



# 特定の脳細胞のスイッチをオフにして ストレスから身を守る

薬学研究科 附属創薬センター

准教授 笠井 淳司

<https://researchmap.jp/read0136710>

薬学研究科 神経薬理学分野

教授 橋本 均

<https://researchmap.jp/hitoshi-hashimoto>

## 研究の概要

ストレスに対する脳の反応は、安全や生存のための適切な行動選択にとっても重要です。しかし、過度なストレスや繰り返されるストレスは、不安障害やうつ病などこころの病気を引き起こす場合もあります。従って、ストレス応答のメカニズムの解明は、精神疾患発症の解明にもつながると期待できます。今回、脳の全ての細胞を観察できるFASTシステムという独自のイメージングシステムと活性化した神経細胞を蛍光蛋白質で標識するレポーターマウスとを組み合わせ、ストレスを受けた直後の脳を詳細に観察しました。この全脳活動情報を機械学習による判別分析し、これまで注目されてこなかった「前障」という大脳皮質の下にある細長く薄いシート状の脳領域の活性化がストレス脳の特徴であることを突き止めました。さらに、神経解剖学・化学遺伝学・光遺伝学の技術を駆使して、前障にある一部の細胞集団の活性化が不安様行動を惹起すること、逆にその抑制が不安やうつ様行動を防ぐことを発見しました。

## 研究の背景と結果

これまでの研究では、扁桃体が負の感情の中心であるとされてきましたが、ストレスが脳全体に及ぼす具体的な影響については、膨大な数の神経細胞の活動を追跡する困難さから十分に理解されていませんでした。特に、ストレス後の脳のどの部分が不安応答やうつ様行動の発現に関与しているのかは不明でした。この点を明らかにするため、我々は、マウスモデルにおいて、ストレス負荷した直後に活性化する神経細胞を全脳から定量的に計測しました。またその情報を機械学習によって分類し、ストレス応答には前障という脳領域の活性化がもっとも特徴的であることを見出しました。ストレスに反応して活性化するのは前障の一部の細胞であり、この細胞集団を化学遺伝学的や光遺伝学の技術を用いて活性化させると不安関連行動が生じること、逆に抑制するとストレス後の不安関連行動が抑制されることを見出しました。さらに前障は、扁桃体の一部にあるストレスに反応して活性化する神経細胞から神経投射を受けていることも明らかにしました。この扁桃体-前障の神経回路だけを光遺伝学的に活性化することでも不安関連行動が生じることを見出しました。これは、扁桃体から前障に伝わる情報が、不安などの負の情動に重要であることを示しています。さらに、ストレスを繰り返して受けるときに前障の神経活動を抑制すると、その後のうつ様行動の発現も抑えられることが明らかになりました。これまで、前障は意識の調節や脳波の制御などに関わることが知られていましたが、ストレスによる不安応答などのこころの調節における役割については不明でした。前障がストレスによる不安応答を制御するという本成果は、新しい精神疾患の治療法の開発に貢献するだけでなく、情動・注意・意識の情報処理の実態解読に大きく貢献すると考えられます。

## 研究の意義と将来展望

今回、前障にある特定の細胞集団がストレス後の不安様行動やうつ様行動の発現を制御することが明らかになりました。本成果により、ストレスに関連する精神疾患の発症メカニズムの解明や新たなメカニズムの治療法開発の可能性が拓かれました。今後、こころのしくみを解き明かす研究に発展していくことが期待されます。

## 全脳活動マッピング

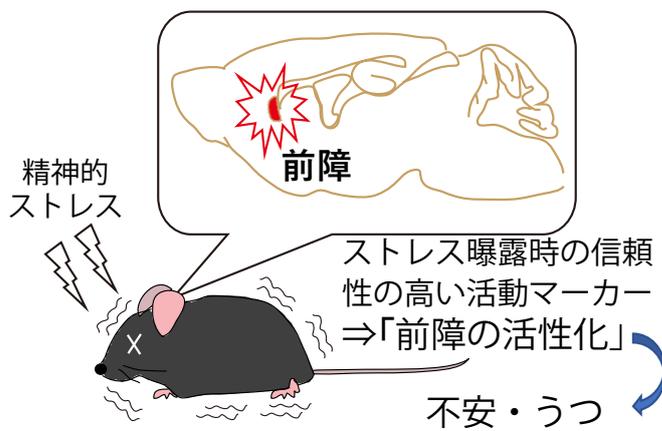


図1

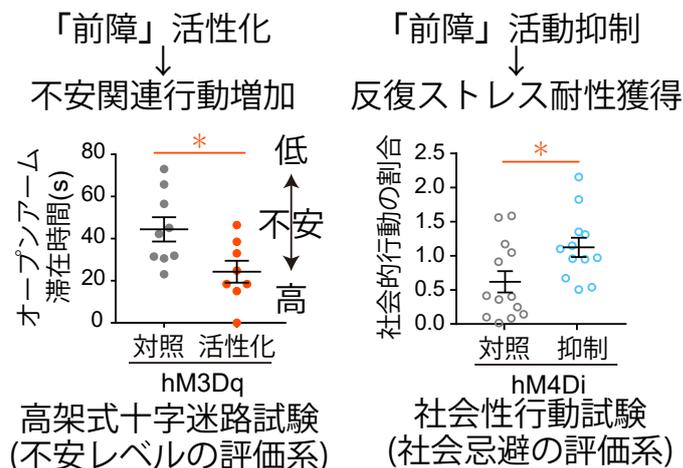


図2

特許

論文

参考URL

キーワード

Niu, Misaki; Kasai, Atsushi et al. Claustrum mediates bidirectional and reversible control of stress-induced anxiety responses. Science Advances. 2022, Volume 8 (No.11), eabi6375. doi: 10.1126/sciadv.abi6375

[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2022/20220319\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2022/20220319_1)

ストレス、不安、前障、全脳イメージング