

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25430015

研究課題名(和文) 扁桃体中心核におけるシナプス可塑性の可視化とその生理的意義

研究課題名(英文) Neuronal mechanisms of synaptic plasticity in the amygdala

研究代表者

渡部 文子 (Watabe, Ayako)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00334277

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：痛みなどの無条件刺激と条件刺激との連合学習には、扁桃体基底外側核が連合の座とされてきた。一方、侵害受容信号は橋の腕傍核(IPB)から扁桃体外包中心核(CeC)に直接入力する。すなわち、CeCはIPBからの直接経路と、高次処理された間接経路との連合の座と捉えられる。我々は、直接経路・間接経路が情動学習依存的にシナプス増強を示すことを見出した。また、IPBの抑制は恐怖記憶の形成を顕著に減弱させた。さらに、IPBにチャネルロドプシンを発現させ投射先であるCeCを光刺激すると、人工的な恐怖記憶を作ること成功した。以上の結果から、直接経路は忌避信号として機能することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Pavlovian fear conditioning is accomplished by associating a conditioning stimulus (CS) and an unconditioned stimulus (US). While CS-US associations occur in the amygdala, the pathway mediating US signal has not been well identified. The lateral parabrachial nucleus (IPB) is well situated for providing US information to the central amygdala (CeA). Therefore, we manipulated the IPB-CeA pathway to examine its role in fear learning. First, transient inactivation of IPB during the conditioning with muscimol (MUS) significantly attenuated the freezing ratio on the retrieval test, suggesting that IPB activity is required for fear learning. Next, we injected channelrhodopsin2 expressing adeno-associated virus (AAV) into IPB. Selective stimulation of the IPB-CeA pathway in association with CS successfully created artificial fear memory without foot-shock. These results suggest that selective stimulation of the IPB-CeA pathway substitutes for the US to induce fear learning.

研究分野：神経科学、神経行動学、神経生理学

キーワード：マウス 情動 扁桃体 痛み

1. 研究開始当初の背景

情動は、認知・意欲などの発現に深く関与すると共に、危険な場所や刺激を学習することで、個体の生存維持に重要な役割を担う。情動に深く関与する扁桃体の中でも特に基底外側核 (BLA) が、恐怖条件付けなどの情動依存的連合学習における条件刺激 (CS) と無条件刺激 (US) との「連合の場」として世界中で活発に研究されてきた。しかしながら当該研究開始当初には、それまで扁桃体の単なる出力系と捉えられてきた中心核が外側中心核 (CeL) 外包中心核 (CeC) および内側中心核 (CeM) の亜核より構成され、抑制・脱抑制による統合処理を担うことが示されつつあった。例えば恐怖学習後に CeL の自発活動が亢進することが報告された (Nature, 2010)。さらに CeC の細胞群がオキシトシン受容体を発現し、オキシトシンが freezing を抑制することも見出された (Science, 2011)。

一方ほぼ同時期に、痛みが高次脳機能に与える影響に注目が集まっており、疼痛モデル動物において CeC シナプス伝達が増大することや (J. Neurosci, 2003) CeC における ERK リン酸化が亢進することが相次いで報告された (J. Neurosci, 2007, Mol. Pain, 2008)。

2. 研究の目的

以上の経緯から、我々は情動記憶制御における CeC の役割に着目するに至った。US として用いられる痛みシグナルは腕傍核 (PB) から CeC に直接入力することが知られている。すなわち、CeC は PB からの痛み直接経路と、皮質や視床から BLA を介して処理された様々な感覚モダリティシグナルを担う間接経路との連合の座と捉えられる。そこで本研究では、CeC を CS という感覚モダリティ情報に US という情動価値を連合させる座として捉え、CeC におけるシナプス可塑性制御とその生理的意義を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

我々は情動学習後に CeC シナプスの顕著な増強を見出したが、これが情動学習の誘導維持に何らかの因果関係を持つのかは全く不明であった。そこで、PB にガイドカニューレを埋め込み、恐怖条件付けの前あるいは後に GABA 受容体作動薬ムシモールを注入することにより生理的意義を検討した。

また次に、個体レベルで CeC シナプスの生理的意義を検討した。PB にチャンネルロドプシン発現 AAV を感染させた後に扁桃体に光ファイバー埋め込み手術を行い、恐怖学習獲得における US の代替的役割を PB-CeC 経路が担っているのか、を検討した。

4. 研究成果

直接経路および間接経路が情動学習依存的にシナプス増強を示すことを見出した。また、情動記憶形成中に IPB を薬理的に抑制すると、恐怖記憶が顕著に減弱することを見出した。さらに、IPB にチャンネルロドプシンを発現させ、その投射先である CeC に光ファイバーを埋め込み経路特異的に光刺激を行う系を確立した。足への電気ショックの代わりに、IPB-CeC 光刺激と音との連合学習により、マウスは音を聞いただけで有意なすくみ行動を示した。以上の結果は痛み無しで人工的な恐怖記憶が作られたことを示唆するものであり、直接経路が忌避信号として機能することが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 13 件)

Yokose, J., Okubo-Suzuki, R., Nomoto, M., Ohkawa, N., Nishizono, H., Suzuki, A., Matsuo, M., Tsujimura, S., Takahashi, Y., Nagase, M., Watabe, A.M., Sasahara, M., Kato, F., Inokuchi, K. Overlapping memory trace indispensable for linking, but not recalling, individual memories.

Science, 355:398-403, 2017. 査読有

DOI: 10.1126/science.aal2690

Nomoto, M., Ohkawa, N., Nishizono, H., Yokose, J., Suzuki, A., Matuo, M.,

Tsujimura, S., Takahashi, Y., Nagase, M., Watabe, A.M., Kato, F., Inokuchi, K. Cellular tagging as a neural network mechanism for behavioral tagging.

Nature Communications 7:12319, 1-11, 2016. 査読有
DOI: 10.1038/ncomms12319

Sugimura, Y.K., Takahashi, Y., Watabe, A.M., Kato, F., Synaptic and network consequences of monosynaptic nociceptive inputs of parabrachial nucleus origin in the central amygdala.

Journal of Neurophysiology 115: 2721-2739, 2016. 査読有
DOI: 10.1152/jn.00946.2015

Tsuji, M., Takahashi, Y., Watabe, A.M., Kato, F., Enhanced long-term potentiation in mature rats with a history of cryptogenic infantile spasms.

Epilepsia 57: 495-505, 2016. 査読有
DOI: 10.1111/epi.13315

Watabe, A.M., Nagase, M., Hagiwara, A., Hida, Y., Tsuji, M., Ochiai, T., Kato, F., Ohtsuka, T. SAD-B Kinase regulates presynaptic vesicular dynamics at hippocampal Schaffer collateral synapses and affects contextual fear memory.

Journal of Neurochemistry 136: 36-47, 2016. 査読有
DOI: 10.1111/jnc.13379

渡部文子

特集：痛みと情動—基礎研究の最前線研究と臨床への応用 痛み情動と可塑性～情動を生み出す神経回路の最新知見～ ペインクリニック 第 37 巻 真興交易(株)医書出版部 2016 年 6 月号
p. 705 -712 査読無

渡部文子

特集：記憶ふたたび 痛みから捉える情動記憶の神経回路基盤
生体の科学 第 67 巻 1 号 医学

書院 2016 年 2 月号 p. 51 – 55. 査読無

Sato, M., Ito, M., Nagase, M., Sugimura, Y.K., Takahashi, Y., Watabe, A.M., Kato, F. The lateral parabrachial nucleus is actively involved in the acquisition of fear memory in mice.

Molecular Brain 8:22, 1-15, 2015. 査読有
DOI: 10.1186/s13041-015-0108-z

Ohkawa, N., Saitoh, Y., Suzuki, A., Tsujimura, S., Murayama, E., Kosugi, S., Nishizono, H., Matsuo, M., Takahashi, Y., Nagase, M., Sugimura, Y.K., Watabe, A.M., Kato, F., Inokuchi, K. Artificial Association of Pre-stored Information to Generate a Qualitatively New Memory.

Cell Reports 11: 261-269, 2015. 査読有
DOI: 10.1016/j.celrep.2015.03.017

Nagase, M., Takahashi, Y., Watabe, A.M., Kubo, Y., Kato, F. On-Site Energy Supply at Synapses through Monocarboxylate Transporters Maintains Excitatory Synaptic Transmission.

Journal of Neuroscience 34: 2605-2617, 2014. 査読有
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4687-12.2014

Hamada, S., Ogawa, I., Yamasaki, M., Kiyama, Y., Kassai, H., Watabe, A.M., Nakao, K., Aiba, A., Watanabe, M., Manabe, T. The glutamate receptor GluN2 subunit regulates synaptic trafficking of AMPA receptors in the neonatal mouse brain.

European Journal of Neuroscience 40: 3136-3146, 2014. 査読有
DOI: 10.1111/ejn.12682

Watabe, A.M., Ochiai, T., Nagase, M., Takahashi, Y., Sato, M., Kato, F. Synaptic Potentiation in the Nociceptive Amygdala Following Fear Learning in Mice.

Molecular Brain 6: 11, 1-14, 2013.
査読有
DOI: 10.1186/1756-6606-6-11

Kinoshita, J., Takahashi, Y., Watabe, A.M., Utsunomiya, K., Kato, F. Impaired noradrenaline homeostasis in rats with painful diabetic neuropathy as a target of duloxetine analgesia.

Molecular Pain 9: 59, 1-14, 2013.査読有
DOI: 10.1186/1744-8069-9-59

[学会発表]

渡部文子

痛み情動回路による恐怖記憶の制御

第 39 回日本神経科学大会 2016 年 7 月
20 ~ 22 日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

M Ito, M Sat, M Nagase, Y K Sugimura,
Y Takahashi, A.M. Watabe and F Kato.

Neural circuits underlying
flight-or-freeze behavior triggered by an
environmental threat.

第 39 回日本神経科学大会 2016 年 7 月
20 ~ 22 日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

渡部文子

侵害受容扁桃体における痛み情動回路の
制御機構とその破綻

2015 年度包括脳ネットワーク冬のシンポ
ジウム

2015 年 12 月 17 ~ 19 日 一橋大学 一橋講
堂 (東京都千代田区)

渡部文子

侵害受容扁桃体による情動記憶の制御.

平成 27 年度生理研研究会「情動研究会」

2015 年 10 月 7 ~ 8 日 生理学研究所(明大
寺地区)(愛知県岡崎市)

渡部文子

情動記憶ダイナミズムにおける侵害受容
扁桃体の神経回路制御機構

第 20 回分生研シンポジウム 2015 年 10 月
28 日 東京大学弥生講堂一条ホール(東京
都文京区)

Watabe, A.M., Ito, M., Sato, M.,
Sugimura, Y.K., Takahashi, Y., Kato, F.

Synaptic inputs from the lateral
parabrachial nucleus to the central
amygdala is actively involved in
acquisition of fear memory.

Gordon Research Conference “Amygdala
in Health and Disease”

2015 年 8 月 2 ~ 7 日 マサチューセッツ州
イーストン(アメリカ合衆国)

M Ito, M Sat, M Nagase, Y K Sugimura, Y
Takahashi, A.M. Watabe and F Kato.

Synaptic inputs from lateral parabrachial
nucleus to central amygdala is actively
involved in acquisition of fear memory.

第 38 回神経科学大会 (神戸) 2015
年 7 月 28 ~ 31 日

神戸国際会議場・神戸国際展示場(兵
庫県神戸市)

伊藤真理子, 佐藤優, 永瀬将志, 杉村弥
恵, 高橋由香里, 渡部文子, 加藤総夫

マウス恐怖記憶形成における腕傍核-扁桃
体経路の生理的意義 光遺伝学的刺激によ
る人工的恐怖記憶の形成. 2015 年度 包括
型脳ネットワーク冬のシンポジウム

2015 年 12 月 17 ~ 19 日 一橋大学 一橋講
堂 (東京都千代田区)

渡部文子

侵害受容扁桃体による恐怖記憶制御の神
経回路機構

平成 26 年度生理研研究会「記憶回路研
究会」

2014 年 10 月 8 ~ 9 日 生理学
研究所(明大寺地区)(愛知県岡崎市)

渡部文子

情動の神経基盤 ~ 負情動という「価値」
はどのように作られるか？

第7回 全脳アーキテクチャ勉強会
2014年9月22日 グラントウキョウサウ
スタワー(東京都千代田区)

Watabe, A.M.

Nociceptive Amygdala is Actively
Involved in Fear Learning.

第91回日本生理学会大会
2014年3月16~18日 鹿児島大
学 郡元キャンパス(鹿児島県鹿児島市)

Watabe, A.M., Sato, M., Nagase, M.,
Takahashi, Y., Kato, F.

Involvement of Nociceptive Amygdala in
Fear Learning.

Gordon research conference "Amygdala
in Health and Disease"

2013年7月28日~8月2日 マサチュー
セッツ州イーストン(アメリカ合衆国)

渡部文子

The role of nociceptive amygdala in fear
learning.

第36回日本神経科学大会 2013年6月
20~23日 国立京都国際会館(京都府京都
市)

渡部文子

情動記憶制御における扁桃体シナプス可
塑性の生理的意義と分子機序

平成25年生理学研究所研究会「シナプス
恒常性維持の分子基盤とその破綻」2013
年6月6日

生理学研究所(明大寺地区)(愛知県
岡崎市)

[図書]

(訳書) 渡部文子、加藤総夫
イラストレイテッド統合臨床基礎医学、
第4章、栗原敏 監訳、丸善出版(2017
予定) 査読なし

(訳書) 渡部文子

スタンフォード神経生物学(仮題)
Principles of Neurobiology、Liqun Luo
著、第8章 運動系と制御系、柚崎通介
岡部繁男 監訳、メディカルサイエンス
インターナショナル(2017予定) 査読
なし

(訳書) 加藤総夫(渡部文子 翻訳協力)
カンデル神経科学、第9章 神経筋シナ
プスにおけるシグナル伝達、金澤一郎
宮下保司 監訳、メディカルサイエンス
インターナショナル、2014 査読なし

渡部文子

生理学問題集(CBT準拠)第2版
日本生理学会教育委員会(編)(問題作成
委員として参画)文光堂
2015年12月07日発行 査読なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

渡部 文子 (WATABE, Ayako M.)

東京慈恵会医科大学・総合医科学研究センタ
ー・准教授

研究者番号: 00334277

(4)研究協力者

加藤 総夫 (KATO, Fusao)

高橋 由香里 (TAKAHASHI, Yukari)