

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：38005

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02530

研究課題名(和文)「心が変われば行動が変わる」確信がもたらす辛抱強さの神経機構

研究課題名(英文) The neural mechanism of patience brought about by confidence that "behavior changes when the mind changes"

研究代表者

宮崎 佳代子 (Miyazaki, Kayoko)

沖縄科学技術大学院大学・神経計算ユニット・グループリーダー

研究者番号：80426577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,300,000円

研究成果の概要(和文)：「雲外蒼天」雨雲の上には青空が広がっている、辛抱して頑張ればきっとうまくという意味の四字熟語です。目標を達成するために例え今見えなくても青空はある、うまくいくと信じるころが大切であるとこの言葉は教えてくれます。ではどんな脳内メカニズムがそのころを生み出すのでしょうか。私はこれまでの研究からセロトニンの働きにそのカギがあると考えています。本研究ではマウスを用いて、将来得られる報酬確率や報酬が出るまでの時間、報酬量が様々に変化する不確実な環境下で報酬をじっと辛抱して待つとき、或いは諦めるとき、セロトニン神経ネットワークはどのようなダイナミクスでこれを制御するのかについて実験的に検証しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境適応のための脳機能を動的に理解することは、精神疾患の原因解明のために重要です。精神機能との関連性が高いセロトニンが環境変化に応じた目的指向性行動において、神経ネットワークレベルでどのように作用するのかについて実験的に検証した本研究の社会的意義としてこの点が挙げられると考えます。

研究成果の概要(英文)："Ungai Soten" is a four-character idiom that means "Above the rain clouds, there is a blue sky," or in other words, if you are patient and work hard, things will turn out well. What kind of brain mechanism generates the optimistic thought that there is a blue sky above us and that things will turn out well? Based on our previous research, we believe that the key lies in the function of the neurotransmitter serotonin. In this study, we experimentally examine the dynamics of serotonin networks in freely behaving mice as they patiently wait for a reward or give up in an uncertain environment where the probability of reward, the time to reward, and the amount of reward vary.

研究分野：Neuroscience

キーワード：Serotonin Patience Fiber photometry

1. 研究開始当初の背景

前頭葉や辺縁系に広く分布する神経伝達物質の一つであるセロトニンは、精神機能との関わりが深いことが知られている。ただドーパミンなど他の神経伝達物質と比較すると、その機能は多少複雑である。ヒトや動物を用いた複数の行動実験から古典的にセロトニンは「衝動性の制御」に関連することが知られているが (Soubrié, Behav Brain Sci 1986)、近年では矛盾した結果も見られる (Liu et al., Neuron 2014, Dolen et al., Nature 2013)。Dawらはセロトニンを「ドーパミンの拮抗系」として、罰の予測誤差信号に応じて発火し行動抑制の学習に関わるという理論を提案している (Daw et al., Neural Netw 2002)。一方で、Doyaはセロトニンが「報酬予測の時間スケールのパラメータを制御する」という理論を提案している (Doya, Neural Netw 2002)。最近では光遺伝学が発展し、神経活動を外部から高い精度で活性化させることが可能になった。すると背側縫線核セロトニンニューロンを活性化させると報酬効果が生じる (Liu et al., Neuron 2014)、セロトニンは側坐核において社会的報酬をもたらす (Dolen et al., Nature 2013) など、これまでとは逆にセロトニンをドーパミンの延長線上として捉えた報告も見られるようになる。その他にも恐怖刺激に対する行動切り替えに関与するという報告 (Seo et al., Science 2019) もある。セロトニンは私達のところで何をしているのか？技術の発展と共に、その謎は深まりつつあると言える。

このような背景の中、申請者はこれまで独自の視点でセロトニンの機能について調べてきた。ラットが報酬をじっと待つ行動をしている間、背側縫線核セロトニンの神経活動が高まることを発見し (Miyazaki et al., J Neurosci 2011a, Eur J Neurosci 2011b)、またマウスを使った光遺伝学の実験から背側縫線核セロトニン神経を活性化させると将来報酬のための辛抱強さが促進させることを明らかにした (Miyazaki et al., Curr Biol 2014)。さらに研究を進め、この中での確信度の違いがこのセロトニンの辛抱強さに対する促進効果を左右することも明らかにした (Miyazaki et al., Nat Commun 2018)。

2. 研究の目的

本研究は申請者のこれまでの研究に基づいて、報酬確率や報酬が出るまでの時間、得られる報酬量、それらが様々に変化する不確実な環境下で報酬を待つとき、セロトニン神経ネットワークはどのようなダイナミクスでこれを制御するのかを明らかにすることを目的とする。このため報酬確率や報酬提示までの時間、報酬量に変化する条件下で遅延報酬待機課題を行うマウスのセロトニン神経活動について投射元と各投射先両方に着目し、主にファイバーフォトメトリーを用いた観察および光遺伝学での操作によってその機能を調べた。

3. 研究の方法

実験ではエサ場に鼻先を入れた状態 (ノーズポーク) でじっと待ち続ければエサが出ることを学習したマウスが、出る確率が変わったり (きっと出てくる: 確信度)、いつ出てくるのか分からなかったり (いつ出てくる: 時間的不確実性)、出てくるエサの数が変わったり (いくつ出てくる: 報酬量) と様々に条件が変化の中で報酬のためにノーズポークを続けたり、あきらめたりといった意思決定を行う。その時のマウスの背側縫線核セロトニン神経活動、および複数の投射先脳領域への出力についてファイバーフォトメトリーを用いて実時間で観察した (図1)。

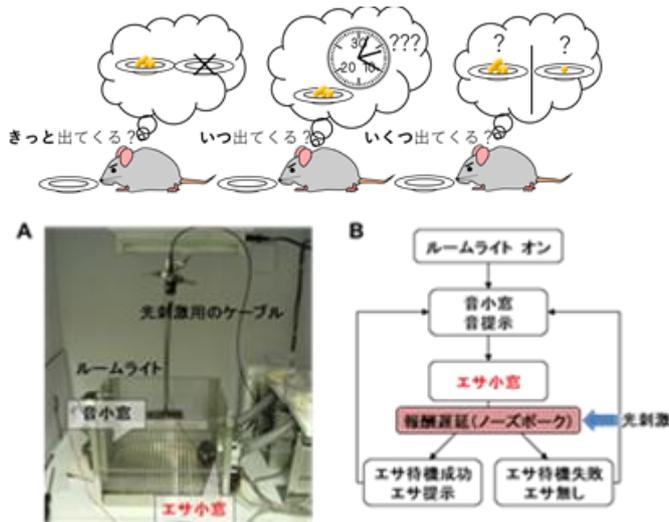


図1 報酬待機行動課題

4. 研究成果

行動課題

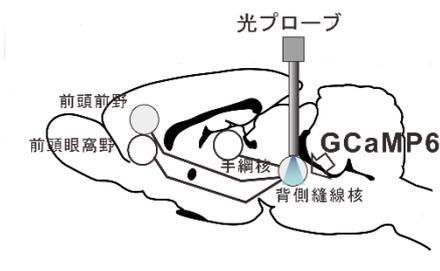
報酬確率変化課題：マウスがエサ小窓に一定期間ノーズポークをすることで報酬を獲得する課題。報酬までの遅延時間は3秒に設定され、報酬確率は25%、50%、75%、100%の4条件に変化させた。

報酬量変化課題：報酬確率を変化させることに加えて、さらに1-3粒までエサの数を変化させ、

行動に対して得られる報酬価値を変化させた。

神経活動観察及び操作

実験 1: セロトニン神経選択的にカルシウムセンサーGCaMP6 を発現させたマウスの背側縫線核から各課題中にセロトニン神経活動記録 (図 2)



実験 2: 実験 1 と同じ遺伝子改変マウスを用いた各投射先 (前頭眼窩野、内側前頭前野) における各課題中のセロトニン神経活動記録および G-protein-coupled receptor (GPCR)-activation-based 5-HT (GRAB5-HT) sensor を用いてのセロトニン放出変化測定

実験 3: 神経活動を抑制するアーチロドプシン (ArchT) を用いたセロトニン神経抑制による行動への影響観察

図 2 背側縫線核セロトニン神経活動記録

実験 1 では 6 匹のマウスからセロトニン神経活動を観察し、興味深い特徴を発見した。これまでに報告されていない神経活動表現であり、申請者の仮説を支持するものであった。現在論文投稿準備中につきここでの詳細を控える。実験 2 に関して、まず実験 1 と同じ遺伝子改変マウスを用いて各投射先の神経活動記録を行った。しかし明瞭な神経活動は観察されなかった。次に各投射先にアデノ随伴ウイルスベクターを用いて GRAB5-HT を発現させて蛍光変化を観察した。しかし応答性が低く明瞭な変化は見られなかった。現在改善を試みている。実験 3 では黄色光 (575 nm) で神経活動を抑制するアーチロドプシン (ArchT) をセロトニン神経選択的に発現した遺伝子改変マウス 5 匹で、背側縫線核セロトニン神経を抑制させると報酬を待つ時間が短くなる傾向がみられることを確認した (図 3 Taira et al., bioRxiv 2024)。

時を待つことが将来の報酬に結び付く場合、辛抱強さはその獲得を左右する。本研究成果は変化する環境で目標達成に向けた行動を組織する神経メカニズムの中でセロトニンの担う役割について新たな方向性を示し得ると考える。

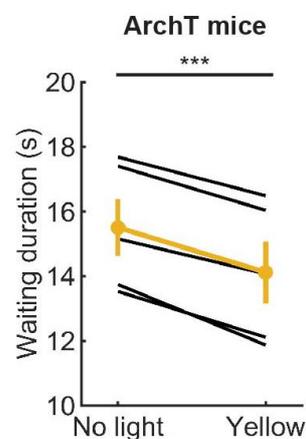


図 3 背側縫線核セロトニン神経活動抑制

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Miyazaki Katsuhiko, Miyazaki Kayoko W. | 4. 巻 373 |
| 2. 論文標題 Increased serotonin prevents compulsion in addiction | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Science | 6. 最初と最後の頁 1197 ~ 1198 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abl6285 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Doya Kenji, Miyazaki Kayoko W, Miyazaki Katsuhiko | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 Serotonergic modulation of cognitive computations | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Current Opinion in Behavioral Sciences | 6. 最初と最後の頁 116 ~ 123 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cobeha.2021.02.003 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Masakazu Taira, Kayoko W. Miyazaki, Katsuhiko Miyazaki, Jianning Chen, Shiho Okitsu-Sakurayama, Anupama Chaudhary, Mika Nishio, Tsukasa Miyake, Akihiro Yamanaka, Kenji F. Tanaka, Kenji Doya | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 The differential effect of optogenetic serotonergic manipulation on sustained motor actions and stationary waiting for future rewards in mice | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 bioRxiv | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2024.05.17.594118 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 宮崎勝彦 宮崎佳代子 銅谷賢治 |
| 2. 発表標題 セロトニンによる報酬待機行動の制御機構 |
| 3. 学会等名 日本科学振興協会 第1回総会・キックオフミーティング |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kayoko Miyazaki, Katsuhiko Miyazaki, Kenji Doya |
| 2. 発表標題 SEROTONIN NEURONS IN THE DORSAL RAPHE NUCLEUS ENCODE PROBABILITY RATHER THAN VALUE OF FUTURE REWARDS, |
| 3. 学会等名 11th IBRO World Congress of Neuroscience (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kayoko Miyazaki |
| 2. 発表標題 Serotonin - the neural mechanisms of optimism and pessimism |
| 3. 学会等名 日本生理学学会 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Chen J, Taira M, Miyazaki KW, Miyazaki K, Nishio M, Yamanaka A, Tanaka K, Doya K |
| 2. 発表標題 The effect of optogenetic serotonergic activation on sustained motor action in a lever pressing task |
| 3. 学会等名 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society |
| 4. 発表年 2023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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|