



2019年10月30日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

脳内モノアミンが複数集積する新たな神経核を発見 — 気分障害の理解向上に期待 —

慶應義塾大学医学部の杉浦悠毅専任講師、末松誠客員教授、静岡県立大学の杉山栄二助教（研究当時：慶應義塾大学医学部特任助教）らの研究グループは、質量分析イメージング（注1）技術を高精度化し、感情や行動の調節を担うモノアミンの量（セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリン）をマウス全脳で視覚化することに成功しました。脳画像を取得する技術はさまざまですが、モノアミンを直接検出する方法で全脳マッピングした例は今回が初めてです。

作成したモノアミンの全脳地図からは、複数のモノアミン集積核が新たに同定されました。なかでも、恐怖、不安といった情動調節に深く関わる『視床室傍核』と呼ばれる神経核に、セロトニンとノルエピネフリンが極めて多く集積することが判明し、この神経核がセロトニン神経系とノルエピネフリン神経系をつなぐ重要な神経核であることが示唆されました。

今回発見された視床室傍核を含む新しいセロトニン神経回路は、精神疾患に対する新規治療薬開発のための新しい創薬標的となることが期待されます。

本研究は、2019年10月25日に米国科学雑誌『iScience』に掲載されました。

1. 研究の背景

脳内のモノアミン（セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリン）は少数の特殊なニューロンが用いる神経伝達物質で、感情や行動の調節を担っています。現在、うつ病や注意欠陥・多動性障害（ADHD）の治療には、脳内モノアミン量を調節する医薬品が欠かせない存在となっています。しかし、脳内のモノアミンが「どこ」に「どれだけ」存在し、病気や治療によりどのように変化するのかは未だに不明であり、治療効果や副作用が生じる詳細なメカニズムが不明でした。こういった事態の背景には、各神経核に含まれるモノアミンの量的関係を脳全体に渡って調べることが技術的に困難であるという課題がありました。

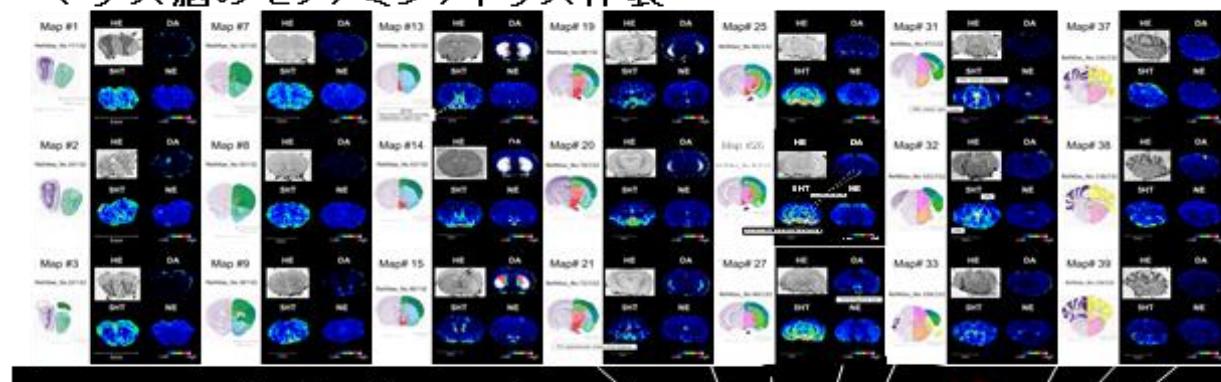
研究グループは以前より、さまざまな分子の分布を調査できる、質量分析イメージングの開発を進めてきました。近年では、免疫細胞の活性化により生じた脳内モノアミン量の低下を可視化することに成功しています（Miyajima et al., Nat Immunol., 2017）。

今回、内標準法（注2）を適用することで、多数の測定結果を比較できる高精度な分析法を構築し、マウス全脳のモノアミンマッピングを実施しました。

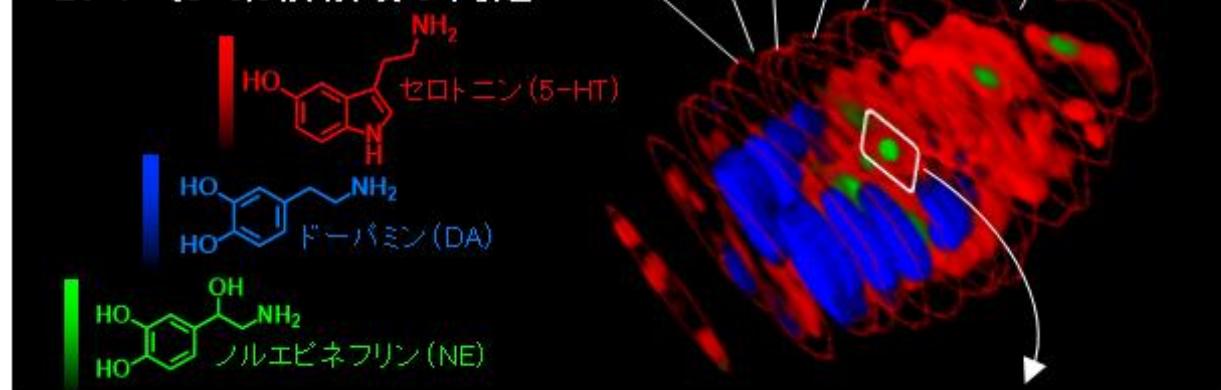
2. 研究の成果と意義・今後の展開

作成した脳地図（図1上）から、新たに複数のモノアミン集積核が同定されました。また、2種類のモノアミンが共に集積する神経核の存在も明らかとなりました。なかでも、視床室傍核（paraventricular nucleus of the thalamus、以下、PVT）と呼ばれる神経核に、セロトニンとノルエピネフリンが極めて多く集積していることを発見しました（図1中、下）。これらの結果から、PVTはセロトニン神経系とノルエピネフリン神経系をつなぐ重要な神経核であることが示唆されました。

マウス脳のモノアミンアトラス作製



モノアミン集積領域の同定



5-HTとNEが多く集積する視床室傍核の発見

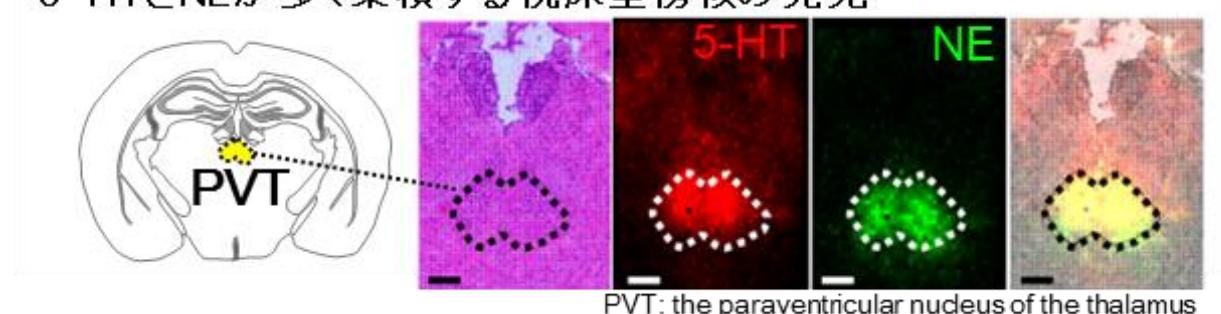


図1 PVTはセロトニンとノルエピネフリンの両方を多く含む希少な脳領域である

上：マウス脳から得たスライス中のモノアミンを質量分析イメージング法で可視化した像（抜粋）。各パネル左側に参照脳地図を、右側に組織染色像（左上）・ドーパミン（右上）・セロトニン（左下）・ノルエピネフリン（右下）の分布（白～赤：多い；緑：中程度；青～黒：少ない）を示している。

中：マウス脳の断層を並べて得た立体像（手前が前頭部、奥が後頭部）と、各モノアミンの3次元分布像（赤：セロトニン、青：ドーパミン、緑：ノルエピネフリン）。

下：視床室傍核（PVT）において、セロトニン（赤）とノルエピネフリン（緑）が共集積している。

スケールバーの長さ：200 μm

続いて研究グループは、各神経核におけるセロトニンの量と機能の関わりを調査するためには、脳内でトリプトファン（注3）とセロトニンが不足し衝動的行動を示す「急性トリプトファン欠乏（acute tryptophan depletion, 以下、ATD）モデルマウス」を解析しました。このマウスは、食事制限後、トリプトファンを含まないアミノ酸混液を飲ませることにより作製されます。また、トリプトファンを添加したアミノ酸混液を服用させたマウスは、ATD モデルマウスに生じる行動異常を示しません。ATD に伴う行動異常は古くから知られていたものの、どの神経核のセロトニン濃度低下が行動異常に関わっているのかは不明なままでした。

PVT のセロトニン量を解析したところ、ATD モデルマウスでは、正常マウスと比較し顕著に低い値になりました（図2 上と中：赤字）。また、トリプトファンを含むアミノ酸混液を服用させたマウスでは、PVT のセロトニン量は正常に近い値でした（図2 下：赤字）。一方、この ATD モデルマウスに特徴的なセロトニン量の減少は、黒質や海馬といった他の神経核には認められませんでした。これらの結果は、PVT のセロトニン量低下が、ATD に伴う行動異常に関与していることを示唆しています。

加えて、正常マウスを用いて、セロトニン神経核として知られる縫線核（注4）で合成されたセロトニンの各神経核への供給量を解析しました。その結果、正常時のセロトニン供給は、海馬よりも PVT や黒質に優先的であることが明らかになりました（図2：赤矢印）。

以上の結果から、ATD モデルマウスで生じる行動異常には PVT のセロトニン量の減少が関与していること、またそれが縫線核からの供給量の減少によって生じることが示唆されました。

PVT の機能不全は恐怖記憶やうつ病発症につながることが知られており、本成果により、PVT におけるモノアミン代謝がこれらの疾患の新しい創薬標的として有望である可能性が示されました。今後、うつ病や注意欠陥・多動性障害（ADHD）におけるモノアミン代謝の変容や、靈長類における脳内モノアミン分布の解明を進める予定です。

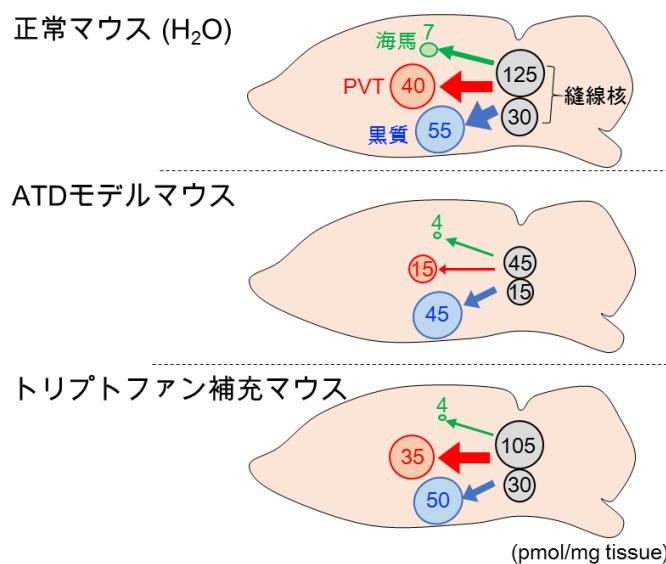


図2 PVT（視床室傍核）へ供給されるセロトニン量は縫線核の量と同様に変動する

正常マウス（上）、ATD モデルマウス（中）、トリプトファン補充モデルマウス（下）のセロトニン量を示している。各神経核のセロトニン量は円の大きさと数値で、各神経核への供給量は矢印の太さで表されている。視床室傍核（PVT）のセロトニン量はセロトニン供給量に依存し、トリプトファン濃度が減少した ATD モデルマウスでは顕著に低くなるが、トリプトファンの補給により回復する。

3. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の戦略的国際脳科学研究推進プログラムにおける研究課題「抗うつ薬とモノアミンの同時全脳マッピングによる、新しいSSRI標的脳部位の探索」（JP19dm0307027）、革新的先端研究開発支援事業（疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出）における研究課題「腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用」（14532135）、日本学術振興会の科学研究費助成事業（科研費）における研究課題「網羅的な神経伝達物質の可視化法開発と精神疾患研究への適用」（JP16H06145）の支援を受けて行われました。（慶應義塾大学の末松誠客員教授は、AMEDからの研究費を受給しておりません。）

4. 論文

英文タイトル : Detection of a high turnover serotonin circuit in the mouse brain using mass spectrometry imaging

タイトル和訳 : 質量分析イメージングによるマウス脳内において代謝回転の速いセロトニン回路の同定

著者名 : 杉山栄二、マッテオ・グエッリーニ (Matteo M. Guerrini)、本多久楽々、服部裕子、阿部学、パトリック・コールバッケ (Patrik Källback)、パー・アンドレン (Per E. Andrén)、田中謙二、瀬藤光利、シドニア・ファガラサン (Sidonia Fagarasan)、末松誠、杉浦悠毅

掲載誌 : iScience

DOI : 10.1016/j.isci.2019.09.036

【用語解説】

- (注 1) 質量分析イメージング：質量分析により平面試料に含まれる成分の分布を調べる手法。
- (注 2) 内標準法：測定試料にあらかじめ一定量の内標準物質を添加し、分析対象と同時に測定した後、内標準物質と分析対象から得られた測定値の比を用いて解析する方法。これにより、測定値のばらつきを小さくすることができる。
- (注 3) トリプトファン：必須アミノ酸の一つであり、セロトニンの合成に必要な栄養素。
- (注 4) 縫線核：セロトニンを合成する神経細胞が密集する神経核。セロトニン神経細胞は縫線核から他の領域に突起を伸ばし、それぞれの場所でセロトニンを放出して感情や行動を制御している。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部医化学教室

専任講師 杉浦 悠毅

TEL : 03-5363-3752 FAX : 03-5363-3466

E-mail : yuki.sgi@keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612

E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は

上記までご連絡ください。