



情動制御におけるセロトニン神経の役割

研究者所属・職名： 薬学研究科・助教

ふりがな ながやす かずき

氏名：永安 一樹

主な採択課題：

- [挑戦的萌芽研究 「細胞体セロトニン遊離を選択的に阻害する遺伝学的ツールの開発と神経回路創薬への応用」 \(2016-2017\)](#)
- [若手研究 「幹細胞技術と光遺伝学を用いた細胞移植によるうつ病治療への挑戦」 \(2018-2019\)](#)
- [基盤研究\(C\) 「うつ病態発症・治療の決定因子の同定」 \(2020-2023\)](#)

分野：薬理学関連、精神神経科学

キーワード：セロトニン、ウイルスベクター、光遺伝学

課題

- なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

うつ病は、本邦を含む全世界で大きな社会問題となっている精神疾患である。うつ病の治療法としては、抗うつ薬による薬物療法が主流であるが、定義にもよるものの約30%の患者が治療抵抗性を示すことが大きな問題となっている。臨床上有効な抗うつ薬のほとんど全てがセロトニン神経伝達を活性化すること、治療抵抗性うつ病にも有効な薬剤が、セロトニン神経活動を亢進させることから、我々は情動制御におけるセロトニン神経の役割について解析を行った。

- 研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

研究開始時には、セロトニン神経に選択的に遺伝子を導入する手法が確立されておらず、選択的かつ高効率に外来遺伝子を導入する技術の開発に苦労したが、プロモーターや人工転写因子等の工夫を加えたウイルスベクターを用いることで、セロトニン神経に極めて高い特異性で感染するベクターを開発することができた。

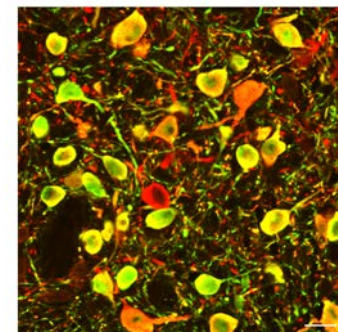


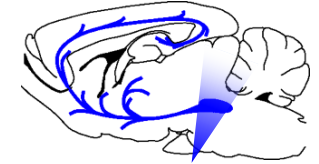
図1 セロトニン神経特異的ウイルス（赤：セロトニン、緑：ウイルス感染細胞）

情動制御におけるセロトニン神経の役割

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

人工転写因子として作用するGAL4-p65キメラタンパク質と、その標的であるGAL4BSを用いた転写増幅機構を有するウイルスベクターを用いることで、特異性は高いが活性が弱いTPH2プロモーターの活性を増幅することができた。特定の波長の光をあてることで神経活動を任意のタイミングで制御できるタンパク質（ChR2やeArchT）を、このセロトニン神経特異的ウイルスベクターに搭載することで、セロトニン神経の活動を光で制御できるマウス/ラットを作製した。この動物を用いて、セロトニン神経活動を上昇させることで、抗うつ薬を投与した際と同じような行動変化が速やかに生じることが明らかになった。意外なことに、光照射をやめる、すなわちセロトニン神経の活性化を止めてしまうと、この抗うつ作用は速やかに消失することが示唆された。この結果は、抗うつ作用を持続的に得るためには、セロトニン神経活動を長期間にわたり維持し続けることが重要であることを示唆している（Nishitani *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2019）。



セロトニン神経活性化



—活性化中に抗うつ効果—

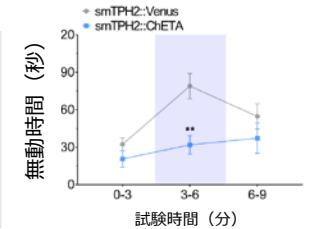


図2 セロトニン神経活性化による抗うつ効果

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

セロトニン神経の中にも様々な種類が存在することが以前より指摘されているが、今回解析したセロトニン神経は特にうつや不安など情動制御において重要な役割を果たしていると考えられる。一方、セロトニン神経はこれまでに、薬物依存や記憶、攻撃性なども関与することが示唆されており、抗うつセロトニン神経のみに発現するタンパク質を同定することで、顕著な薬効を示しながらも副作用が少ない抗うつ薬を開発することができるようになると考えられる。

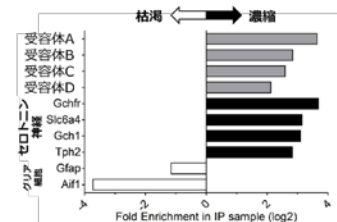


図3 セロトニン神経特異的遺伝子発現解析