

セロトニン神経による海馬神経アンサンブル制御 —快経験で活性化する神経アンサンブルの選択的再活性化—

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、永井 佑菜 同博士課程学生（研究当時）、木坂 優里 同学部生らの研究グループは、背側縫線核に存在するセロトニン神経の活性化が、海馬歯状回の神経細胞群のうち快経験時に活性化する一部の神経を選択的に活性化することを明らかにしました。

うつ病は日本を含む世界各国で大きな問題となっている疾患です。セロトニン神経系は抗うつ薬の主要な作用点の一つですが、セロトニン神経伝達の亢進がどのようにしてストレスに対する耐性化をもたらすのかの詳細は不明でした。

研究グループは、背側縫線核セロトニン神経を繰り返し活性化させるとマウスがストレスに対する耐性を獲得すること、またこの際に記憶の中核である海馬の歯状回という部分において過去の快経験時に活性化した神経細胞が選択的に再活性化されていることを明らかにしました。今回の結果は、セロトニン神経による抗うつ作用の神経機序の一端を解明するものであり、セロトニン神経と海馬の連関制御を通じた抗うつ薬の開発につながることを期待されます。

本成果は、2023年2月22日に米国の国際学術誌「*Cell Reports*」にオンライン掲載されました。

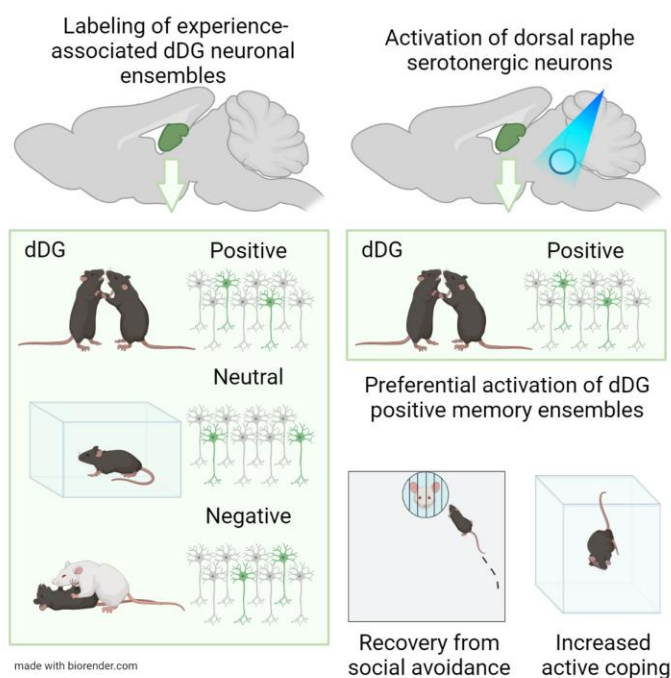


図. 背側縫線核セロトニン神経による背側海馬歯状回の快経験関連神経アンサンブルの選択的制御と抗うつ効果.

1. 背景

うつ病は日本を含む世界各国で大きな問題となっている疾患です。セロトニン神経系は抗うつ薬の主要な作用点の一つですが、セロトニン神経伝達の亢進がどのようにしてストレスに対する耐性化をもたらすのかの詳細は不明でした。また、過去の臨床報告から、過去の楽しかった経験を思い出すことがうつ病に対する治療効果を有することが示唆されていました。過去のげっ歯類における研究から、記憶の中核である海馬において快経験時に活性化した神経アンサンブルと背側縫線核セロトニン神経は共通して、単回活性化で一過性の抗うつ効果が、繰り返し活性化により持続性の抗うつ効果が引き起こされることが示されていましたが、この両者の間に何らかの因果関係が存在するのかは不明でした。

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、永井 佑菜 同博士課程学生（研究当時）、木坂 優里 同学部生らの研究グループは、背側縫線核に存在するセロトニン神経の活性化が、海馬歯状回の神経細胞群のうち快経験時に活性化する一部の神経を選択的に活性化す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光で制御できるマウスを用いて、背側縫線核セロトニン神経を繰り返し活性化させるとマウスがストレスに対する耐性を獲得することを明らかにしました。また、快経験、不快な経験、快でも不快でもない中立的な経験時に活性化した神経細胞のそれぞれを蛍光タンパク質でラベリングする技術を用いて、記憶の中核である海馬の歯状回という部分において過去の快経験時に活性化した神経細胞が、背側縫線核セロトニン神経により選択的に再活性化されていることを明らかにしました。これらの結果は、快経験と関連付けられた海馬の神経細胞アンサンブルの選択的制御が、セロトニン神経による抗うつ効果の一端を担っている可能性を示しており、セロトニン神経と海馬の連関制御を通じた抗うつ薬の開発につながることを期待されます。

3. 波及効果、今後の予定

セロトニン神経も過去の快記憶の想起も共通してヒトにおける抗うつ効果が報告されてきましたが、これらの間に因果関係が存在することが明らかになりました。一方で、今回げっ歯類で行ったような神経回路選択的な介入はヒトへの応用可能性が低く、抗うつ薬の開発にこの知見を活用するためには特定の神経回路のみを機能制御可能とする低分子治療薬の開発が必要不可欠です。本研究で見出した、背側縫線核セロトニン神経—海馬連関を選択的に活性化させるための標的分子を今後見出していくことで、高い薬効と迅速な治療効果を併せ持った抗うつ薬の神経回路創薬に資する知見が得られていくものと期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は京都大学、金沢大学、大阪大学、東京農業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：「うつ病態発症・治療の決定因子の同定」（永安一樹）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））、ロッセ財団（永安一樹）、清水免疫学・神経科学振興財団（永安一樹）などの支援を受けて実施されました。

<研究者のコメント>

セロトニン神経と海馬の連関については古くから研究がなされてきましたが、特定の経験と関連付けられた海馬の細胞群を制御しているというのは意外な発見でした。背景にある機序についてはまだ不明な点が多いので、今後も研究を進めることで、特定の細胞群の制御を可能としているメカニズムについて明らかにしたいと考えています。(永安)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Dorsal raphe serotonergic neurons preferentially reactivate dorsal dentate gyrus cell ensembles associated with positive experience (背側縫線核セロトニン神経は快経験と関連する海馬の神経アンサンブルを選択的に再活性化する)

著者：Yuma Nagai, Yuri Kisaka, Kento Nomura, Naoya Nishitani, Chihiro Andoh, Masashi Koda, Hiroyuki Kawai, Kaoru Seiriki, Kazuki Nagayasu*, Atsushi Kasai, Hisashi Shirakawa, Takanobu Nakazawa, Hitoshi Hashimoto, Shuji Kaneko*

掲載誌： *Cell Reports*

DOI： <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112149>