

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：38005

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26780423

研究課題名(和文)報酬予測下における待機行動を促進させるセロトニン脳内メカニズム：光操作による検証

研究課題名(英文)Neural circuit of the serotonin for promoting reward waiting behavior:
Examination by optical stimulation

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・研究員

研究者番号：80426577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：申請者はこれまでの研究からセロトニンは将来的に得られることが予測される報酬を待つ際どれくらい待ち続けるかの‘辛抱強さ‘を調節するという提案をしている。本研究はこのセロトニンの機能を特に担う脳領域を明らかにすることを目的に計画された。このため、光遺伝学的手法を用いてセロトニンが強く投射している脳領域を限定的に光刺激し、どの脳領域のセロトニンがこの機能を特に担うのかについて調べた。この結果、重要であると考えられる脳領域を突き止めた。現在さらに詳しく調べるために実験を継続中である。

研究成果の概要(英文)：Based on the results from our studies, we proposed a new concept about serotonin: the forebrain serotonergic system is involved in reducing behavioral activity not only to avoid aversive events with a prediction of punishment, but also to obtain a reward with a prediction of reward.

To test them, we used transgenic mice that express the channelrhodopsin-2 (ChR2) variant C128S, a step-function opsin, in serotonin neurons and showed that the selective activation of serotonin neurons in some projection site of DRN serotonin neuron enhances the patience of mice in waiting for both the conditioned reinforcer tone and food reward. We are continuing experiments to investigate it further.

研究分野：神経科学

キーワード：セロトニン 光操作

1. 研究開始当初の背景

神経伝達物質の一つであるセロトニンは衝動性を生み出す神経基盤の中で重要な役割を示すことが複数の先行研究から示唆されている。しかしながらその結果は複雑で矛盾するものも多く、どのような機能的役割を有するのかいまだに統一的な見解は得られていない。申請者らはこれまでの先行研究で、背側縫線核(セロトニンニューロンの起始核の一つ)セロトニンニューロンが遅延報酬待機行動中に神経活動を高めることを示した(Miyazaki, 2011)。さらに光遺伝学的手法を用いて同核セロトニンニューロンを選択的に刺激すると、遅延報酬待機行動が促進されることを明らかにした(Miyazaki, 2014)。これはある行動とセロトニンニューロン活動とが明確な因果関係を持つことを示した最初の報告である。

2. 研究の目的

申請者は上記に示した遅延報酬待機行動を促進させるというセロトニンの機能について、脳全体のセロトニン放出というよりも特定脳部位への投射が重要であると考えている。本研究はこの仮説に基づき、背側縫線核セロトニンニューロンが強く投射する次の脳部位(内側前頭前野、前頭眼窩野、側坐核)のうち、どの脳部位がこの機能について最も重要であるかを検証する目的で計画された。

3. 研究の方法

3-1. 投射先光刺激

本研究はセロトニンニューロン選択的チャンネルロドプシン2発現マウスを用いて行われた。投射先を一定の強度で青色光刺激することによりセロトニンニューロンの終末で活動電位が誘発され、セロトニン細胞外濃度を限定的に上昇させることができる。

3-2. マイクロダイアリシスによるセロトニン細胞外濃度測定

投射先への光刺激によりセロトニン細胞外濃度が限定的に上昇することを確認するため、マイクロダイアリシスによるセロトニン細胞外濃度測定を行った。麻酔下のマウスにおいて、ターゲットとする投射先脳部位に細胞外濃度測定用のプローブと、光刺激用プローブを同時に挿入し、光刺激によりターゲットとする脳部位のセロトニン濃度が上昇するかどうかを調べた。次に光刺激する脳部位とは別の脳部位の細胞外濃度測定を行い光刺激の影響が刺激していない脳部位にまで及んでいるかどうかを調べた。

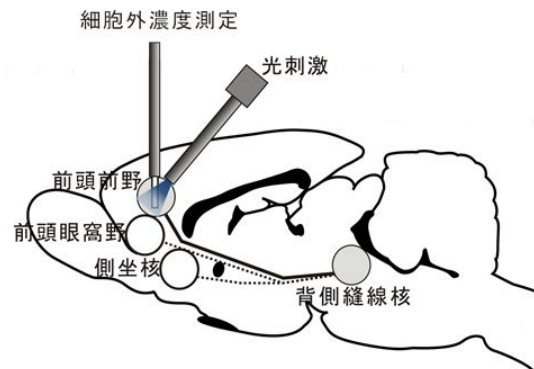


図1 細胞外濃度測定と光刺激

3-3. 行動実験(遅延報酬待機課題) + セロトニンニューロン投射先脳部位光刺激

1テスト40試行のうちの半分で、ターゲットとしている投射先脳部位をマウスのノーズポークに同期させて光刺激し、限定的にセロトニンの細胞外濃度を上昇させた。投射元である背側縫線核への光刺激は遅延時間の延長に伴い生じる待機エラーを減少させる、また報酬無し条件における待機行動時間を延長させる、ということが申請者の先行研究で明らかになっている。投射先脳部位への光刺激ではどのような影響が見られるか調べた。

4. 研究成果

4-1. マイクロダイアリシスによる投射先脳部位セロトニン細胞外濃度測定

	内側前頭前野	側坐核	前頭眼窩野
セロトニン			
ドーパミン	-	-	x

表1 投射先脳部位への光刺激によるセロトニン、ドーパミンの濃度測定結果

表1に示すように、内側前頭前野、前頭眼窩野、側坐核への光刺激により、セロトニンの細胞外濃度がそれぞれの脳部位限定的に上昇することを確認した。また、光刺激部位以外の脳部位への影響を見るために、側坐核を光刺激しながら前頭眼窩野のセロトニン濃度を測定した。その結果側坐核光刺激による影響は見られなかった。また、ドーパミンについても同時に測定したが、内側前頭前野、側坐核ではドーパミン濃度に有意な差は見られなかった。前頭眼窩野ではドーパミンを検出することができなかった。

4-2. 行動実験（遅延報酬待機課題）+ セロトニンニューロン投射先脳部位光刺激

マイクロダイアリシス実験で各脳部位にセロトニン濃度上昇があることを確認した後、マウスに遅延報酬待機課題を学習させた。そして報酬待機中に各脳部位を光刺激して行動への影響を調べた。その結果、光刺激により遅延報酬待機行動が促進される脳部位、されない脳部位があることが明らかになった。さらにその影響はセロトニンニューロンの起始核である背側縫線核への光刺激とは多少異なる様相を呈した。このことについてさらに詳しく調べるために現在も実験を継続中である。

申請者は報酬待機行動を促進させるセロトニンの機能的役割は、脳全体へのセロトニン放出というよりも、特定の脳部位への投射

が重要であると考えた。本研究成果はこの仮説に合致するものであり、更なる研究により重要な投射先脳部位を明らかにすることで、衝動を抑える辛抱強さを生み出すセロトニン系神経ネットワークがどのように組織されているのかを明らかにする。

今後さらに行動課題のバリエーションを増やし、本研究に基づいて有用なセロトニン系脳回路モデルを構築することで、衝動性に関わる様々な精神疾患治療へ向けた神経科学の分野からの貢献に繋がりたい。また将来的には人工知能研究や脳型情報処理を行うロボット開発などの工学的応用も期待される。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 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 研究員

研究者番号：80426577

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
()