことを確認した。

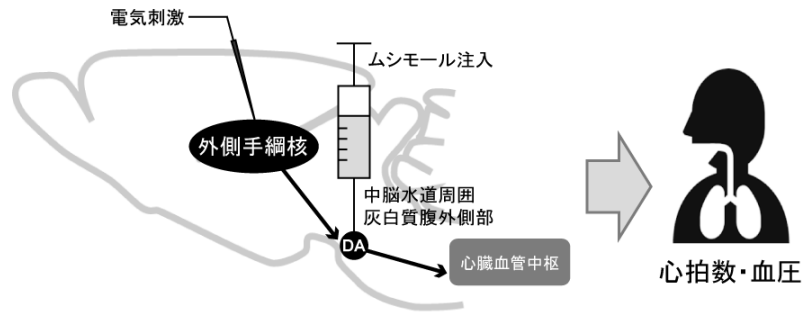
#### (2) 外側手綱核 - モノアミン神経回路が心拍制御、血圧制御に果たす役割: モノアミン受容体拮抗薬投与の影響

外側手綱核はドーパミンニューロンやノルアドレナリンニューロン、セロトニンニューロンの神経活動を調節していることが知られているが、これらのモノアミン神経系は自律神経制御に深く関わっており、外側手綱核がモノアミン神経系を介して自律神経活動に影響している可能性が推測される。本研究では、外側手綱核 - ドーパミン神経回路と外側手綱核 - セロトニン神経回路に着目し、上述した外側手綱核の電気刺激によって誘発される心拍数変化、血圧変化が、それぞれの神経伝達を阻害するドーパミン受容体拮抗薬あるいはセロトニン受容体拮抗薬の全身投与によってどのような影響を受けるのかを解析する。

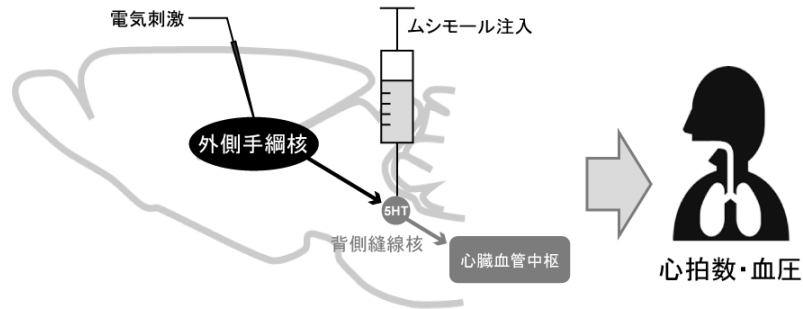
#### (3) 外側手綱核 - モノアミン神経回路が心拍制御、血圧制御に果たす役割: モノアミン神経起始核不活化の影響

本研究では、モノアミン神経系の中のドーパミン神経系とセロトニン神経系に着目するが、それぞれの神経の起始核は複数ある。外側手綱核とどの起始核を結ぶ神経回路が心拍制御、血圧制御に関与しているのかを解析するため、ここではセロトニン神経の起始核である背側縫線核、ドーパミン神経の起始核である中脳水道周囲灰白質腹外側部をそれぞれ薬理的に不活化し、外側手綱核の電気刺激によって誘発される心拍数変化、血圧変化にどのような影響があるのかを解析する(図1)。

### A ドーパミン神経起始核の不活化実験



### B セロトニン神経起始核の不活化実験



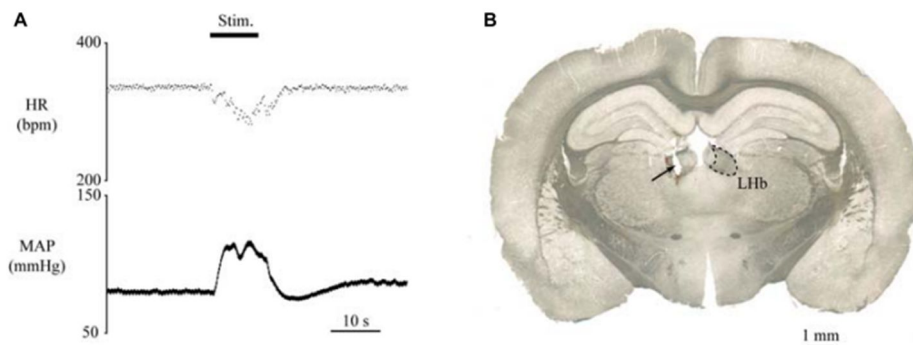
## 図1 ドーパミン神経起始核とセロトニン神経起始核の不活化実験

ドーパミン神経起始核である中脳水道周囲灰白質腹外側部 (A) とセロトニン神経起始核である背側縫線核 (B) の薬理的な不活化が、外側手綱核の電気刺激によって誘発される心拍数変化・血圧変化に与える影響を解析。

## 4. 研究成果

### (1) 外側手綱核の神経活動が心拍制御、血圧制御に与える影響の解析

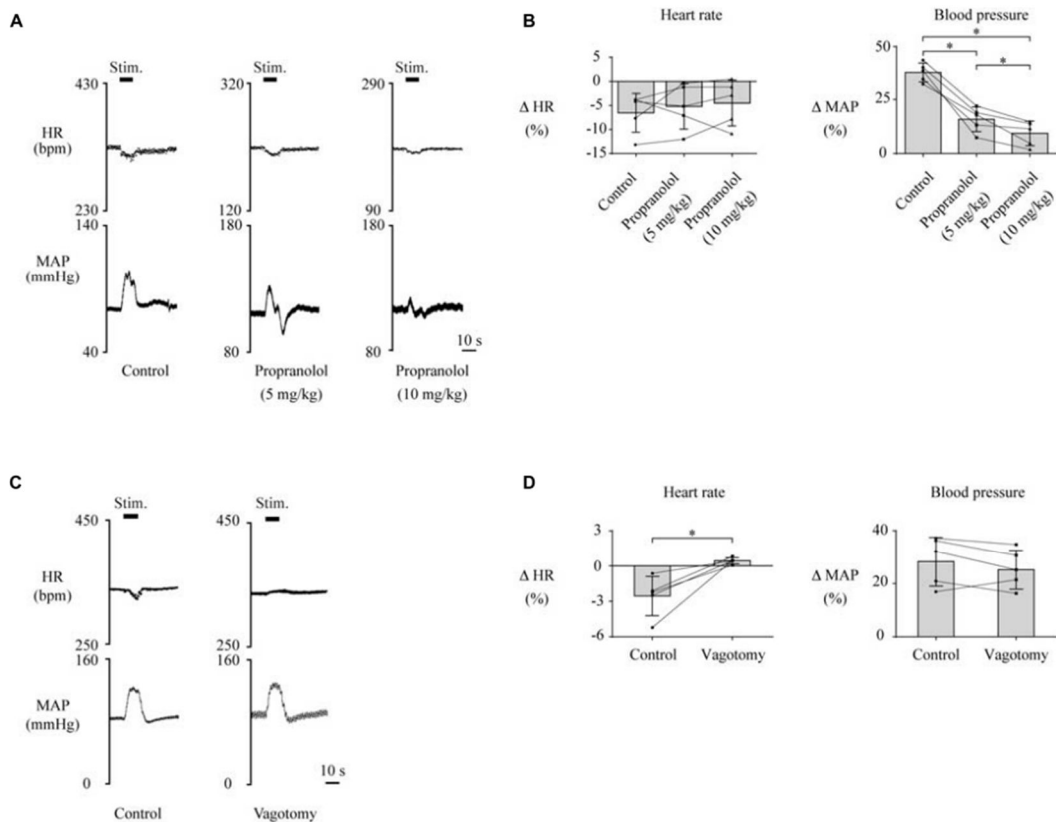
ラットの外側手綱核を電気刺激したところ、電気刺激によって心拍数の低下と血圧の上昇が誘発された (図2)。外側手綱核のすぐ外に位置する内背側視床を電気刺激した場合は電気刺激の効果は確認できないことから、心拍数と血圧への効果は、外側手綱核刺激によるものと同等で来た (Doan et al., Front Neurosci, 2021)。



## 図2 外側手綱核の電気刺激が心拍制御と血圧制御に与える影響

外側手綱核を電気刺激した際の心拍数 (HR) と血圧 (MAP) の変化 (A)、確認した外側手綱核 (LHb) 内の刺激箇所 (B)。Doan et al., Front Neurosci, 2021 から改編。

次に、心臓副交感神経を切除すると (vagotomy)、外側手綱核電気刺激によって誘発された心拍数低下が減少し、血圧上昇には影響が無いこと、逆に、心臓交感神経を薬理的なブロックすると (propranolol)、外側手綱核電気刺激によって誘発された血圧上昇が減少し、心拍数低下には影響が無いことを見出した (図3)。これらの結果は、外側手綱核が心拍数制御に関する神経回路と血圧制御に関する神経回路が分かれていることを示している (Doan et al., Front Neurosci, 2021)。

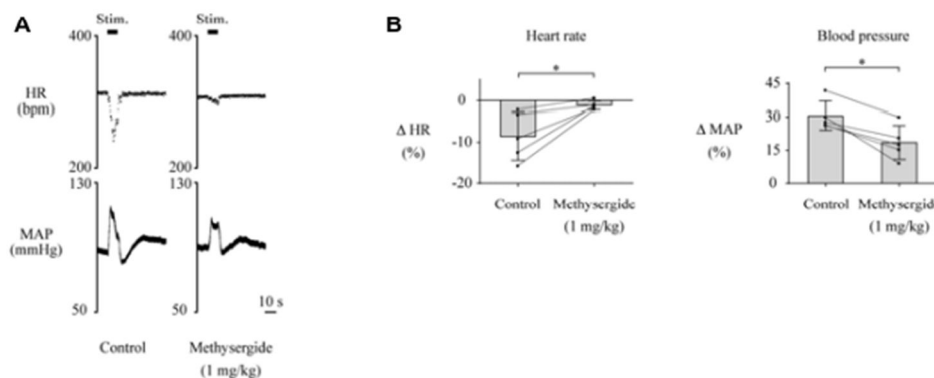


**図3 心臓副交感神経と心臓交感神経のブロックが外側手綱核電気刺激が誘発する心拍数変化と血圧変化に与える影響**

1頭のラットにおける心臓交感神経の薬理的ブロック (propranolol) が外側手綱核刺激誘発心拍数 (HR) 変化と血圧 (MAP) 変化に与える影響 (A) と5頭のラットの結果の平均 (B)。1頭のラットにおける心臓副交感神経切除 (vagotomy) が外側手綱核刺激誘発心拍数 (HR) 変化と血圧 (MAP) 変化に与える影響 (C) と5頭のラットの結果の平均 (D)。\* : P < 0.05。Doan et al., Front Neurosci, 2021 から改編。

(2) 外側手綱核 - モノアミン神経回路が心拍制御、血圧制御に果たす役割：モノアミン受容体拮抗薬投与の影響

次に、外側手綱核がモノアミン神経系を介して自律神経活動に影響している可能性を検討した。まず、セロトニン受容体拮抗薬 (methysergide) を全身投与し、外側手綱核の電気刺激によって誘発された心拍数低下と血圧上昇にどのような影響があるのかを解析したところ、両者への影響とも有意に減少した(図4)。これは、外側手綱核がセロトニン神経系を介して心拍制御、血圧制御に関与していることを示す (Doan et al., Front Neurosci, 2021)。



**図4 セロトニン受容体拮抗薬が外側手綱核電気刺激が誘発する心拍数変化と血圧変化に与える影響**

1頭のラットにおけるセロトニン受容体拮抗薬 (methysergide) が外側手綱核刺激誘発心拍数 (HR) 変化と血圧 (MAP) 変化に与える影響 (A) と5頭のラットの結果の平均 (B)。\* : P < 0.05。Doan et al., Front Neurosci, 2021 から改編。

また、ドーパミン受容体拮抗薬 (clozapine) を投与したところ、セロトニン受容体拮抗薬と同様に、外側手綱核の電気刺激によって誘発される心拍数低下と血圧上昇が減少した (under preparation)。これらの結果は、外側手綱核 - ドーパミン神経回路と外側手綱核 - セロトニン神経回路の両者が、並列的に自律神経制御に関わっている可能性を示唆する。

(3) 外側手綱核 - モノアミン神経回路が心拍制御、血圧制御に果たす役割：モノアミン神経起始核不活化の影響

次に、複数あるドーパミン神経系の起始核、セロトニン神経系の起始核のうち、どの起始核が外側手綱核の心拍制御、血圧制御を仲介しているのか検証した。まず、セロトニン神経の起始核の一つである背側縫線核にムシモールを注入して薬理的に不活化すると、外側手綱核の電気刺激によって誘発される心拍数低下と血圧上昇が減少した (under preparation)。一方、ドーパミン神経系の起始核の一つである中脳水道周囲灰白質腹外側部を不活化すると外側手綱核の電気刺激によって誘発される効果が増強した。これらのことから、外側手綱核-背側縫線核神経路が、外側手綱核がセロトニン神経系を介して興奮性に自律神経制御を行うための神経回路基盤であり、外側手綱核-中脳水道周囲灰白質腹外側部が、外側手綱核がドーパミン神経系を介して抑制性に自律神経制御を行うための神経回路基盤であるものと考えられる。

#### 引用文献

Matsumoto M, Hikosaka O, Representation of negative motivational value in the primate lateral habenula. *Nat Neurosci*, Vol.12, p77-84, 2009

Matsumoto M, Hikosaka O, Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature*, Vol.447, p1111-1115, 2007

Matsumoto M, Hikosaka O, Electrical stimulation of the primate lateral habenula suppresses saccadic eye movement through a learning mechanism. *PLoS One*, Vol.6, e26701, 2011

Kawai T, Yamada H, Sato N, Takada M, Matsumoto M, Roles of the Lateral Habenula and Anterior Cingulate Cortex in Negative Outcome Monitoring and Behavioral Adjustment in Nonhuman Primates. *Neuron*, Vol.88, p792-804, 2015

Doan TH, Sato Y, Matsumoto M, Koganezawa T, Lateral Habenula Regulates Cardiovascular Autonomic Responses via the Serotonergic System in Rats. *Front Neurosci*, Vol.15, 655617, 2021

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Doan TH, Sato Y, Matsumoto M, Koganezawa T	4. 巻 15
2. 論文標題 Lateral habenula regulates cardiovascular autonomic responses via the serotonergic system in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 655617
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2021.655617	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Doan TH, Sato Y, Matsumoto M, Koganezawa T
2. 発表標題 The lateral habenula regulates cardiovascular activity via the serotonergic system
3. 学会等名 The 98th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sato Y, Doan TH, Matsumoto M, Koganezawa T
2. 発表標題 Involvement of the dopaminergic system into autonomic cardiovascular responses evoked by activation of the lateral habenula
3. 学会等名 The 98th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Doan TH, Sato Y, Matsumoto M, Koganezawa T
2. 発表標題 Serotonergic system modulated cardiovascular expressions evoked by the lateral habenula in aversive stress
3. 学会等名 Tsukuba Global Science Week 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sato Y, Doan TH, Matsumoto M, Koganezawa T
2. 発表標題 Involvement of the dopaminergic system into autonomic cardiovascular responses evoked by activation of the lateral habenula
3. 学会等名 Tsukuba Global Science Week 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sato Y, Doan TH, Matsumoto M, Koganezawa T
2. 発表標題 Involvement of the lateral habenula and dopaminergic system into stress-induced cardiovascular responses of rats
3. 学会等名 Neuroscience 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Doan TH, Sato Y, Matsumoto M, Koganezawa T
2. 発表標題 The serotonergic system is involved in cardiovascular responses evoked by stimulating the lateral habenula of rats
3. 学会等名 Neuroscience 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤優真、Doan Huu Tri、松本正幸、小金澤禎史
2. 発表標題 ラットの外側手綱核電気刺激に対する心臓血管応答の検討
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Doan Huu Tri, Yuma Sato, Masayuki Matsumoto, Tadachika Koganezawa
2. 発表標題 Regulation of the cardiovascular autonomic nervous system by the lateral habenula
3. 学会等名 Tsukuba Conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuma Sato, Doan Huu Tri, Masayuki Matsumoto, Tadachika Koganezawa
2. 発表標題 Electrophysiological investigation into roles of the lateral habenula in autonomic cardiovascular control
3. 学会等名 Tsukuba Conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤優真、Doan Huu Tri、松本正幸、小金澤禎史
2. 発表標題 外側手綱核ニューロンの活性化によって引き起こされる循環応答へのドーパミン系の関与
3. 学会等名 日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Doan Huu Tri、佐藤優真、松本正幸、小金澤禎史
2. 発表標題 ラットの外側手綱核刺激によって誘発される心臓血管応答はセロトニン系を介する
3. 学会等名 日本生理学会大会
4. 発表年 2020年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

筑波大学医学医療系生命医科学域認知行動神経科学研究室  
<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/cog-neurosci/index.html>  
筑波大学医学医療系認知行動神経科学研究室  
<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/cog-neurosci/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小金澤 禎史  (Koganezawa Tadachika)  (80431691)	筑波大学・医学医療系・助教    (12102)	

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
---------	---------