

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07356

研究課題名(和文)負の情動下における、セロトニン投射を介した行動制御機構の解明

研究課題名(英文)The role of serotonin projection under negative emotions.

研究代表者

安田 正治 (YASUDA, Masaharu)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：90744110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は心理的負荷の下であっても、しばしば正しい意思決定を下すことができる。こうした負の情動への耐性メカニズムを明らかにするため、本研究では情動との関連の深い脳内セロトニン系の機能解析を行った。認知行動課題遂行中のサルにおいて、セロトニンニューロンが多数存在する背側縫線核において神経活動を計測し、負の情動を表現するニューロンによって、適切な意思決定が予測的に表現されることを見出した。また光遺伝学によりセロトニン系を選択的に活性化させ、報酬差に基づく情動関連行動への影響を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レジリエンスとは、不利な状況下での行動劣化を防ぐ能力のことである。こうした能力は様々な情動の影響を受ける日々の意思決定において発揮される。また鬱などの気分障害と認知機能低下との関係は度々報告されており、こうした情動下での認知的行動がどのような神経基盤により行われているのか、これまでよく調べられて来なかった。本研究で見出された、サルセロトニン系による、情動と意思決定シグナルの相互作用そして情動的行動への関与は、情動系がいかんして心的ストレスへの耐性発揮や行動制御へ寄与しているのか、その神経基の解明に繋がる。

研究成果の概要(英文)：We are able to make a right decision even under stress. To elucidate the neural mechanism for achieving resilience under negative emotional state, we analyzed the function of the serotonergic system which is the critical modulator of emotion and cognition. We recorded single-neurons' activity in dorsal raphe nucleus where many serotonergic neurons exist while the monkey performed decision making task under various emotion. We found the neurons which preferentially represented negative emotion showed stronger activity predicting correct than wrong decision. We also found that selective activation of serotonin system by optogenetics affect the motivational behavior under various reward context. These results suggest the involvement of serotonin system in decision and behavior in particular emotional context.

研究分野：神経生理学

キーワード：サル 情動 ストレス 背側縫線核 セロトニン 光遺伝学 黒質網様部

1. 研究開始当初の背景

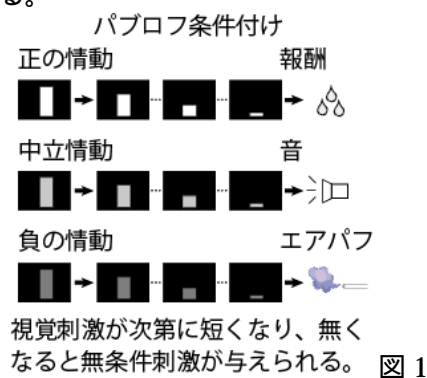
我々は変化する環境の中で、学習によって不適切な行動を抑え、最適な行動を選択する。しかし現実にはこうした意思決定は様々な情動の下で行われる。実際、強い心理的負荷の加わる条件下では、意思決定が衝動的になったり誤った判断が下されたりする (Starcke & Brend 2012)。その一方で我々は、多少の心的負荷であれば、衝動的な行動を抑え、正しい意思決定を行うこともできる。負の情動下では何らかの行動制御機構が働いていると考えられるが、心的負荷への耐性がどのような神経機構により支えられているのかは明らかになっていない。これまで、情動との関わりが深いセロトニンニューロンが多く存在する背側縫線核では、継続した発火活動による情動表現が報告されてきた (Hayashi et al. 2015)。また背側縫線核は、その分散した神経投射の中でも、大脳基底核の出力核、黒質網様部へ特に強い投射を送る。大脳基底核は認知行動の発現に重要な役割を持つことから、背側縫線核から黒質網様部へのセロトニン投射によって運ばれる情動信号が、行動出力を制御する可能性が示唆される。

2. 研究の目的

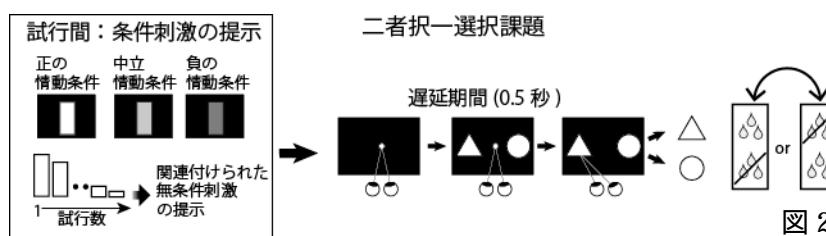
本研究では、負の情動下での行動制御の神経メカニズムを明らかにするため、種々の情動下で認知行動課題を行うマカクサルを用い、セロトニンニューロンが多数存在する背側縫線核での単一細胞外記録を行う。また、セロトニン系の情動関連行動への関わりを明らかにするため、光遺伝学によるセロトニンニューロンと黒質網様部へのセロトニン投射の同定を行い、それらの活動変化が行動制御にどのような影響を与えるのかを解析する。

3. 研究の方法

(1) 正の情動、中立な情動、負の情動を惹起させるための条件刺激として、報酬、音、エアパフと関連付けられた視覚刺激をパプロフ条件付けにより学習させる (図 1)。次に認知課題遂行中のサルに対して学習した条件刺激を提示することにより、種々の情動下で認知行動を行う動物モデルを作成する (図 2) (負の情動条件、中立情動条件、正の情動条件)。認知課題 (図 2: 二者択一選択課題) では、選択肢として二つの視覚刺激が画面中央の左右に提示され、サルは眼球運動によってそのどちらかを選ぶ。サルはどちらか一方を選んだ場合にのみ、報酬を得ることができる。種々の情動を誘発するための条件刺激は認知課題の試行間に 1 秒間提示される。



(2) セロトニン神経経路の情動関連行動への関わりを明らかにするため、セロトニンニューロン選択的に光駆動性カチオンチャンネル (ChR2) を発現するウイルスベクターを背側縫線核もしくはセロトニンニューロンの神経終末の位置する黒質網様部において光照射によりセロトニン回路の活性化を行い、情動関連行動への影響を解析する。情動関連行動は、左もしくは右への眼球運動により観察する。課題では固視期間中に固視点の左右どちらかに手掛かり刺激が短時間 (50ms) 提示される。手掛かり刺激消去後、サルは記憶をもとに手掛かり刺激の位置へ眼球運動を行う。報酬は左右どちらかの眼球運動に対してのみ与えられ、その方向は 24 試行毎に入れ替わる。報酬は正の情動と関連付けられるため、報酬の有無により情動の変動を伴った行動が観察されると期待される。



4. 研究成果

(1) 2 頭のサルに対し、種々の情動条件下で認知課題を行わせた。その結果、エアパフと関連付けられた条件刺激を提示した条件下 (負の情動条件) で、心拍の上昇や瞳孔径の散大など、ストレスの指標となる交感神経系優位な生体応答が見られた (図 3)。一方サルの行動については、負の情動条件下で固視エラーの増加が見られたものの、選択行動の成績は他の情動条件との差が認められなかった (図 4)。このことは負の情動条件下でサルは心理的負荷に対する耐性を発揮することにより、適切なパフォーマンスを維

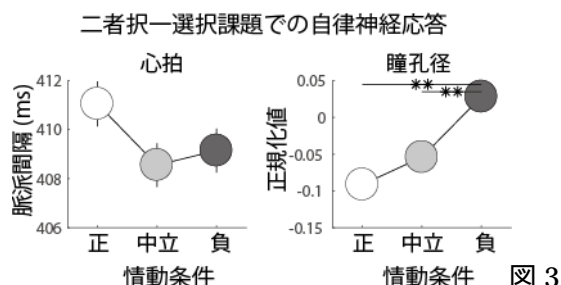


図 3

持させたことを示唆する。

(2) 次に報告者はセロトニンニューロンの多く存在する背側縫線核において単一細胞外記録を行った。背側縫線核の多くの細胞が継続した発火により情動条件の違いを表現した(図5)。またサルを選択行動に応じてその活動を変化させるニューロン群も観察された。サルを選択行動に応じたニューロン活動変化は選択肢の提示前から確認され、背側縫線核のニューロンが、将来行われる認知的判断に対し、予測的な神経表現を持つことが明らかとなった(図6)。これらのニューロンには、適切な選択行動の前により強く発火するもの(positive type, 図6左)、不適切な選択行動の前により強く発火するもの(negative type, 図6右)の2種類が存在し、それらの神経活動は選択肢の提示直前に positive type では上昇し、negative type では減少する傾向を示した。こうした結果は、認知的判断を予測する2種の神経信号が、意思決定プロセスへの異なる関与をもつことを示唆する。

各情動条件下での不適切な選択行動は、背側縫線核において異なったニューロン群によって表現されていた(図7)。正の情動条件下で negative type であるニューロン群は、そのニューロン活動が負の情動下での活動よりも弱い傾向があった(図7左)。一方で負の情動条件下で negative type であるニューロン群は、そのニューロン活動が、正の情動条件下での活動よりも弱い傾向にあった(図7中央)。つまり正の情動下での不適切な行動選択は、負の情動を優先的に表現するニューロン群の活動上昇を伴い、負の情動下での不適切な行動選択は、正の情動を優先的に表現するニューロン群の活動上昇を伴う

ことが明らかとなった。この結果は、背側縫線核での異なるニューロン群による情動依存的な行動制御を示唆する。さらに、負の情動下で positive type であるニューロン群は、そのニューロン活動が正の情動条件下での活動よりも強い傾向にあったことから(図7右)、心的負荷の下での適切な行動選択は、負の情動を優先的に表現するニューロン群の活動上昇を伴うことが明らかとなった。このような適切な行動選択に伴う負の情動情報の増強が、心理的負荷への耐性に寄与する神経信号であるのか、今後検証を行ってきたい。

(3) 背側縫線核にはセロトニンニューロンに加え、ドーパミン、GABA など多様な神経細胞が存在することが近年報告されている。情動と関連の深いとされるセロトニンニューロンを同定するため、分担研究者永安が開発したマカクサルセロトニンニューロン特異的遺伝子上流配列(TPH2PH2 遺伝子プロモーター)をもつウィルスベクターをサル背側縫線核へ局所注入し、セロトニンニューロン内への光駆動性のチャンネルロドプシンの発現を試みた。背側縫線核において短波長のレーザー光を照射したところ、多くのニューロンが興奮性の応答を示し、セロトニンニューロン特異的なチャンネル発現が生理学的に確認された(図8)。次に報告者は、セロトニン系による、情動関連行動の発現への機能を明らかにするため、眼

二者択一選択課題での行動成績

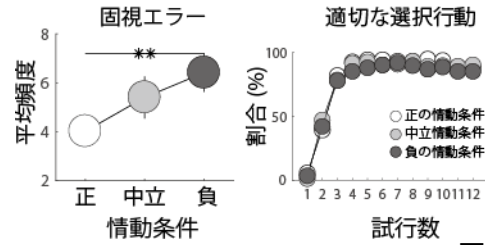


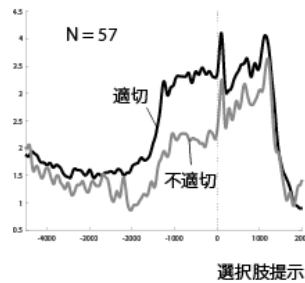
図4

背側縫線核における情動表現 (最大の活動が得られた情動条件で分類)



図5

Positive type: 適切な選択前により強く発火するニューロン群



Negative type: 不適切な選択前により強く発火するニューロン群

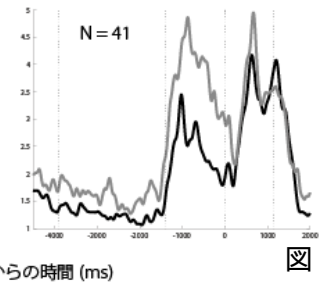
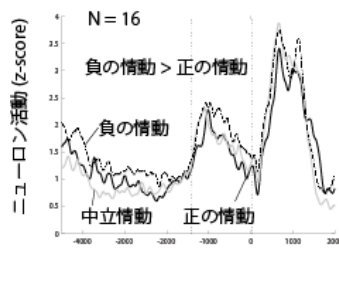
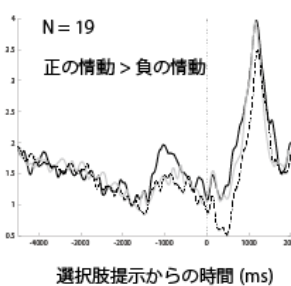


図6

正の情動下で、不適切な選択前により強く発火するニューロン群



負の情動下で、不適切な選択前により強く発火するニューロン群



負の情動下で、適切な選択前により強く発火するニューロン群

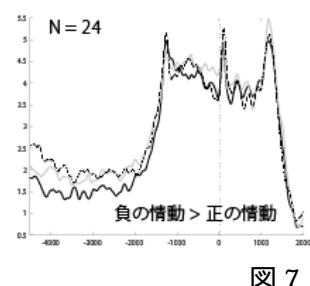


図7

光刺激に対し興奮性応答を示すセロトニンニューロン

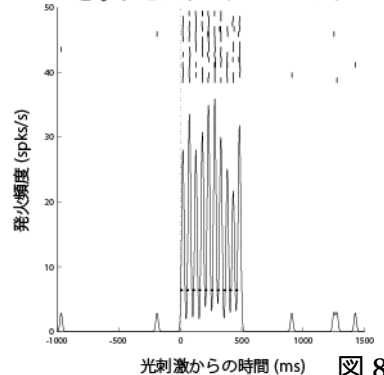


図8

球運動課題遂行中のサル背側縫線核に光照射を行い、報酬量の有無によって引き起こされる眼球運動の潜時変化に、セロトニン系の活性化がどのような影響を及ぼすのかを検証した。その結果、通常観察される、無報酬下での眼球運動遅延(図9:刺激前)が、光刺激により減少することを見出した(図9:刺激)。こうした行動の促進効果は、意欲の低い無報酬下において選択的に観察されたことから、セロトニン系の活性化による行動変化が状況依存的であり、負の情動の関与が必要とされることが示唆された。セロトニンニューロンは脳の広範な領域に神経投射を送るが、その中で最も強いものの一つが、行動選択に強く関与する大脳基底核の出力部、黒質網様部への投射である。報告者は現在、黒質網様部へのセロトニン投射の同定とその機能を明らかにするため、セロトニンニューロンの神経終末の位置する黒質網様部において光照射への神経活動計測、光刺激による情動関連行動への影響の解析を行っている。

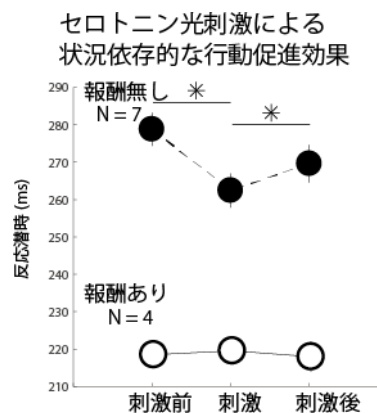


図9

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Nagai Y, Takayama K, Nishitani N, Andoh C, Koda M, Shirakawa H, Nakagawa T, Nagayasu K, Yamanaka A, Kaneko S.	4. 巻 21(6):2160
2. 論文標題 The Role of Dorsal Raphe Serotonin Neurons in the Balance between Reward and Aversion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21062160.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wada S, Yanagida J, Sasase H, Zhang T, Li X, Kamii H, Domoto M, Deyama S, Hinoi E, Yamanaka A, Nishitani N, Nagayasu K, Kaneko S, Minami M, Kaneda K.	4. 巻 166:107968
2. 論文標題 Acute restraint stress augments the rewarding memory of cocaine through activation of 1 adrenoceptors in the medial prefrontal cortex of mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropharmacology.	6. 最初と最後の頁 107968-107968
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuropharm.2020.107968.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai M, Nagayasu K, Shibui N, Andoh C, Takayama K, Shirakawa H, Kaneko S	4. 巻 12;11(1):525
2. 論文標題 Prediction of pharmacological activities from chemical structures with graph convolutional neural networks.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-80113-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Masaharu Yasuda, Yasumas Ueda, Kae Nakamura
2. 発表標題 Combined representation of emotional salience and decision signals in primate dorsal raphe nucleus.
3. 学会等名 Society for Neuroscience（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaharu Yasuda, Yasumas Ueda, Kae Nakamura
2. 発表標題 Combined representation of emotional arousal and decision signals in primate dorsal raphe nucleus.
3. 学会等名 The Japan Neuroscience Society (国際学会)
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
研究分担者	永安 一樹 (NAGAYASU Kazuki) (00717902)	京都大学・薬学研究科・助教 (14301)	

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
---------	---------