

セロトニンと不安の関係解明に前進

研究成果のポイント

- ・光遺伝学という技術を用いて脳内セロトニン神経だけを選択的に操作することに成功
- ・正中縫線核という脳部位のセロトニン神経活動が不安亢進に関与することを解明
- ・今後の抗不安薬開発の発展に寄与することが期待

研究成果の概要

脳内のセロトニン神経活動と不安の関係については四半世紀以上も議論が続いており、いまだ決着していません。これまではセロトニン神経だけを選択的に操作することやセロトニン神経の活動を簡単に増減させることができなかったために、間接的な証拠しか得ることができなかったためです。そこで私たちは近年開発された光遺伝学という技術を用いて、セロトニン神経活動の選択的・可逆的操作を光照射の ON-OFF で行うことが可能な遺伝子改変マウスを作製しました。そして、このマウスの脳内に光を当てて正中縫線核という場所のセロトニン神経の活動を増加させると、マウスが不安様行動を示すことを見出しました。

論文発表の概要

研究論文名：Optogenetic Activation of Serotonergic Neurons Enhances Anxiety-Like Behavior in Mice

著者：氏名（所属）大村 優（北海道大学）、田中 謙二（慶應大学）、常松 友美（名古屋大学）、山中 章弘（名古屋大学）、吉岡 充弘（北海道大学）

公表雑誌：International Journal of Neuropsychopharmacology

研究成果の概要

（背景）

脳内のセロトニン神経活動と不安の関係については四半世紀以上も議論が続いており、いまだ決着していません。これまではセロトニン神経だけを選択的に操作することやセロトニン神経の活動を簡単に増減させることができなかったために、間接的な証拠しか得ることができなかったためです。脳内セロトニンを増加させるセロトニン再取り込み阻害薬が抗不安薬・抗うつ薬として広く使用されていること、そして稀に副作用として不安が逆に高まってしまうことを考えると、この問題を解決することは喫緊の課題です。

（研究手法）

今回、北海道大学の田村優助教、慶應義塾大学の田中謙二准教授、名古屋大学の山中章弘教授の共同研究グループは近年開発された光遺伝学という技術を用いて、脳のセロトニン神経活動の選択的・可逆的操作を光照射の ON-OFF で行うことが可能な遺伝子改変マウスを作製しました。このマウスの脳内に光ファイバーを埋めて青色の光を当てると、短い時間（1分程度）セロトニン神経の活動だけを選択的に増加させることが可能です。このマウスを用いてセロトニン神経の活動を増加させた場合にマウスの行動がどう変化するのかを調べました。

（研究成果）

この遺伝子改変マウスの脳内に青色光を当ててセロトニン神経の活動を一過性に増加させると、マウ

スが不安様行動を示すことを見出しました。また、脳のセロトニン神経は様々な場所に存在しますが、特に正中縫線核という脳部位が今回観察された効果に関与していることを見出しました。本研究は脳内のセロトニン神経活動と不安の関係についての直接的な証拠を呈示したものだと言えます。

しかし、今回の成果はあくまでセロトニンの一過性の効果を観察したものです。セロトニンを増加させるセロトニン再取り込み阻害薬の長期間の服薬によって不安が緩和されることは繰り返し示されているため、今回見出された一過性のセロトニン増加による不安亢進と、セロトニン再取り込み阻害薬の長期服薬による治療効果は分けて考える必要があります。

（今後への期待）

今回の成果は、脳内のセロトニン神経活動と不安の関係についての議論を決着させるための第一歩となるでしょう。また、抗不安薬・抗うつ薬として広く使用されているセロトニン再取り込み阻害薬の副作用が何故生じるのか、どうやってその副作用を防げば良いのか、という問題に取り組むための足がかりとなることが期待されます。