

拡張環世界との相互作用における霊長類セロトニン機能の理解



研究代表者	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医学研究所 脳機能イメージング研究センター・次長 南本 敬史 (みなみもと たかふみ)	研究者番号：50506813
研究課題情報	課題番号：24H00069 キーワード：セロトニン、サル、報酬、仮想現実、精神疾患	研究期間：2024年度～2028年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

神経伝達物質セロトニンについて、齧歯類での情動や認知、社会性など様々な機能とその神経回路基盤が解明されつつあるが、ヒトを含む霊長類での知見とはギャップがあり、関連する疾患の発症と治療薬作用の機序は依然不明である。本研究は生物が環境との相互作用を多様化させる進化に伴いセロトニン機能も多角化してきた点に着目、霊長類独自の環世界においてセロトニンが不確実性の低減を通じて恒常性維持に寄与するという仮説を立て、その神経基盤の解明を目指す。私たちが確立した化学遺伝学技術を応用し世界初となるサルセロトニン神経回路の選択的活動操作を行い、二つの起始核を独立/同時に操作した際の影響を、①環境の報酬情報利用のパラメータ調節、②仮想現実空間での情報利用と操作、の二つの側面から分析し、セロトニンの作用機序を脳ネットワークと神経表現として理解する。これらの結果をセロトニン介入治療に伴う患者を含むヒト行動・脳活動変容データと照合することで霊長類セロトニン機能とその神経基盤を正常から病態まで包括した理解を目指す（図1）。

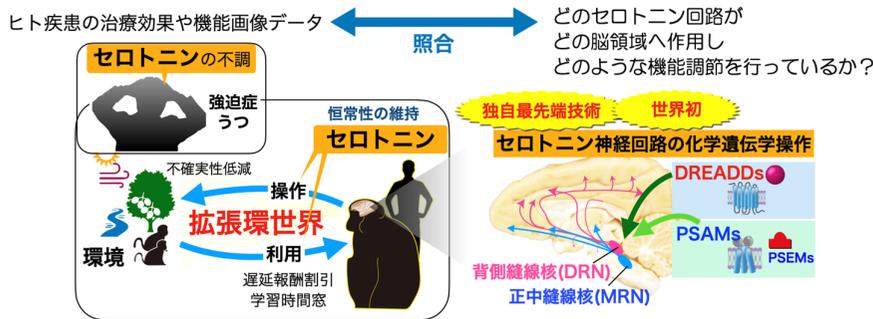


図1 研究提案のイメージ図

●セロトニンとは セロトニンは中枢神経系の重要な伝達物質で、覚醒、気分、認知、意思決定、社会性など幅広い機能に関与し、またセロトニンを標的とする薬剤が、うつや強迫症の治療薬として用いられることから、これらの疾患の病態とも深く関わる。セロトニンは脳幹の背側縫線核 (dorsal raphe nucleus; DRN) と正中縫線核 (median raphe nucleus; MRN) に存在するセロトニン作動性ニューロンで生成され、それぞれ異なる大脳皮質領域・皮質下神経核に投射するセロトニン回路を形成しセロトニンを伝達する。一方、脳内には10種類を超える5-HT受容体サブタイプが存在し、それらの不均一な局在がセロトニンの多様な機能を支えている。

●霊長類の拡張環世界とセロトニン機能 セロトニンは進化的に、動物が太陽光に基づいた環境の資源量を測る恒常性調節因子としての機能を拡張してきた。マウスではセロトニン活動が環境の良さを反映しているが、霊長類はより複雑な環境認知能力を進化させ、これに応じた独自のセロトニン機能を有する可能性がある。しかし、ヒトを含む霊長類の複雑な環境との相互作用（拡張環世界）におけるセロトニンの役割は不十分で、この知識のギャップがヒトにおけるセロトニン障害とその治療効果の理解を妨げている根本原因ではないかと考える。

●研究の背景

- これまで私たちはマカクザルとヒトのセロトニンが、環境から得られる報酬を最大化する際、行動のあと遅れて獲得できる報酬の価値（遅延報酬割引）や過去の経験をどこまで遡って学習に利用するか（学習時間窓）などの環境情報利用における学習パラメータ調節に重要な役割を果たすことを報告してきた。
- この学習パラメータの変容と改善が、強迫症における一見無駄に見える行動を繰り返す強迫行動とその治療薬(セロトニン再取り込み阻害剤)の効果を説明するなど、臨床への橋渡しを示した。
- 霊長類セロトニン機能理解の突破口として、化学遺伝学的手法を利用した霊長類のセロトニン特異的な神経活動の抑制に成功し、回路レベルの介入を可能とした。



図2 霊長類の拡張環世界におけるセロトニン機能のイメージ図

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●霊長類セロトニンの機能の神経基盤の解明

- ①まず霊長類セロトニンシステムの神経基盤の理解のベースとなるサルの背側縫線核(DRN)・正中縫線核(MRN)から投射する脳領域を図解するセロトニン神経回路マップを作製する。
- ②次に①報酬情報利用②報酬と無関係の環境情報利用/操作の二つ側面におけるセロトニンの因果的役割について、化学遺伝学によるセロトニン2回路操作時のサルの行動変容から特定する。
- ③見出したセロトニン神経操作に伴う行動変容について、関連する脳ネットワークを抽出し、関連領域から神経活動を記録、5-HT抑制前後での神経相関の変容を明らかにすることで、拡張環世界の情報利用/操作におけるセロトニン作用の神経基盤を理解する。
- ④これらをヒト疾患治療効果の神経基盤の理解に生かすべく、ヒト強迫症(OCD)における学習パラメータ変容における治療効果を反映する脳ネットワークを抽出し、サルセロトニン操作で理解した神経基盤との照合を行う（図3）。

本研究の成果は、ヒト精神・神経疾患におけるセロトニン介入治療効果の神経基盤の理解という臨床への接続性を有し、高い波及効果が期待できる。さらに、これまでセロトニンが関与するとされている不安や気分、認知的柔軟性、社会性など多種多様な機能が『環世界での恒常性維持』という枠組みで、種を超えて統一解釈できる可能性を有し、高い発展性を有する。

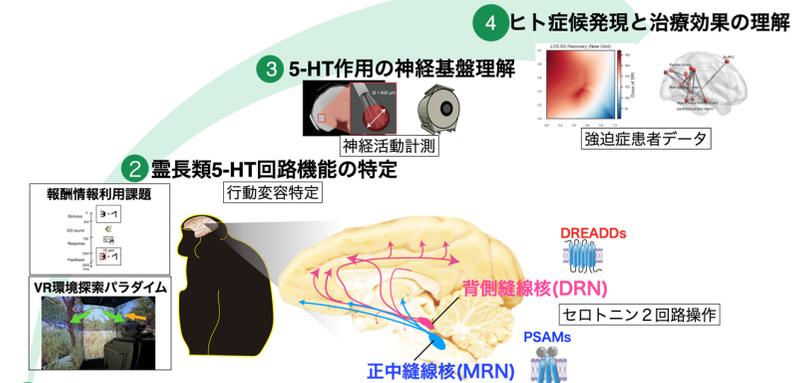


図3 研究計画のイメージ図