



Title	Distinct Roles of Segregated Transmission of the Septo-Habenular Pathway in Anxiety and Fear
Author(s)	Yamaguchi, Takashi
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/26311
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

[論文題名: Thesis Title] Distinct Roles of Segregated Transmission of the Septo-Habenular Pathway in Anxiety and Fear

(不安と恐怖を独自に引き起こす2つの中隔核-手綱核の伝達経路の役割)

専攻名 : 予防環境医学
Division

学位申請者 : 山口 隆司
Name

[目的(Purpose)]

哺乳類の脳において、中隔核と手綱核は、辺縁系に属する前脳と中脳をつなぐ重要な脳部位である。中隔核は、外側、内側および後方中隔核に大別され、後方中隔核は、さらに、三角中隔核 (triangular septum; TS) と前交連床核 (the bed nucleus of the anterior commissure; BAC) に分けられる。一方で、手綱核は、外側手綱核と内側手綱核 (medial habenula; MHb) に分けられる。TSおよびBACは、MHbに投射しており、MHbは脚間核に投射している。脚間核は、主に縫線核に投射することから、中隔核-手綱核の経路は、不安や恐怖を含む情動行動に関係すると考えられてきた。しかし、中隔核と手綱核は共に、複数の核から構成され、解剖学および機能的な連絡を正確に同定することが、これまで技術的に困難であり、この結果、TSまたはBACとMHb間との情動行動における機能も、多くが不明のまま残されてきた。本研究は、解剖学および遺伝子工学的手法を用いることで、中隔核-手綱核経路の解剖学的連絡および機能を明らかにしようとしたものである。

[方法ならびに成績(Methods/Results)]

中隔核-手綱核経路を解剖学および機能学的に明らかにするために、イムノトキシン細胞標的法的を利用した。本研究では、代謝性グルタミン酸受容体2型をプロモーターとして、MHbに投射するTSおよびBACの神経細胞に緑色蛍光タンパク質 (GFP) およびヒトインターロイキン2受容体 α サブユニット (hIL-2R) を特異的に発現させることで、標的神経細胞のGFP蛍光による視覚化とイムノトキシンによる選択的除去を行った。GFPで標識されたTSおよびBACにイムノトキシンを注入したところ、それぞれ神経細胞のみならず、MHbの腹側部または、背側部に投射する神経線維が除去された。さらに、逆行性神経トレーサーをMHbに注入した時には、TSとBACの神経細胞が特異的に標識される一方で、TSおよびBACの神経細胞を順行性に標識した時には、MHbの腹側部または、背側部の神経線維が、それぞれ標識された。これらのことから、TSとBACはそれぞれ、MHbと2つの並行した伝達経路を形成していることが明らかにされた。さらに、TSまたはBACの投射神経細胞を除去することで、情動行動に変化が見られるかを複数の行動試験によって確かめた。open field試験において、TSの投射神経細胞を除去したマウスでは、総行動量は有意に減少する一方で、中心部分の移動率は有意に上昇していた。この結果は、不安様行動の減弱を示唆したので、不安様行動を評価するために、elevated plus maze試験および、marble burying試験を行った。これらの解析においても、TSの投射神経細胞を除去したマウスでのみ、不安様行動が減弱した。一方、zebrafishにおいて、哺乳類のMHbと相同である腹側手綱核 (dorsal habenula; dHb) を破壊することで、恐怖行動が増大するという報告がされている。そこで、恐怖行動を評価するfear response試験およびone-trial avoidance試験を行った。その結果、BACの投射神経細胞を除去したマウスでのみ、恐怖反応および恐怖記憶の亢進が見られた。

[総括(Conclusion)]

TSとBACは、解剖学的に分離した投射をMHbに送り、この並行した異なる2つの伝達経路は、機能的にも分離され、TSとBACの神経経路は、不安と恐怖を独自に制御していることが明らかにされた。

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山口 隆司

	(職)	氏名
論文審査担当者	主査 大阪大学教授	中西重忠
	副査 大阪大学教授	北澤 茂
	副査 大阪大学教授	岡村 康司

論文審査の結果の要旨

本研究では、中隔核と手綱核を結ぶ神経回路の同定および機能解析を目的として、内側手綱核に投射する中隔核の神経細胞を特異的に除去する系を用いて、解剖学および行動学的解析を行った。

申請者は、イムノトキシン標的神経細胞破壊法を用い、中隔核の亜核である、三角中隔核および前交連床核を可視化し、それぞれの核の特異的除去を試みた。この結果、三角中隔核と前交連床核は、それぞれ内側手綱核の腹側部もしくは背側部に、特異的に投射することを示した。さらに、三角中隔核および前交連視床核を特異的に除去したマウスを用いて行動解析した。その結果、三角中隔核の神経細胞を除去したマウスでは、不安様行動が減弱する一方で、前交連視床核の神経細胞を除去したマウスでは、恐怖行動が亢進することを明らかにした。

以上の研究は、脳内の中隔核と手綱核を結ぶ、二つの神経経路が、それぞれ不安および恐怖を特異的に調節することを明らかにし、脳内における情動行動の発現機構の解明に貢献し、精神疾患への病態解明や治療法の開発に寄与するところが大きい。

従って、本論文は博士（医学）の授与に値するものと認める。