

令和3年度研究助成 成果報告講演(2)

迷走神経の光操作による 内臓臓器から脳への 情報伝達の解明



佐々木 拓哉

ささき たくや

国立大学法人東北大学大学院薬学研究科
教授

博士(薬学)

ご略歴

2005年	東北大学薬学部 卒業
2010年	東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了 博士(薬学)取得
2011年-2013年	自然科学研究機構生理学研究所 博士研究員
2013年-2014年	カリフォルニア大学サンディエゴ校 博士研究員
2014年-2020年	東京大学大学院薬学系研究科 助教
2020年-2021年	東京大学大学院薬学系研究科 特任准教授
2021年-現在	東北大学大学院薬学研究科薬理学分野 教授

1. 背景と目的

脳は神経投射を介して末梢臓器機能を支配するが、生命システムには「末梢臓器が脳の精神機能に影響を及ぼす潜在的な仕組み」も同等に存在する。この中心的な役割を担うのが、「求心性の迷走神経」である(図1)。求心性神経は、迷走神経全体の75-90%を占め、各臓器からの局所情報を脳の選択的領域へ高速伝達する。迷走神経は、解剖学・生理学・薬理学において中心的存在にもかかわらず、その機能はほとんど明らかではない。近年、迷走神経と脳機能の関連が報告されている。例えば、迷走神経の電気刺激が、うつ病などの治療に著効を示すことや、迷走神経障害や腸内環境の悪化が、不安など情動制御障害を誘発する等の知見である。これらの報告は、末梢由来の迷走神経を介した情報伝達が、脳活動に対して重要な影響を及ぼすことを示唆するが、その詳細な生理機構は未解明である。

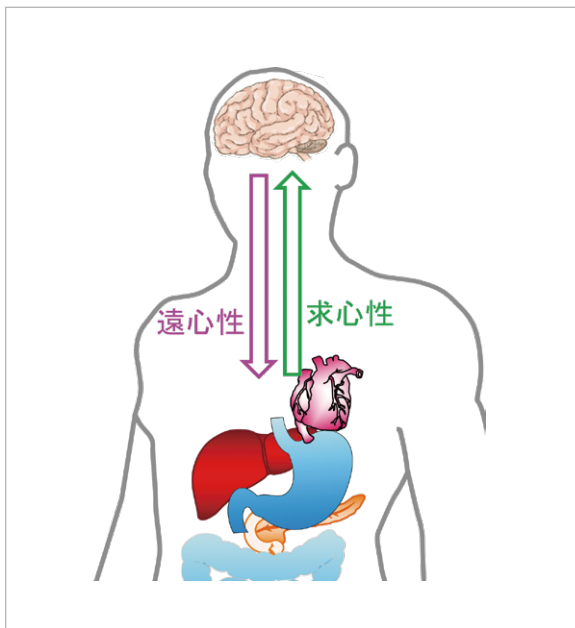


図1: 脳から末梢への神経情報伝達を遠心性、末梢から脳への神経情報伝達を求心性という。

本研究では、こうした迷走神経信号を捉える計測法の確立を目指し、次に、光操作法を用いて迷走神経を高い時空間解像度をもって変調させる技術を開発した。従来

の主流は電極を用いた電気刺激だが、これは電気ノイズが含まれ、標的部位での空間選択性がないなどの問題がある。数十ミリ秒単位の時間解像度と細胞種・部位選択的な空間解像度の両者を併せた活動操作を実現するには、光刺激が最も適切である。しかし、現状では末梢臓器の光操作は未成熟の段階にある。この理由は、迷走神経が複雑であり、脳神経細胞とは異なる発現法(ウイルスベクターの違いなど)が必要となることや、手術法がかなり特殊であり、熟練した生理学実験法が要求されること、が挙げられる。本研究では、このような技術的な問題を解決し、迷走神経が、それぞれどの脳領域をどのように活動させて、脳機能を変化させるか理解することを目指した。

2. 結果と考察

(1) 迷走神経計測と操作法の確立

これまで我々は、マウス・ラットにおいて大脳皮質をはじめとした脳領域で多数の電極を埋め込み、神経細胞の活動パターンを記述する研究を行ってきた(本研究助成による最近の研究成果を[1-6]に示す)。さらに本研究では、カフ型電極を用いて迷走神経の活動電位を直接計測し、さらに心電図、呼吸リズム、脳波などの電気信号をすべて同時計測できる網羅計測法を開発した(図2)。

迷走神経は、末梢から脳に伝わる求心性迷走神経と、脳から末梢に伝わる遠心性迷走神経の2つに大別される。両者を分離しなければ、正確な生理的意義を知ることはできない。求心性または遠心性迷走神経特異的にChR2を発現するマウスを得るためにVgluT2-Cre::LSL-ChR2(小胞型グルタミン酸トランスポータープロモーター下で発現)またはChAT-Cre::LSL-ChR2(コリンアセチルトランスフェラーゼプロモーター下で発現)バイジェニックマウスを作製した(図3)。VgluT2-Cre::LSL-ChR2マウスにおいて、迷走神経直下または求心性迷走神経の細胞体が存在する結節性神経節に光刺激を行ったところ、迷走

神経の発火が誘導された。また、ChAT-Cre::LSL-ChR2 マウスにおいても、迷走神経直下または遠心性迷走神経の起始部である脳の擬核に光刺激を行ったところ、迷走神経の発火が誘導された。このような活動を効率的に計

測するために、カフ型電極の計測点を百マイクロメートル間隔に配置し、4つに増やしたところ、前述の方向選択的な光刺激に対して、活性化された線維の伝播方向に沿った電気信号を確認できた。

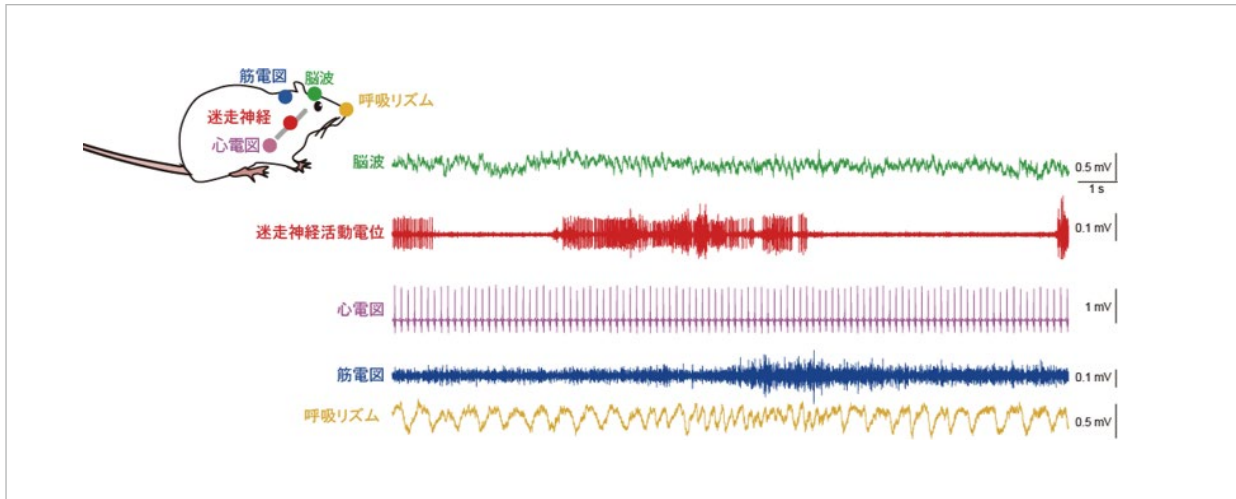


図2: ラットにおける迷走神経をはじめとした生体電気信号の同時計測。

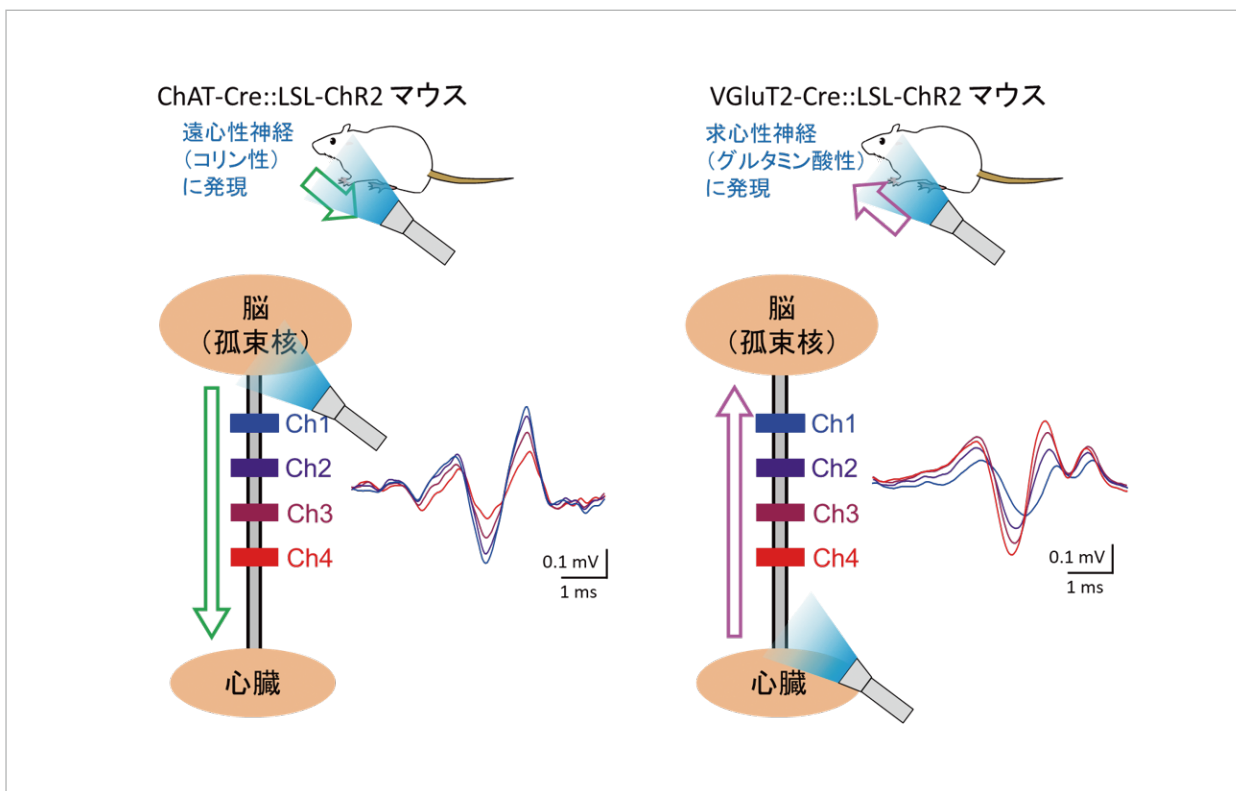


図3: 光遺伝学的手法を用いた迷走神経の方向選択的な刺激。4連カフ型電極で方向性を確認した。

(2)末梢活動の光操作による精神機能変動の解析

迷走神経活動が脳の精神変調にどのような影響を及ぼすか調べるために、情動や社会性行動に関わる大脳新皮質および辺縁系の神経活動計測と迷走神経の計測・操作を組み合わせた計測を行った。はじめに、一般的な不安様行動を測定する高架式十字迷路試験や社会相互作用試験を用いて、こうした生理活動を測定し解析を行ったところ、オープンな環境や他個体と社会相互作用する期間には、迷走神経の活動頻度が一過的に増大し、これらが特に前頭前皮質や扁桃体の脳波の特定周波数帯のパワー変動と強く相関することが明らかになった[2,5](図4)。また、上述にて確立した求心性迷走神経の光操作技術を用いて迷走神経を活性化させると、同様の脳波パワー変動が観察された。次に、他個体から物理的に強い攻撃を受けるような社会的敗北ストレスを負荷して同様の検討を行った。ストレス負荷マウスでは、動物の不安様行動の増加と社会相互作用が低下しており、同時に迷走神経の活動頻度が減少し、上記の脳波パワー変動が観察されなくなった。以上の結果をまとめると、社会的敗北ストレスにより、正常な迷走神経活動と前頭前皮質・扁桃体の脳波が減弱しており、迷走神経を活性化させることで脳活動と動物行動が回復できる可能性が示唆された。この可能性を検証するため、社会的敗北ストレスを負荷した動物において迷走神経を光刺激したところ、予想通りの結果が観察された。以上の結果より、ストレス負荷による脳機能・精神活動の低下に、迷走神経活動が関与しており、ストレス誘発性精神変調の改善戦略の1つとして、迷走神経刺激が有用であることが示唆された。

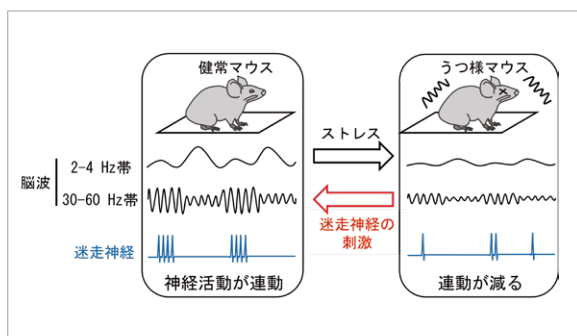


図4: 本研究から明らかになった概念図。

3. 将来の展望

迷走神経を介して、末梢臓器から脳へと伝わる情報は、通常、我々が意識的に知覚しづらい情報である。しかし近年は、迷走神経への電気刺激がうつ病の治療に効果があることなど、脳に強く働きかけるポテンシャルを有することがわかってきた。本研究による迷走神経の実験的な光操作は、末梢臓器から脳に対する無意識的な「第六感」を増強させ、その脳機能への効果を検証する試みと考えることができる。

さらには、生命の進化や発達を辿ると、迷走神経は神経系の最初期から存在し、下等な生物や未発達の脳ほど、情報処理の比重は大きい。一方で、発達した哺乳動物の脳では、外界適応のために大脳新皮質が発達してしまったため、迷走神経からの内臓情報は脳の奥底に押し込められ、意識的なアクセスがしにくくなったのではないかと考えられる。このような観点から見ると、迷走神経活動の操作という実験は、進化や発達の過程で隠された内臓感覚の適応的機能を再び呼び起こし、各臓器と脳の本来のやり取りの姿を浮かび上がらせるような試みと捉えることができる。

迷走神経刺激は、臨床現場においても一部の精神疾患治療などに既に応用されているため、より良い治療効果を検討したり、他の疾患治療への応用を検討する上でも、障壁は比較的少ない。今後は、動物実験などを基にして、より詳細な基礎的生理メカニズムを明らかにし、同時に臨床応用へのデバイスの小型化や精緻化が期待される。

文献

- [1] Kuga, N., Nakayama, R., Morikawa, S., Yagishita, H., Konno, D., Shiozaki, H., Honjaya, N., Ikegaya, Y., and Sasaki, T. (2023). Hippocampal sharp wave ripples underlie stress susceptibility in male mice. **Nat Commun** 14, 2105.
- [2] Okonogi, T., Kuga, N., Yamakawa, M., Kayama, T., Ikegaya, Y., and Sasaki, T. (2024). Stress-induced vagal activity influences anxiety-relevant prefrontal and amygdala neuronal oscillations in male mice. **Nat Commun** *in press*.
- [3] Yagi, S., Igata, H., Ikegaya, Y., and Sasaki, T. (2023). Awake hippocampal synchronous events are incorporated into offline neuronal reactivation. **Cell Rep** 42, 112871.
- [4] Aoki, Y., Yokoi, T., Morikawa, S., Kuga, N., Ikegaya, Y., and Sasaki, T. (2023). Effects of theta phase precessing optogenetic intervention on hippocampal neuronal reactivation and spatial maps. **iScience** 26, 107233.
- [5] Kuga, N., Abe, R., Takano, K., Ikegaya, Y., and Sasaki, T. (2022). Prefrontal-amygdalar oscillations related to social behavior in mice. **Elife** 11.
- [6] Cheng, A., Kawahata, I., Wang, Y., et al. (2023). Epsin2, a novel target for multiple system atrophy therapy via alpha-synuclein/FABP7 propagation. **Brain** 146, 3172-3180.