

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15929

研究課題名（和文）摂食行動制御における情動中枢扁桃体の神経回路機構

研究課題名（英文）Analysis of neural circuitry mechanism of the central amygdala in the control of feeding behavior

研究代表者

上田 修平（Ueda, Shuhei）

名古屋大学・環境医学研究所・助教

研究者番号：10769037

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：摂食行動の制御には情動神経回路が関与していると考えられるが、その神経回路機構は未だ不明な点が多い。本研究では、情動中枢の出力核である扁桃体中心核に焦点を当て、扁桃体中心核を構成する3種類の主要な細胞群を対象に自由行動下のin vivoカルシウムイメージングによる神経活動計測を行った。摂食行動中、摂食行動の決定に関わる重要な要素である味覚の刺激時、また消化管関連ホルモン投与などによって、対象とした各細胞群での神経活動変化を解析し、摂食に関わる多様な情報が扁桃体中心核に集積しており、これまで考えられていた以上に複雑な処理機構によって摂食行動決定が行われていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年増加傾向にある摂食障害の一因には、情動神経回路の機能異常による摂食行動調節機構の破綻があると考えられるが、その病態の理解は進んでいない。本研究の成果は、摂食行動を制御する情動システムとして扁桃体中心核が重要な役割を果たしていることを示唆しており、情動的摂食調節機構の全容解明の足がかりとなるものである。本研究による摂食行動調節の正常な神経回路機構の理解が、今後、摂食障害を呈する様々な精神疾患の病態理解につながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：It is thought that neural circuit of emotional regulation is involved in the control of feeding behavior, however its neural circuitry mechanism is still unclear. In this study, we focused on the central nucleus of the amygdala (CeA), which is the output nucleus of the emotional amygdala circuit, and recorded neuronal activity by using in vivo calcium imaging system about the three major cell-populations of the CeA. We analyzed neuronal activity responses in each cell population during feeding behavior, various tastant stimulations, and administration of gastrointestinal hormones, which are important factors of feeding behavior, and found that various feeding-related information are accumulated in the CeA and represented in a more complex way than previously thought.

研究分野：神経科学

キーワード：扁桃体中心核 摂食行動 情動 カルシウムイメージング

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

食べる / 食べない、という摂食行動を決定する主な因子には、消化管からの空腹 / 満腹という生理状態の情報と、味覚や嗅覚といった感覚情報から得られる嗜好性などが挙げられる。満腹という摂食に対して抑制的な生理状態でも、嗜好性の高い食物が提示されれば『甘いものは別腹』という言葉にあるようにその食物を摂取し、一方で『空腹は最高の調味料』という言葉にあるように、空腹という摂食に対して促進的な生理状態であれば、たとえ嗜好性の高くない食物であっても美味しいと感じる。このように生理状態と嗜好性という二つの情報は、相互作用し摂食行動の決定に影響を与えると考えられるが、それが脳のどの領域でどのように行われるかは不明な点が多い。これまでの研究から、空腹 / 満腹といった生理状態の情報は、消化管などから分泌される生理活性物質の血中濃度として視床下部で検知する液性経路と、腸管拡張などの物理的的刺激や消化管に発現する受容体で検知した生理活性物質の情報が中枢性迷走神経を經由して延髄孤束核へ伝達する神経経路が知られている (Morton et al., Nat. Rev. Neurosci. 2014)。一方で味覚情報は、迷走神経から延髄孤束核、腕傍核を經由し視床や島皮質、扁桃体へ伝達されることが知られている (Simon et al., Nat. Rev. Neurosci. 2006)。本研究では、これらの情報が集積する神経核として、情動神経回路の出力核として知られる扁桃体中心核に着目した。

### 2. 研究の目的

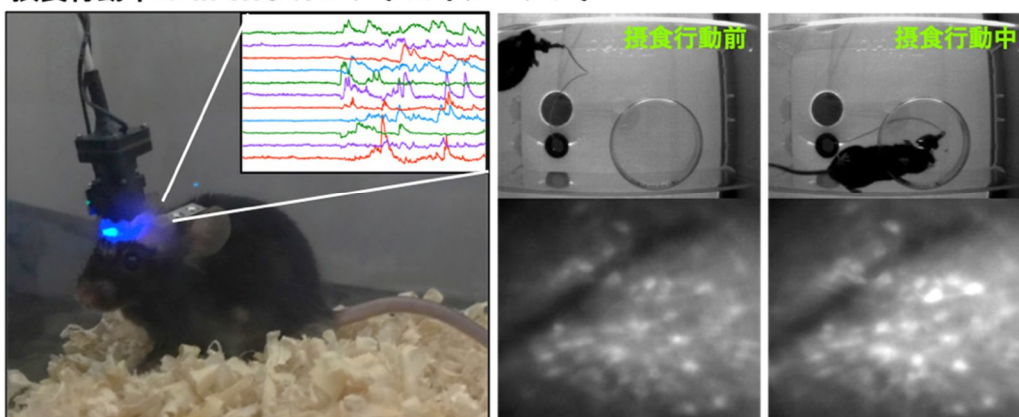
(1) 摂食行動に関連する情報がどのような回路機構で処理され、摂食行動の選択につながるかを解明するため、摂食行動に影響を及ぼす満腹 / 空腹といった生理的状态や、味覚を主とした感覚情報の、扁桃体中心核での情報処理神経回路機構を解明する。

(2) 摂食行動の障害を特徴とする精神疾患である摂食障害が近年増加傾向にあり、その一部は過剰なストレスによって生じる情動神経回路機構の異常が根底にあると考えられる。扁桃体中心核をはじめとした扁桃体関連領域において、ストレス負荷時に分子レベル、回路レベルでどのような変化が生じるかを明らかにし、摂食障害につながる神経回路病態を解明する。

### 3. 研究の方法

(1) 扁桃体中心核は扁桃体の中でも出力核にあたるほぼ抑制性ニューロンのみで構成された神経核であり、*Prkcd* (protein kinase C, delta)、*Sst* (somatostatin)、*Crh* (corticotropin releasing factor) 陽性細胞の3種類の分子マーカーで分類できる (Kim et al., Neuron 2017)。*Prkcd-cre*、*Sst-cre*、*Crh-cre* の3種類の Cre ドライバマウスラインを用い、それぞれの扁桃体中心核に Cre 依存的にカルシウムインジケータ-GCaMP6 を発現するアデノ随伴ウイルスを導入し、さらに屈折率分布型レンズを埋め込むことで、脳の深部にあたる扁桃体中心核の神経活動計測を行った。空腹状態からの摂食行動 (図) 満腹 / 空腹時に分泌される消化管ホルモン投与、様々な味質成分を配合した水の提示、を行った際の神経活動変化を解析した。

#### 摂食行動中の *in vivo* カルシウムイメージング



(2) ストレスによって生じる扁桃体情動神経回路における分子レベルの変化を明らかにするため、電気ショックを用いた恐怖条件付けのストレスを与えた後、扁桃体中心核をはじめとした扁桃体関連亜核の微小領域採取を行い、RNA-seq によって発現変動の見られる遺伝子を解析した。

### 4. 研究成果

( 1 )

*Prkcd*, *Sst*, *Crh* 陽性細胞いずれの細胞種においても、摂食によって神経活動の上昇する細胞を同定した。

*Prkcd*, *Sst*, *Crh* 陽性細胞いずれの細胞種においても、消化管ホルモンに応答する細胞を同定した。

*Prkcd*, *Sst*, *Crh* 陽性細胞いずれの細胞種においても、様々な味覚に応答して神経活動の変化する細胞を同定した。

以上の結果から、扁桃体中心核に摂食に関連する多様な情報が集積していることを明らかにした。現在、上記によって同定した応答細胞の異なる刺激間での関係や、異なる細胞種間の相互作用について解析を行なっている。

( 2 )

恐怖条件付け学習を行った 24 時間後にマウスの脳を採取し、マイクロパンチアウトによる扁桃体関連微小亜核の採取を行い、ストレス負荷によって発現変動した遺伝子を解析したところ、それぞれの亜核で発現変動する遺伝子を複数同定したが、特に扁桃体中心核外側部 (CeL) において特徴的な遺伝子発現変動パターンが見られることを明らかにした。さらに変動遺伝子をもとに GO 解析を行ったところ、ミエリン形成に関わる遺伝子が発現変動していることが明らかになり、ストレスによって特定の神経回路の神経伝達に変化が起きていることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ueda S, Hosokawa M, Arikawa K, Takahashi K, Fujiwara M, Kakita M, Fukada T, Koyama H, Horigane SI, Itoi K, Kakeyama M, Matsunaga H, Takeyama H, Bito H, Takemoto-Kimura S.	4. 巻 14
2. 論文標題 Distinctive Regulation of Emotional Behaviors and Fear-Related Gene Expression Responses in Two Extended Amygdala Subnuclei With Similar Molecular Profiles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	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） 10.3389/fnmol.2021.741895	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 Matsubara T, Yanagida T, Kawaguchi N, Nakano T, Yoshimoto J, Sezaki M, Takizawa H, Tsunoda SP, Horigane SI, Ueda S, Takemoto-Kimura S, Kandori H, Yamanaka A, Yamashita T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Remote control of neural function by X-ray-induced scintillation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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） 10.1038/s41467-021-24717-1	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 Wang C, Horigane SI, Wakamori M, Ueda S, Kawabata T, Fujii H, Kushima I, Kimura H, Ishizuka K, Nakamura Y, Iwayama Y, Ikeda M, Iwata N, Okada T, Aleksic B, Mori D, Yoshida T, Bito H, Yoshikawa T, Takemoto-Kimura S, Ozaki N	4. 巻 12
2. 論文標題 Identification of ultra-rare disruptive variants in voltage-gated calcium channel-encoding genes in Japanese samples of schizophrenia and autism spectrum disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	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） 10.1038/s41398-022-01851-y	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 Takayanagi Yoichiro, Ishizuka Koko, Laursen Thomas M., Yukitake Hiroshi, Yang Kun, Cascella Nicola G., Ueda Shuhei, Sumitomo Akiko, Narita Zui, Horiuchi Yasue, Niwa Minae, Taguchi Akiko, White Morris F., Eaton William W., Mortensen Preben B., Sakurai Takeshi, Sawa Akira	4. 巻 -
2. 論文標題 From population to neuron: exploring common mediators for metabolic problems and mental illnesses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	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） 10.1038/s41380-020-00939-5	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 該当する

1. 著者名 Horigane Shin ichiro, Ozawa Yukihiro, Zhang Jun, Todoroki Hiroe, Miao Pan, Haijima Asahi, Yanagawa Yuchio, Ueda Shuhei, Nakamura Shigeo, Kakeyama Masaki, Takemoto Kimura Sayaka	4. 巻 10
2. 論文標題 A mouse model of Timothy syndrome exhibits altered social competitive dominance and inhibitory neuron development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 1436 ~ 1446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12924	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4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Ueda S, Fukada T, Fujiwara M, Bito H, Takemoto-Kimura S.
2. 発表標題 PKC + neurons in two central extended amygdala subnuclei differentially govern anxiety and fear
3. 学会等名 第44回 日本神経科学大会、第1回 CJK国際会議(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hyodo F, Ozawa Y, Pan M, Ueda S, Abe M, Sakimura K, Horigane S, Takemoto-Kimura S.
2. 発表標題 Development of a novel mouse model of Timothy syndrome associated with autism spectrum disorder
3. 学会等名 第44回 日本神経科学大会、第1回 CJK国際会議(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Murata H, Ueda S, Minoura K, Horigane S, Takemoto-Kimura S.
2. 発表標題 Investigation of fear conditioning-induced myelin plasticity in the amygdala
3. 学会等名 NEURO2022(第45回 日本神経科学大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Pan M, Ozawa Y, Ueda S, Abe M, Sakimura K, Horigane S, Takemoto-Kimura S.
2. 発表標題 Phenotypic characterization of a novel mouse model for Timothy syndrome by a behavioral assessment battery
3. 学会等名 NEURO2022 (第45回 日本神経科学大会)
4. 発表年 2022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
---------	---------