

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K06730

研究課題名(和文)条件性恐怖記憶を修飾する内環境受容回路の解明

研究課題名(英文)Elucidation of interoceptional neural circuits that modulate emotion related to fear memory

研究代表者

関口 正幸 (Sekiguchi, Masayuki)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第四部・室長

研究者番号：80260339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：恐怖情動と密接に関係する情動要素である不安情動を修飾する内環境受容回路として「肝臓-迷走神経肝臓枝-延髄孤束核-分界条床核」という回路の存在が示唆された。この神経回路は高脂肪食+転写因子PPAR $\gamma$  肝臓特異的発現による肝臓への脂肪異常蓄積によりその活動が惹起され、分界条床核の活性調節を介して個体の不安レベルに影響をもたらすと考えられた。

これまで、肝臓から放出された液性因子による血流を介した情報伝達の重要性が知られていた。我々の今回の成果はこの既存メカニズムに加えて、肝臓から脳への自律神経情報も脳高次機能の変化を引き起こすことができる、という新しい概念を提示するものである。

研究成果の概要(英文)：Recent findings suggest that afferent vagal nerves are major neural pathways linking the gut with the brain. These pathways are important for interoception, the sensing of the internal state of the body. However, the links between the brain and vagal afferents in other visceral organs are unclear. Therefore, in the present study, we investigate the link between hepatic vagal nerves and emotional behaviours. The activation of hepatic vagal nerves by overexpression of the transcription factor PPAR $\gamma$  in the liver alleviated the elevated anxiety in mice fed a high-fat diet (HFD). Our immunohistochemical analysis suggests that neuronal activities in the nucleus tractus solitarius and the bed nucleus of the stria terminalis are influenced by the hepatic vagal nerve afferents. Collectively, our findings suggest that the hepatic vagal nerve transmits a signal from the fat-laden liver to brain regions that regulate anxiety.

研究分野：情動神経回路の研究

キーワード：内環境受容 神経回路 迷走神経 孤束核 分界条床核 情動 不安 恐怖

### 1. 研究開始当初の背景

- (1) 脳は液性因子や神経システムを用いて内臓の情報を感知していると考えられている
- (2) この感知システムの不調は脳と臓器のコミュニケーションを乱し、結果として疾患のきっかけになる可能性が考えられる。しかしながら、臓器間コミュニケーションの詳細は多くの場合不明である。特に、神経システム、すなわち脳と臓器を連結する自律神経によるコミュニケーション、に関してはほとんど分かっていないのが現状である。
- (3) ただ最近、腸内細菌の産生する短鎖脂肪酸が腸管から脳に投射する自律神経を活性化して脳に情報を伝えることが報告された。これは腸内細菌叢の変化が臓器間コミュニケーションを利用して脳に伝播されている可能性を示唆するもので興味深い。

### 2. 研究の目的

- (1) 本研究は、神経システムを介した臓器と脳との間の臓器間コミュニケーションについて、求心性迷走神経を介す系に焦点を絞って検討することを目的とした。実験はマウスを用いて行なわれた。
- (2) その際、臓器としては全身代謝の中心である肝臓を選択し、肝臓への人工的な脂肪肝形成による自律神経を介した情動脳機能変化を解析した。肝臓と情動脳とのコミュニケーションは全身代謝による脳機能の修飾という生理的見地から興味深い。
- (3) 情動脳機能はうつ病などで異常亢進している場合があり、うつ病とある種の肝疾患の併病性を考える上でも有用である。

### 3. 研究の方法

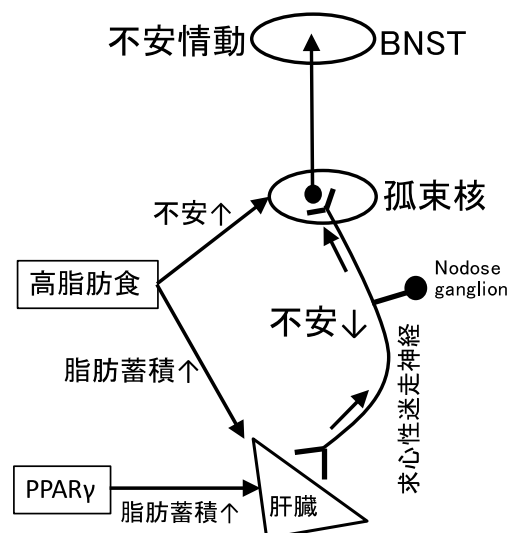
- (1) マウスを高脂肪食で飼育し、さらに肝臓への中性脂肪の蓄積を促進する転写因子 PPAR $\gamma$  を肝臓特異的に発現させて脂肪肝を誘導することにより、肝臓の状態変化を誘起

した。

- (2) マウスの情動性の評価は Hole-board(HB) 試験で行なった。この試験ではマウス個体の「不安情動」レベルを検出できると考えられている。
- (3) 一方、脳内の神経活動に関しては神経活動依存性発現増強を示す遺伝子を指標として、負情動性行動に關与するとされる脳部位で解析を行った。

### 4. 研究成果

- (1) 高脂肪食摂取 + 肝臓特異的 PPAR 発現により、肝臓に顕著な中性脂肪の蓄積が誘導された。
- (2) このマウスでは、高脂肪食摂取のみにより普通食摂取に比べて高まった不安レベルが、普通食摂取レベルにまで低下した。
- (3) この低下は迷走神経肝枝切断、またはカプサイシンによる除迷走神経求心性線維によりキャンセルされた。
- (4) PPAR に対するアゴニストの投与も高脂肪食摂取により高まった不安レベルを低減した。
- (5) このマウスでは、求心性迷走神経の脳への入力サイトである延髄孤束核において、神経活動依存的遺伝子の発現が高まっていた。



(6)このマウスでは、不安情動の形成に重要な役割を持つ脳部位である分界条床核 (BNST)において、神経活動依存的遺伝子の発現が高まっていた。

(7)他の脳部位では当該遺伝子の有意な発現変化は観察できなかった。

(8)以上の結果から、脂肪肝に陥った肝臓からの不安情動修飾シグナルが迷走神経肝枝求心路を介して脳の不安中枢である BNST の神経活動に影響を与えることが示唆された。

(9)今後この経路の破綻等について検討することにより、ある種の肝疾患とうつなどの精神疾患の併病性について理解が進むことが期待される。

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

Yamada D, Wada K, Sekiguchi M.  
Modulation of long-term potentiation of cortico-amygdala synaptic responses and auditory fear memory by dietary polyunsaturated fatty acid. *Front Behav Neurosci* (2016) 10: 164. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00164. 査読有

Yamada D, Koppensteiner P, Odagiri S, Eguchi M, Yamaguchi S, Yamada T, Katagiri H, Wada K, Sekiguchi M. Common hepatic branch of vagus nerve-dependent expression of immediate early genes in the mouse brain by intraportal L-arginine: comparison with cholecystokinin-8. *Front Neurosci* (2017) 11: 366. doi: 10.3389/fnins.2017.00366. 査読有

Ota A, Yamamoto A, Kimura S, Mori Y, Mizushige T, Nagashima Y, Sato M, Suzuki H, Odagiri S, Yamada D,

Sekiguchi M, Wada K, Kanamoto R, Ohinata K. Rational identification of a novel soy-derived anxiolytic-like undecapeptide acting via gut-brain axis after oral administration. *Neurochem Int* (2017) May;105:51-57. doi:10.1016/j.neuint.2016.12.020. 査読有

Mori Y, Asakura S, Yamamoto A, Odagiri S, Yamada D, Sekiguchi M, Wada K, Sato M, Kurabayashi A, Suzuki H, Kanamoto R, Ohinata K. Characterization of soy-deprestatin, a novel orally active decapeptide that exerts antidepressant-like effects via gut-brain communication. *FASEB J* (2018) Feb; 32(2):568-575. Doi:10.1096/fj.201700333RR. 査読有

[学会発表](計 11 件)

関口正幸、不飽和脂肪酸バランスによる cortico-amygdala シナプスの可塑性調整、第 89 回日本薬理学会年会、横浜、2016 年 3 月 9 日-11 日

Sekiguchi M, Yamada D, Koppensteiner P, Odagiri S, Yamada T, Katagiri H, Wada K, Emotional behavior and the common hepatic branch of the vagus nerve, 第 39 回日本神経科学大会、横浜、2016 年 7 月 20 日-22 日

関口正幸、不飽和脂肪酸バランスによるマウス条件性恐怖記憶のコントロール、第 59 回日本神経化学学会大会、福岡、2016 年 9 月 8 日-10 日

関口正幸、肝環境の変動による不安・条件性恐怖記憶の変化：モデルシステムを用いて、第 21 回日本心療内科学会総会・学術大会、奈良、2016 年 12 月 4 日

Sekiguchi M, The common hepatic branch of the vagus nerve and emotional

behaviors, 第 94 回日本生理学会大会、  
静岡、2017 年 3 月 28 日-30 日

関口正幸、脂肪酸バランスによる恐怖記憶のコントロール .第 16 回日本トラウマティック・ストレス学会 . 東京: 2017 年 6 月 11 日

関口正幸、内環境受容による情動脳機能のコントロール .第 27 回日本病態生理学会大会 . 東京: 2017 年 8 月 18 日-20 日

Sekiguchi M, The International Society for Autonomic Neuroscience 2017・The 70th annual meeting of the Japan Society of Neurovegetative Research . Liver-brain axis: participation in emotional behaviors *via* vagal nerves. Nagoya: 2017 年 8 月 31-9 月 1 日

関口正幸、脂肪酸バランスと条件性恐怖記憶 . 日本脂質栄養学会 第 26 回大会 . 東京: 2017 年 9 月 22 日 - 23 日

関口正幸、高脂肪食摂取による不安レベル上昇を抑制する生体機構 .平成 29 年度生理学研究所研究会「先天的と後天的なメカニズムの融合による情動・行動の理解と制御」. 岡崎: 2017 年 10 月 10 日-11 日

関口正幸、恐怖記憶の脳神経回路と不安症 . 第 10 回日本不安症学会学術大会 . 東京: 2018 年 3 月 16 日-17 日

〔図書〕(計 2 件)

Sekiguchi M. Brain-peripheral organ communication. In Chapter 2 'Neurodegenerative disorders as systemic diseases' Wada K Ed, Springer Japan, Tokyo (2015) pp23-pp40, DOI:10.1007/978-4-431-54541-5.

関口正幸、条件性恐怖記憶・不安障害と栄養素脂肪酸、分子精神医学、2015, 15(3)24-29.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 3 件)

名称: Method for alleviating fear memory.

発明者: Sekiguchi M, Yamada D, Takeo J, Seki W, Wada K.

権利者: 国立精神・神経医療研究センター、日本水産株式会社

種類: 特許権

番号: US Patent, No.9107891

取得年月日: 2015 年 8 月 18 日

国内外の別: 国外

名称: 恐怖記憶の軽減方法、

発明者: 関口正幸、山田大輔、竹尾仁良、関和佳子、和田圭司

権利者: 国立精神・神経医療研究センター、日本水産株式会社

種類: 特許権

番号: 中華人民共和国特許第 2301212 号

取得年月日: 2016 年 11 月 30 日

国内外の別: 国外

名称: 恐怖記憶の軽減方法、

発明者: 関口正幸、山田大輔、竹尾仁良、関和佳子、和田圭司

権利者: 国立精神・神経医療研究センター、日本水産株式会社

種類: 特許権

番号: 日本国特許第 6067558 号

取得年月日: 2017 年 1 月 06 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関口 正幸 (SEKIGUCHI Masayuki)

国立精神・神経医療研究センター神経研究  
所・室長

研究者番号：80260339

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし

(4)研究協力者

山田大輔 (YAMADA Daisuke)