

## 心が体に作用する仕組み～心理ストレス反応の神経回路～

名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学  
片岡 直也, 中村 和弘

脳の中には、心理的なストレスや喜怒哀楽などの情動をつかさどる「心」の領域と、「体」の状態を調節する領域が存在し、密接に関連することで「心身相関」とよばれる現象が起こります。例えば、心理ストレスを受けると交感神経が活性化して、脈拍、血圧、体温が上昇することは誰もが経験することです。しかし、「心」と「体」の脳の領域をつなぐ、心身相関のカギとなる神経回路の仕組みは不明であり、長年探し求められてきました。

私達は、ラットを用いた実験によって、ストレスや情動を処理する内側前頭前野とよばれる大脳皮質の一部から、体の調節に関わる視床下部の背内側部とよばれる領域へ心理ストレスの信号が伝達されることを発見しました。光遺伝学的手法を用いて、この大脳皮質―視床下部の神経路を光で活性化すると、心理ストレスを受けた時と同様に、熱の産生や脈拍・血圧が上昇する交感神経反応が生じました。一方、この神経路を破壊あるいは抑制すると、社会的敗北ストレス（ラット間の上下関係による社会心理ストレス）によって生じる熱

産生、体温、脈拍、血圧の上昇がいずれも強く抑制されました。また、ストレスを受けたラットは通常、自分を攻撃した個体（ストレス源）から逃避しますが、興味深いことに、この神経路を選択的に抑制すると積極的にストレス源の個体と交流するようになりました。

こうした実験結果から、私達が発見した大脳皮質―視床下部の神経路は、「心」と「体」の脳領域をつなぐことで心身相関を実現し、心理ストレスによる交感神経反応やストレス逃避行動を起こすための重要な仕組みであることが明らかになりました。この成果は、様々なストレス関連疾患の症状を抑える治療法の開発につながるものと考えられます。

A central master driver of psychosocial stress responses in the rat. Kataoka N, Shima Y, Nakajima K, and Nakamura K. *Science* **367** (6482) : 1105-1112, 2020. <https://doi.org/10.1126/science.az4639>

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

## 快感は脳のどこで作られる？

鹿児島大学統合分子生理学  
苏 敬阳, 桑木 共之

我々は情動脱力発作（カタプレキシー）を利用

して快感を作り出すと考えられる脳部位を特定し

ました。情動脱力発作とは、ナルコレプシー（傾眠病）患者に見られる特徴的な発作であり、笑いなどの快情動をきっかけとして四肢の筋肉が弛緩してその場に崩れ落ちる現象です。この発作は意志の力で抑えることはできない、すなわち理性による修飾を受け難いので、快情動の指標とされている接近行動よりもより直裁に情動を反映していると考えられます。ナルコレプシーのモデルマウスにチョコレートを与えて脱力発作を起こした直後の脳と、チョコレートを食べたけれども発作を起こさなかった時の脳とを比較しました(図A)。脳のほぼ全域を調べましたが、神経細胞の活性に差が見られたのは側坐核(図B)のみでした。すな

わち、側坐核の活性化が情動脱力発作の原因と推測されました。この推測を更に確認するために側坐核を人工的に活性化したところカタプレキシーが増加し、逆に抑制すると減少しました(図C)。これらの結果は側坐核が快情動を作り出す源になっていることを強く示唆しています。また今回の結果は、笑門来福の脳内縁起を研究する手掛かりになると期待されます。

Involvement of the nucleus accumbens in chocolate-induced cataplexy. Su J, Li Z, Yamashita A, Kusumoto-Yoshida I, Isomichi T, Hao L, Kuwaki T. *Scientific Reports*. **10**: 4958, 2020.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

## 細胞周期の新しい制御機構の解明

熊本大学大学院生命科学研究部分子生理学

平山 真弓, 富澤 一仁

細胞は、分裂を繰り返すことによって増殖します。一つの細胞が二つに分裂する過程を細胞周期と呼び、細胞周期は、G1期、S期、G2期、M期の4つの期間に分けられます。G1期からS期へは、サイクリンD1というタンパク質の量で制御されています。G1期の最後にサイクリンD1が増加し、S期に移行します。S期に移行すると直ちに同タンパク質の量が減ることにより、S期→G2期→M期と移行します。従来、サイクリンD1は、S期になると分解が亢進することにより量が減ると考えられていました。しかし、分解のみが進んでも、合成が盛んなままであれば、厳密にサイクリンD1の量を減少させることは困難です。そこで、我々は、サイクリンD1の合成を抑制するメカニズムもあるのではと考えました。今回の研究により、G1期では、サイクリンD1mRNAのメチル化

が抑制されることでサイクリンD1の合成が盛んになり、タンパク質量が上昇していることがわかりました。さらに、S期に入ると、サイクリンD1のmRNAが直ちにメチル化されることにより、サイクリンD1の合成が抑制されることを明らかにしました。このように細胞周期は、サイクリンの合成と分解の両面から厳密に制御することにより、コントロールされていることが明らかになりました。

FTO demethylates *Cyclin D1*mRNA and controls cell-cycle progression. Hirayama, M., Wei, F.-Y., Chujo, T., Oki, S., Yakita, M., Kobayashi, D., Araki, N., Takahashi, N., Yoshida, R., Hideki Nakayama, H., and Tomizawa, K. *Cell Reports* **31** (1), 107464, 2020.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

## D2 受容体はドーパミン一過性低下を検出し、誤った情動記憶を訂正する

東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター構造生理学部門<sup>1)</sup>,  
東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構 (IRCN)<sup>2)</sup>

飯野 祐介<sup>1)2)</sup>, 澤田 健<sup>1)2)</sup>, 山口 健治<sup>1)2)</sup>, 河西 春郎<sup>1)2)</sup>, 柳下 祥<sup>1)2)</sup>

抗精神病薬の主要な標的であるドーパミン2型受容体(D2R)がシナプスや行動を制御する機序は不明でした。我々はD2Rによる検出が示唆されていたドーパミン一過性低下に着目し、光による神経活動の観測と操作を駆使し、マウス行動実験とスライス実験の両方からD2Rの機能に迫りました。まず報酬による条件づけ学習行動実験から条件づけ記憶はD1受容体によって実際の経験よりも広がる(汎化)ことを見出しました。この汎化した過剰な記憶が間違っていると側坐核でドーパミン一過性低下が生じ記憶を訂正(弁別)していることを発見しました。さらに脳スライスでD2Rはわずか0.4~2秒のドーパミン一過性低下を検

出し、学習の細胞基盤であるスパインの頭部増大を脱抑制により誘発しました。この鋭敏な検出機構と過剰に汎化した記憶の訂正は覚醒剤によるドーパミン過剰で破綻し、D2R阻害薬(抗精神病薬)により回復しました。本研究から脳の新しい学習原理が明らかになり、さらには統合失調症などにおける精神病症状を説明する新しいシナプス仮説が導かれました。

Dopamine D2 receptors in discrimination learning and spine enlargement. Yusuke Iino\*, Takeshi Sawada\*, Kenji Yamaguchi\*, Mio Tajiri, Shin Ishii, Haruo Kasai† and Sho Yagishita†. *Nature* **579**, 555-560 (2020) (\*共同筆頭著者, †共同責任著者)

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

## 腸管神経細胞で発現して消化管の逆蠕動を制御する遺伝子

大阪医科大学医学部一般・消化器外科<sup>1)</sup>, 大阪医科大学医学部生理学<sup>2)</sup>

藤井 研介<sup>1)</sup>, 小野富三人<sup>2)</sup>

消化管は脳から独立した高次の神経ネットワーク(腸管神経系)を持ちます。この腸管神経系は消化管の正常な機能に不可欠な存在ですが、蠕動(消化管の運動)もその機能の一つです。我々は、そのメカニズムが謎であった逆蠕動すなわち肛門から口への蠕動を研究するため、ゼブラフィッシュを実験モデルとして生きた個体での解析を行いました。まず、心臓のペースメーカー細胞で発現しているhcn4遺伝子が消化管でも発現していることを見出し、免疫組織化学染色によってセロトニンを放出する神経であると同定しました。次に、セルモーシオンイメージングシステム

を用いて、動きの“大きさ”以外に“方向”をパラメーターとして捉え、蠕動を定量化して解析しました。さらにHCN4発現神経に光に反応して細胞を興奮させるタンパク質であるチャンネルロドプシンを発現させ、その機能を光で操作し、生体内での役割を評価しました。その結果、腸管におけるHCN4発現神経が、逆蠕動における収縮回数を増加させ、特に短軸方向への平滑筋(輪走筋)の収縮を増強させることを見つけました。更に、伝播速度を制御する介在神経としての機能を有することも明らかとなりました。

Gastrointestinal Neurons Expressing HCN4

Regulate Retrograde Peristalsis. Fujii, K., Nakajo, K., Egashira, Y., Yamamoto, Y., Kitada, K., Taniguchi, K., Kawai, M., Tomiyama, H.,

Kawakami, K., Uchiyama, K., Ono, F. (2020) Cell Reports **30** : 1-10.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

## 受容体の欠損で遅筋だけが運動神経の入力を受けるゼブラフィッシュは、軸索のつなぎ換えで素早い運動を可能にする。

大阪医科大学医学部生理学<sup>1)</sup>, 現所属: 自治医科大学統合生理学<sup>2)</sup>, National Institutes of Health<sup>3)</sup>  
善方文太郎<sup>1)2)</sup>, 小野富三人<sup>1)3)</sup>

骨格筋には、素早い運動を担う速筋と持続的な運動を担う遅筋が存在し、これらの協調した機能が我々の運動を緻密に制御している。これはヒトに限らず魚にも共通した仕組みである。近年、魚類の遅筋の神経筋接合部において、従来とは異なる新たな分子構成をもつアセチルコリン受容体が発見された。我々はこの新たな受容体の機能を解析するため、ゼブラフィッシュを用いて従来型の受容体のみに含まれる構成分子をノックアウトした。その結果、速筋のアセチルコリン受容体を喪失した動物が得られた。これは新規型のアセチルコリン受容体が遅筋においてのみ発現可能であることを示している。さらに、速筋が機能喪失した系統を用いて運動機能解析を行ったところ、稚魚

においては遊泳速度が著しく低下するにも関わらず、成魚では野生型と同じ速度での遊泳が可能であることが示された。また、遅筋のみで運動する成魚においては、本来速筋に投射するタイプの運動ニューロンが遅筋へ投射することが示唆され、さらに、遅筋線維の一部が速筋線維に近い性質を示すよう変化していることがわかった。これらのメカニズムによって運動機能が補償されると考えられる。

Synaptic silencing of fast muscle is compensated by rewired innervation of slow muscle. Zempo B, Yamamoto, Y., Williams, T., Ono, F. (2020) Science Advances **6** : eaax8382.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

生理学および関連諸分野における、会員各位の研究成果について、学会ホームページ「サイエンストピックス」の欄に判りやすい解説を紹介し、広く社会に発信しています。会員の皆様の奮ってのご投稿、ならびに、候補著者のご推薦をお願いいたします。「サイエンストピックス」への投稿は学会事務局にて随時受け付けております。