

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		自由行動条件での脳深部イメージングによる感覚情報の意味判断原理の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Identification of sensory information processing mechanisms using deep brain imaging in freely-behaving animals			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓)コバヤカワ	名)コウ	研究期間 B	2016～ 2018年
	漢字 CB	小早川	高	報告年度 YR	2018年
	ローマ字 CZ	KOBAYAKAWA	KO	研究機関名	関西医科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		関西医科大学・学長特命准教授			
<p>概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)</p> <p>恐怖情動は先天的と後天的なメカニズムによって誘発される。先天的恐怖刺激を事前に提示すると後天的恐怖によるすくみ行動が抑制されるが、事前の後天的恐怖刺激提示は先天的恐怖によるすくみ行動を抑制しないことが明らかになった。全脳マッピングおよび薬理スクリーニングにより、扁桃体中心核のセロトニン 2A 発現細胞 (CeA-Htr2a⁺細胞) が先天的および後天的恐怖に伴うすくみ行動を逆方向に制御することが明らかになった。自由行動下のマウスの in vivo fiber photometry による解析により、先天的恐怖刺激のみが CeA-Htr2a⁺細胞の神経活動を抑制することが明らかになった。CeA-Htr2a⁺細胞の人為的な抑制は先天的恐怖によるすくみ行動を増強し、後天的恐怖によるすくみ行動を減弱させた。従って、CeA-Htr2a⁺細胞は、先天的恐怖を後天的恐怖に優先させる階層性制御を行うことが示された。先天的恐怖は遺伝的に規定されるが、その分子メカニズムは明らかにされていなかった。天敵の匂い成分である TMT とその強力なアナログである 2MT は嗅覚受容体を介して先天的な恐怖行動や防衛行動を誘発すると考えられてきた。それに対して我々は ENU で変異を導入したマウスの大規模なフォワードジェネティックスクリーニングを行い、侵害刺激の受容体である Trpa1 遺伝子の欠失によって TMT、2MT や蛇の皮の匂いによって誘発される先天的な恐怖行動や防衛行動が減弱することを見出した。Trpa1 ノックアウトマウスは 2MT の感知や学習は正常にもかかわらず、2MT によるストレスや恐怖に関わる脳領域の活性化が起きなくなることが明らかになった。Trpa1 は TMT や 2MT の化学センサーとして機能し、三叉神経の Trpa1 発現細胞が 2MT によるすくみ行動の誘発に重要な役割を果たすことが示された。これらの結果は侵害受容にかかわる Trpa1 が天敵の匂いによる恐怖行動や防衛行動の制御にも重要な役割を果たすことを示唆している。</p>					
キーワード FA	情動	先天的恐怖	嗅覚		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Large-scale forward genetics screening identifies Trpa1 as a chemosensor for predator odor-evoked innate fear behaviors.							
	著者名 ^{GA}	Wang Y et al.	雑誌名 ^{GC}	Nature Communication					
	ページ ^{GF}	2041 ~	発行年 ^{GE}	2	0	1	8	巻号 ^{GD}	9
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Fear is induced by innate and learned mechanisms involving separate pathways. Prior presentation of innate-fear stimuli inhibited learned-freezing response, but not vice versa. Whole-brain mapping and pharmacological screening indicated that serotonin-2A receptor (Htr2a)-expressing cells in the central amygdala (CeA) control both innate and learned freezing, but in opposing directions. In vivo fiber photometry analyses in freely moving mice indicated that innate but not learned-fear stimuli suppressed the activity of Htr2a-expressing CeA cells. Artificial inactivation of these cells upregulated innate-freezing response and downregulated learned-freezing response. Thus, Htr2a-expressing CeA cells serve as a hierarchy generator, prioritizing innate fear over learned fear. Innate behaviors are genetically encoded, but their underlying molecular mechanisms remain largely unknown. Predator odor 2,4,5-trimethyl-3-thiazoline (TMT) and its potent analog 2-methyl-2-thiazoline (2MT) are believed to activate specific odorant receptors to elicit innate fear/defensive behaviors in naive mice. Here, we conduct a large-scale recessive genetics screen of ethylnitrosourea (ENU)-mutagenized mice. We find that loss of Trpa1, a pungency/irritancy receptor, diminishes TMT/2MT and snake skin-evoked innate fear/defensive responses. Accordingly, Trpa1 ^{-/-} mice fail to effectively activate known fear/stress brain centers upon 2MT exposure, despite their apparent ability to smell and learn to fear 2MT. Moreover, Trpa1 acts as a chemosensor for 2MT/TMT and Trpa1-expressing trigeminal ganglion neurons contribute critically to 2MT-evoked freezing. Our results indicate that Trpa1-mediated nociception plays a crucial role in predator odor-evoked innate fear/defensive behaviors. The work establishes the first forward genetics screen to uncover the molecular mechanism of innate fear, a basic emotion and evolutionarily conserved survival mechanism.