

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16257

研究課題名（和文）ショウジョウバエを用いた、セロトニンによる時間経過に伴う価値判断システムの解析

研究課題名（英文）Analysis of a serotonergic modulation system of fly's courtship-induced behavior

研究代表者

森本 菜央（Morimoto, Nao）

北海道大学・遺伝子病制御研究所・助教

研究者番号：30762249

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：動物は、環境から受け取る情報に対し、価値判断を行い、情報への応答行動を調節していると考えられるが、その神経機構はほとんど未解明であった。本研究課題では、研究代表者がショウジョウバエの聴覚応答行動の系にて独自に見出した、応答行動の量や時間の調節にセロトニンが関与するという予備的な知見をもとにして、セロトニン作動性細胞集団およびその作用点細胞を同定することに成功した。これにより、出力行動を調節するセロトニン神経回路の一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

セロトニンによる神経伝達調節はショウジョウバエ以外にも動物で広く使われているため、本研究にて明らかになったセロトニンの役割は、神経科学一般に還元できるものであり、哺乳類におけるセロトニンの役割の理解にも貢献するものである。また、セロトニンが関連すると考えられる精神疾患も多く知られており、本研究は医学・創薬的な観点からも意義のあるものであると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Animals receive much information from their surroundings, determine its value, and regulate the amount and the duration of their response behavior. However, the neural mechanisms involved have been largely unknown. In this research, based on my preliminary findings that serotonin is involved in the regulation of the amount and duration of response behavior, which is found using the fly auditory behavior, I succeeded in identifying the serotonergic neuron cluster and their modulating neurons. This has revealed one part of the serotonergic neural circuitry that regulates output behavior.

研究分野：神経科学

キーワード：ショウジョウバエ セロトニン 持続行動 聴覚 求愛歌 神経科学

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

動物は、刻一刻と変化していく環境から多くの情報(刺激)を知覚する。効率的な意思決定を行うため、多くの感覚情報は背景として処理され、それに対する応答行動は誘発されない。その一方で、動物にとって環境変化の指標と考えられる「新規の感覚情報」に対しては、動物は即時に反応し、応答行動をとる。さらに、即時的に応答した情報の中でも、動物にとって有害あるいは有益な情報に対しては、たとえそれが繰り返される情報であっても、持続的に応答行動する。このように、刺激への応答行動は、その「価値」に応じて、複数の時間スケールで制御される。応答行動の調節は、価値に応じて情報処理出力を調節する神経機構が基盤になると考えられる。この神経機構は、時間経過に伴い、制御様式をダイナミックに変化させていくと予想できるが、この機構を担う神経細胞・神経回路の実体や、応答行動調節機構は未解明である。

価値判断システムの一つとしてドパミンがよく知られている。ドパミン作動性神経細胞は報酬予測誤差をコードし、その活動は「報酬の期待値」に伴い変化するが、数百ミリ秒の一次的なものであり、実際の「報酬」に対しては応答しない。そのため、複数の時間スケールにおける情報の価値をコードする機構として、ドパミン作動性神経細胞を含む神経回路ループが提案されていたが、実装する神経機構は実証されておらず、いかにして、時系列で価値そのものを符号化しているのかは謎であった。一方で、近年、セロトニン作動性神経細胞が、報酬予測誤差ではなく、重要な情報そのものに応答することが明らかになった。さらに、げっ歯類での、遅延報酬に着目した解析から、セロトニン作動性神経細胞が、刺激への応答行動を数秒スケールで維持することに必要・十分であること、報酬条件づけされた情報に対し、セロトニン作動性神経細胞の応答性がドパミン作動性神経細胞と比較し、より長い時間スケールで変化し続けることも示された。また、ショウジョウバエにおいても、驚愕行動実験系にて、セロトニンが応答行動の持続に必要であった。ここから、ドパミンと協調するシステムとしてセロトニン作動性神経細胞が、情報そのものの価値を保持し、持続的な応答行動に貢献すると予想された。しかしながら、セロトニンがいかなる神経機構で文脈依存的な応答行動の制御を行うかは不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、セロトニン作動性神経細胞が、いかなる神経回路で、どの神経細胞に作用することで、個々の神経細胞の活動性をどのように変化させ、出力応答を継時的に変化させるかを、ショウジョウバエの聴覚行動系を用いて解明することを目的とする。これにより、セロトニンの担う時間経過依存的な価値判断システムが、応答行動の量や時間をダイナミックに制御する神経機構を理解する。セロトニンによる調節機構の一端を解明することにより、ショウジョウバエ神経科学のみならず、神経科学全般に還元可能である。

3. 研究の方法

ショウジョウバエのオスは、求愛歌の羽音刺激依存的に、求愛行動を活性化させることが知られている。オスの集団に求愛歌を聞かせると直ちに、他個体を追い、互いに鎖状(Chain)に連なるChain行動と呼ばれる定型的な聴覚行動を示す。研究代表者は、この聴覚行動に着目し、これまでに、聴覚行動は過疎的であり、音刺激の価値によりその応答行動量がダイナミックに制御されることを見出してきた。さらに、この聴覚行動アッセイ系を用いたスクリーニングを行い、応答行動量の制御にセロトニンが関与することを見出した。

そこで、まずは、ショウジョウバエ脳内に複数存在するセロトニンクラスターのうち、応答行動制御に貢献するセロトニンクラスターを明らかにする。そのため、各セロトニンクラスターの不活化を行い、応答行動の解析を行う。さらに、求愛歌の受容から行動出力までの一連の聴覚神経細胞群の中から、セロトニンを受容する作用点神経細胞を同定し、セロトニン作動性神経細胞が行動出力をダイナミックに調節する神経基盤を解明する。セロトニンを受容する作用点神経細胞の同定のため、聴覚神経細胞を標識する各系統において、セロトニン受容体のノックダウンを行い、聴覚応答行動の解析を行う。

4. 研究成果

どのセロトニンクラスターが、応答行動の制御を行なっているのかを明らかにするために、セロトニンクラスターを標識する系統を用いて、セロトニン合成酵素のノックダウンや、セロトニンクラスター神経細胞集団の神経活動阻害を行い、応答行動を調べた。その結果、あるクラスターにおいて、セロトニン合成酵素のノックダウンおよび、クラスター神経細胞の神経活動阻害により、刺激により誘導される初期の応答行動量については対照群と同程度にあったにもかかわらず、時間依存的な応答行動の減衰が、ノックダウン群あるいは神経活動阻害群にて、より早く進行することが明らかになった。これらの結果は、セロトニン作動性神経細胞が応答行動の持続に貢献することを示唆する。

さらに、セロトニンを受容する神経細胞を同定するため、聴覚神経細胞を標識する各系統において、5種類のセロトニン受容体についてそれぞれ、ノックダウンを行い、応答行動を調べた。そ

の結果、セロトニンを受容する神経細胞集団及び、受容に必要な受容体の種類が明らかになった。本研究により、ショウジョウバエの聴覚応答行動の応答時間をセロトニンが調節しており、その神経回路が明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 森本菜央、恩田将成、石田彩乃、竹内遼介、磯部圭介、上川内あづさ、小坂田文隆
2. 発表標題 セロトニン作動性ニューロンがショウジョウバエ聴覚応答の行動時間を調節する。
3. 学会等名 第43回 日本神経科学大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nao Morimoto, Ayano Ishida, Ryosuke F. Takeuchi, Azusa Kamikouchi, Fumitaka Osakada
2. 発表標題 Serotonergic neurons modulate the temporal dynamics of the auditory response
3. 学会等名 Neuronal Circuits, Cold Spring Harbor Laboratory Meetings（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nao Morimoto
2. 発表標題 Modulation of the temporal dynamics in the auditory response behavior
3. 学会等名 UK-Japan Neuroscience Symposium（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryosuke F Takeuchi, Ami Tsuboi, Toshiaki Suzuki, Masanari Onda, Nao Morimoto, Fumitaka Osakada
2. 発表標題 Anatomical segregation of visual pathways in the mouse visual system
3. 学会等名 International Symposium of Brain/MINDS 2019 -From Structure to Function-（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nao Morimoto, Masanari Onda, Ayano Ishida, Ryosuke F. Takeuchi, Keisuke Isobe, Azusa Kamikouchi, Fumitaka Osakada
2. 発表標題 Serotonergic neurons modulate the temporal dynamics of the auditory response behavior induced by a courtship song in the fruit fly
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森本 菜央, 竹内 遼介, 石田 彩乃, 上川内 あづさ, 小坂田 文隆
2. 発表標題 ショウジョウバエにおいてセロトニン作動性ニューロンが聴覚応答行動時間を制御する
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 恩田 将成, 竹内 遼介, 鈴木 俊章, 森本 菜央, 磯部 圭佑, 小坂田 文隆
2. 発表標題 同時多平面二光子イメージングによる神経回路の三次元解析
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Masaki, Masahiro Yamaguchi, Masanari Onda, Ryosuke Takeuchi, Nao Morimoto, Keisuke Isobe, Fumitaka Osakada
2. 発表標題 Two-photon imaging and two-photon optogenetics for cortical single-neuronal-networks
3. 学会等名 光操作研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	小坂田 文隆 (Osakada Fumitaka)		
研究協力者	上川内 あづさ (Kamikouchi Azusa)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------