

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19477

研究課題名（和文）不快情動に対する自律神経応答を惹起する神経回路メカニズム

研究課題名（英文）Neural circuit mechanism underlying autonomic nervous responses to unpleasant emotions

研究代表者

松本 正幸（Matsumoto, Masayuki）

筑波大学・医学医療系・研究員

研究者番号：50577864

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、不快情動に対する自律神経応答を制御する神経回路メカニズムを明らかにすることを目的とする。まず、不快情動の惹起に関わる外側手綱核を電気刺激することにより、自律神経支配を受ける血液循環制御および呼吸運動制御が変調することを見出した。そして、ドーパミン受容体拮抗薬、セロトニン受容体拮抗薬の全身投与により、この電気刺激による変調効果が減少することを見出した。さらに、ドーパミン神経系の起始核の一つである腹側被蓋野の不活化によってもこの効果が減少した。以上から、外側手綱核からドーパミン神経系（特に腹側被蓋野）やセロトニン神経系に投射する神経回路が自律神経制御にとって重要であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

外側手綱核と鬱病やPTSDとの関係が注目されてきた。たとえば外側手綱核をターゲットにした脳深部刺激療法が重度の鬱の治療に効果があることが報告されるなど、臨床応用に向けた取り組みが進んでいる。その一方、鬱病やPTSDで異常が見られる自律神経機能に対する外側手綱核の役割は不明なままである。身体の恒常性維持にとって重要な自律神経機能の異常は、動悸や不眠、拒食/過食、通勤通学の困難など様々な身体性、情動性の症状につながる。外側手綱核からドーパミン神経系やセロトニン神経系への投射が自律神経制御に重要であることを示した本研究の成果は、これらの症状に対して有効な治療法の開発につながることを期待できる。

研究成果の概要（英文）：This study attempted to understand the neural circuit mechanism underlying autonomic nervous responses to unpleasant emotions. We first found that electrical stimulation of the lateral habenula, which is involved in the induction of unpleasant emotions, modulates blood circulation control and respiratory motor control, which are innervated by autonomic nerves. We also found that systemic administration of dopamine receptor antagonists and serotonin receptor antagonists reduces the modulation effect caused by the electrical stimulation. Furthermore, inactivation of the ventral tegmental area, one of the origins of the dopamine nervous system, also reduced this effect. These findings suggest that the neural circuits that project from the lateral habenula to the dopamine nervous system (particularly in the ventral tegmental area) and the serotonergic nervous system play crucial roles in autonomic nervous control.

研究分野：神経科学

キーワード：外側手綱核 ドーパミン セロトニン 自律神経系

## 1. 研究開始当初の背景

快・不快の情動は心拍や呼吸、血圧などの自律神経系の働きに大きく影響し、情動の変調が顕著な精神疾患では自律神経制御に異常が見られることが多い。これらの知見は、情動生成に関わる神経メカニズムが自律神経制御機構に介入することを示唆する。近年、研究代表者らのグループは、外側手綱核と呼ばれる神経核が不快情動の生成に重要な役割を果たすことを明らかにした。この外側手綱核のニューロンは嫌悪的な事象によって興奮し、報酬系の中核であるドーパミンニューロンの活動を抑制的にコントロールする。嫌悪事象を避けるための行動制御にも関与している。外側手綱核と鬱病や心的外傷後ストレス障害 (PTSD) との関係が報告されており、臨床研究からも注目を集めている。

情動生成と自律神経制御をつなぐ神経メカニズムの中で、この外側手綱核が重要な役割を果たしている可能性がある。外側手綱核ニューロンを興奮させる嫌悪事象が心拍や呼吸、血圧などの自律神経の働きに大きく影響することはもちろん、外側手綱核と関わりが深い鬱病や PTSD では自律神経機能に異常が見られることが多い。また、外側手綱核が強く投射するモノアミン神経系も自律神経制御に関わることが知られている。しかしながら、身体の恒常性維持にとって重要な自律神経系の働きに対して、外側手綱核がどのような役割を果たしているのかについてはほとんど研究が進んでいない。

## 2. 研究の目的

本研究では、不快情動に対する自律神経応答の惹起に外側手綱核が果たす役割を明らかにし、更に、外側手綱核がどのようなメカニズムを介して自律神経応答の調節に関わっているのかを神経回路レベルで明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 外側手綱核の神経活動が血液循環制御および呼吸運動制御に与える影響の解析

外側手綱核の神経活動と呼吸運動制御および血液循環制御との因果関係を解析する。そのため、研究代表者と同じ研究グループに所属する研究分担者・小金澤禎史 (筑波大学・准教授) がラットで立ち上げた自律神経機能および呼吸運動を電気生理学的・薬理的に解析するための実験セットを利用した。まず、麻酔下のラットの外側手綱核に電極を刺入した。このラットの呼吸運動を胸郭の動きよりモニターするとともに、心拍数と血圧を計測し、外側手綱核を電気刺激した際に呼吸運動、心拍、血圧にどのような変化が生じるかを解析した。実験後、刺激電極に電流を流し、刺激箇所をマーキングし、脳の目的部位が電気刺激されていたことを確認した。

### (2) 外側手綱核-モノアミン神経回路が呼吸運動制御に与える影響の解析：モノアミン受容体拮抗薬投与の影響

外側手綱核はドーパミンニューロン、セロトニンニューロン、アドレナリンニューロンの神経活動を調節していることが知られているが、これらのモノアミン神経系は呼吸運動制御に深く関わっている。したがって、外側手綱核がモノアミン神経系を介して呼吸運動制御に影響している可能性が推測される。本研究では、外側手綱核-ドーパミン神経回路と外側手綱核-セロトニン神経回路に着目し、それぞれの神経伝達を阻害するドーパミン受容体拮抗薬あるいはセロトニン受容体拮抗薬の全身投与が、上述した外側手綱核の電気刺激によって誘発される特に呼吸運動変化に対して、どのような影響を与えるのかを解析した。

### (3) 外側手綱核-モノアミン神経回路が呼吸運動制御に与える影響の解析：ドーパミン神経起始核不活化の影響

モノアミン神経系の中のドーパミン神経系の起始核は複数ある。ここでは、外側手綱核とどの起始核を結ぶ神経回路が呼吸運動制御に関係しているのかを解析するため、ドーパミン神経系の起始核である腹側被蓋野を薬理的に不活化し、外側手綱核の電気刺激によって誘発される呼吸運動変化にどのような影響があるかを解析した。

## 4. 研究成果

### (1) 外側手綱核の神経活動が呼吸運動制御、血液循環制御に与える影響の解析

ラットの外側手綱核を電気刺激したところ、心拍数の低下と血圧の上昇が観察された。さらに、外側手綱核の刺激は、刺激頻度および刺激強度依存的に、呼吸頻度の上昇を引き起こした一方で、1回換気量は変化させなかった。また、この呼吸頻度の上昇の結果として、分時換気量の上昇が誘発された (図1)。このことは、外側手綱核が自律神経性の血液循環制御と呼吸運動制御を同時に担っていることを示している。

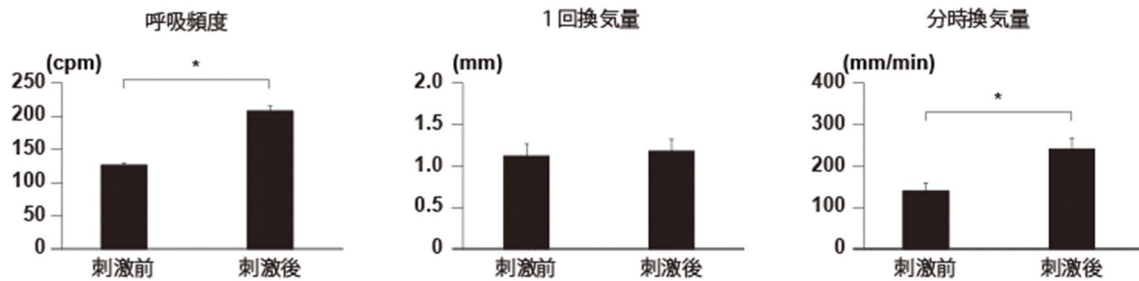


図1 外側手綱核の刺激が呼吸運動に与える影響

外側手綱核の電気刺激は、呼吸頻度と分時換気量を有意に上昇させたが、1回換気量は変化させなかった。

(2) 外側手綱核-モノアミン神経回路が呼吸運動制御に与える影響の解析：モノアミン受容体拮抗薬投与の影響

外側手綱核がモノアミン神経系を介して呼吸運動を制御している可能性を検討した。まず、ドーパミン受容体拮抗薬 (clozapine) を全身投与し、外側手綱核の電気刺激によって誘発された呼吸数と分時換気量の増加にどのような影響があるのかを解析したところ、いずれも有意に減少した。これは、外側手綱核がドーパミン神経系を介して呼吸運動制御に関与していることを示唆している (図2)。

さらに、セロトニン受容体拮抗薬 (methysergide) を全身投与し、外側手綱核を電気刺激したところ、セロトニン受容体拮抗薬投与前と比較して、分時換気量の増加には影響が見られなかった一方で、呼吸頻度の上昇が有意に抑制されるとともに、1回換気量が有意に減少した (図3)。このことは、外側手綱核はセロトニン神経系を介して、呼吸運動の微調整を行っていることを示している。

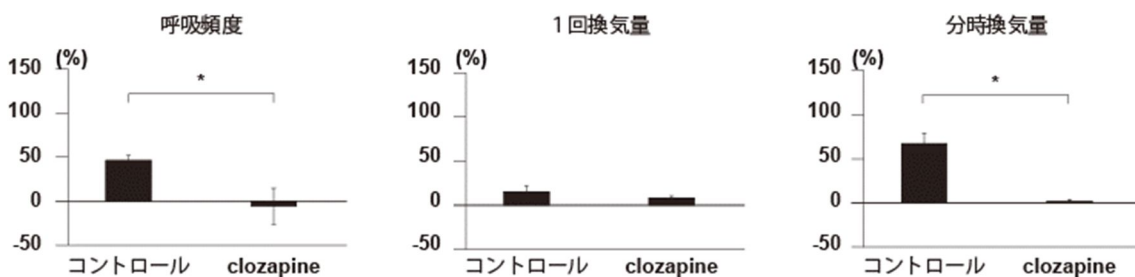


図2 外側手綱核の刺激による呼吸運動変化に対するドーパミン受容体遮断薬投与の影響

ドーパミン受容体遮断薬の投与により、外側手綱核刺激に対する呼吸頻度および分時換気量の増加は有意に抑制された。

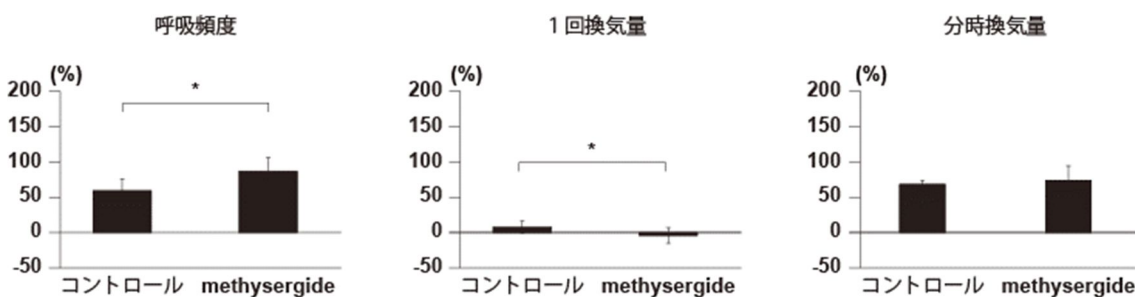


図3 外側手綱核の刺激による呼吸運動変化に対するセロトニン受容体遮断薬投与の影響

セロトニン受容体遮断薬の投与により、外側手綱核刺激に対する呼吸頻度の増加は有意に増強されるとともに、1回換気量は有意に減少した。

(3) 外側手綱核-モノアミン神経回路が呼吸運動制御に与える影響の解析：ドーパミン神経起始核不活化の影響

どのドーパミン神経核が外側手綱核による呼吸運動制御を仲介しているのかを検証した。ドーパミンの起始核の一つである腹側被蓋野に GABAA 受容体作動薬のムシモールを投与して薬理的に不活化したところ、外側手綱核の電気刺激によって誘発された呼吸数の増加と分時換気量の増加は抑制された (図4)。このことは、外側手綱核-腹側被蓋野が、外側手綱核がドーパミン神経系を介して、興奮性に呼吸運動制御を行うための神経基盤であることを示唆している。

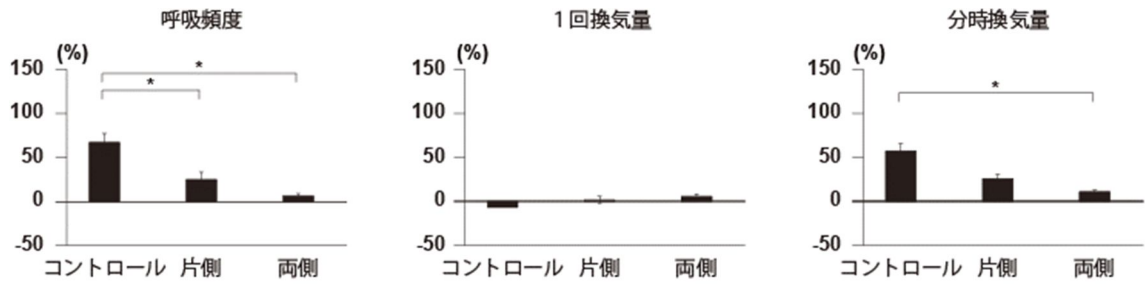


図4 外側手綱核の刺激による呼吸運動変化に対する腹側被蓋野の不活化の影響  
 腹側被蓋野の不活化は、外側手綱核刺激に対する呼吸頻度および分時換気量の増加を有意に抑制した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 佐藤優真、松本正幸、小金澤禎史
2. 発表標題 中脳ドーパミン領域は外側手綱核によるストレス関連心血管応答を仲介する
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 水上璃子、松本正幸、小金澤禎史
2. 発表標題 ラット外側手綱核の活性化はドーパミンを介したストレス様の呼吸応答を誘発する
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuma Sato, Masayuki Matsumoto and Tadachika Koganezawa
2. 発表標題 Midbrain dopaminergic areas mediate the stress-induced cardiovascular response caused by activating the lateral habenula
3. 学会等名 Tsukuba Conference 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Riko Mizukami, Masayuki Matsumoto and Tadachika Koganezawa
2. 発表標題 Electrical stimulation of the lateral habenula induces stress-like respiratory responses via the monoamine system in rats
3. 学会等名 Tsukuba Conference 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 水上璃子、松本正幸、小金澤禎史
2. 発表標題 外側手綱核に起因するストレス性呼吸応答の神経回路に対するセロトニン系の関与
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 佐藤優真、松本正幸、小金澤禎史
2. 発表標題 外側手綱核が制御する中脳ドーパミン領域のストレス性循環応答への関与
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yuma Sato, Masayuki Matsumoto and Tadachika Koganezawa
2. 発表標題 The activation of the LHb elicits the stress-like cardiovascular response via the dopaminergic system.
3. 学会等名 The 12th Congress of the International Society of Autonomic Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuma Sato, Masayuki Matsumoto and Tadachika Koganezawa
2. 発表標題 Involvement of the midbrain dopamine area in the stress-like cardiovascular response induced by the excitation of the lateral habenula in rats.
3. 学会等名 Tsukuba Global Science Week 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rio Mizukami, Masayuki Matsumoto and Tadachika Koganezawa
2. 発表標題 Activation of the Lateral habenula triggers a stress-related ventilatory response.
3. 学会等名 Tsukuba Global Science Week 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水上璃子、松本正幸、小金澤禎史
2. 発表標題 ラット外側手綱核の活性化はストレス性の呼吸応答を誘発する
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

認知行動神経科学研究室ホームページ <a href="https://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/cog-neurosci/index.html">https://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/cog-neurosci/index.html</a>
--

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
研究分担者	小金澤 禎史  (Koganezawa Tadachika)  (80431691)	筑波大学・医学医療系・准教授    (12102)	

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
---------	---------