

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07265

研究課題名(和文) 逃避/攻撃行動のスイッチングに関わる神経回路について

研究課題名(英文) Neural circuits involved in switching escape/attack behavior

研究代表者

高田 美絵子(森島美絵子)(Takada (Morishima), Mieko)

同志社大学・脳科学研究科・准教授

研究者番号：30435531

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)：逃避/攻撃行動のスイッチングに関わる情報処理システムについて明らかにすることを目的として、視床下部腹内側核に投射する腕傍核に着目した。腕傍核から視床下部腹内側核へは軸索を介してストレスや脅威の環境下で、生命維持に関わる情報が送られている。一方で、腕傍核は扁桃体中心核にも軸索を投射し、嫌悪等の情動に関与した情報を送ることが知られている。この扁桃体中心核へは腕防核だけでなく、外側扁桃体からも興奮性入力が入ることに着目し、外側扁桃体の興奮性神経細胞について調べた。嫌悪学習への応答が異なる2タイプの興奮性神経細胞が存在し、情報処理システムが違うことを明らかにした。この内容について論文にまとめ発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
恐怖を感じる際に活動する扁桃体で、学習後に情報伝達の仕組みが変化することを明らかにした。嫌悪学習を行ったマウスの脳スライスを用いて、扁桃体の神経細胞には2つのタイプがあり、恐怖を学習する際に異なる情報処理が行われていることが明らかになった。本成果は、心的外傷後ストレス障害(PTSD)等のメカニズムの解明に大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：To clarify the information processing system involved in switching between escape/attack behaviors, we focused on the parabrachial nucleus, which projects to the ventral medial nucleus of the hypothalamus. Life-sustaining information is sent from the parabrachial nucleus to c via axons under stressful or threatening environments. On the other hand, the parabrachial nucleus also projects axons to the central nucleus of the amygdala, which is known to send information related to emotions such as aversion. In this study, we investigated excitatory neurons in the lateral amygdala, which is known to provide excitatory input to the central nucleus of the amygdala. We found that there are two types of excitatory neurons with different responses in aversive learning, and that they have different information processing systems.

研究分野：神経科学

キーワード：扁桃体 興奮性細胞 興奮-抑制バランス 抑制性細胞

### 1. 研究開始当初の背景

「逃避か攻撃かを選ぶスイッチングに関わる神経回路の解明」を研究課題として、視床下部腹内側核(ventromedial hypothalamic nucleus; VMH) に投射する腕傍核(Parabrachial nuclei; PB) 神経細胞を中心とした神経回路に着目し、逃避/攻撃行動のスイッチングに関わる情報処理システムについて明らかにすることを目指した。視床下部腹内側核は摂食に関わり、満腹中枢としても知られていたが、攻撃か逃避か、という言葉にあるような情動に関わることが知られている。腕傍核から視床下部腹内側核へは軸索を介してストレスや脅威の環境下で生命維持に必要な情報が送られている。一方で、腕傍核は扁桃体中心核にも軸索を投射し、嫌悪等の情動に関与した情報を送ることが知られている。扁桃体中心核は、恐怖行動だけでなく、様々な情動に関わることが知られ、腕傍核に軸索を送っている。この3つの核が組み合わされた神経回路ネットワークが逃避か攻撃かのスイッチングに関わるのではないかと仮説を立てた。

### 2. 研究の目的

視床下部腹内側核 (VMH) に投射する腕傍核 (PB)、扁桃体 (CeA) の神経回路の入力部について検討した結果、特に逃避行動とも関連する嫌悪学習の神経回路に着目した。扁桃体中心核は、嫌悪等の情動制御を行う領域であることが知られている。しかしながら、腕傍核だけでなく、外側扁桃体からも入力を受けることに着目し、外側扁桃体 (lateral amygdala: LA) における興奮性細胞の情報処理システムを明らかにすることにした。嫌悪学習はヒト、動物にとって生存に重要である。特に、マウスにおける音条件づけ嫌悪学習は、嫌悪学習機構を明らかにするための実験方法として広く知られている。本研究課題では、音条件付け嫌悪学習に関わる情報処理システムについて扁桃体興奮性細胞をサブタイプ分けし詳細に調べた。

### 3. 研究の方法

扁桃体における嫌悪学習後の情報伝達様式について明らかにするために、行動実験と光遺伝学的、電気生理学的手法を組み合わせさせて実験を行った (fig.1)。

(1) チャネルロドプシンを視床に行動実験を行う4週以上前に注入した。

(2) 音条件付け嫌悪学習実験を行った。音の提示で、すくむようになった(嫌悪学習した)マウス(FC)に対して音だけを聞かせたマウス(Con)をコントロールとして実験を行った。

(3) 行動実験3日目 (fig.1b)

のFC, Conマウスから実験終了後、生きた扁桃体脳スライス標本を作製した。電気生理学的手法と光遺伝学的手法を組み合わせさせて嫌悪学習によってどのように情報伝達機構が変化するかについて調べた。

### 4. 研究成果

(1) 扁桃体脳スライス標本の神経細胞から電気生理学的手法を(パッチクランプ法)を用いて細胞内記録を行い、1発の活動電位の後に観察される after depolarized potential (ADP) のあるなしで、non-ADP, ADP細胞にサブタイプ分けをした (fig.2)。二つの興奮性細胞の形態には大きな違いはみられなかった。

(2) 音嫌悪学習の一部の情報は視床を介して扁桃体に送られることに着目し、視床扁桃体経路の軸索にチャネルロドプシンを発現させたマウス(FC, Con)を用いて行動実験を行

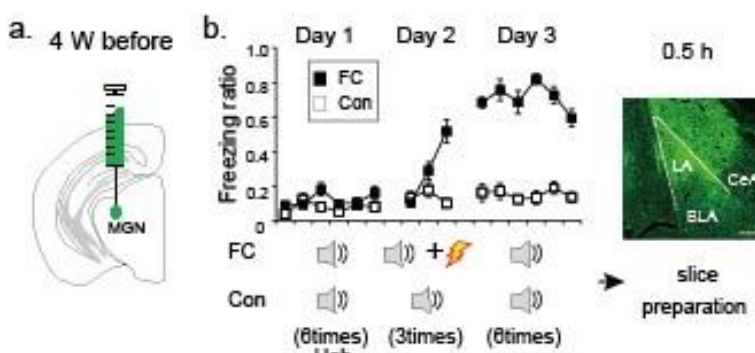


fig.1

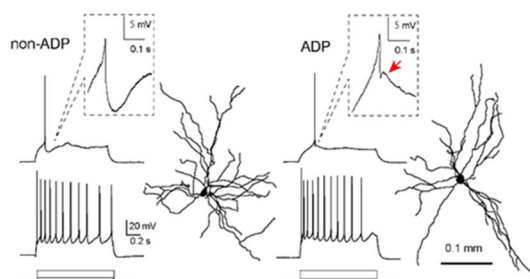


fig.2

った。行動実験終了後のスライス標本を用いて、2種の興奮性細胞から細胞内記録をして、視床-扁桃体経路の軸索を光刺激して応答を調べ、嫌悪学習によってシナプスを介した情報伝達機構がどのように変化したかについて調べた。光刺激によって、興奮性だけでなく抑制性細胞を介した応答 (le-IPSC) が得られた (fig.3)。これらの興奮-抑制入力について2種類の扁桃体興奮性細胞から細胞内記録を行い比較した。

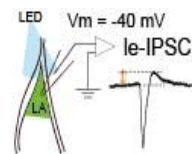


fig.3

- (3) その結果、興奮性入力にほとんど差は見られなかったが、抑制性細胞を介したフィードフォワード抑制の大きさが2つの興奮性細胞、ADP, non-ADP 細胞間で異なっていた。嫌悪学習後、ADP細胞へのフィードフォワード抑制入力は増加する (fig.4) ことを明らかにした。
- (4) さらに、可塑的な変化に伴う抑制性-興奮性バランスについて調べるために、抑制性に対する興奮性の割合 (I/E) を比較した。ADP細胞におけるI/Eバランスが劇的に変化することがわかった (fig.5)。一方で、non-ADP細胞のフィードフォワード抑制入力はわずかに減少し (fig.4)、I/EバランスはADPのI/Eと逆に変化した (fig.5)。
- (5) 最後にフィードフォワード抑制制御に関わると考えられる候補の抑制細胞と2種の興奮性細胞サブタイプのシナプス結合パターンを調べた。その結果、扁桃体興奮性細胞をサブタイプによってシナプス結合する抑制性細胞の種類が異なることが示唆された。
- (6) これらのことから、このI/Eバランスの変化は、異なる抑制性細胞を介して、最終的にnon-ADP細胞とADP細胞の相対的な出力の制御に寄与していることが示唆された。これらの発見は、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 等の神経回路のメカニズムの解明に大きく貢献することが期待される。この成果はFrontiers in Cellular Neuroscienceに掲載された。

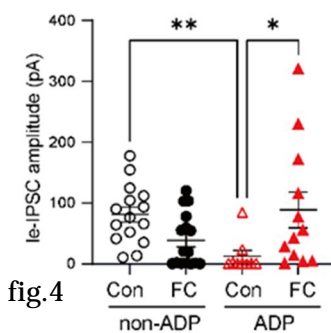


fig.4

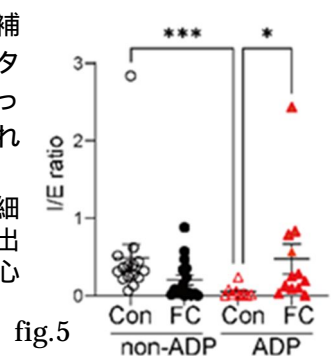


fig.5

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

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 -
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 Im Sanghun, Ueta Yoshifumi, Otsuka Takeshi, Morishima Mieko, Youssef Mohammed, Hirai Yasuharu, Kobayashi Kenta, Kaneko Ryosuke, Morita Kenji, Kawaguchi Yasuo	4. 巻 33
2. 論文標題 Corticocortical innervation subtypes of layer 5 intratelencephalic cells in the murine secondary motor cortex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 50～67
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhac052	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 -
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 -

〔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 M. 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, Sendai, Kawauchi-Kita Campus, Tohoku University
4. 発表年 2021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
---------	---------