

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16374

研究課題名（和文）脳幹-視床下部ネットワークを介した栄養シグナルによる摂食・代謝の制御基盤の解析

研究課題名（英文）Regulation of feeding behavior and metabolism by nutrient signaling through the brainstem-hypothalamus network

研究代表者

永嶋 宇（Nagashima, Takashi）

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：80896233

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、情動シグナルを介して摂食調節を担う脳幹-視床下部経路を含め、様々な神経回路の役割を明らかにした。これまで栄養と情動は個別に研究されることも多かったが、本成果は両者の制御を担うシグナルの相互作用メカニズムの解明に貢献できたと考える。また、本研究で着目した視床下部の傍視床下核は、ヒトに存在するにも関わらず、機能に関する報告が少ない脳領域であることから、本成果が今後のブレイクスルーとさらなる研究の加速に貢献できると考える。さらに、多様な疾患で見られる摂食行動異常や情動制御障害などのメカニズムの解明や食育を介したQOL向上にも繋がることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトや動物において摂食行動は、エネルギー摂取ひいては生存に直結する。摂食行動は動物の栄養状態に駆動される一方で、ストレスや恐怖などの内的環境や情動にも大きく左右されるが、その神経回路メカニズムには不明な点が多く存在した。本研究では、脳幹や視床下部などの回路基盤を解析し、ストレスなどの内的状態に応じた行動調節機構を明らかにした。本成果が、生命現象の根源的な理解に加えて、現代社会で喫緊の課題となっている慢性疾患や摂食障害、情動制御破綻と関連する様々な精神疾患のメカニズムの解明や、科学的な食育の解明及びそれを通じた健康増進、また食文化の理解までも繋がることを期待される。

研究成果の概要（英文）：The present study demonstrated the role of various neural circuits, including the brainstem-hypothalamus pathway which is responsible for feeding regulation via emotional signaling. Although nutrition and emotion have tended to be studied independently, our findings contribute to the elucidation of the nutrition-emotion interaction mechanisms. Especially, the paraventricular nucleus located in the hypothalamus, is a brain region with few reports on its function. Therefore, the present study is expected to contribute to breakthroughs and further acceleration of research related to nutrition and emotion in the future. Furthermore, our findings will provide cues to the elucidation of diseases mechanisms associated with abnormal eating behavior and emotional dysregulation, as well as to the improvement of QOL through nutrition education.

研究分野：神経生物学

キーワード：栄養シグナル 内的状態 情動 摂食行動 腕傍核（PB） 傍視床下核（PSTN） PACAP マウス

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生命活動において「栄養」は必須であり、動物は栄養状態に応じて行動や代謝を的確に調節することで個体の生存確率を上げていると考えられる。末梢組織における栄養シグナルは、神経伝達やホルモンなどの液性因子を介して中枢神経系の脳幹や視床下部に伝達される。興味深いことに、脳幹と視床下部の間には相互連絡が存在することが古くから知られているが、その機能的役割については未だ不明な点が多く残っている。これまでの研究から、脳幹の腕傍核と視床下部は栄養状態に応じた摂食行動に関与すると共に、嫌悪や疼痛などの情動にも関わることが知られている。従来の研究では、栄養制御と情動制御は別々の視点から捉えられがちであり、両者の相互作用の神経回路メカニズムには不明な点が多く残されていた。

2. 研究の目的

古典的な満腹・摂食中枢を含む視床下部と、腕傍核との相互作用は長らく不明であった。近年、腕傍核と視床下部の間では、飢餓や低血糖の情報が伝達されていることが明らかになってきた (Garfield et al., Cell Metabolism 2014; Alhadeff et al., Cell, 2018)。本研究では、絶食・非絶食の栄養シグナルが、摂食行動や代謝を調節する基盤を神経回路レベルで明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

これまで、栄養システムと情動システムは別々の視点から捉えられてきたが、腕傍核と視床下部は摂食行動に関与すると共に、逃避行動や疼痛制御などの情動にも関わる (Chiang et al., Neuron, 2020)。本研究は、栄養と情動を融合した独自の視点によって、分子レベルから個体レベルに至る多面的な解析技術を用いて行なった。分子レベルの解析では、神経ペプチドの 1 つである下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) に着目して、薬理的解析を行なった。回路レベルの解析では、順行性・逆行性トレーサーを用いた組織学的解析と、急性脳切片を用いた電気生理学的解析を行なった。個体レベルの解析では、光・薬理遺伝学的解析を用いた摂食や情動関連タスクを行い、行動学的評価を行なった。

4. 研究成果

申請者らは、マウスを用いて腕傍核から傍視床下核 (Parasubthalamic nucleus, PSTN) への投射回路について、組織学的・電気生理学的な特徴を明らかにした。また、腕傍核-PSTN 経路の機能を調べるため、行動学的解析を行い、摂食行動や嫌悪行動への関与を見出した。さらに、Cre ドライバーマウス等を用いた電気生理学的・組織学的・行動学的解析により、PSTN における細胞種の絞り込みに成功し、PACAP 発現細胞が機能することを見出した。これらの成果は、2022 年に国際科学誌「Nature Communications」に報告した (Nagashima et al., Nat. Commun., 2022)。

また、脳幹や視床下部との関連が知られている脳領域の 1 つに中脳の腹側被蓋野 (VTA) がある。申請者らは、腕傍核から中脳の腹側被蓋野 (VTA) への経路について、行動学的・組織学的解析を行った。これらにより、腕傍核-VTA 経路は腕傍核-PSTN 経

路とは異なり、行動タスクに応じて正負の情動シグナルを伝達しうることを発見した。また、腹側被蓋野の抑制性細胞が、回避行動を制御する負の情動シグナルを抑制していることも発見し、内的状態に応じた行動制御に関する回路・個体レベルの知見を見出した(Nagashima et al., *Frontiers in Neural Circuits*, 2023)。

さらに、脳幹や視床下部、中脳に加えて、シナプス可塑性や行動可塑性の解析により、扁桃体や皮質領域の知見を得ることに成功した (Hamada et al., *Mol. Brain*, 2023; Morishima et al., *Front. Cellular Neurosci.*, 2023)。回路特性や生理的意義との因果関係を解析するための新規ツールの機能評価を行い、cAMP シグナル操作ツール (bPAC-Syn1a) や PLC シグナル操作ツール (opto-PLC β) の開発にも貢献した (Nagase et al., *Cell Rep. Meth.*, 2024; Kim et al., *Cell Chem. Biol.*, 2024)。

以上の研究成果により、栄養シグナルに応じた神経回路メカニズムの理解が大きく進展した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Nagashima Takashi, Mikami Kaori, Tohyama Suguru, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Watabe Ayako M.	4. 巻 17
2. 論文標題 State-dependent modulation of positive and negative affective valences by a parabrachial nucleus-to-ventral tegmental area pathway in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fncir.2023.1273322	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 -
1. 著者名 Morishima Mieko, Matsumura Sohta, Tohyama Suguru, Nagashima Takashi, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Watabe Ayako M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Excitatory subtypes of the lateral amygdala neurons are differentially involved in regulation of synaptic plasticity and excitation/inhibition balance in aversive learning in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fncel.2023.1292822	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 -
1. 著者名 Nagase Masashi, Nagashima Takashi, Hamada Shun, Morishima Mieko, Tohyama Suguru, Arima-Yoshida Fumiko, Hiyoshi Kanae, Hirano Tomoha, Ohtsuka Toshihisa, Watabe Ayako M.	4. 巻 4
2. 論文標題 All-optical presynaptic plasticity induction by photoactivated adenylyl cyclase targeted to axon terminals	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Reports Methods	6. 最初と最後の頁 100740 ~ 100740
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.crmeth.2024.100740	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 -
1. 著者名 Kim Yeon-Jeong, Tohyama Suguru, Nagashima Takashi, Nagase Masashi, Hida Yamato, Hamada Shun, Watabe Ayako M., Ohtsuka Toshihisa	4. 巻 31
2. 論文標題 A light-controlled phospholipase C for imaging of lipid dynamics and controlling neural plasticity	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.chembiol.2024.03.001	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 -

1. 著者名 Nagashima Takashi, Tohyama Suguru, Mikami Kaori, Nagase Masashi, Morishima Mieko, Kasai Atsushi, Hashimoto Hitoshi, Watabe Ayako M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Parabrachial-to-parasubthalamic nucleus pathway mediates fear-induced suppression of feeding in male mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-35634-2	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 -

1. 著者名 Hamada Shun, Mikami Kaori, Ueda Shuhei, Nagase Masashi, Nagashima Takashi, Yamamoto Mikiyasu, Bito Haruhiko, Takemoto-Kimura Sayaka, Ohtsuka Toshihisa, Watabe Ayako M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Experience-dependent changes in affective valence of taste in male mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Brain	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) 10.1186/s13041-023-01017-x	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 Takashi Nagashima, Ayako M. Watabe
2. 発表標題 Parabrachial-to-parasubthalamic nucleus pathway mediates aversive learning and feeding behavior
3. 学会等名 生理研記憶研究会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永嶋宇、渡部文子
2. 発表標題 恐怖による摂食抑制を担う腕傍核-視床下部経路の制御メカニズム
3. 学会等名 2022年度 生理研研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takashi NAGASHIMA, Masashi NAGASE, Kaori MIKAMI, Suguru TOHYAMA, Mieko MORISHIMA, Ayako M. WATABE
2. 発表標題 Regulations of aversive learning and feeding behavior by the parabrachial- hypothalamic pathway
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021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
---------	---------