

2023 年度年次報告書
生体多感覚システム
2022 年度採択研究代表者

木村 生

慶應義塾大学 医学部
特任助教

ストレス適応の新規神経基盤－ストレスホルモンによる感覚系ドーパミン回路の調節－

研究成果の概要

本研究提案の目的は、[ストレス適応力の神経メカニズムの解明]を切り口に、ストレスがもたらす様々な病気のなりたちを理解することである。第一年次は、以下の成果を得た。

- フォトメトリー装置のセットアップ完了
- 頭部固定下反復刺激課題のセットアップ完了
- VTA あるいは SNL へ投射する CRH 陽性細胞およびオキシトシン陽性細胞の同定

フォトメトリー装置は、Doric 社のマルチバンドルフォトメトリーを購入した。この装置は、同時に最大 19 か所の脳領域からフォトメトリー信号を記録できる。この装置を用いて、マウス脳 5 か所からドパミンセンサー (Sun et al., 2020) 信号を記録することに成功した。さらに、頭部固定下反復刺激課題のセットアップを行い、課題を行っている間の線条体におけるドパミンセンサー信号を記録し、腹側線条体では水に対する反応を、尾状核尾線条体からは、視覚・嗅覚・聴覚・触覚刺激に対する応答が得られた。これは自身の既出のデータ (Tsutsui-Kimura et al., 2022) を再現したことになり、この結果を持って、マルチバンドルフォトメトリー装置と頭部固定下反復刺激課題の validation が確立されたと判断する。

次に、ドパミン細胞に入力する視床下部ペプチド細胞を同定するのに必要な In situ probe を作成し (Crh, Crhr1, Crhr2, Oxt, Oxtr, Avp, Orx, Orxr1, Orxr2)、逆行性 AAV トレーサーと組み合わせたと、VTA (報酬系ドパミンが分布する) および SNL (感覚系ドパミンが分布する) のドパミン細胞はどちらも Crhr1 および Oxtr を発現し、CRH 陽性細胞と OXT 陽性細胞から直接投射を受ける事を発見した。仮説とは異なり、VTA および SNL は視床下部の CRH 陽性細胞からの支配が少なく、VTA は preoptic area の、SNL は聴覚視床や視覚視床に分布する CRH 陽性細胞から支配を受けていることが分かった。今後はそれら CRH 陽性細胞と OXT 陽性細胞の生理学的特徴を、特にストレス刺激への慣れの観点から研究する。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Kono A, Shikano Y, Tanaka KF, Yamaura K, Tsutsui-Kimura I. Inhibition of the dorsomedial striatal direct pathway is essential for the execution of action sequences, *Neuropsychopharmacol Rep*, **43**, 414-424, (2023).