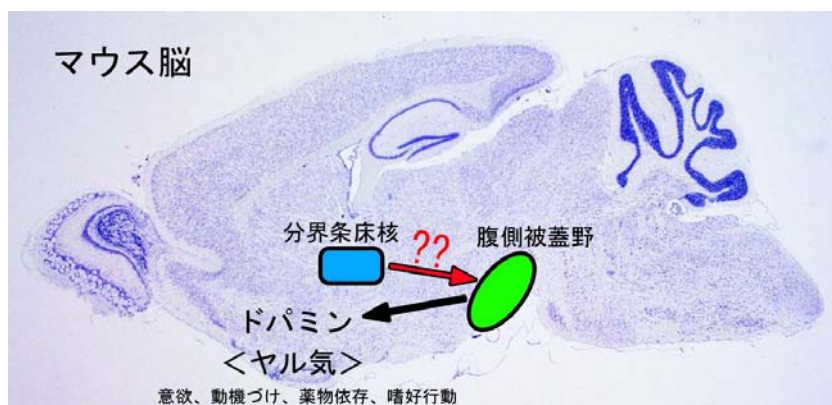




腹側被蓋野からのドーパミン放出を駆動する分界条床核の 脱抑制性神経投射：ヤル気を調節する神経機構の解明

研究成果のポイント

- ・ 分界条床核から中脳腹側被蓋野への神経投射の90%は、抑制性伝達物質のGABAを用いる抑制性投射であった。
- ・ 分界条床核からの抑制性投射は、腹側被蓋野の抑制性介在ニューロンを標的としていた。
- ・ 従って、この介在ニューロンによる抑制の解除（脱抑制）を介して、分界条床核は腹側被蓋野からのドーパミン放出を促進する。



研究成果の概要

中脳腹側被蓋野から放出されるドーパミンは、報酬に伴う快情動の生成や行動の動機づけなど、いわゆる「ヤル気にさせる」伝達物質です。一方、分界条床核は嫌悪、不安、恐怖などの不快な情動生成に関わる神経核で、腹側被蓋野に投射する神経核のひとつです。しかし、情動の異なる側面を制御する分界条床核が、どのようにして腹側被蓋野からのドーパミン放出を制御しているのかという動作原理は不明でした。本研究では、分界条床核から腹側被蓋野へ投射線維のほとんどがGABAを伝達物質とする抑制性投射であり、その標的が腹側被蓋野の「抑制性介在ニューロン」であることを明らかにしました。この研究成果は、分界条床核からの抑制性投射が、腹側被蓋野の抑制性介在ニューロンの活動抑制を介してドーパミンニューロンの抑制を解除し、その結果ドーパミン放出が亢進して快情動の生成へと導かれることを示唆します。一方、痛みなどの嫌悪刺激で遊離されるノルアドレナリンは分界条床核の活動を抑制することが知られており、ドーパミンニューロンの活性化に働くこの脱抑制機構をシャットオフすることで、嫌悪刺激が不快情動の生成へと導いていると考えられます。

本研究は、2012年12月12日出版の米国神経科学誌「The Journal of Neuroscience」のオンライン速報版 (<http://www.jneurosci.org/>) で公開され、本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として、また科学研究費補助金などの助成を受けて行われました。

論文発表の概要

研究論文名: Three types of neurochemical projection from the bed nucleus of the stria terminalis to the ventral tegmental area in adult mice. (分界条床核から腹側被蓋野ドーパミンニューロンへの主要な神経路は脱抑制性の GABA 作動性投射である)

著者: 工藤健大³, 内ヶ島基政¹, 宮崎太輔¹, 今野幸太郎¹, 山崎美和子¹, 柳川右千夫⁴, 南雅文², 渡辺雅彦¹

所属: ¹北海道大学大学院医学研究科, ²北海道大学大学院薬学研究院, ³北海道大学大学院生命科学院, ⁴群馬大学大学院医学系研究科

公表雑誌: The Journal of Neuroscience (米国神経科学誌・査読有)

公表日: 米国東部時間 2012年12月12日

研究成果の概要

(背景)

腹側被蓋野は報酬行動に関わる中脳にある神経核で、報酬を期待して行動したり、報酬により快感を得るような状況で活性化し、快情動の生成に関わっています。この神経機構は、日常生活における意欲の向上や動機付けとして重要です。一方、コカインやモルヒネなどの麻薬は腹側被蓋野に直接作用して薬物依存や薬物乱用の原因になったり、ギャンブルなどへの嗜癖行動の形成にも関与します。この神経機構の中心をなしているのが腹側被蓋野から側坐核や前頭葉へのドーパミン投射系で、これを調節するため腹側被蓋野は様々な脳領域から神経入力を受けています。分界条床核は腹側被蓋野に投射する神経核のひとつで、嫌悪、不安、恐怖などの不快情動の生成に関わっています。しかし、情動の異なる側面に関わる分界条床核がどのように腹側被蓋野を制御しているのかなど、この投射系の動作原理は今まで不明な状況にありました。

(研究手法)

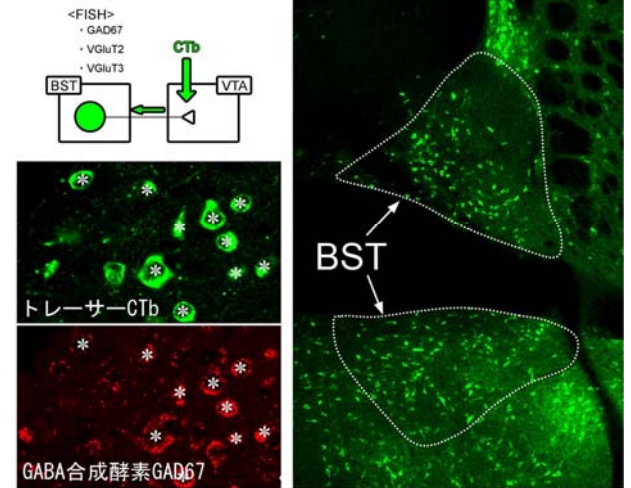
生命科学院生命医薬科学コース修士課程の大学院生 工藤健大君が中心となって、神経トレーサー標識法を組み合わせた蛍光 in situ ハイブリダイゼーション、蛍光抗体法、免疫電顕法を用いて、腹側被蓋野に投射する分界条床核ニューロンの神経化学特性を同定し、腹側被蓋野内の標的ニューロンを特定しました。なお、本研究は、医学研究科の渡辺雅彦研究室と薬学研究院の南雅文研究室の共同研究として、医学研究科解剖発生学分野スタッフの指導と助言の下で行いました。

(研究成果)

まず、神経トレーサーのコレラトキシン b (CTb) を腹側被蓋野 (右図の VTA) に注入し、分界条床核 (右図の BST) においてトレーサー標識されるニューロンの神経化学特性を検討しました。その結果、投射ニューロンの約 90% は抑制性伝達物質である GABA を合成する酵素 (GAD67) を発現する抑制性ニューロンでした。次に、この投射ニューロンの標的が腹側被蓋野のドーパミンニューロンなのか、それともドーパミンニューロンを抑制している抑制性介在ニューロンなのかを検討しました。その結果、分界条床核からの抑制性投射軸索は、腹側被蓋野内の抑制性介在ニューロンを標的としてシナプスを形成し、そのシナプス後部には GABA_A 受容体 $\alpha 1$ が集積しており、抑制性伝達が成立する分子が全て揃っていました。

以上の観察結果は、分界条床核の活動亢進により腹側被蓋野の抑制性介在ニューロンの活動性が抑制され、それまでこの介在ニューロンにより受けていたドパミンニューロンの抑制が解除されることでドパミン放出が高まり、快情動が生成されることを示唆します。一方、痛みなどの嫌悪刺激に伴って分界条床核で遊離されるノルアドレナリンはこの投射系を抑制することが知られており、ドパミンニューロン活動亢進を担う本投射系が抑制されることでドパミン放出が減少し、嫌悪刺激に伴い不快情動が生成されるものと考えられます。

VTAに投射するBSTニューロンはGABA作動性である



(今後への期待)

本研究により明らかとなった腹側被蓋野ドパミンニューロンの活動調節系の変化が、うつ病による意欲低下に関与している可能性が考えられ、うつ病モデルにおける分界条床核-腹側被蓋野投射系の解析がうつ病のメカニズム解明と治療薬開発につながると期待されます。

お問い合わせ先

【研究内容に関すること】

北海道大学大学院医学研究科 教授 渡辺 雅彦 (わたなべ まさひこ)

TEL : 011-706-5032 FAX : 011-706-5031 E-mail : watamasa@hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~e20704/>