

令和 6 年 4 月 12 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15211

研究課題名（和文）消化器機能を制御する交感神経系の特定と光遺伝学による制御

研究課題名（英文）Characterization of the sympathetic nervous systems regulating the visceral organs

研究代表者

播磨 有希子（Yukiko, Harima）

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・基礎科学特別研究員

研究者番号：20712946

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：交感神経が活性化されると、全身の臓器で交感神経が優位な状態になるが、それらの臓器機能が個別に制御されるのか、一斉に制御されるのかこれまで明らかにされてこなかった。そこで本研究では、2021年に報告された交感神経節前神経に存在する遺伝学的な多様性に着目し、臓器との関連を調べた。その結果、下部胸髄に存在する2種類の異なる交感神経節前神経が異なる軸索投射先を示し、それぞれ異なる臓器機能を持つことを明らかにした。このように、本研究成果は特定の交感神経が特定の臓器機能を制御することを示した初めての報告である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、腹腔臓器機能を制御する交感神経について、異なる種類の交感神経節前神経が異なる臓器機能を制御することを見つけた。本研究の成果は、交感神経機能の特異的な制御技術に道を開き、将来的には脊髄損傷による臓器機能の低下を緩和する治療法に繋がることを期待される。

研究成果の概要（英文）：The sympathetic nervous system controls various organs in the body. Previous research has often treated the sympathetic nervous system as a homogenous entity, disregarding its functional diversity. Recent single-cell transcriptomic analyses of the adult mouse spinal cord have identified 16 distinct subtypes of spinal sympathetic preganglionic neurons (SPNs). However, the functional relationship between these genetically defined subtypes of SPNs and the regulation of specific organs remains unclear. In this project, we identified 2 distinct types of SPNs located in the lower thoracic spinal cord that exhibit different axonal projection targets, each possessing distinct organ functions. Thus, the findings of this study represent the first report demonstrating that specific sympathetic nerves control specific organ functions.

研究分野：自律神経

キーワード：交感神経 節前神経 臓器機能制御 消化器 副腎髄質

### 1. 研究開始当初の背景

中枢神経と比べ、自律神経に関しては現代的な神経科学技術を用いた研究は未だ遅れているが、過去数年の間に、分子遺伝学的手法を導入した成功例が少しずつ報告されるようになってきた。例えば、副交感神経系に属する迷走感覚神経の光遺伝学的制御の研究が挙げられる[1, 2, 3]。迷走感覚神経の細胞体が数多く集結する節状神経節をGタンパク共役受容体の発現に基づいて特定のサブタイプに分類し、特異的に光遺伝学によって活性化させると、それらの軸索が分布する肺や胃、腸などの臓器で別々の機能を操作できることが明らかになった[1, 2]。他には、7種類の異なる臓器に投射する迷走感覚神経を、バーコード化したAAVによって一気に逆行標識し、一細胞トランスクリプトミクスを行うという、臓器と接続する迷走感覚神経の大規模な解析が行われた[3]。これらの研究によって、求心性の迷走神経には臓器特異性があり、臓器からの信号を節状神経節でコード化し、異なる脳領域に信号を伝えていることが明らかになった。

一方、交感神経の遠心路は脊髄に細胞体のある節前神経を出発し、節後神経を介してさまざまな臓器に到達するという2段階構造のため、臓器機能を制御する交感神経を明らかにするにはシナプスを介した新たな標識法で解析しなければならない。そのため、副交感神経に比べて研究が進んでおらず、交感神経に関しては1980年代に行われたラットやネコなどを使用した実験による解剖学的な知見に留まっていた。

[1] Chang, RB., Strohlic, DE., Williams, EK. et al.: Vagal sensory neuron subtypes that differentially control breathing. *Cell* 161 (3): 622-633 (2015) [2] Williams, EK., Chang, RB., Strohlic DE. et al.: Sensory neurons that detect stretch and nutrients in the digestive system. *Cell* 166(1): 209-21 (2016) [3] Zhao, Q., Yu, CD., Wang, R. et al.: A multidimensional coding architecture of the vagal interoceptive system. *Nature* 603: 878-884 (2022)

### 2. 研究の目的

近年、マウス脊髄の一細胞トランスクリプトミクスによって大規模な解析が進められ、脊髄にある交感神経節前神経には16個のサブタイプが存在することが明らかにされた[4]。そこで本研究では、交感神経節前神経のサブタイプによって臓器特異性や機能が異なるのではないかと仮説を立て、検証を行った(図1)。

[4] Blum, JA., Klemm, S., Shadrach, JL. et al.: Single-cell transcriptomic analysis of the adult mouse spinal cord reveals molecular diversity of autonomic and skeletal motor neurons. *Nature Neuroscience* 24: 572-583(2021)

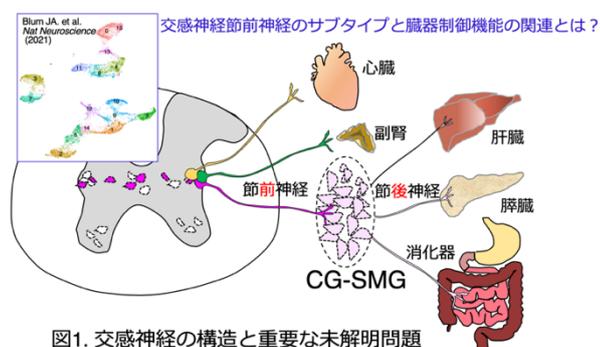


図1. 交感神経の構造と重要な未解明問題

### 3. 研究の方法

本研究ではマウスをモデルに、腹腔臓器を支配する交感神経に着目し、遺伝学的な特徴を調べた。そして、節前神経のサブタイプ特異的なCreマウスの作製もしくは入手を行い、ウイルス遺伝子工学的な操作実験により、特定の節前神経の投射先を調べ、それらを活性化した時の臓器機能を調べた。

### 4. 研究成果

本研究では、肝臓や膵臓、消化器に軸索を伸ばす節後神経の細胞体が集結する腹腔神経節(CG-SMG)に着目し、逆行性のAAVを直接注入することによりCG-SMGに投射する節前神経の標識を行った(図2)。その結果、標識された節前神経は下部胸髄に分布し、一般的な節前神経のマーカーとして約40年以上信じられてきた*nNos*を全く発現しておらず、*Cartpt*という遺伝子を発現していることを発見した(図3)。

また、視床下部のオキシトシン(*Ot*)陽性神経を活性化させると交感神経を介して血糖値の制御が行われるという過去の報告から、*Ot*陽性神経のレセプター*Otr*遺伝子に着目し、*Otr*の発現を脊髄で調べた結果、*nNos*陽性細胞集団の内群で、*Cartpt*の発現とは共局在しないことがわかった。つまりこの結果から、*Cartpt*陽性節前神経と*Otr*陽性節前神経は異なる種類の節前神経であることが明らかになった(図4)。そこで次に、*Cartpt*陽性節前神経と*Otr*陽性節前神経の軸索投射先を調べた(図5)。

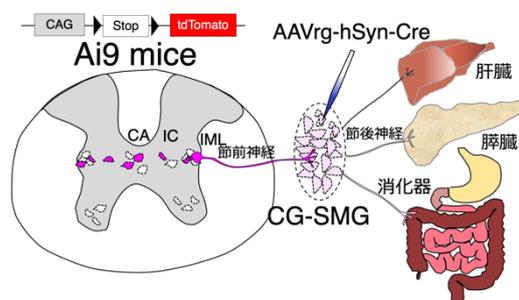


図2. 腹腔神経節(CG-SMG)に投射する節前神経の標識法

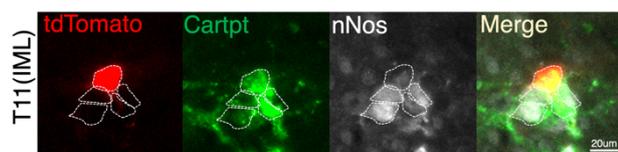


図3. CG-SMGに投射する節前神経(tdTomato)における*Cartpt*と*nNos*の発現

陽性節前神経と*Otr*陽性節前神経の軸索投射先を調べた(図5)。

方法としては、新規に作製した *Cartpt-Cre* マウスと入手した *Otr-Cre* マウスを使用し、8番目から12番目の胸髄に *Cre* 依存的に赤色蛍光レポーター *mCherry* を発現する AAV を注入した。その結果、*Cartpt* 陽性節前神経の軸索は、CG-SMG に分布していることが確認できた。同様に、*Otr* 陽性節前神経の軸索を観察すると、CG-SMG で確認できず副腎髄質で確認できた (図5)。

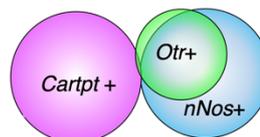


図4. *Otr*陽性節前神経は*nNos*陽性節前神経の内群で、*Cartpt*陽性節前神経とは異なる集団に属する

つまり、*Cartpt* 陽性節前神経と *Otr* 陽性節前神経は、それぞれ軸索投射先が異なることが明らかになった。さらに、それぞれの *Cre* マウスの胸髄領域に *Cre* 依存的に *hM3D(Gq)* を発現する AAV を注入し、約2週間後に CNO を投与することにより、特定の節前神経の薬理的な活性化を行った。その結果、*Cartpt* 陽性細胞を

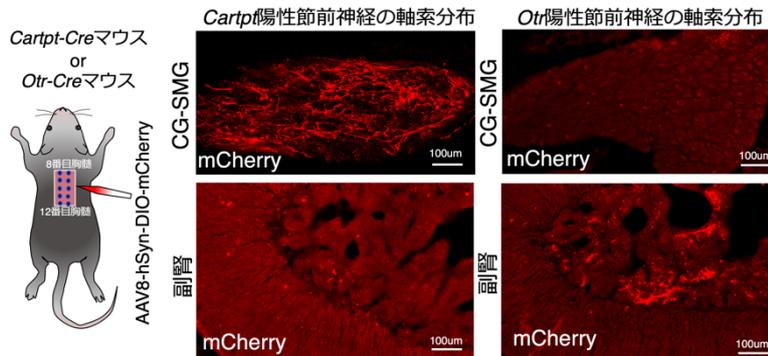


図5. *Cartpt*陽性節前神経と*Otr*陽性節前神経のCG-SMG、副腎における軸索分布

活性化すると血糖値には影響を与えず腸機能が低下し、*Otr* 陽性細胞を活性化すると血糖値が上昇し、腸機能は変化しなかった。つまり、遺伝学的特徴の異なる節前神経が別々の組織に軸索を投射し、それぞれ異なる臓器機能制御を行うことが明らかになった (図6)。

これまで、交感神経によって様々な臓器機能が一斉に制御されるのか、それとも個別に制御されるのかについて議論が行われてきた。今回の研究成果は、別々の臓器機能制御を行う特定の交感神経の存在を示した初めての報告になる。これらの成果は、将来的に脊髄損傷などによる臓器機能障害に対する新たな治療法に繋がることが期待される。

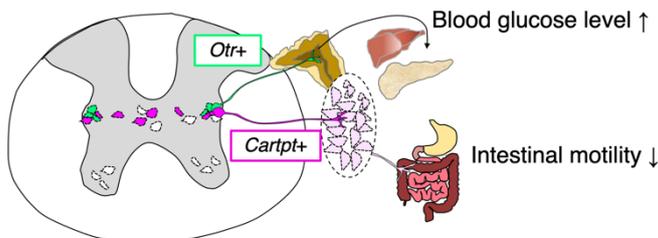


図6. *Cartpt*陽性節前神経と*Otr*陽性節前神経の異なる臓器機能制御機構

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 播磨有希子
2. 発表標題 Characterization of the sympathetic nervous systems regulating the visceral organs
3. 学会等名 第46回神経科学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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