

扁桃体微小神経亜核を介した情動制御機構の解明

竹本さやか

環境医学研究所 神経系 I 分野

【研究の背景】

扁桃体延長部に属する扁桃体中心核や分界条床核は、進化的に保存された非常に小さな脳内領域である。ヒトを対象とした脳イメージング研究の発展により、不安や恐怖の統御に関わる可能性が示され、近年大変注目を受けている¹⁾。同時に、動物モデルを用いた研究から、精神的ストレス、薬物乱用、痛み、睡眠状態の変化などの様々な内的、外的要因によって神経活動が変化することも分かっており、不安や恐怖が環境によって増強する際に、主要な役割を果たすのではないかと考えられている。一方で、両領域は複数の機能が異なる小さな神経核(亜核)の集合体であり、機能的にも異なると想定される細胞種が複雑に混在し構成されるため、これまでのモデル動物を用いた破壊実験等では統一見解を得るのが困難で、扁桃体微小神経亜核における内局所神経回路機能や活動制御の分子基盤は不明な点が多く、その解明は喫緊の課題である。

【目 的】

情動(不安、恐怖、嬉しいなど)を生み出す脳は、外界からの刺激を受け、生体の内的状態や外的環境に応じて、生存や種の保存にとって有利なように行動や生体反応を変化させる。一方、不安障害や適応障害、恐怖症などの精神疾患では、不安や恐怖の亢進が生じ日常生活において困難を生じる。病的な不安や恐怖が生じる際の脳内活動変化や、活動変化を生じさせる分子メカニズムは未だ不明である。研究代表者は、これまでの研究で、独自に扁桃体分子マーカーを見出し、その機能的意義づけを進めてきた。本研究では、この分子マーカーおよび類似した発現パターンを示す他の分子マーカー知見を活用して情動制御の中核とされる、扁桃体ならびに分界条床核に焦点を当て、情動制御の新たな分子機構解明を目指した。

【方 法】

分界条床核および扁桃体中心核は、適応的、病的な不安の統御に深く関与するとされるが、複数の細胞種が混在した機能的に異なる小さな神経核(亜核)の集合体であるため、亜核内神経回路の制御機構については解明が遅れている。そこで、微小亜核を蛍光標識し、各微小亜核をレーザーマイクロダイセクションにより採取し、RNA-seq を実施する方法を確立した。また、マウスを用いて慢性ストレス負荷モデルを作出し、オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験などを行い、行動レベルでの検証を行い、各微小亜核における RNA-seq を実施した。

【結 果】

複数の遺伝子改変系統(cre リコンビナーゼ発現系統およびレポーター系統)を用いて、各微小亜核を標識する方法を確立した。細胞体の標識に加えて、投射先の標識も可能であることを確認できたため、1 種類の遺伝子改変系統により複数の関連する亜核の採取が可能となった。この手法を用いて、亜核間の遺伝子発現パターンの類似性を検討したところ、扁桃体延長部の特定亜核間における新たな類似性を見出すことに成功した。また、慢性ストレスモデルを新たに作出し、行動解析によりうつ様行動の亢進を確認し、同じ手法による RNA-seq を実施した。

【考 察】

特定亜核間の遺伝子発現比較により、新たな類似性が見出され、本研究により確立された微小神経亜核の採取および遺伝子発現解析は、非常に特異性が高いことが立証された。今後は慢性ストレスモデルにより見出された変動遺伝子群に焦点を当て、変動遺伝子を介した行動制御の可能性を追究する必要がある。また、ストレスモデルの種類による、変動遺伝子群の違いについても明らかにしていく計画である。これにより、普遍的あるいは選択的な情動制御に関わる分子群の実態が明らかになると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

不安障害や PTSD、うつ病といった精神疾患においては、扁桃体の活動が過剰であることが知られている。更に近年の fMRI の技術発展は扁桃体の類縁領域である分界条床核の重要性を明らかとしつつある。一方、これらの領域の複雑性から、活動性が変化する際の分子細胞機構については研究が遅れている。本研究では、この状況を打破するため、独自の分子生物学的成果を活用した標識法により、特定神経亜核における遺伝子発現解析を実施する研究手法を確立した。今後、各亜核における遺伝子発現の慢性ストレスモデルを対象として扁桃体を介した不安制御の分子機構を明らかとすることを目指す。特定神経亜核に焦点を当て、分子機構の解明を推進することにより、神経細胞集団を平均化して理解する従来の研究手法では解明できなかった、分子病態解明を飛躍的に進め、情動制御の分子機構や、障害を治療するための糸口の提示へと繋がることを期待される。

【参考・引用文献】

- 1) Fox, AS et al., Extending the amygdala in theories of threat processing. Trends in Neurosciences. 38(5):319-329, 2015.