

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	ストレス疾患克服に向けた情動-自律連関の脳神経回路メカニズムの解明
研究機関・部局・職名	京都大学・学際融合教育研究推進センター 生命科学系キャリアパス形成ユニット・准教授
氏名	中村 和弘

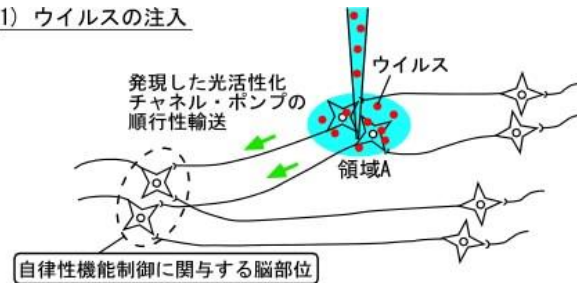
【研究目的】

脳内の自律生理機能の制御システムがストレス信号を受けると、交感神経出力が亢進し、体温・血圧・脈拍などの上昇が起こることが、ヒトのみならず実験動物でも分かっている。このストレス性自律生理反応が過剰な状態になると、心因性発熱、自律神経失調症、高血圧、肥満など、様々なストレス疾患の発症につながる。本研究では、ストレス性の自律生理反応が生じる中枢神経機構を明らかにするため、ストレスや情動が、恒常性維持をつかさどる自律生理機能制御システムへ影響を与える神経回路メカニズム（情動-自律連関）を明らかにする。そして将来的に、この研究の成果をストレス疾患の発症基盤の解明につなげ、その革新的な治療法の開発を目指す。

本研究の目的を達成するために、生理学、神経解剖学、分子生物学的技術を組み合わせ、特定の脳部位間を接続する投射ニューロン特異的に、*in vivo*でその活動を光操作するための新規技術を開発する(図1)。

本研究では、この技術開発を通じて、自律生理機能制御に関わる特定の脳部位へ投射(神経連絡)するニューロン特異的にその神経活動を光操作し、ストレス性自律生理反応にどのような影響が出るかを動物の個体レベルで調べる。これによって、情動やストレス信号が自律生理機能制御システムのどの部位にどのような仕組みで伝達されるのか、つまりストレス性自律生理反応の神経回路における missing link を個体レベルで解明する。

1) ウイルスの注入



2) 光の照射

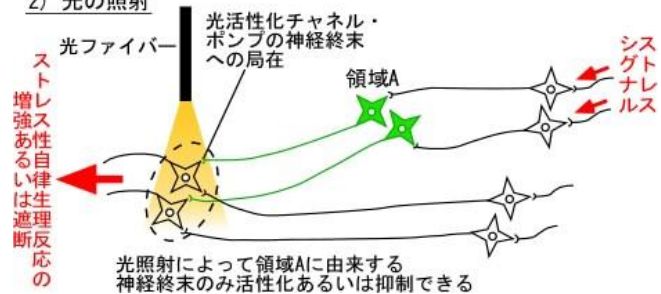


図1:本研究で開発する新規技術

【総合評価】	
	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】	
① 総合所見	
<p>ストレス応答の脳内信号伝達を明らかにすることは重要なテーマである。おおむね毎年当初の研究計画どおりの成果を上げており、ほぼ目的が達成されたと考えられる。例えば、ストレス応答の基本回路である視床下部-延髄を光で操作できる技術を確立した点、情動-自律神経駆動系の一部としての視床下部-延髄のコア神経回路を明らかにした点は評価に値する。また、今後の新たな独創的な展開の基盤を形成したと考える。一方、研究計画書に記載されていた大脳辺縁系ニューロンにチャンネルロドプシンを発現させ、覚醒状態で解析する研究については、未完成に終わったと考える。なお、本制度で手厚いサポートで行われた本研究課題でのオリジナル論文は、緊急性の高い重要な研究成果と考えられるので、早急に国際誌へ発表すべきである。</p> <p>残念なところは、当初計画していない研究の説明が多く見かけられた点である。当初に計画した研究成果を優先して示すべきであった。</p>	

② 目的の達成状況	
<p>・ 所期の目的が <input type="checkbox"/> 全て達成された ・ <input checked="" type="checkbox"/> 一部達成された ・ <input type="checkbox"/> 達成されなかった)</p>	
<p>ストレス自律生理反応の変化を調べることを目的として、in vivo の状態で光照射による情動関連生理反応を誘起することに成功している。このために改変型チャンネルロドプシンを、ウイルスベクターを用いて導入するという手法をとっている。その結果、情動-自律神経駆動系の一部としての視床下部-延髄のコア神経回路を明らかにした。オキシトシンの作用や、中脳や前脳の関わりを明らかにするあらたな研究の方向性も打ち出している。一方、平成 24 年度に計画されていた単一ニューロンの電気生理学的解析や、大脳辺縁系のニューロンの光刺激実験などには至っていない。しかし、総合的にみれば、当初計画した重要な部分についての達成度は満足できるものである。</p> <p>ただし、「ウイルスベクターを用いて神経細胞に逆行性感染をさせる手法」と当初の計画にあったが、実際には順行性にしか感染させられず、ストレスによって活性化されるニューロンの前脳・中脳におけるマッピングは Fos の発現を用いた従来の方法に終わっている。</p> <p>さらに苦言を呈すると、本研究課題の目的は、大脳辺縁系と自律性生理機能制御系間の神経回路を解明することであったが、視床下部へのウイルス感染による自律性</p>	

生理機能制御系内の配線を再確認するレベルに終わっている。順行性感染でもよいので、この方法を駆使して、本来の研究目的を達成してほしかった。

研究申請時の計画では、in vivo 実験を覚醒下で行うことになっているが、最終的には麻酔下で行われている。何故、変更したのか、理由が不明である。脳神経の生体反応とその機構は、覚醒下と麻酔下では大きく異なるので、是非覚醒下の実験に発展してほしかった。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレイクスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

光遺伝学を用いた神経回路の同定と光による行動の誘導は、既に複数の成功例があるが、ストレス応答に関連した複数の自律神経系反応を直接駆動できた実験としては最初の成功である。今後明確な神経回路の活動による行動を指標とし、更なる上位神経回路の同定とメカニズム解明に繋げる道筋を示したと言える。すでに得られた知見をもとにオキシトシンの関与を調べるなどの研究も進めており独創的な研究成果が得られている。

特定の脳部位間を連絡する投射ニューロン特異的にその活動を in vivo で光制御する技術は、今後様々な神経科学領域で応用可能と思われる。ただし、その根本原理は本研究課題によって確立されたものではなく、本研究課題はむしろ応用に近い技術開発である。そのため、この技術開発は重要だが、「ブレイクスルー」とは呼びにくい。寒冷環境時などの「ふるえ」の神経メカニズムの解明を行っているが、これは当初の目的とも間接的に関連する。

光遺伝学を用いたチャレンジングな解析を目標としていたため、上記の達成内容で、十分な研究成果と見なせると判断する。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

ラットにおいてストレス応答の基本回路である視床下部-延髄を光で操作できる技術を確立したことから、今後ストレス応答の基本機構を、神経回路を実体として詳細に解析していくことが可能になる。また、この技術は、「ストレス反応」のみならず、今後様々な神経科学領域で応用可能である。本研究がすぐに直接ストレス関連疾患の診断・治療に役立つわけではないが、このような基礎的研究が将来ストレス関連疾患

の予防・診断・治療に役立つ可能性がある。

当初計画にはなかった研究についての成果は、当該研究分野の進展に寄与すると思われる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われた ・ 行われなかった）

研究実施体制は、博士研究員・研究補助員の雇用等が適切に行われ、有効な研究チームの構築を行っていると考えられる。ただし、報告書の様式では、チーム内でどのような連携がなされていたかについての項目が十分でないので、具体的な連携、分担などについてはよくわからない（たとえばラボ内の情報交換はどのような連携で行われ、アドバイザーである教授とどのように連携したのか。また博士研究員のステップアップを想定した配慮をどのように行ったのかなど）。

助成金は、やや旅費の額が多いと思われるが、ほぼ有効に活用されたと思う。指摘事項への対応も適切である。出版された論文が英文原著9件、英文総説1件、和文6件であり、中には high impact journal も含まれ、評価できる。一方、知的財産権の出願・取得も無いのは残念であった。

国民との科学・技術対話について、高校への出前講義、新聞、テレビニュース等で行っている。しかし、その話題は本研究に直接関係したものだけでなく、「寒さとふるえ」など直接関係しない話題も含まれている。今後、国民との科学・技術対話についての重要性を認識し、更なる努力が期待する。