



扁桃体セマフォリンシグナルによる 情動・代謝・造血応答の統合的制御


免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学

寄附研究部門准教授 姜 秀辰

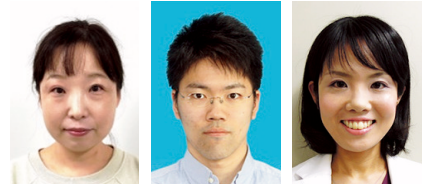
 Researchmap <https://researchmap.jp/sujinkang>

医学系研究科 先端免疫臨床応用学

特任助教 中西 由光

 Researchmap <https://researchmap.jp/fdksdeij-adrf32cd>

特任助教 泉 真祐子

 Researchmap https://researchmap.jp/m_izumi


研究の概要

神経・免疫・代謝関連の中樞制御機構を明らかにするため、扁桃体抑制性ニューロンに発現するSemaphorin 6D (SEMA6D) に注目した。ヒト大規模データ解析により、SEMA6Dは統合失調症やADHDなどの精神系形質と、BMIや体脂肪量といった代謝系形質の双方に関連する遺伝子であることを見出した。SEMA6D欠損マウスでは不安様行動の増強、交感神経過活動に伴う肥満抵抗性、末梢血球増加や骨髄造血亢進が認められた。空間トランスクリプトミクス解析から、扁桃体においてSEMA6D-PLXNA4シグナルが神経回路保全とGABAシグナル維持に寄与することを明らかにした。

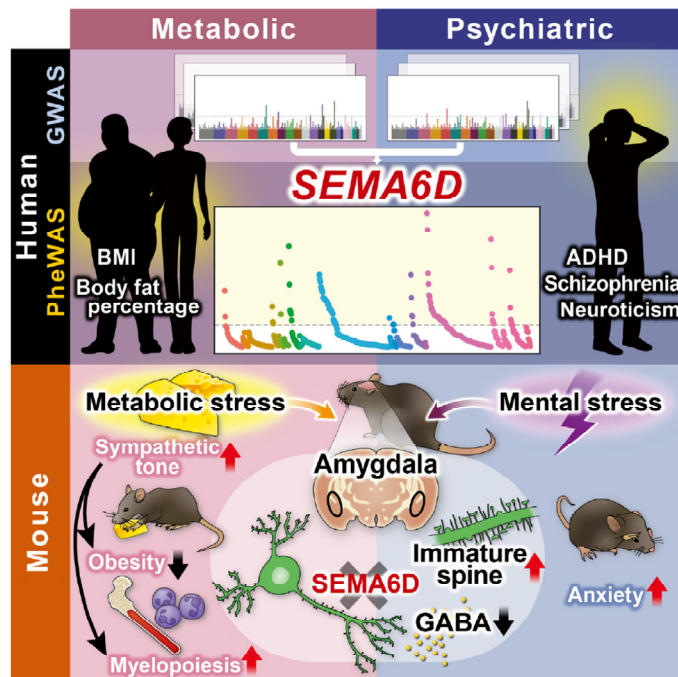
研究の背景と結果

神経系・免疫系・代謝系は互いに密接に連携し、恒常性維持に寄与しているが、その破綻は精神疾患、代謝疾患、炎症性疾患の発症に直結する。末梢臓器における神経・免疫・代謝関連の分子機構は解明が進む一方、脳がそれらを上位から統御するメカニズムには分かっていなかった。本研究では、脳内の制御分子としてSEMA6Dに着目した。まずGWASを用いて精神系18形質と代謝系16形質の遺伝的相関を解析し、両者を橋渡しする候補遺伝子群を抽出した。中でもSEMA6Dは精神・代謝の両領域と関連し、統合失調症患者の扁桃体で発現低下を認めた。SEMA6D欠損マウスの表現型解析では、Open-field試験および高架式十字迷路試験で不安様行動の増強を示し、HFD負荷下では肥満抵抗性、脂肪沈着抑制、末梢血の好中球・単球増加、

骨髄におけるmyelopoiesis亢進を認めた。 β 3アドレナリン受容体との二重欠損によりこれらの変化が軽減されたことから、SEMA6D欠損表現型には交感神経シグナル亢進が関与することが明らかとなった。また、受容体であるPLXNA4欠損マウスでも同様の表現型が再現され、SEMA6D-PLXNA4シグナルの関与が示唆された。さらに、骨髄キメラおよび細胞種特異的欠損解析から、情動・代謝・造血応答の制御に関わるSEMA6Dの主な起源は神経細胞であることを特定した。空間トランスクリプトミクスと単一核RNA-seqの統合解析により、SEMA6Dは扁桃体CeA抑制性ニューロンに、PLXNA4はBLA興奮性ニューロンに高発現し、両者が細胞間クロストークを制御することを明らかにした。加えて、SEMA6D欠損マウスではBLAで未熟スパインが増加し、CeAでGABA量が低下していた。ジアゼパム投与により不安様行動が改善したことから、SEMA6DはGABAシグナルを介して情動・自律神経応答を制御することが示された。扁桃体特異的SEMA6D欠損モデルでも同様の表現型が再現され、扁桃体SEMA6Dが情動・代謝・造血を結ぶ中枢制御因子であることが結論づけられた。

研究の意義と将来展望

本研究は、扁桃体SEMA6D-PLXNA4シグナルが情動・代謝・造血応答を統合的に制御する中枢分子基盤であることを示した点に意義がある。精神疾患、代謝異常、慢性炎症を貫く共通メカニズムを脳から説明し得る成果であり、今後はこの回路の調節を通じた新規治療標的探索へ展開が期待される。



特許

論文

Nakanishi, Yoshimitsu; Izumi, Mayuko; Kang, Sujin; Kumanogoh, Atsushi et al. Semaphorin 6D tunes amygdalar circuits for emotional, metabolic, and inflammatory outputs. *Neuron*. 2024, 112(17), 2955-2972.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2024.06.017

参考URL

キーワード セマフォリン、扁桃体、不安、炎症、代謝