

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：38005

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24730643

研究課題名(和文)報酬・罰予測下の行動制御におけるセロトニンの役割：オプトジェネティクスによる検証

研究課題名(英文)The role of serotonin in behavior control under prediction of reward and punishment.

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) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：セロトニンはこれまでうつ病や注意欠陥多動性障害などの衝動性を伴う精神疾患との関連が報告されている。本研究では報酬獲得課題遂行中のセロトニンニューロン活動を光刺激により人為的に操作する技術を用い、セロトニンの行動制御における機能的役割について検証した。その結果セロトニンニューロン活動を活性化させることで、報酬の為の自制的な行動制御を維持する辛抱強さが増進されることが示唆された。これは衝動性を生み出す神経基盤の中でこれまで不明瞭であったセロトニンニューロン活動の機能的役割において、報酬のための自制的な辛抱強さとの明確な因果関係を示すことに成功した最初の報告となる。

研究成果の概要(英文)：A low level of serotonin is often associated with impulsive behavior. In this study, we developed optogenetic mice that express channelrhodopsin selectively in serotonin neurons and tested how the activation of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus affects animal behavior during a delayed reward task. The activation of serotonin neurons reduced the premature cessation of waiting for conditioned cues and food rewards. In reward omission trials, serotonin neuron stimulation prolonged the time animals spent waiting. This effect was observed specifically when the animal was engaged in deciding whether to keep waiting and not due to motor inhibition. These experimental results show, for the first time, that the timed activation of serotonin neurons during waiting promotes animals' patience to wait for delayed rewards.

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・実験心理学

キーワード：セロトニン 報酬 光操作

1. 研究開始当初の背景

セロトニンはこれまでうつ病や注意欠陥多動性障害などの衝動性を伴う精神疾患との関わりが報告されている。主に薬理的アプローチによる動物行動実験から、嫌悪や罰を後にもたすことが予測される行動を抑制することに関わるといふ見解がこれまで主に示されてきた。しかし一方でこれらの報告の中には矛盾する結果もあり、またこの見解では説明しきれない現象も近年複数報告されている。

申請者らのグループでは、セロトニンについて「将来得られるその報酬のためにどこまで辛抱強くなるか」を決めることに関与するという仮説を持っている。

2. 研究の目的

申請者らは行動制御におけるセロトニンの役割として、将来の罰や嫌悪を回避するために行動を減少させること（抑制）のみならず、将来の報酬を獲得するために行動を減少させること（待機）にもセロトニンは関与しているのではないかと考え、ラットを用いた複数の実験による検証を進めてきた。その結果これまでに「将来の報酬のための待機行動」にセロトニンが関わるとの見解を得ている。本研究は、この妥当性を更に検証すること、および従来の「将来の罰・嫌悪をもたらす行動の抑制」という見方を本研究で再検証することで、報酬と罰、双方が予測される際の行動制御におけるセロトニンの役割について調べることを目的とする。

3. 研究の方法

研究実施期間中に、光刺激を用いてマウスのセロトニンニューロンを人為的に刺激することで報酬を予期した待機行動にどのような影響が生じるかを調べた。実験で使用したマウスは遺伝子操作によりセロトニンニ

ューロン選択的にチャンネルロドプシン2を発現している。マウスの背側縫線核上部に埋め込まれた光刺激ファイバーから470 nmの青色光刺激を与えると、一過的にセロトニンニューロン活動は活性化した。コントロールとして590 nmの黄色光刺激を使用した。この刺激に対してセロトニンニューロン活動は影響を受けない。青色及び黄色光刺激がセロトニンニューロンの活動に及ぼす影響について、投射先の一つである前頭前野からのセロトニン細胞外濃度測定により確認した(図1)。その後マウスはオペラントボックスにおいて音待機、餌待機という2種類の遅延報酬獲得課題を行った。

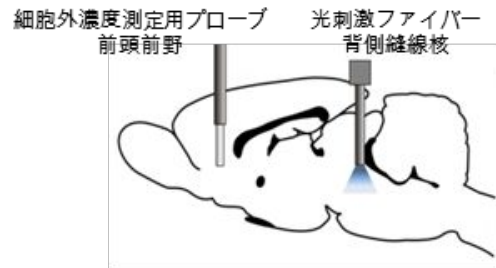


図1 細胞外濃度測定用プローブ及び光刺激ファイバー位置

4. 研究成果

・音待機課題

音待機課題においてオペラントボックス内壁面に設置された音サイトに鼻を入れる（ノーズポークする）ことで8 kHzの音を鳴らし、その後反対側に設置された餌サイトにノーズポークすることで餌報酬を獲得するという行動をマウスに学習させた。音サイトにノーズポークしない、或いは音が鳴る前に鼻を出してしまうと餌は得られなかった。トレーニングでは音サイトに首を入れると0.2秒後に音が鳴った。しかしテストではこの時間が0.8秒間に延長された。それまで音サイトにノーズポークするとほぼ即座に音が鳴っていたものが、鼻を入れてから0.8秒間ノーズポークしたまま待たなければ鳴らないという状況に変わったとき、音が鳴る前にサ

イトから鼻を出してしまう音待機行動失敗の回数が増加した。しかし音待機行動中にセロトニンニューロンを青色光刺激し活性化させると、ノーズポークしたまま音が鳴るまでじっと待つ傾向を示すようになり、音待機行動に失敗する回数が有意に減少した(図2)。

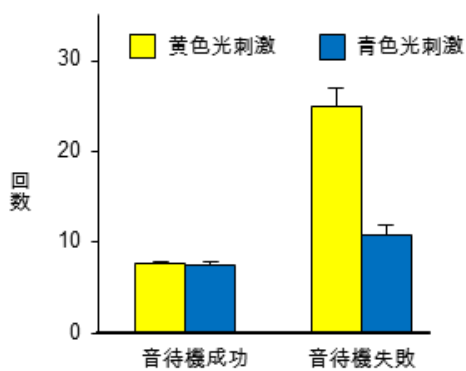


図2 音待機行動失敗回数

餌待機課題

餌待機課題においても音待機課題と同様にマウスは音サイトに0.2秒間ノーズポークして音提示された後、餌サイトにノーズポークをして餌報酬を獲得した。しかし餌待機課題ではテスト中、餌サイトにノーズポークをした後実際に餌が出てくるまでの遅延時間を3秒、6秒、9秒そして餌無(遅延時間無限大)という4つのパターンで延長した。これらはセミランダムに提示された。マウスは餌が出るまで餌サイトにノーズポークし続けなければならない。9秒では辛抱できずに餌が出る前にサイトから鼻を出してしまう餌待機行動失敗回数が増加した。しかし青色光刺激でセロトニンニューロン活動を活性化させると、9秒であってもじっと待ち続ける傾向を示すようになり、餌待機行動失敗回数が有意に減少した(図3)。

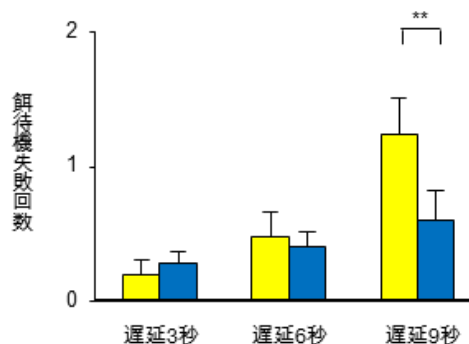


図3 餌待機行動失敗回数

さらに餌サイトに鼻を入れ続けても餌が出てこない餌無条件で餌待機時間の限界点を調べた。その結果青色光刺激を与えない場合は平均約12秒であったが、青色光刺激を与えた場合には平均約17秒まで待ち続けることができた(図4)。

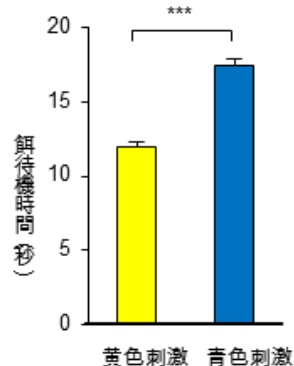


図4 餌待機時間

また、課題中マウスが別の行動をしているときにセロトニンニューロンを活性化しても行動抑制等の影響は見られなかった。背側縫線核セロトニンニューロンが活動を高めることで、報酬のための音待機行動失敗の回数が有意に減少する。さらに報酬予測下においてサイトから首を出さずにじっとしている待機行動が延長される。それらは報酬の為の自制的な行動制御を維持する辛抱強さが増進されていることを意味する。この実験結果について現在論文を投稿中である。受理されれば、衝動性を生み出す神経基盤の中でこれ

まで不明瞭であったセロトニンニューロン活動の機能的役割において、報酬のための自制的な辛抱強さとの明確な因果関係を示すことに成功した最初の報告となる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Miyazaki KW, Miyazaki K, Doya K (2012) Activation of dorsal raphe serotonin neurons is necessary for waiting for delayed rewards. The Journal of Neuroscience 32: 10451-10457

Miyazaki K, Miyazaki KW, Doya K (2012) The role of serotonin in the regulation of patience and impulsivity. Molecular Neurobiology 45:213-224.

〔学会発表〕(計5件)

Miyazaki K, Miyazaki KW, Tanaka KF, Yamanaka A, Takahashi A, Doya K (2014) Optogenetic activation of dorsal raphe serotonin neurons enhances patience for future rewards. 87th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Sendai, Japan.

Miyazaki KW, Miyazaki K, Tanaka KF, Yamanaka A, Takahashi A, Doya K (2013) Optogenetic activation of dorsal raphe serotonin neurons enhances patience for future rewards. 43th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA

Miyazaki K, Miyazaki KW, Tanaka KF, Yamanaka A, Takahashi A, Doya K (2013) Impulsivity and serotonin. 43rd Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropsychopharmacology, Okinawa, Japan

Miyazaki K, Miyazaki KW, Doya K (2012) The role of serotonin neuron in patience of waiting for delayed rewards. 10th Serotonin Club Meeting, Montpellier, France

Miyazaki KW, Miyazaki K, Doya K (2012) The role of serotonin neuron in patience of waiting for delayed rewards. Comprehensive Brain Science Network, Sendai, Japan

〔図書〕(計1件)

宮崎勝彦, 宮崎佳代子, 銅谷賢治 (2013) セロトニン神経系による意思決定の制御 - 基礎的知見から - . 日本生物学的精神医学

会誌 24:95-100. 査読無

〔その他〕

<http://www.oist.jp/ja/pressrelease/study-confirms-serotonin%E2%80%99s-role-controlling-patience>

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(OIST)

研究者番号 : 80426577