

各報道機関担当記者 殿

感情の高ぶりによって脱力発作が 引き起こされる神経メカニズムを解明！

金沢大学医薬保健研究域医学系の三枝理博教授、長谷川恵美前助教（現筑波大学）らの研究グループは、気持ちが高ぶった時に、突然全身の力が抜けてその場に倒れこんでしまう、「情動脱力発作（※1）」を防いでいる神経経路を明らかにしました。

オレキシン神経（※2）が欠損すると、日中の耐えがたい強い眠気と情動脱力発作を主徴とする睡眠障害、ナルコレプシー（※3）が発症します。以前本研究グループは、オレキシン神経からの情報を受け取ってナルコレプシーの症状を抑制する、二種類の神経を明らかにしていました。

今回、本研究グループは、二種類の神経の一つ、セロトニン神経（※4）が、情動を司る扁桃体の活動を弱めることで、ナルコレプシーの症状の一種である情動脱力発作が起きるのを防ぐことを明らかにしました（図1）。本研究の成果により、ナルコレプシー発症メカニズムの全貌の理解に大きく近づくとともに、情動脱力発作の新たな治療法の開発にもつながると期待されます。

本研究成果は米国の科学雑誌「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」のオンライン版に日本時間 2017 年 4 月 11 日に掲載されました。本成果の一部は文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

【発表論文】

雑誌名：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
（米国科学アカデミー紀要）

論文名：Serotonin neurons in the dorsal raphe mediate the anticataplectic action of orexin neurons by reducing amygdala activity.（背側縫線核のセロトニン神経は扁桃体の活動を弱めることで、オレキシン神経による情動脱力発作の抑制を仲介する）

著者：Emi Hasegawa, Takashi Maejima, Takayuki Yoshida, Olivia A. Maseck, Stefan Herlitze, Mitsuhiro Yoshioka, Takeshi Sakurai, Michihiro Mieda（長谷川恵美，前島隆司，吉田隆行，Olivia A. Maseck，Stefan Herlitze，吉岡充弘，櫻井武，三枝理博）

【研究の背景】

睡眠は我々にとって必要不可欠なものですが、起きているべき時に突然眠り込んでしまうと困ったことになります。我々の脳には睡眠システムと覚醒システムが存在しており、適切なタイミングで両者が切り替わります。このスイッチの制御に重要なのがオレキシシン(※2)です。オレキシシン神経が無くなると睡眠障害、ナルコレプシー(※3)が発症します。これは、不適切なタイミングで睡眠と覚醒の切り替えが起こってしまう病気です。特徴的な症状として、日中の非常に強い眠気と情動脱力発作があります。情動脱力発作は気持ちが高ぶった時に起き、重篤な場合には全身の力が抜けてその場に倒れこんでしまいます。

睡眠にはノンレム睡眠とレム睡眠の二種類があります。主にレム睡眠中に夢を見ますが、夢の内容が実際に行動に移されないように、レム睡眠中はほとんどの筋肉の力が抜けています。情動脱力発作は覚醒中にレム睡眠の特徴である脱力が起きてしまったものと考えられます。我々は以前、オレキシシン神経から放出されたオレキシシンを受け取ってナルコレプシーを抑える、二つの神経を明らかにしました。一つは青斑核と呼ばれる脳領域にあるノルアドレナリン神経で強い眠気を、もう一つは背側縫線核と呼ばれる別の脳領域にあるセロトニン神経(※4)で情動脱力発作を抑制します。

【研究成果】

今回我々は、背側縫線核のセロトニン神経が、情動を司る扁桃体(※5)の活動を弱めることで、情動脱力発作が起きるのを防ぐことを明らかにしました(図1)。

背側縫線核のセロトニン神経はさまざまな脳領域に神経線維を伸ばし情報を送ります。ナルコレプシーモデルマウス(※6)で、光遺伝学(※7)を用いて、扁桃体に伸ばしているセロトニン神経線維だけを刺激してセロトニンの放出を人工的に高めると、情動脱力発作がほぼ完全に抑えられました(図2)。レム睡眠を調節する他の脳領域で同様の操作を行っても、情動脱力発作は抑制されませんでした。また、セロトニンの放出は扁桃体の活動を弱めました(図3)。扁桃体の活動を人為的に直接弱めると情動脱力発作が抑えられ、逆に活動を高めると発作の頻度が増えました。さらに、オレキシシン神経が情動脱力発作を抑制する効果は、セロトニンの放出を扁桃体だけで阻害すると、消失しました。

【意義と今後の展望】

情動脱力発作は、急激な感情の動き、特に大笑いするなどの良い意味での感情的興奮が生じた時に起こります。今回の研究により、セロトニン神経は筋肉の脱力を直接抑えるのではなく、感情的興奮を伝える扁桃体の活動を弱めて適度に調節することで、情動脱力発作を防ぐことが分かりました。実際に、オレキシシン神経を失っているナルコレプシー患者では、面白い写真を見た時に扁桃体が過剰に反応することが知られています。「オレキシシン神経⇒背側縫線核・セロトニン神経⇒扁桃体」という、情動脱力発作を抑制する神経経路が明らかになったことで、ナルコレプシー発症メカニズムの全貌の理解に大きく近づきました。また、情動脱力発作の新たな治療法の開発にもつながると期待されます。

【用語解説】

※1 情動脱力発作

喜怒哀楽の感情が強く働いた時に、全身あるいは膝、腰、あご、まぶたなどの体の筋肉の力が突然抜けてしまう症状で、発作中の意識はあることが多い。ナルコレプシー（※3）の主徴の一つ。

※2 オレキシン

オレキシンは、脳の視床下部の一部の神経によって産生される、アミノ酸約 30 個からなる神経ペプチド。脳内で神経間の情報を伝える物質として働く。オレキシンを産生する神経（オレキシン神経）は視床下部から脳全体に神経線維を伸ばしており、その先端から放出されるオレキシンはさまざまな脳領域で異なる働きを持つ。覚醒を安定的に維持してナルコレプシーを抑制するほかに、摂食・代謝の亢進、報酬に対する応答の亢進などの機能が知られている。

※3 ナルコレプシー

日中の耐えがたい強い眠気（睡眠発作）や情動脱力発作を主徴とする睡眠障害。オレキシン神経の変性脱落により生じることがほとんどである。多くは思春期に発症し、患者は 500～2000 人に 1 人と言われている。

※4 セロトニン

セロトニンは生理活性アミンの一つで、脳内で神経間の情報を伝える物質としても働く。セロトニン産生神経は脳幹の特定の領域に存在し、背側縫線核はその一つである。セロトニン神経は脳全体に投射し、その神経線維から放出されるセロトニンが関与する脳機能は多岐にわたる。セロトニン神経の活動は覚醒中に高く睡眠中は低いことから、睡眠覚醒調節に関わっていると考えられている。また脳内レベルの低下がうつ病の原因とする仮説もある。

※5 扁桃体

情動反応の処理と記憶において主要な役割を持つ脳領域。情動（emotion）とは、怒り・恐れ・喜び・悲しみなどのように、比較的急速に引き起こされた一時的で急激な感情の動き。身体的・生理的、また行動上の変化を伴う。中長期的に緩やかに持続する強度の弱い気分（mood）とは区別される。

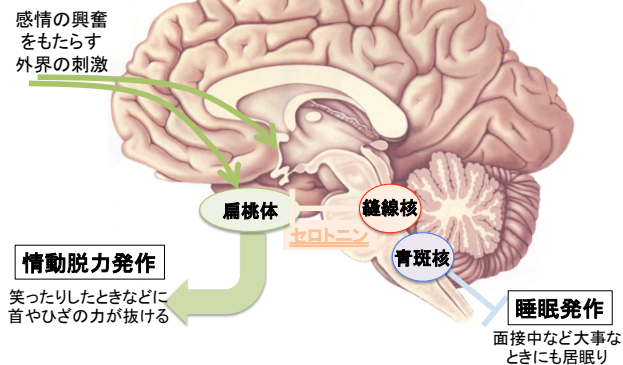
※6 ナルコレプシーモデルマウス

オレキシン遺伝子やオレキシン受容体遺伝子の破壊マウスなど、オレキシン神経による情報伝達を欠損している遺伝子改変マウスは、ヒトのナルコレプシーとよく似た症状を示す。本研究では、オレキシン神経を人工的に変性させた遺伝子改変マウスを、ナルコレプシーモデルとして用いている。

※7 光遺伝学

光によって活性化されるタンパク分子を遺伝学的手法により特定の細胞に発現させ、その機能を光で操作する技術である。

ナルコレプシー患者



健常者

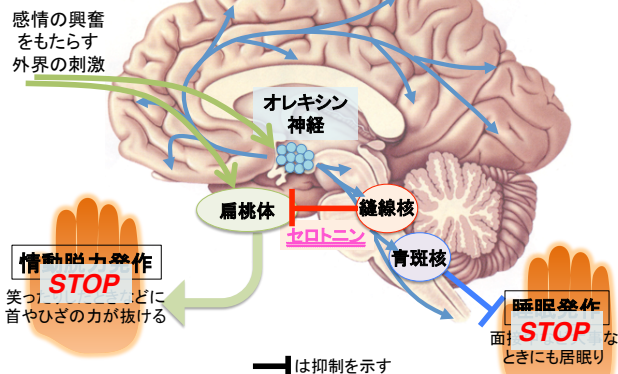


図1 本研究で明らかになった情動脱力発作を抑制する神経経路

ジョークによる笑いなど、感情の高ぶりを引き起こす外界からの刺激は扁桃体の活動を高めます。ナルコレプシー患者（左）ではオレキシン神経が失われているので、扁桃体の活動が過剰になり脱力を起こします（情動脱力発作）。健常者（右）では、オレキシン神経が背側縫線核のセロトニン神経の活動を高め、扁桃体でのセロトニンの放出が増えて扁桃体の活動を弱めるので、情動脱力発作は抑えられます。

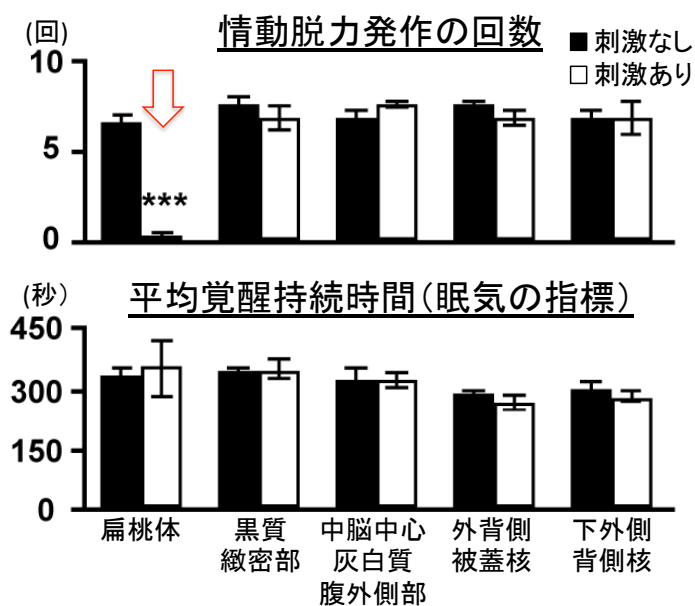


図2 セロトニン神経線維を扁桃体で刺激すると情動脱力発作が抑制される

背側縫線核セロトニン神経の神経線維を扁桃体で刺激してセロトニンの放出を増やすと、情動脱力発作は抑制されます（上段、矢印）が、眠気は解消されません（下段）。一方、レム睡眠を制御する他の脳領域におけるセロトニン神経線維を刺激しても、変化はありません。

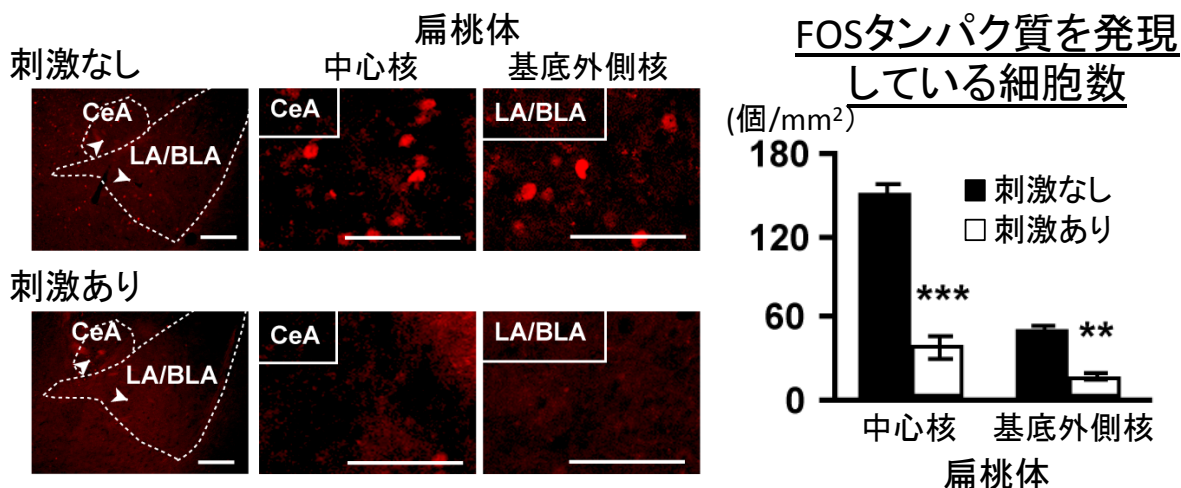


図 3 セロトニンは扁桃体の活動を弱める

神経活動の指標である FOS タンパク質の発現（左図で赤色に染色）は、背側縫線核セロトニン神経の神経線維を扁桃体で刺激してセロトニンの放出を増やすと、減少します。中心核（CeA）、外側基底核（LA/BLA）は扁桃体内の異なる領域。

【本件に関するお問い合わせ先】

<本研究内容に関すること>

金沢大学医薬保健研究域医学系 分子神経科学・統合生理学 教授

三枝 理博（みえだ みちひろ）

TEL: 076-265-2170, 2173

Fax: 076-234-4224

E-mail: mieda@med.kanazawa-u.ac.jp

<報道に関すること>

金沢大学総務部広報室戦略企画係

桶作 彩華（おけさく あやか）

TEL: 076-264-5024

E-mail: koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学医薬保健系事務部総務課医学総務係

上山 聡子（うえやま さとこ）

TEL: 076-265-2109

E-mail: t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp