

広島大学大学院医系科学研究科

神経生物学（代表者：相澤秀紀）

～脳機能の解明により精神・神経疾患の新規治療法を目指す～

はじめに

私達の研究室では、神経回路の観点から脳の働きを理解することで精神・神経疾患の病態の解明を目指しています。最新の遺伝子改変技術を武器に神経回路操作することでうつ病などの精神疾患の病態解明と治療法開発を行います。

広島大学からの最近のプレスリリース：

- ・ 脳深部の炎症を引き起こすうつ病関連遺伝子 PCSK5 を発見（2020年）
- ・ 片頭痛の前兆に関与する遺伝子をマウスで発見（2020年）
- ・ 脳の炎症に作用する 新たな抗うつ薬候補を発見（2019年）

私達の研究室で習得できる研究技術は、以下の様なものがあります。

- マウスモデルによるうつ病様の異常の行動解析
- 行動中の動物の神経活動（電気活動、神経伝達物質、血流）をリアルタイムで測定する
- 特定の神経回路をウイルスベクターにより遺伝子操作する
- 神経回路の構造や機能を三次元的に可視化するイメージング技術

私自身は、精神科で研修後に神経解剖学から研究の世界へ踏み出しました。最近の神経科学では、ウイルスベクターによる特定の神経回路操作が容易になり研究のアイデアを実験的に検証できる好機に恵まれています。皆さんが持っている疑問や観点は、自分だけのオリジナルアイデアかもしれません。私達のもつ研究リソースと皆さんの持つ興味や関心が新たな研究成果を生み、治療の難しい精神・神経疾患を理解するmissing linkになると期待しています。

Neuroscience Clubで脳の研究へ入門！

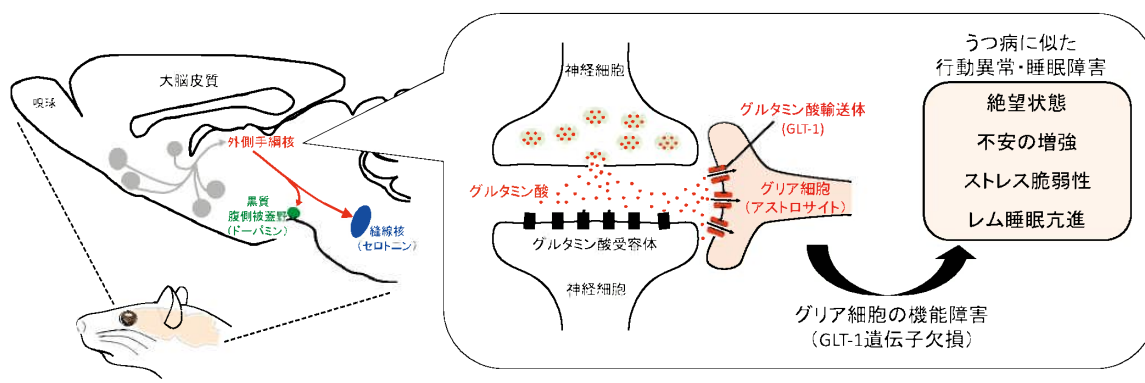
毎週木曜日に研究室もしくはオンラインで脳科学やその最新の研究について議論しています。脳科学を学んだことのない学生間の議論が中心ですので学部学生の参加も歓迎です。議論は英語・日本語で行います。詳しくは相澤（E-mail: haizawa@hiroshima-u.ac.jp）へご連絡いただくか、研究室ホームページ（<https://neurobio.hiroshima-u.ac.jp>）を御覧ください。

現在行っている研究の紹介

1) うつ病モデル動物の開発と病態の解析

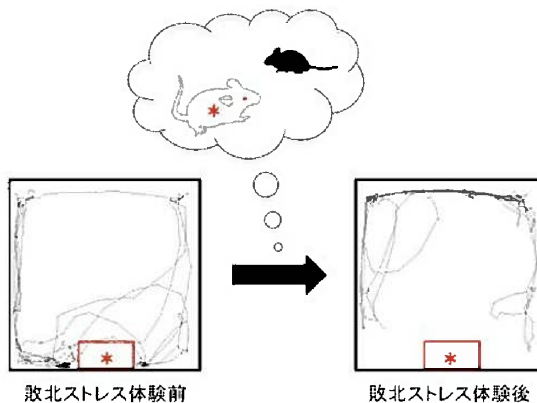
現在の薬物療法によるうつ病の寛解率は約15~40%に留まっており、このような治療抵抗性の難治性うつ病では自殺等のリスクが増加するため、その病態解明は急務です。

私達のグループは近年うつ病の原因病巣の一つとして注目される手綱核という脳部位に注目して研究を進めています。手綱核はセロトニンやドーパミンなどのモノアミン神経系の制御中枢として知られ、私達の研究成果によると手綱核が病的に活性化した動物はうつ病様の行動障害や睡眠障害を引き起こす事が明らかとなってきました。手綱核の病的な活性化は神経細胞の活動変化だけではなく、グリア細胞の機能不全が鍵となって引き起こされる可能性も分かっています。この仮説を検証するためうつ病モデルマウスとしての妥当性について行動学や生理学の手法を用いて研究し、製薬会社との共同研究により新たな抗うつ薬の開発を行なっています (Ito et al., Neuropsychopharmacology, 2020; Cui et al., J Neurosci, 2014; Aizawa and Zhu, 2019)。



2) ストレス下の動物が適応行動を選択する脳内機構

拘束や恐怖等のストレス環境におかれた動物は回避や無動といった受動的行動もしくは攻撃・探索などの能動的行動のいずれかを二者択一的に選択することが知られており、ストレス対処行動と呼ばれています。例えば、本来マウスは他のマウスに対して積極的に近づき探索行動しますが（能動的行動）、大型のマウスから以前に攻撃を受けるなどのストレス経験を経ると、マウスは探索行動から回避行動（受動的行動）へと行動パターンを変化させます。このようなストレス下における行動パターンのシフトは動物が環境へ適応していく



のに重要ですが、その神経基盤は未だ不明なままです。私達はこのようなストレス対処行動がシフトする際の神経回路網の働き及びその障害からの回復機構の解明を目指しています。具体的にはドーパミンやセロトニンなどを産生する脳幹部の神経細胞の働きに注目して、ストレス対処行動におけるこれらの神経伝達物質の動態を明らかにします。また、これらのモノアミン産生細胞を遺伝学的に操作して、ストレス対処行動に与える影響を調べています (Cui et al., J Neurosci, 2020, 2014; Aizawa et al., J Neurosci, 2013; Aizawa et al., Front Hum Neurosci, 2013)。

3) 組織の光学特性に基づく新たな顕微鏡の開発

空間的な広がりをもつ脳の構造や機能を調べるのに、顕微鏡技術は不可欠です。私たちはレーザー光学を専門とする研究者とともに新たな顕微鏡開発を行っています。光の屈折や蛍光の情報をもとに組織を色付け、計算論に基づいて分類します。レンズやカメラだけでなく、電子工作や3Dプリンタなどを使って研究を進めます。ものづくりに興味のある人におすすめです (Kasaragod et al., BioRxiv, 2020)。



4) 遺伝子改変技術による疾患モデルの開発

精神・神経疾患の病態を分子レベルで理解するには、モデル動物を使った研究が必須ですが、長い研究期間と高いコストがボトルネックになっています。我々の研究室では遺伝子操作の容易なゼブラフィッシュやマウスを用いてヒト疾患の遺伝子変異を再現したり、神経活動を光情報として



観察可能な魚を使って新たな薬剤のスクリーニングを行ったりしています (Aizawa et al., GLIA, 2020; Aida et al., BMC Genomics)。CRISPR/Cas9によるゲノム編集や新規薬剤の探索をやってみたい人におすすめです。

5) 集中治療後の精神医学的続発症の研究

COVID-19などによる重症敗血症ではICUでの集中治療が必要ですが、ICUからの生還者は、不安や抑うつ、集中力低下などの精神症状に苦しむ例がみられます。この社会的課題について救急医学・集中治療医学講座と共同で研究を進め、脳のミクログリアが引き起こす神経炎症の役割とそこで働く鍵分子TSPOを発見しました (Giga et al., SHOCK, 2021; Kikutani et al., Neurochem Int, 2020)。これらを発展させ集中治療後症候群の新たな治療法開発を行います。