

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	永安 一樹
研究機関名	京都大学
所属部署名	大学院薬学研究科
役職名	助教
研究課題名	うつ病のセロトニン仮説の創造的破壊
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

ファイバーフォトメトリー法を用いた活動計測を行い、不快情動を担うことを我々が見出してきた正中縫線核セロトニン神経のうち、脚間核に投射するものと腹側海馬に投射するものとがそれぞれ異なるタイムスケールで不快刺激に応答していることを見出した。さらにその分子機序について検討を進めた結果、腹側海馬におけるセロトニン 5-HT_{2A} 受容体の活性化が不快刺激による行動変容に必要であることを見出した。

次に、個々のセロトニン神経の活動性とその報酬への応答を調べるため、多点電極を用いた覚醒下 *in vivo* 電気生理学的解析を実施した。音刺激の呈示後に様々なサイズの報酬を与える課題を遂行中の、背側縫線核および正中縫線核神経活動を記録した。神経集団の活動しかとらえることができないフォトメトリー法では解析が困難な、個々の神経の報酬への応答性について検討を実施し、報酬および報酬と関連付けられた音刺激への応答性が個々の神経で大きく異なることを予備的に見出した。

背側縫線核・正中縫線核セロトニン神経の個別の制御を可能とする創薬標的の探索のため、各神経核選択的なトランスクリプトーム解析を実施し、発現が顕著に異なる受容体を複数同定した。また、抗うつ薬およびストレスが背側縫線核セロトニン神経の遺伝子発現に与える影響についても網羅的な解析を実施した。ストレス耐性獲得時に発現減少する遺伝子 X を同定し、抗うつ薬様作用発現機序についても検討を行った。さらに、セロトニン神経の遺伝子発現制御の背景にある分子機序について探索を行った結果、末梢免疫において重要な役割を担っているサイトカインシグナル伝達が背側縫線核内で亢進することが、ストレス耐性・ストレス脆弱性の決定因子となっているという知見を得た。