

# 不快感を誘発するセロトニン神経を発見

## —セロトニン神経の多様性が明らかに—

### 概要

京都大学大学院薬学研究科 金子 周司 教授、永安 一樹 同助教、河合 洋幸 同博士課程学生（研究当時、現：大阪公立大 助教）、北海道大学大学院医学研究院 大村 優 講師、ユセフ ブシェキワ 同助教（研究当時、現：ニューヨーク市立大学 研究員）らの研究グループは、正中縫線核に存在するセロトニン神経が、従来知られてきた抗うつ効果を担うセロトニン神経の機能とは反対に不快情動をもたらすセロトニン神経であることを明らかにしました。

快感や不快感といった感情は、生物が生きていく上で必要不可欠なものです。これまでの研究から、不快情動をもたらすセロトニン神経が脳内に存在することが示唆されてきましたが、詳細はわかっていませんでした。研究グループは、正中縫線核セロトニン神経は不快な刺激によって活動が上昇し、報酬によって活動が低下することを明らかにしました。さらに、光で神経活動を制御できるマウスを使って、脚間核に投射するセロトニン神経が 5-HT<sub>2A</sub> 受容体を刺激することが不快情動の生成に重要であることを明らかにしました。今回の結果は、対照的な機能をもつセロトニン神経の制御を通じた抗うつ薬の開発につながると期待されます。本成果は、2022年12月22日に英国の国際学術誌「*Nature Communications*」にオンライン掲載されました。

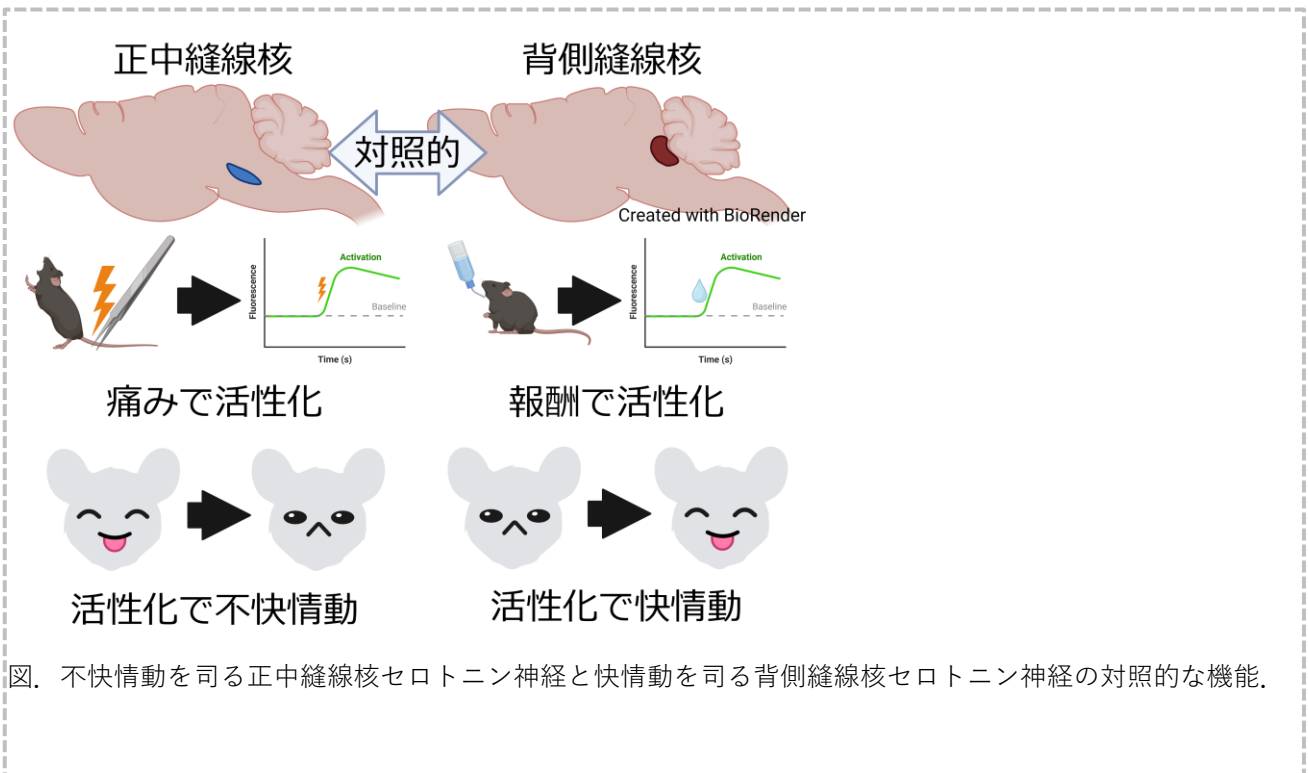


図. 不快情動を司る正中縫線核セロトニン神経と快情動を司る背側縫線核セロトニン神経の対照的な機能。

## 1. 背景

快感や不快感といった感情は、生物が生きていく上で必要不可欠なものです。抗うつ薬の作用点であるセロトニン神経のうち、背側縫線核セロトニン神経は快情動をもたらすことが我々を含む複数の研究グループから報告されてきました。一方で、全てのセロトニン神経の働きを強める抗うつ薬は、それ単独では快情動も不快情動ももたらさないとされており、背側縫線核と釣り合うだけの不快情動をもたらすセロトニン神経が脳内に存在すると考えられていましたが、その詳細は不明でした。

## 2. 研究手法・成果

京都大学大学院薬学研究科 金子 周司 教授、永安 一樹 同助教、河合 洋幸 同博士課程学生（研究当時、現：大阪公立大 助教）、北海道大学大学院医学研究院 大村 優 講師、ユセフ ブシェキワ 同助教（研究当時、現：ニューヨーク市立大学 研究員）らの研究グループは、正中縫線核に存在するセロトニン神経が、この不快情動をもたらすセロトニン神経であることを明らかにしました。研究グループは、セロトニン神経の活動を蛍光で測定できるマウスを用いて、報酬および罰刺激を与えた際の正中縫線核セロトニン神経の活動変化を調べました。その結果、報酬により活動が低下し、罰刺激によって活動が上昇することがわかりました。そこで、光でセロトニン神経活動を制御できるマウスを用いて、観察した活動変化を模倣したところ、活動抑制により快情動が、活動亢進により不快情動がそれぞれ誘発されることがわかりました。詳細な検討の結果、様々な脳部位に投射する正中縫線核セロトニン神経のうち、脚間核に投射するものが 5-HT<sub>2A</sub> 受容体を刺激することが不快情動の生成に重要であることが明らかになりました。これらの結果は、抗うつ薬による治療効果や副作用がどのような機序であられるのかを考える上で有用な基礎的な知見となると考えられます。

## 3. 波及効果、今後の予定

従来の抗うつ薬は全てのセロトニン神経の活動を上昇させることで薬効を発揮すると考えられてきましたが、治療には長期間かかることや効果がない患者さんが一定数存在することが問題となっています。本研究で見出された、従来の想定とは逆の機能をもつセロトニン神経の機能を選択的に抑える薬を開発していくことで、このような問題を解決できる可能性が考えられます。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は京都大学、北海道大学、金沢大学、大阪公立大学、慶應義塾大学との共同研究です。また、科研費（基盤研究 A：「リアルワールドデータの解析に基づく副作用機序の解明と疾患治療標的の発見」（金子周司）、基盤研究 C：「In vivo ゲノム編集による「うつ病のセロトニン仮説」検証」（大村優）など）、新学術領域研究（化学コミュニケーションのフロンティア：「低分子から中分子に至るあらゆる化学構造のヒト作用予測モデルの開発」（永安一樹））、AMED（創薬基盤推進研究事業：「有害事象の時系列解析と実証実験による創薬標的の導出」（金子周司））、喫煙科学研究財団（大村優）などの支援を受けて実施されました。

### <研究者のコメント>

長年付き合ってきたセロトニン神経の意外な機能を見つけることができました。背側縫線核のセロトニン神経の研究を長くやってきましたが、それだけではセロトニン神経のことを理解できたとは言えないなということを感じました。セロトニン神経から追加で課題を出された気分です。早くセロトニン神経のすべてを理解できるようにしたいです。（永安）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Median raphe serotonergic neurons projecting to the interpeduncular nucleus control preference and aversion (脚間核に投射する正中縫線核セロトニン神経は嗜好と嫌悪のバランスを制御している)

著者：Hiroyuki Kawai, Youcef Bouchekioua, Naoya Nishitani, Kazuhei Niitani, Shoma Izumi, Hinako Morishita, Chihiro Andoh, Yuma Nagai, Masashi Koda, Masako Hagiwara, Koji Toda, Hisashi Shirakawa, Kazuki Nagayasu\*, Yu Ohmura\*, Makoto Kondo, Katsuyuki Kaneda, Mitsuhiro Yoshioka and Shuji Kaneko\*

掲載誌：*Nature Communications*

DOI：10.1038/s41467-022-35346-7