

Neuroscience Research

Anxiety control by astrocytes in the lateral habenula

Wanqin Tan ^a, Yoko Ikoma Hajime Hirase ^{e, f a}, Yusuke Takahashi, Ko Matsui ^{a a}

外側手綱核のアストロサイトによる不安制御

ジャーナルクラブ2024/12/16 担当：S. S.

Authors

譚 婉琴 (たん えんきん, Wanqin Tan)

東北大学 松井広研究室

譚 婉琴



氏名：譚 婉琴 (たん えんきん, Wanqin Tan)

現職：(松井研最終記録) 博士課程修了

所属：東北大学大学院生命科学研究所

超回路脳機能分野 (松井広研究室)

専門：手綱核、オプトジェネティクス、ウイルスベクターによる神経回路の操作、神経回路、動物行動実験

所在：片平キャンパス

東北大学 松井広研究室

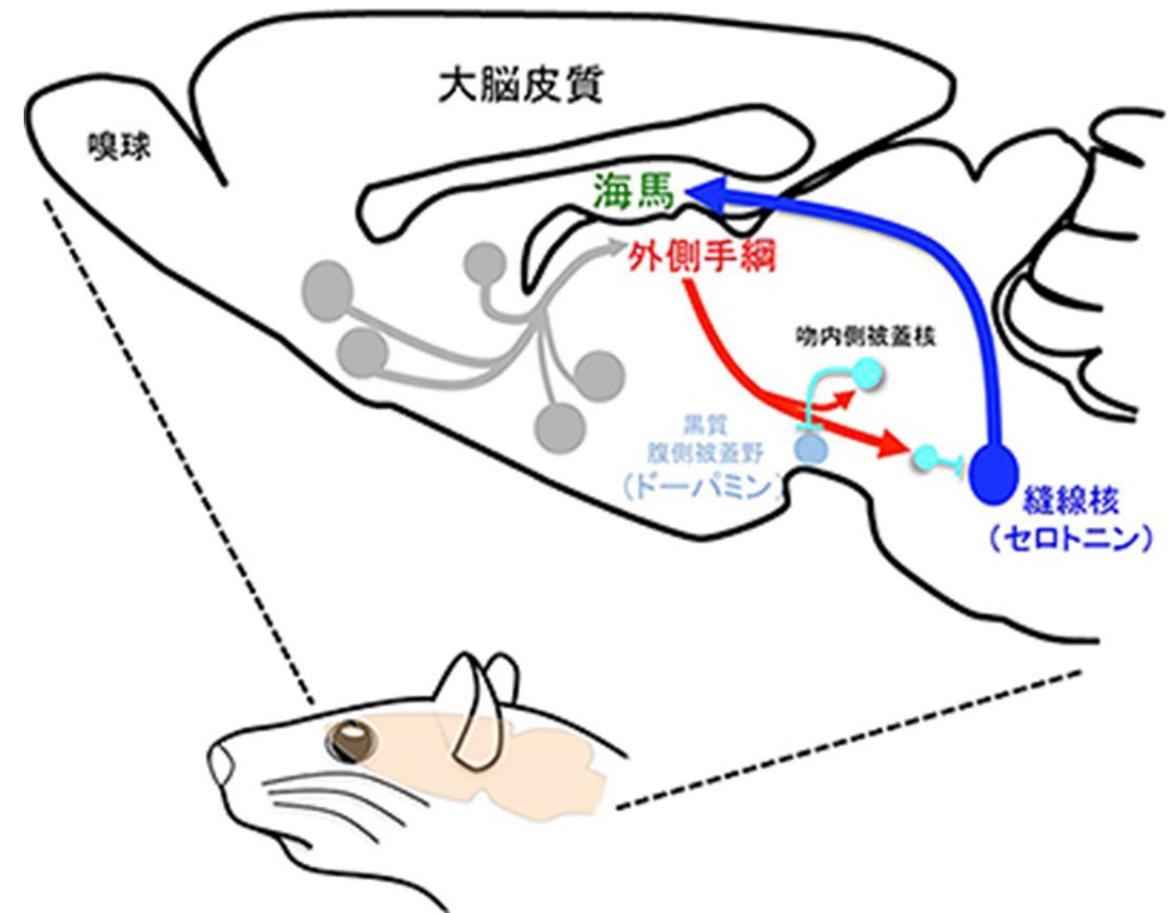
神経から神経、神経からグリア、グリアから神経の間で、
どのようにして、信号の受け渡しが行われているのか
パッチクランプ法 二光子イメージング法 オプトジェネティクス

- ・ 心的外傷の形成にグリア細胞が関与
- ・ 学習、記憶形成過程におけるグリア細胞の機能
- ・ アストロサイトの酸性化を抑える事によるてんかん治療戦略の示唆

Introduction

手綱核

- ・上丘の背側、海馬の下に位置する1対の神経核でほとんどすべての脊椎動物に保存
- ・ドパミン作動性ニューロンとセロトニン作動性ニューロンを制御
- ・社会的敗北ストレスなど負の情動刺激によって活性化
- ・うつ病、不安障害との関連
負の教育信号・危険の予測と回避



Introduction

- θ 波 = 周波数 4 Hz~8Hz

記憶をつかさどる脳の部位・海馬との関連が強く眠気のある時、作業に集中するときに生じる

諦めにはシータ波が肝心
～磁気刺激で脳リズムを制御し認知活動を変容させる～

人のウェルビーイング（心身ともに満たされた状態）には、物事を正しく理解・判断し、適切に行動するための認知機能が高く保たれていることが重要です。認知機能を高める方法として、近年、電気や磁気の力を利用して間接的に脳を刺激することで脳活動を変化させる、非侵襲的脳刺激という技術が注目されています。この技術を使いこなすための鍵となるのが、人の認知活動を反映する脳リズム（脳の周期的な電気活動）です。認知活動に関連する脳リズムを変化させるように脳を刺激すると、関連する認知や行動の変容を起こせると考えられていますが、これを実証した研究は、これまであまり行われていませんでした。

そこで本研究では、クイズを解くことを諦める時の脳リズムを初めて特定し、その脳リズムを非侵襲的脳刺激の一つである脳磁気刺激によって操作することで、脳リズムと諦める時の行動がどのように変化するかを調べました。その結果、諦める時のプロセスには、前頭のシータ波という脳リズムの増加が関係することが判明しました。さらに、脳磁気刺激によってシータ波が増加するように脳を刺激すると、諦めるまでの時間が早まることが明らかになりました。

本研究成果は、脳リズムを適切に操作することで、さまざまな認知や行動に変化を起こせる可能性を示唆しており、これを応用した認知機能を高める方法の開発につながることが期待されます。

研究代表者

筑波大学システム情報系

川崎 真弘 准教授

宮内 英里 研究員

<https://www.tsukuba.ac.jp/journal/pdf/p20211118191500.pdf>

Article | [Open access](#) |
Published: 18 August 2021

Chronic antidepressant treatment rescues abnormally reduced REM sleep theta power in socially defeated rats

[Yoshiki Matsuda](#), [Nobuyuki Ozawa](#), ... [Yoshitaka Tatebayashi](#)  [+ Show authors](#)

[Scientific Reports](#) **11**, Article number: 16713
(2021) | [Cite this article](#)

<https://www.nature.com/articles/s41598-021-96094-0>

Introduction

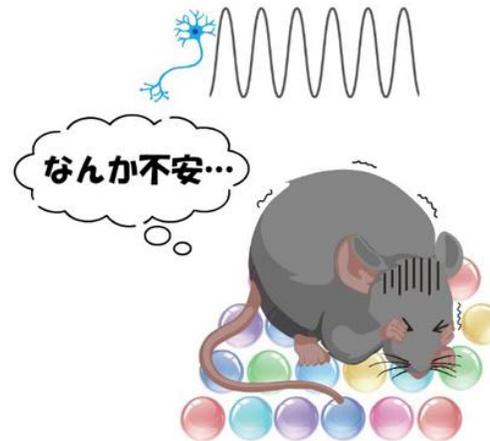
- LHbがうつ病や不安障害に関連する
- LHbの神経活動の増加が嫌悪行動や不安行動を引き起こす
- マウスを不安な環境にさらすとLHbのシータバンドの神経活動が増加すること、シータバンド範囲の電気刺激がラットの抑うつ行動を引き起こす
- LHbのアストロサイトが炎症誘発性刺激に対してサイトカインを産生し、これがグルタミン酸の神経伝達に影響を及ぼす
- この神経毒性、炎症反応はうつ病等の精神疾患で見られる

アストロサイトが不安に関連する神経活動のモード切替えや維持に関与しているのでは？

Abstract

- 脳の手綱核のアストロサイトが不安の程度を左右する事を示唆
- 不安環境ではシータバンドの神経活動が生じ、アストロサイト細胞内pH酸性化
- 手綱核アストロサイトのpHを人為的にアルカリ化に光操作するとシータ波の神経活動が弱まりマウスの不安レベルが緩和

手綱核**神経**の不安応答



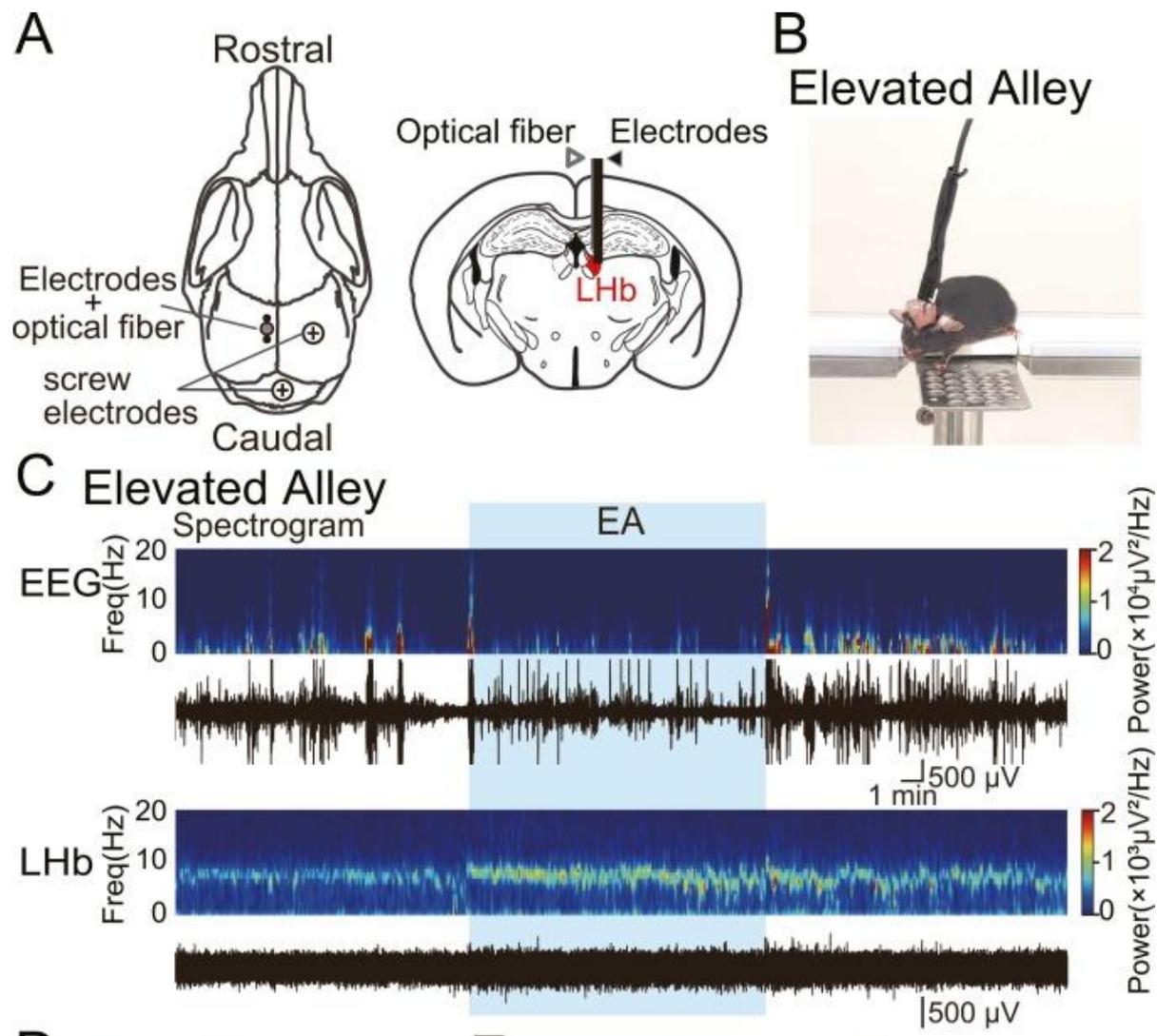
アストロサイト光刺激



手綱核アストロサイトの活動制御が不安障害の治療戦略になるのでは？

Figure 1

EA（高架路）ではLHbのシータバンドの神経活動が増加した



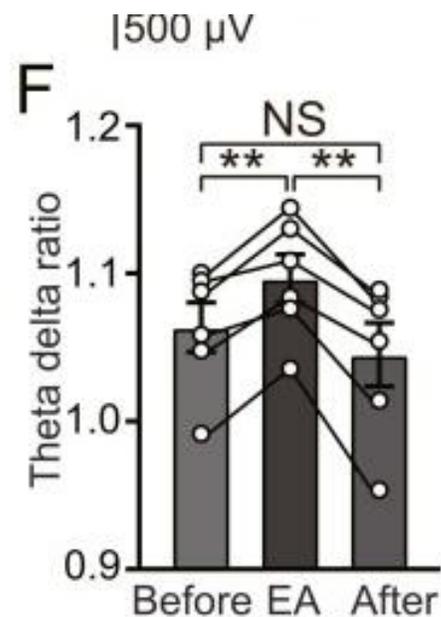
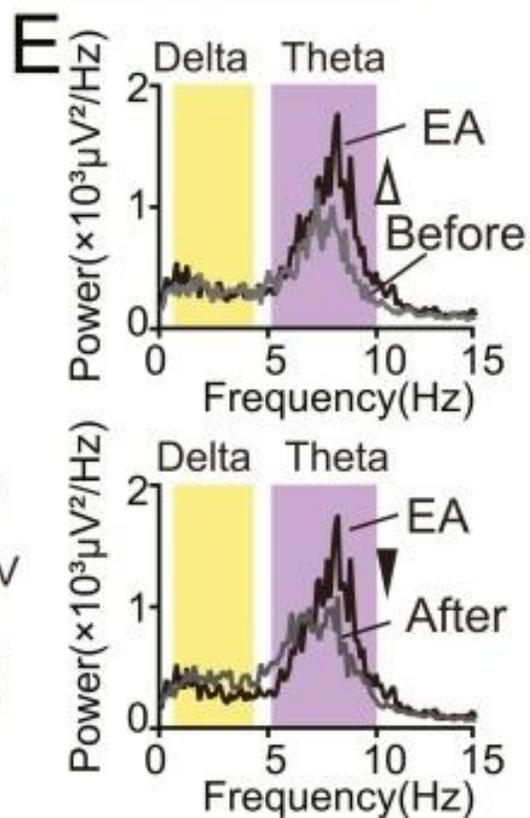
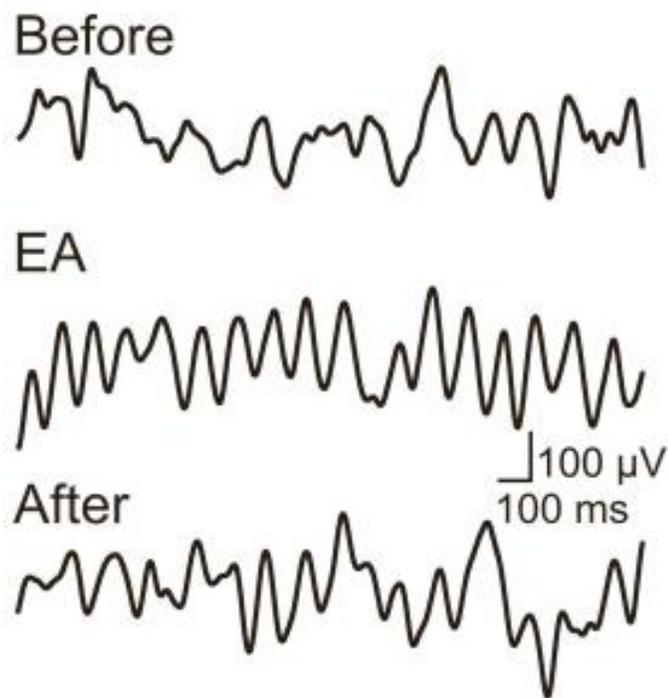
皮質脳波

LHbの局所電界電位差

Figure 1

EA（高架路）ではLHbのシータバンドの神経活動が増加した

D LHb LFPs



EA(高架路)ではLHbのシータバンドの神経活動が増加

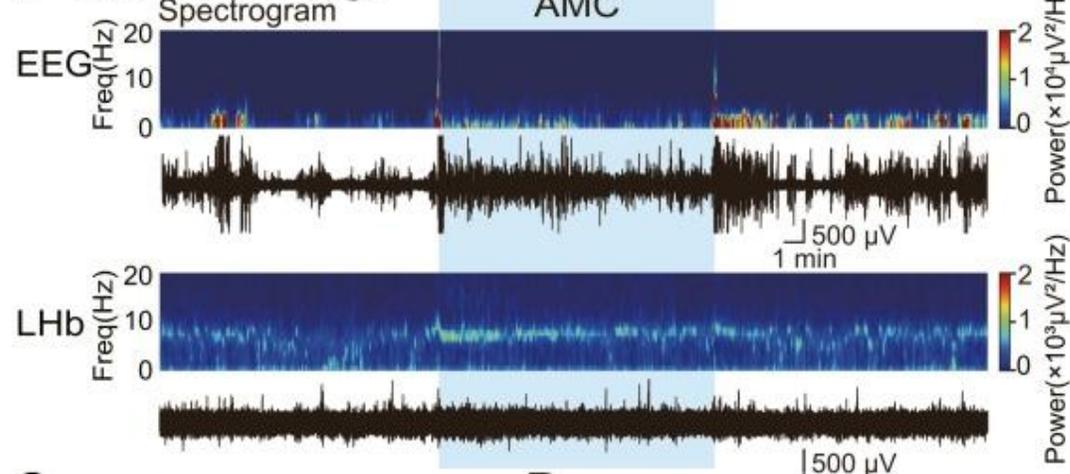
Figure 2

AMC (オールマーブルケージ) ではLHbのシータバンドの神経活動が増加した

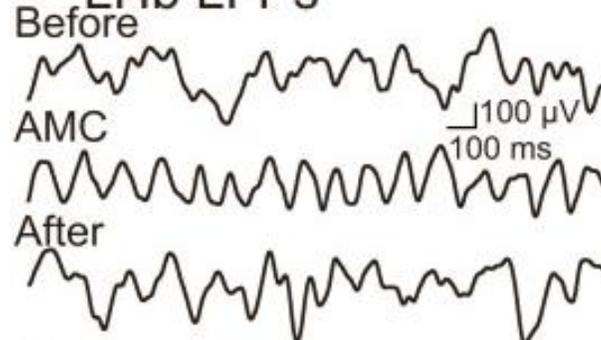
A All marble cage



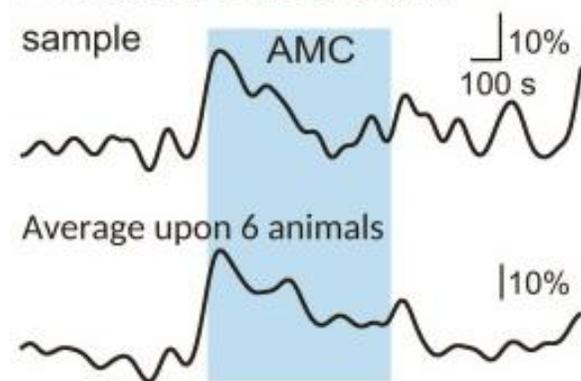
B All Marble Cage Spectrogram



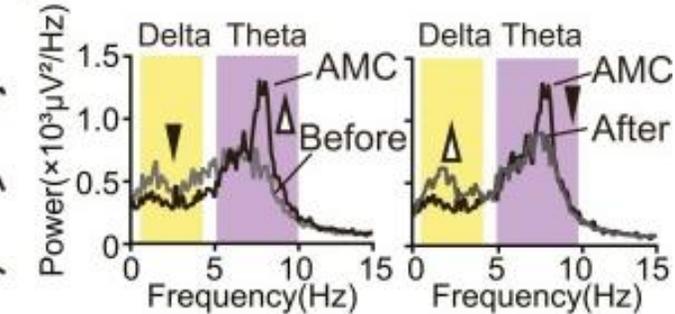
C LHb LFPs



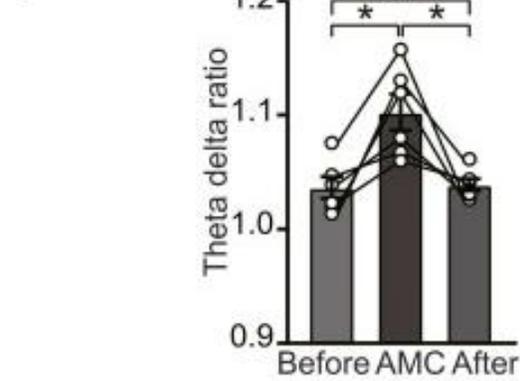
E Theta Delta ratio



D



F

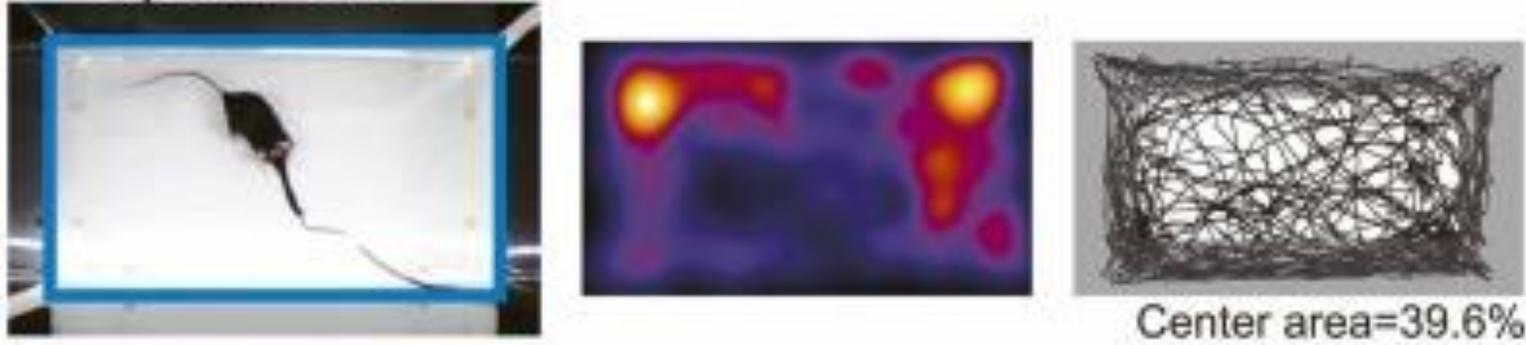


AMC試験でもシータ波の増加が確認できた

Figure 3

オープンフィールドで自発的に端から中央に移動する時もLHbのシータバンドの神経活動が増加した

A Open Field



B

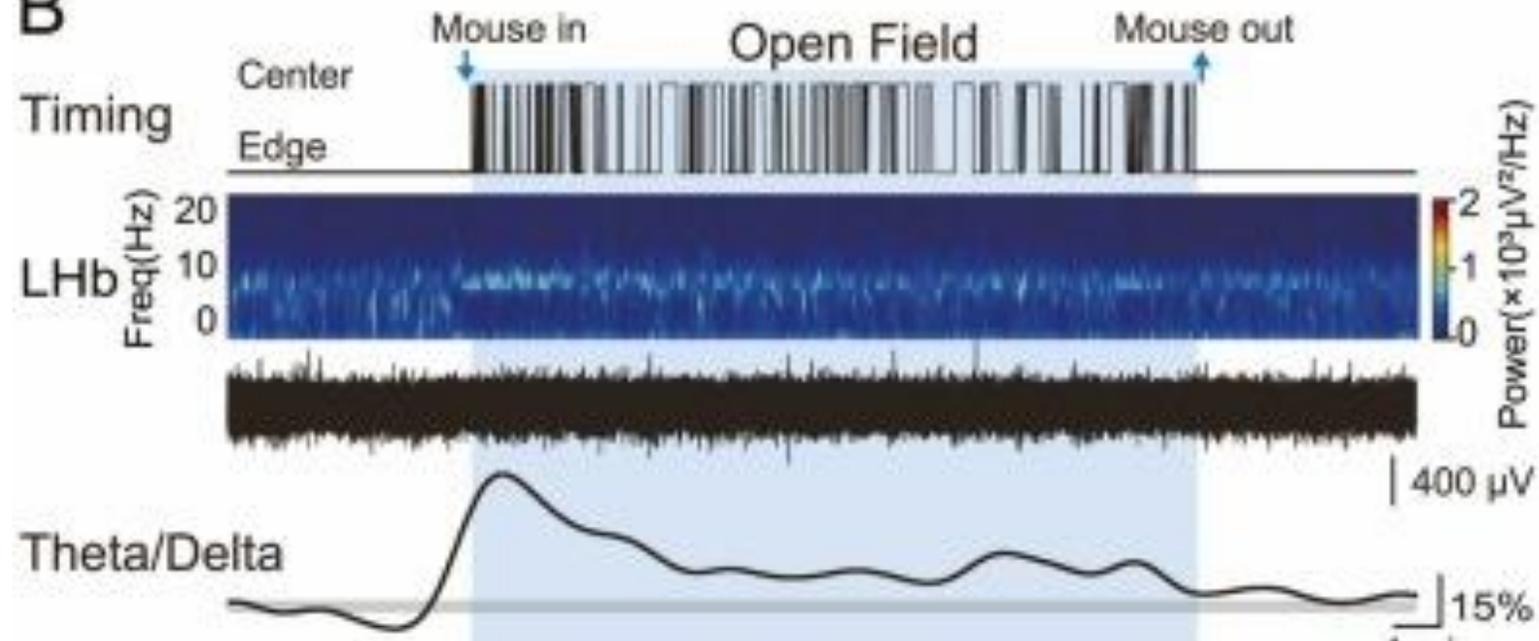
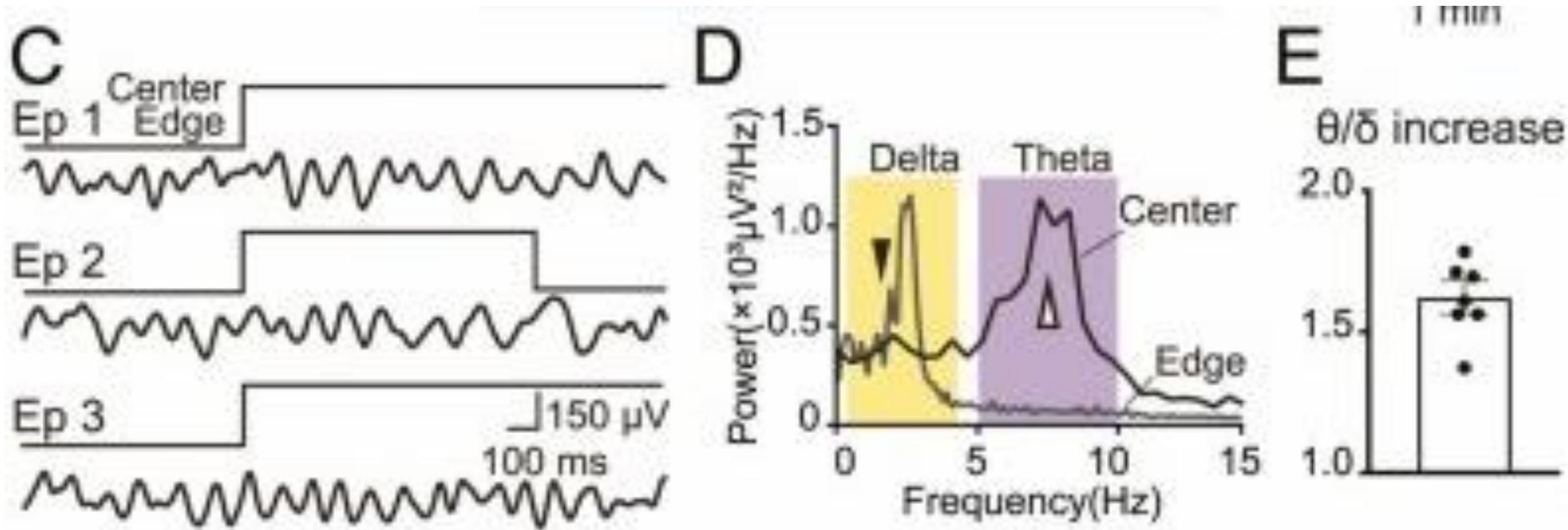


Figure 3

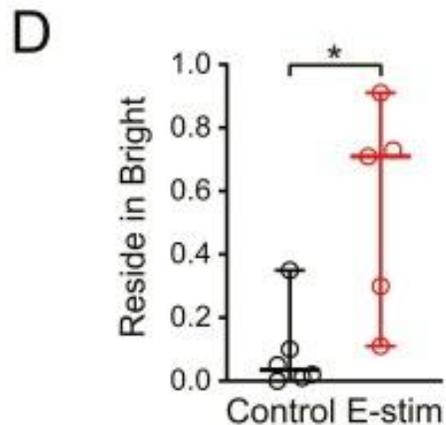
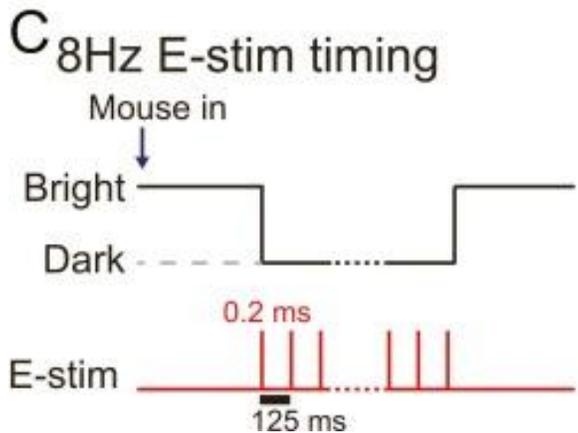
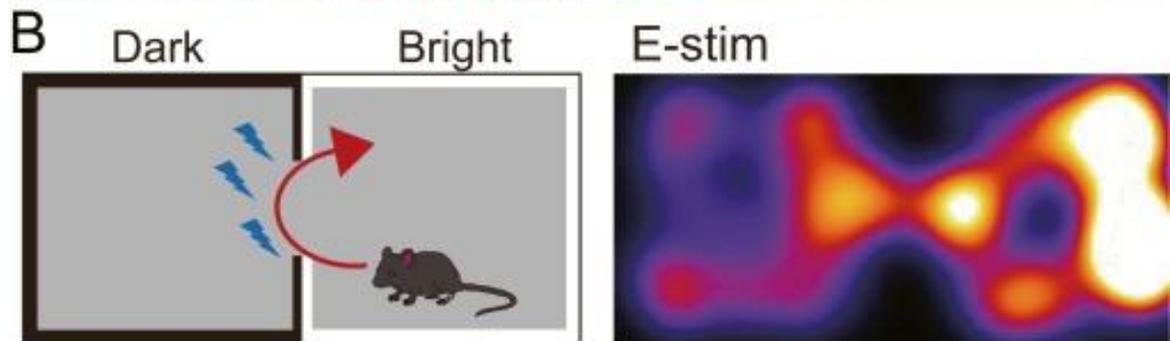
オープンフィールドで自発的に端から中央に移動する時もLHbのシータバンドの神経活動が増加した



中央エリア進入時にLHbのシータバンドの神経活動が増加

逆に、LHbのシータバンドの神経活動を人為的に起こせば不安様行動が誘発されるのでは？

Figure 4 LHbの8Hz電気刺激は不安様行動を誘発する



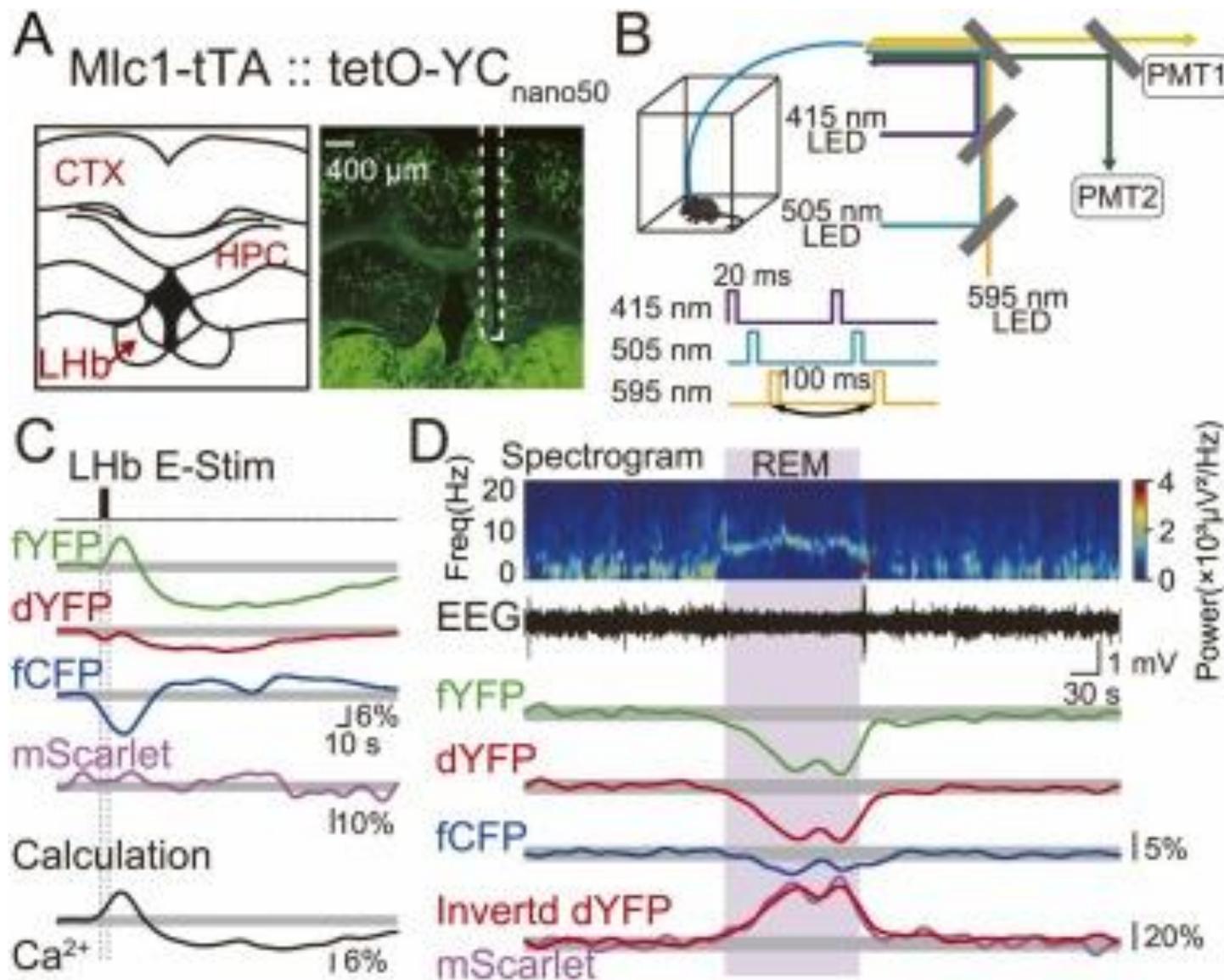
暗いケージ進入時にLHb電極に8 Hzの電気刺激を与える

E-stim群では明るいケージ滞在時間が有意に増加
LHbの刺激によって暗いケージに対する嫌悪感を人為的に生じさせた？

アストロサイトとの関連は？

Figure 5

血漿に分泌されるmScarletとアストロサイトで発現するFRET型Ca²⁺センサーによるLHb局所脳環境変化の測定

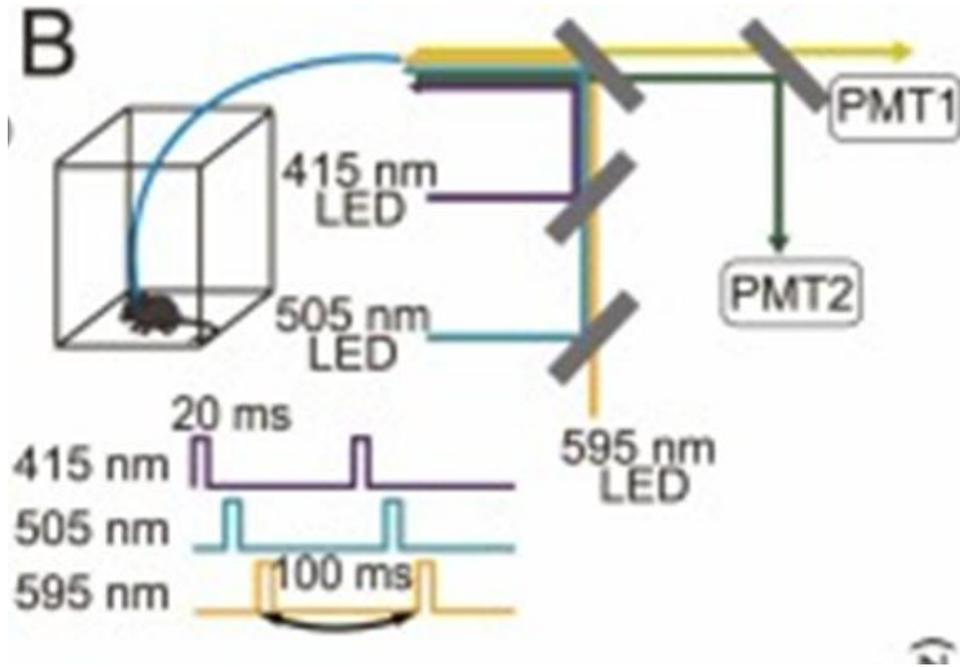


fYFPの信号が増加、fCFPの信号が減少
dYFP、mScarletに信号の変化なし
(fYFPの若干の減少はpHの酸性化を反映??)

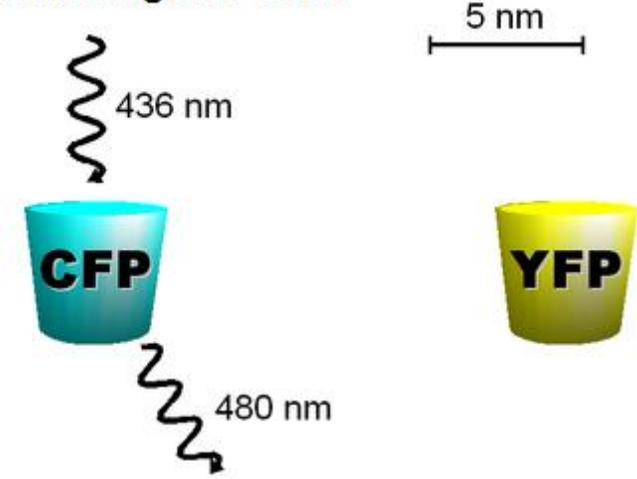
REM睡眠中はいずれの値も減少
→脳血流量BBVの増加による

血管の膨張によって蛍光が遮断されdYFP信号は減少

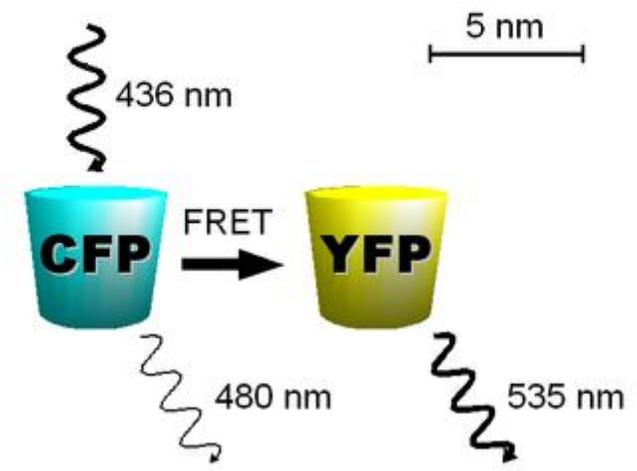
このように蛍光計測で局所脳環境が解析できる



Nessun segnale FRET



Segnale FRET



CFP(415nm)の励起により、CFPとYFP蛍光 (FRETによる)が放出
→PMT1(fCFP)とPMT2(fYFP)を使用して検出

YFPの直接励起(505nm)によりYFPが放出
→PMT2(dYFP)を使用して検出

595 nm光はmScarletの励起



Properties of REM sleep alterations with epilepsy

Ikoma Y, Takahashi Y, Sasaki D, **Matsui K*** (2023) Properties of REM sleep alterations with epilepsy.

Brain, **146**: 2431-2442.

DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awac499>

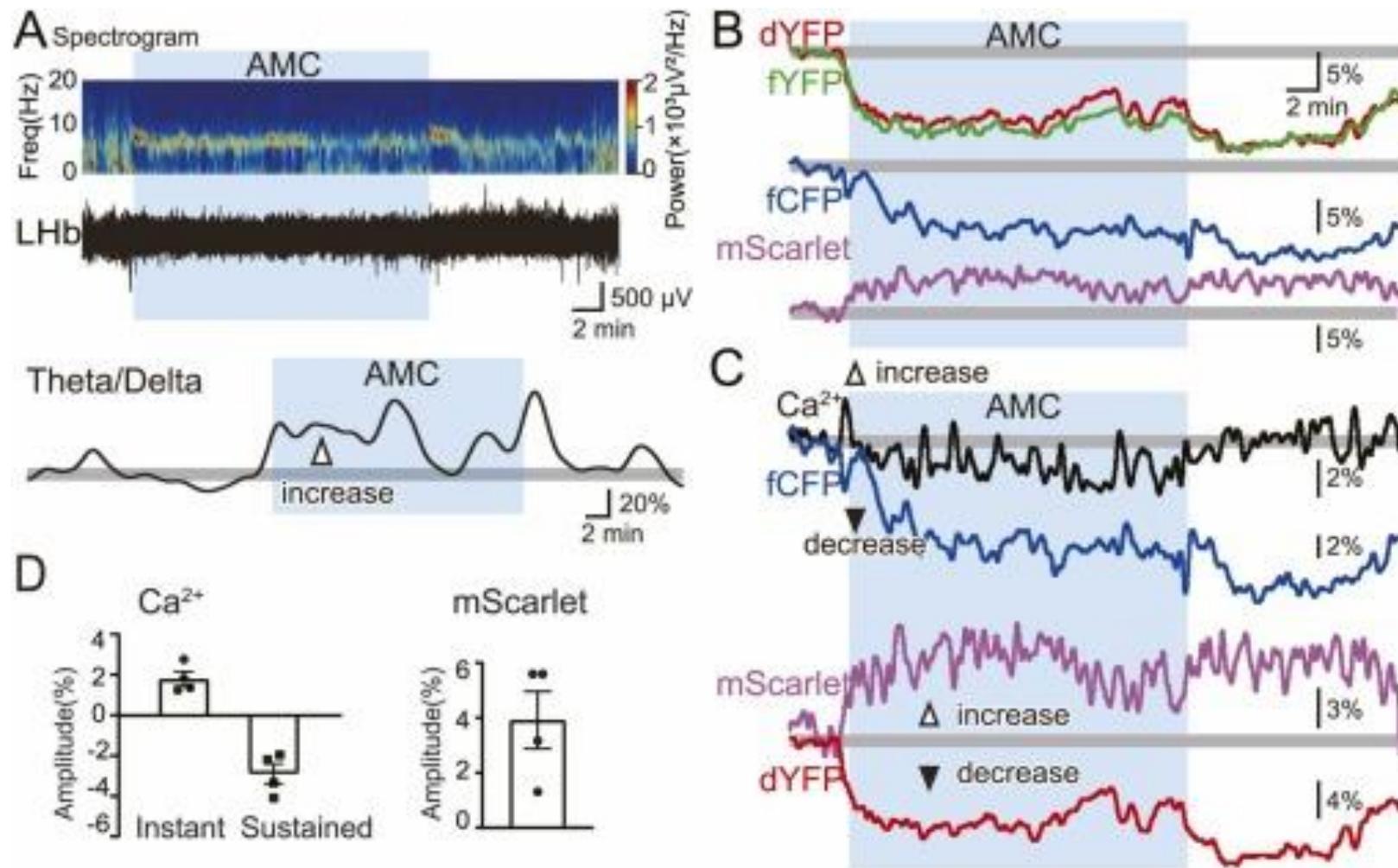
(* corresponding author)

夢見るグリアの酸性化。生駒葉子博士が筆頭著者を務める Brain 誌論文、立て続けの2報目。ファイバーフォトメトリーの新方式で、REM睡眠時に視床下部アストロサイトの酸性化を発見。脳内環境変化はレム睡眠に20秒も先立ち、ChR2によるアストロサイト酸性化でもレム様睡眠が誘導された。脳と心の状態は、グリア細胞が制御している可能性が示唆された。さらに、過興奮の起きやすいてんかん脳でのレム睡眠を観察すると、アストロサイトのカルシウム低下、血管拡張はほぼ消失し、酸性化が強化されることが示された。レム睡眠時の脳内環境変化は、てんかん発症度のバイオマーカーとして使える可能性。アストロサイトの酸性化を抑えるという、てんかんの治療やてんかんの発症の予防の新たな治療戦略が期待される。

[プレスリリース](#)

Figure 6

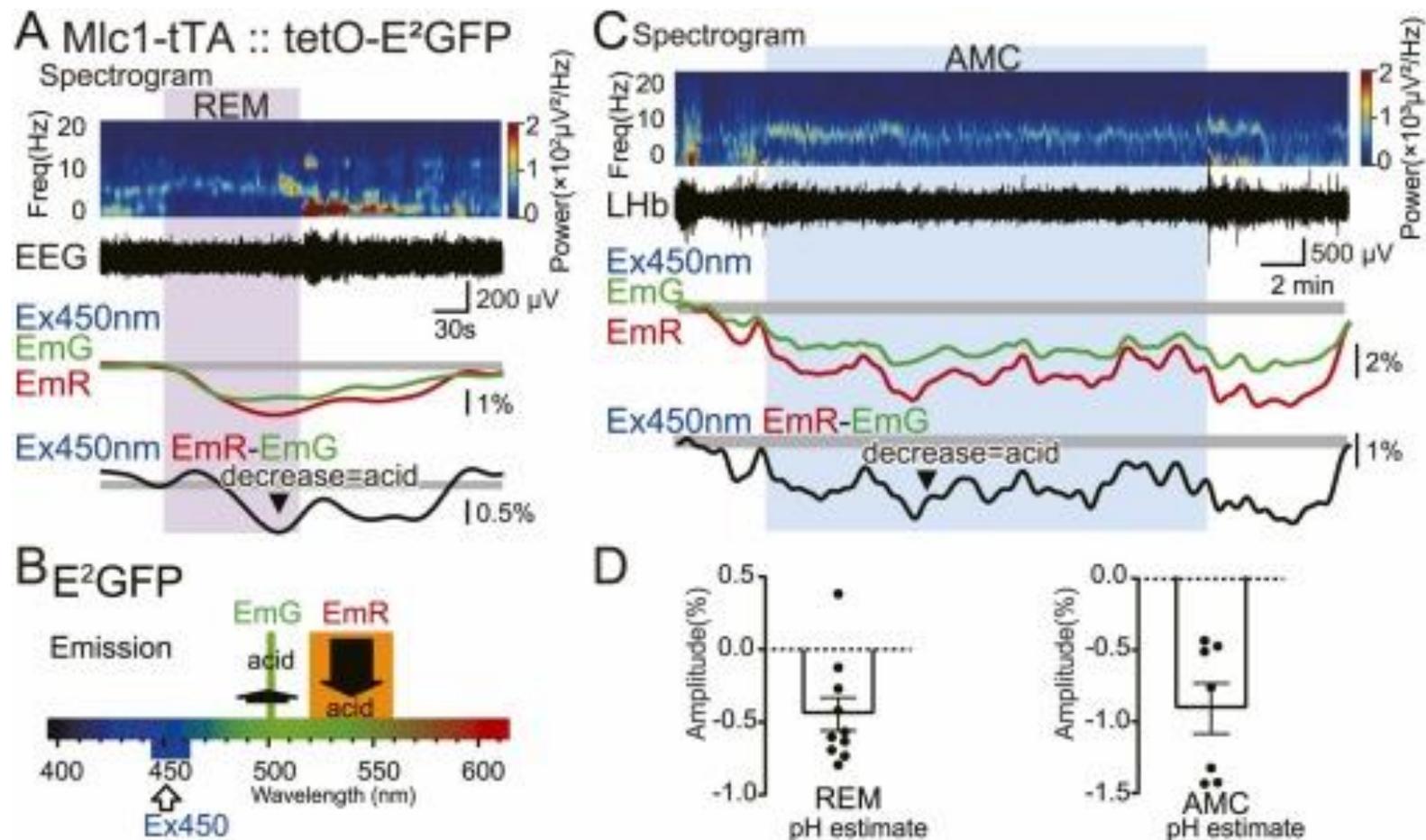
LHbの局所脳環境の変化は不安と関連している



AMC環境で手綱核のBBVが増加 Ca濃度はAMC暴露時に瞬時に増加、その後減少
 →不安環境ではLHbの局所環境が変化？

Figure 7

レム睡眠と不安に伴うアストロサイトのpH変化



不安環境でpHが酸性化？ (+局所脳血流増加)

Figure 8

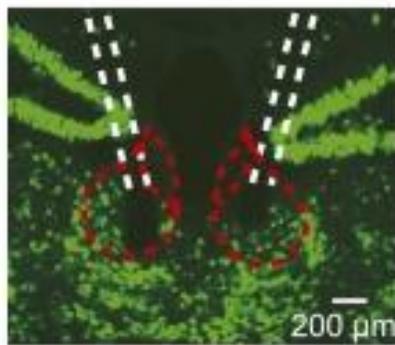
アストロサイトのArchT光操作は、不安溶解様行動を誘発する

A

Mlc1-tTA :: tetO-ArchT

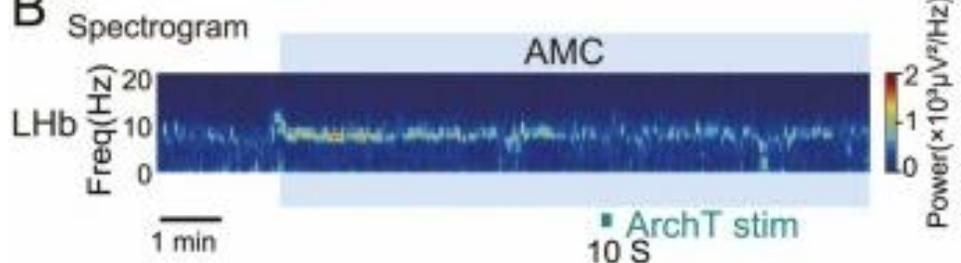
Optical fiber Optical fiber

Electrodes

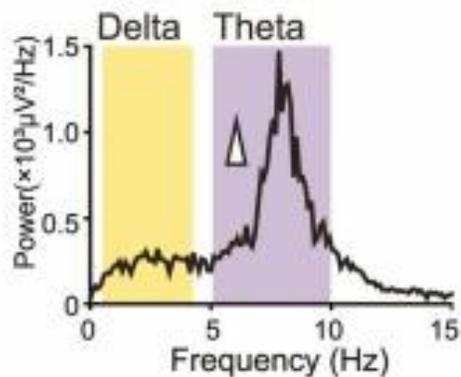


アストロサイト特異的に
光刺激により細胞内アルカリ化

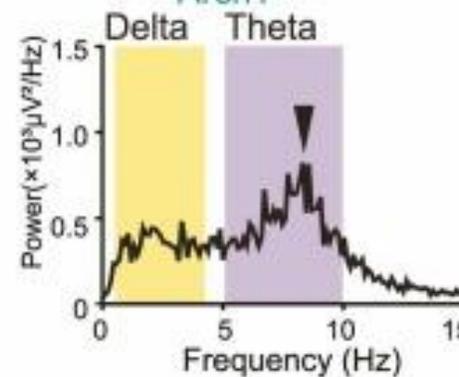
B



Anxious environment



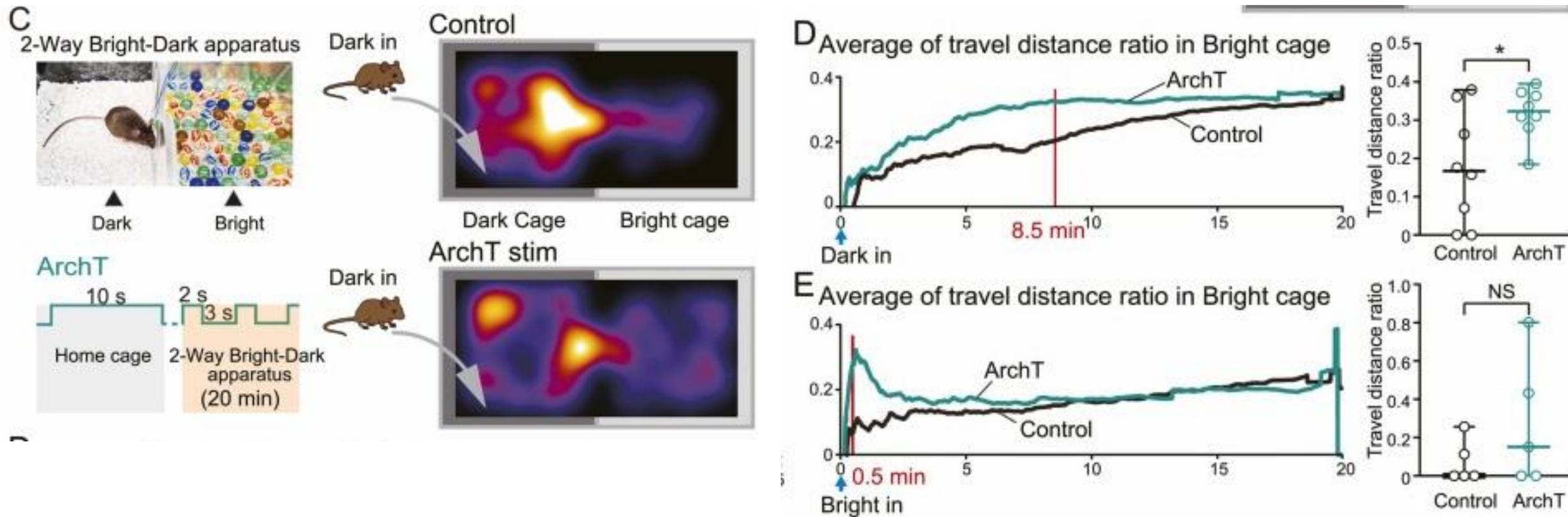
Anxious environment + ArchT



不安環境下でアストロサイトのpHをアルカリ化させるとシータバンドの神経活動が減少

Figure 8

アストロサイトのArchT光操作は、不安溶解様行動を誘発する



Brightに侵入時にArchT光刺激を行うとBrightの滞在時間が増加

LHbアストロサイトのpHアルカリ化によって不安軽減？

まとめ

- ・ LHb アストロサイトのpHの酸性化がLHbのシータバンドの神経活動を増幅し、不安様行動を引き起こすメカニズムが示唆された
- ・ 酸性化によってグリオトランスミッターが放出され、ニューロンとの相互作用が起き、シータ波を生み出し不安を増強してるのでは？
- ・ Ca動態やBBVの増加との繋がり、メカニズムは更なる検討が必要（特にCa減少について）