

令和 4 年 8 月 29 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07799

研究課題名(和文) ストレス下で心を平穏に保つための脳神経回路

研究課題名(英文) Neuronal networks regulating emotional conditions under stressed conditions

研究代表者

城山 優治 (KIYAMA, YUJI)

鹿児島大学・医歯学域医学系・助教

研究者番号：90456195

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究計画は、情動機能を司る脳部位である扁桃体に隣接したAmygdalostriatal Transition Areaが、ストレス負荷下で心の平穏を保つ機能があるとする仮説の立証である。そのために、脳の領域特異的な神経活動操作を行うが、この脳領域は非常に小さいため、単純な局所注入を通じた操作では必要十分な領域操作ができない。そこで二つの遺伝子プロモーター下で組み換え遺伝子Creを発現するマウスを入手し、その上で操作を行った。結果として、Amygdalostriatal Transition Areaを抑制的に操作すると過剰な情動表出が認められる傾向にあった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

長期的な強いストレスが心身を蝕むことは広く知られるが、一時的なストレスであってもその後の数分、数時間に渡って心の平穏が乱れる。それを抑制し、心の平穏を保つ能力には個人差があるが、足りないと過度な緊張に苛まれたり判断ミスを引き起こし、それに伴う経済損失は計り知れない。本研究は、その様なストレス下での情動調節を担う脳神経回路を解明することが目的である。

本研究は純粋な基礎研究ではあるが応用の余地は広く、その礎になるものと考えられる。

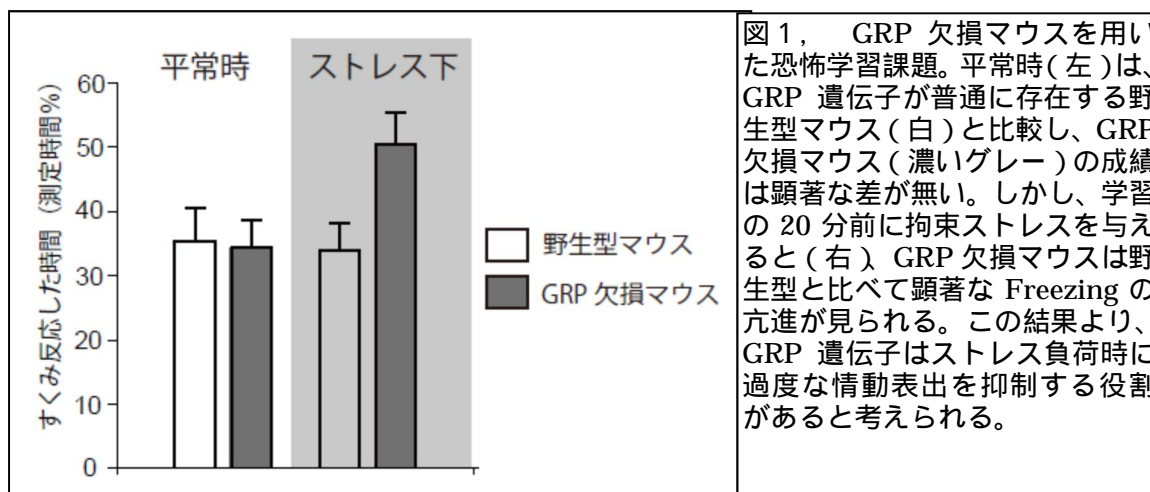
研究成果の概要(英文)：The aim of our research is to prove our hypothesis that amygdalostriatal transition area regulates emotional expression under the stressed condition. To improve this, we tried to regulate brain area specific neuronal activity using two transgenic mouse lines that express Cre recombinase under specific gene promoters. We suppressed neuronal activity in the amygdalostriatal transition area and these mice tended to express excessive fear under the stressed condition.

研究分野：脳神経科学

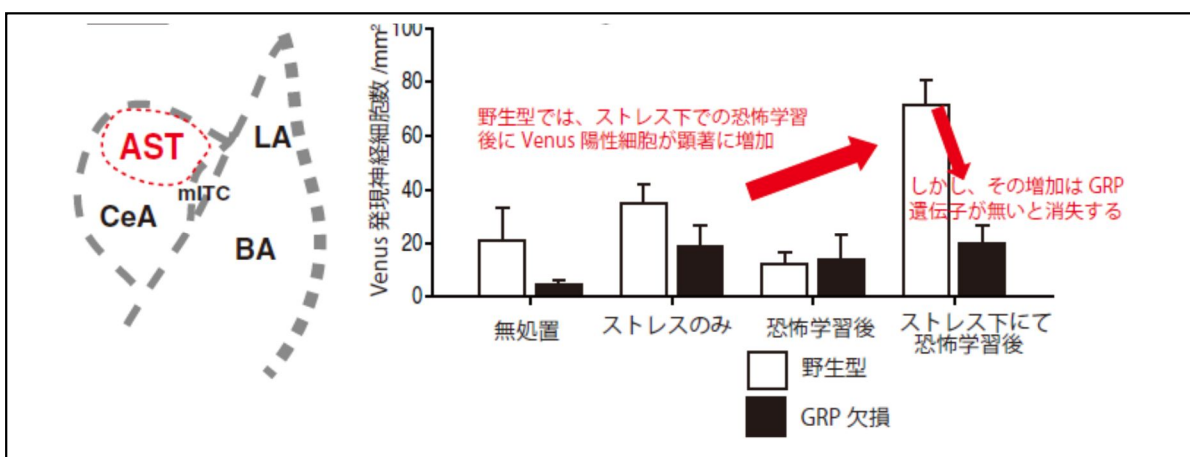
キーワード：扁桃体 ストレス 情動

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、情動機能を司る扁桃体に特異的に発現し、且つストレス下で発現が亢進することが知られる Gastrin-releasing peptide (GRP) に着目した。この分子がストレス下での情動調節に関わると考えて遺伝子の欠損マウス (GRP-KO) を作製した。GRP-KO は、通常時は恐怖学習を含む多くの行動で異常は無かったが、ストレス負荷の 20 分後に恐怖学習を行うと、過剰な情動表出を示した (図 1)。



またその時の扁桃体周囲の神経活動を網羅的に解析したところ、扁桃体外側核の内側にある Amygdalostriatal Transition Area (AST) の神経活動が GRP に依存して亢進した (図 2)。

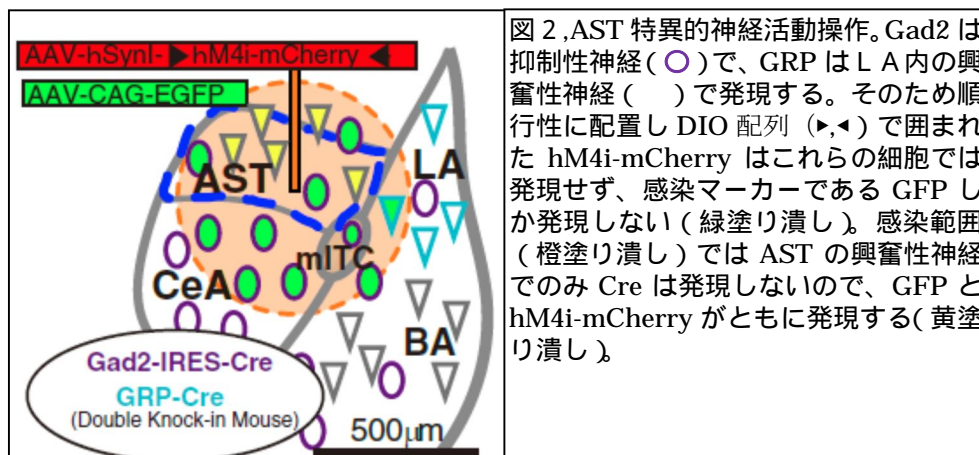


2. 研究の目的

研究背景より、研究代表者は、AST が「ストレス下で心の平穏を保つ脳領域である」と考え、神経活動制御を通じた情動表出の解析を通じてその立証を試みた。

3 . 研究方法

神経活動の制御は、抑制性デザイナー受容体(D4i)の遺伝子をアデノ随伴ウイルス(AAV)に組み込み、ASTに向けた局所注入により行う。しかしASTはそれほど広い脳領域ではなく、また複雑な形状であるため、大量にAAVと注入するとAST外の情動制御領域に遺伝子導入が広がるし、また少量過ぎると十分にAST内に行きわたらない。またAST特異的に発現する遺伝子は今のところ見つかっていないため、特定の一つの遺伝子プロモーターを使用した脳領域発現制御も不可能である。そこで、ASTの外側に隣接する扁桃体外側核(LA)特異的に発現するGRP遺伝子のプロモーター、また腹側に隣接する扁桃体中心核(CeA)は抑制性神経が主であるためそれ特異的なGABA合成酵素(Gad1)プロモーターを利用し、それらプロモーター下でCreを発現する遺伝子導入マウスを入手し、Cre依存的にD4iが消失する遺伝子コンストラクトを注入し、ストレス下で恐怖学習実験を行った(図3)。



4 . 研究成果

その結果、D4iの遺伝子導入はASTに比較的特異的に導入することに成功した。またこのマウスでは、ストレス負荷後の情動表出が過剰になったため、仮説どおりASTはストレス下で心の平穏を保つ神経回路であると考えられる。

長期的な強いストレスが心身を蝕むことは広く知られるが、一時的なストレスであってもその後の数分、数時間に渡って心の平穏が乱れる。それを抑制し、心の平穏を保つ能力には個人差があるが、足りないと過度な緊張に苛まれたり判断ミスを引き起こし、それに伴う経済損失は計り知れない。本研究は、その様なストレス下での情動調節を担う脳神経回路を解明することが目的である。

本研究は純粋な基礎研究ではあるが応用の余地は広く、その礎になるものと考えられる

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ohnishi T, Kiyama Y, Arima-Yoshida F, Kadota M, Ichikawa T, Yamada K, Watanabe A, Ohba H, Tanaka K, Nakaya A, Horiuchi Y, Iwayama Y, Toyoshima M, Ogawa I, Shimamoto-Mitsuyama C, Maekawa M, Balan S, Arai M, Miyashita M, Toriumi K, Nozaki Y, Kurokawa R, Suzuki K, Yoshikawa A, Toyota T, Hosoya T, Okuno H et al.	4. 巻 e12574
2. 論文標題 Cooperation of LIM domain-binding 2 (LDB2) with EGR in the pathogenesis of schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 e12574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.202012574	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 該当する

1. 著者名 Terumitsu-Tsujita M, Kitaura H, Miura I, Kiyama Y, Goto F, Muraki Y, Ominato S, Hara N, Simankova A, Bizen N, Kashiwagi K, Ito T, Toyoshima Y, Kakita A, Manabe T, Wakana S, Takebayashi H, Igarashi H	4. 巻 jnc.14887
2. 論文標題 Glial pathology in a novel spontaneous mutant mouse of the Eif2b5 gene: a vanishing white matter disease model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14887	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Goto Fumiko, Kiyama Yuji, Ogawa Itone, Okuno Hiroyuki, Ichise Taeko, Ichise Hirotake, Anai Motonobu, Kodama Tatsuhiko, Yoshida Nobuaki, Bito Haruhiko, Manabe Toshiya	4. 巻 27
2. 論文標題 Gastrin-releasing peptide regulates fear learning under stressed conditions via activation of the amygdalostriatal transition area	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1694 ~ 1703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-021-01408-3	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Mori Keita, Koebis Michinori, Nakao Kazuki, Kobayashi Shizuka, Kiyama Yuji, Watanabe Masahiko, Manabe Toshiya, Iino Yuichi, Aiba Atsu	4. 巻 15
2. 論文標題 Loss of calyntenin paralogs disrupts interneuron stability and mouse behavior	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-022-00909-8	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 城山優治、中原真由美、大江将軍、坂口茜、黒江那彩、上村裕一、奥野浩行
2. 発表標題 マウスにおける全身麻酔下手術による扁桃体の神経活動亢進と記憶障害
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城山優治、奥野浩行、内藤眞、尾藤晴彦、児玉龍彦、真鍋俊也、穴井元暢
2. 発表標題 てんかん発症に至るまでの海馬歯状回（APE欠損をモデルとして）
3. 学会等名 日本生化学会第92回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城山優治、大西哲生、有馬一吉田史子、門田満隆、尾藤晴彦、吉川武男、真鍋俊也、奥野浩行
2. 発表標題 Ldb2 modulates neuronal activities and fear learning by regulating Arc expression in the lateral nucleus of the amygdala
3. 学会等名 日本神経科学学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

鹿児島大学医歯学総合研究科 生化学・分子生物学分野 https://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~biochem2/ 鹿児島大学医歯学総合研究科 生化学・分子生物学分野 https://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~biochem2/
--

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

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