

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：32651

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22694

研究課題名(和文) 神経ペプチドPACAPによる情動処理機構の修飾メカニズム

研究課題名(英文) The neural circuits and plasticity for adaptive behavior via neuropeptidergic modification

研究代表者

遠山 卓 (Tohyama, Suguru)

東京慈恵会医科大学・医学部・ポスドクトラルフェロー

研究者番号：20875520

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：音や匂いといった外部環境からの感覚情報を処理し適応的な情動行動を表出するためには、扁桃体中心核(CeA)が重要な役割を担う。しかしながら、適応行動を支えるCeAの神経回路とそのシナプス制御機構には未だ不明な点が多い。本研究では、神経ペプチドを介した可塑性修飾という着眼点から橋にある腕傍核から扁桃体への経路の可塑性修飾および情動行動制御における生理的意義の解明を目指した。本研究では光遺伝学と行動薬理学を組み合わせることでin vivoレベルで扁桃体の経路特異的な可塑性の人工的操作に成功し、本経路において神経ペプチドを介したシナプス可塑性修飾が情動行動に関与することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

様々な精神疾患や一見すると脳とはあまり関係のなさそうな代謝疾患や疼痛モデルにおいて扁桃体経路のシナプス増強や可塑性制御の破綻が観察されている。しかしながら、この経路における可塑性と行動変容との関係には未だ不明な点が多い。本研究では、光遺伝学を駆使して神経回路特異的な可塑性操作プロトコルを開発した。さらにこれに行動学的解析を組み合わせることで、可塑性の制御破綻と情動行動異常との因果関係を示唆する結果を得た。これらの成果は、ストレス関連疾患や代謝疾患において共通してみられる情動行動の異常病態をつなく脳内メカニズムや、将来的にはそれらの疾患に対する治療法開発のための基礎的知見となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The central nucleus of the amygdala (CeA) plays a key role in processing sensory information from the internal and external environment, such as sounds and smells, contexts, and expressing adaptive emotional behaviors. However, the neural circuit mechanisms in the CeA that support adaptive behavior remain largely unknown. In this study, we aimed to elucidate the mechanisms of neural plasticity and the physiological functions in emotional regulation, focusing on the parabrachial-amygdaloid pathway (PB-CeA) via neuropeptidergic modification. Using in vivo optogenetics and behavioral pharmacology, we succeeded in artificial manipulation of the projection-specific plasticity in the CeA projecting PB neurons and found that neuropeptide-mediated modulation in PB-CeA in the maladaptation of the emotional behavior, such as dysregulation of emotional memory.

研究分野：神経科学

キーワード：恐怖記憶 情動 シナプス可塑性 光遺伝学

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

動物は、音や匂いといった感覚情報を受けとり、それを身体の内外の情報と関連付け、適応的な情動行動をとる。これは、例えば将来起こりうる危険を予測して、素早く身を回避することや、餌にあり付ける場所を記憶して学習するなどといったように生存に有利に働くために重要である。適応行動の表出には、扁桃体中心核(CeA)が重要な役割を担うと考えられている。これまでに、CeAには全脳のさまざまな領域から神経入力があることが示されてきた。また CeAには多様な細胞集団が存在し、それぞれが細胞種特異的な様式で局所抑制回路を構成し、この回路における可塑的な変化が適応行動のアウトプットに貢献している。さらに CeAにおける可塑性制御の破綻は代謝疾患や精神疾患をはじめとする多くの疾患モデル動物において観察されている。しかしながら、可塑性と行動変容との関係は十分明らかではない。

## 2. 研究の目的

CeAの多様な細胞集団には可塑性修飾にかかわるとされる神経ペプチド受容体が高発現することが知られている。我々は、CeAに対して強力なシナプス入力を送る脳領域として、脳幹の腕傍核(PB)に着目した。この経路は、脊髄後角からの侵害受容性情報を受け取り、扁桃体へ情報を直接伝達している。この経路は、強力な恐怖条件づけによってシナプス長期増強が生じることが知られ(Watabe et al., 2013)、この経路が恐怖学習において必要十分であることも報告されている(Sato et al., 2015; Han et al., 2015)。さらに PBには可塑性修飾を調節する多様な神経ペプチドが発現する。そこで本研究では、神経ペプチドを高発現する PB 経路による CeA の可塑性修飾に着目し、光遺伝学的な回路操作と可塑性操作と行動学的解析を組み合わせた多角的アプローチを用いて、可塑性修飾のシナプス機構およびその情動行動制御における生理的な役割の解明を目指した。

## 3. 研究の方法

様々な代謝疾患や慢性疼痛、心的外傷後ストレス障害(PTSD)モデルにおいて腕傍核から扁桃体経路のシナプス増強が報告されている。我々は病態メカニズムと行動変容との関係を調べるべく、PTSDモデルにおいて、情動行動のバッテリー解析を行った。また、*in vivo* レベルで人工的な可塑性操作を確立するために、PBに光駆動型の陽イオンチャネルであるチャンネルロドプシンを発現させ、光ファイバーを用いて投射先の CeA を光パターン刺激することで経路特異的な光操作による可塑性誘導プロトコルを開発した。さらに経路特異的な可塑性と行動との因果関係を調べるべく、このマウスを用いて、同様な行動バッテリー解析を行った。

## 4. 研究成果

PTSD モデルマウスを行動学的に解析したところ、コントロール群と比較して有意に高い恐怖応答と、恐怖記憶の汎化亢進が観察された。また細胞種特異的にパターン刺激を適用することで可塑性誘導プロトコルを確立した。このマウスにおいて行動学的評価を行ったところ、PTSD モデルマウスの結果と一致して、類似した行動レベルの変化が認められた。これらの結果から、腕傍核から扁桃体経路の可塑性と行動変容の関連が強く示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mizuno Ikumi, Matsuda Shingo, Tohyama Suguru, Mizutani Akihiro	4. 巻 138
2. 論文標題 The role of the cannabinoid system in fear memory and extinction in male and female mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychoneuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 105688 ~ 105688
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.psyneuen.2022.105688	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 -

1. 著者名 Ito Mariko, Nagase Masashi, Tohyama Suguru, Mikami Kaori, Kato Fusao, Watabe Ayako M.	4. 巻 14
2. 論文標題 The parabrachial-to-amygdala pathway provides aversive information to induce avoidance behavior in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 94 ~ 94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13041-021-00807-5	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Sota Matsumura, Mieko Morishima, Suguru Tohyama, Ayako Watabe
2. 発表標題 Distinct subtypes of the mouse lateral amygdala neurons in the fear memory formation
3. 学会等名 The 99th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永嶋 宇、永瀬 将志、三上 香織、遠山 卓、森島 美絵子、渡部 文子
2. 発表標題 腕傍核-視床下部経路による嫌悪学習と摂食行動の制御
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
---------	---------