



文部科学省 “社会に貢献する脳科学”の実現を目指して
脳科学研究戦略推進プログラム
Strategic Research Program for Brain Sciences
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan

平成26年8月22日
沖縄科学技術大学院大学

「あきらめない」の鍵はセロトニン
—セロトニン神経刺激でマウスの辛抱強さ促進—

人気のお店で食事をするのに行列に並んだり、恋人が待ち合わせの場所にやってくるのを待ったりと、私たちの日常の意思決定の中で「辛抱強さ」が必要とされる状況は多く存在します。将来的に予測される報酬のために、焦らず辛抱強く待つことが求められる時、どのような脳内メカニズムがそれを可能にするのでしょうか？これについて沖縄科学技術大学院大学（OIST）神経計算ユニットの宮崎佳代子研究員、宮崎勝彦研究員、銅谷賢治教授は、光によって脳内の特定の神経細胞の活動を正確なタイミングで制御する「光遺伝学^{※1}」の手法を用いて詳しく調べました。その結果、マウスが報酬を待つ間にセロトニン神経活動を増加させることで辛抱強さが促進されることが明らかになりました。本研究成果は、米科学誌 *Current Biology*（カレントバイオロジー）電子版に8月21日（日本時間8月22日）に掲載されました。

研究チームは光遺伝学の技術を用いて神経修飾物質のセロトニンを持つ神経細胞のみを選択的に刺激することができる遺伝子改変マウスを作成し、将来の報酬を予測しながら待機している状況下でセロトニン神経活動を増加させると行動にどのような影響が見られるかを調べました。この技術は脳内の特定部位に光照射を行うことで神経活動を操作するもので、光のON、OFFにより神経活動のタイミングを正確にコントロールすることが可能です（図1）。

実験では5匹のマウスに、実験箱内部の壁面に設置された小窓にノーズポーク（鼻先を入れる）した状態で数秒間じっと待つことでエサを獲得できる課題を学習させました。マウスにはノーズポークをする習性がありますが、通常はすぐに鼻先を出してしまいます。この課題ではノーズポークを一定時間続けるとエサを獲得できるため、マウスは辛抱してノーズポークを続けました。エサまでの待ち時間をランダムに3秒、6秒、9秒、無限大（エサなし）と変化させ、それぞれの半数の試行で背側縫線核^{※2}のセロトニン神経細胞を光で刺激しました。この時、事前の合図はなく、待ち時間やエサの有無は待ってみないとわかりません。マウスは3秒と6秒のノーズポークは簡単にできるものの、9秒だと待ちきれずに鼻先を出してしまい、報酬獲得に失敗する回数が増えました。しかしマウスがノーズポークする間に光刺激でセロトニン神経活動を増加させると、9秒でもノーズポークを続けることができるようになり、失敗回数が有意に減少しました（図2）。さらに待ち時間無限大試行（エサなし）では、マウスが自らあきらめてノーズポークを止めるまでの時間を測定しました。通常は平均12秒間ノーズポークを続けて、エサが出ないとあきらめました。と

ころが光刺激でセロトニン神経活動を増加させると、それが平均 17.5 秒間にまで延びました（図 3）。セロトニン神経活動を増加させない場合と比較して約 45% もノーズポーク時間が延長しています。一方でノーズポーク中以外のタイミングでセロトニン神経活動を増加させてもノーズポーク時間が延長することではなく、動きが止まる、などの別の影響も見られませんでした。これらの結果から、将来的に得られることが予測される報酬をじっと待つとき、セロトニン神経活動が増加することで辛抱強さが促進されることが明らかになりました。またこの実験で光照射の ON、OFF により神経活動のタイミングを正確にコントロールできる技術を用いたことで、脳内のセロトニンレベルの持続的な上昇というよりも、報酬を待つそのタイミングにセロトニン神経活動が増加することが辛抱強さを促進させることも分かりました。

セロトニン神経は脳内の広い範囲に投射しており、睡眠や呼吸などの生理機能から認知、精神機能に至るまで多様な機能の中で役割を担う神経修飾物質です。これまでの通説では、セロトニンは罰が予測される状況下でその行動を抑制すると考えられていましたが、脳内のセロトニン量を増やす抗うつ薬の SSRI はうつ病の治療に効果的であるという既知の事実と相容れない問題がありました。さらに最近、セロトニン神経刺激が報酬効果をもたらすといった報告もあり、報酬と罰に関するセロトニンの役割は混迷した状況です。また一方で、脳内のセロトニンレベルが低下すると行動が衝動的になるという報告もされており、OIST の宮崎両研究員や銅谷教授はセロトニンが将来の報酬に対する辛抱強さを制御するという仮説のもとに研究を進めてきました。宮崎研究員らは「我々はこれまで神経活動記録や薬理実験から、報酬待機中にセロトニン神経活動が増加することやセロトニン神経活動抑制によって長期の報酬待機行動ができなくなることを示してきました。今回の実験では高い時間精度で神経活動を制御できる技術を用いたことで、セロトニン神経活動が予想以上にダイナミックな機能を有し、報酬待機における辛抱強さの調節を行っていることが明らかになりました。」と一連の研究成果について語りました。

今後もセロトニンの役割を詳しく調べることで、衝動性を伴う病的症状や行動の基盤となる神経回路の理解につながることが期待されます。また将来的に、より人間的な判断が可能なロボットやプログラムの開発など工学的な応用へも可能性が広がります。研究チームは今後、将来の報酬を得るためにじっと待たずに行動する場合や、報酬ではなく罰を回避することを目的とした辛抱強さに対するセロトニン神経活動の影響について、さらに研究を進めていく予定です。

本研究は、沖縄科学技術大学院大学神経計算ユニットの宮崎佳代子研究員、宮崎勝彦研究員、銅谷賢治教授、慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室の田中謙二特任准教授、名古屋大学環境医学研究所神経系分野 II の山中章弘教授、田淵紗和子大学院生、国立遺伝学研究所マウス開発研究室の高橋阿貴助教との共同により行われました。また文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として行われ、文部科学省科学研究費助成事業の助成を受けました。

【発表論文 詳細】

発表先および発表日 : Current Biology (カレントバイオロジー)

オンライン版 : 2014 年 8 月 22 日 (金曜日) 1 時 00 分 AM (日本時間)

論文タイトル : Optogenetic activation of dorsal raphe serotonin neurons enhances patience for future rewards (光遺伝学による背側縫線核セロトニン神経活動の活性化は将来の報酬に対する辛抱強さを促進する)

著者 : Kayoko W. Miyazaki,^{1,6} Katsuhiko Miyazaki,^{1,6,*} Kenji F. Tanaka,² Akihiro Yamanaka,³ Aki Takahashi,⁴ Sawako Tabuchi,^{3,5} and Kenji Doya¹

¹Neural Computation Unit, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University, Okinawa 904-0495, Japan

²Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160-8582, Japan

³Department of Neuroscience II, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan

⁴Mouse Genomics Resource Laboratory, National Institute of Genetics, Mishima 411-8540, Japan

⁵Department of Physiological Sciences, The Graduate University for Advanced Studies, Okazaki 444-8585, Japan

⁶Co-first author

本件お問い合わせ先

<研究について>

沖縄科学技術大学院大学 (<http://www.oist.jp>)

教授 銅谷賢治、研究員 宮崎佳代子、宮崎勝彦

TEL: 098-966-8594 FAX: 098-966-2891

E-Mail: doya@oist.jp, kmiyazaki@oist.jp, miyazaki@oist.jp

<OISTについて>

沖縄科学技術大学院大学 (<http://www.oist.jp>)

コミュニケーション・広報ディビジョンメディアセクション : 名取 薫

TEL: 098-966-8711 (代表) TEL: 098-966-2389 (直通) FAX: 098-966-2887

E-Mail: kaoru.natori@oist.jp

<文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」について>

脳科学研究戦略推進プログラム 事務局 (担当 : 矢口)

TEL: 03-5282-5145 FAX: 03-5282-5146

E-Mail: srpbs@nips.ac.jp

沖縄科学技術大学院大学について

平成 23 年 11 月に設置された沖縄科学技術大学院大学（OIST）は、沖縄において世界最高水準の科学技術に関する教育研究を行うことで、沖縄の自立的発展と世界の科学技術の向上に寄与することをめざしています。これまで 47 の研究ユニット（研究員約 380 名、内、外国人 180 名）が発足し、自然科学分野において学際的で先端的な教育・研究活動が進められています。平成 24 年 9 月に開設した五年一貫制の博士課程は、本年 9 月に第 3 期生を受入れる予定で、全学生数は約 80 名となります。OIST では、このほか国際ワークショップやコースの開催など、学生や若手研究者の育成にも力を入れています。

文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」について

高齢化、多様化、複雑化が進む現代社会が直面する様々な課題の克服に向け、文部科学省脳科学委員会における議論を踏まえて重点的に推進すべき政策課題を設定し、社会への応用を明確に見据えた脳科学研究を戦略的に推進する事業です。

URL : <http://brainprogram.mext.go.jp/>

<用語解説>

※1 光遺伝学

神経回路機能を調べるために光学と遺伝学を融合した研究分野。光活性化イオンチャンネルであるチャネルロードプシン2などを特定の神経細胞に遺伝子工学的手法を用いて強制的に発現させた後、標的神経細胞に特定の波長の光を照射することで神経活動をミリ秒単位の時間制度で操作することができる。

※2 背側縫線核

脊椎動物の中脳に存在する脳部位。大脳の前部の広い範囲に投射し、脳の活動を調節しているセロトニン神経細胞を含んでいる。背側縫線核のセロトニン神経細胞は、睡眠—覚醒サイクル、運動調節、気分障害、衝動性などに関係していると考えられている。

<参考図>

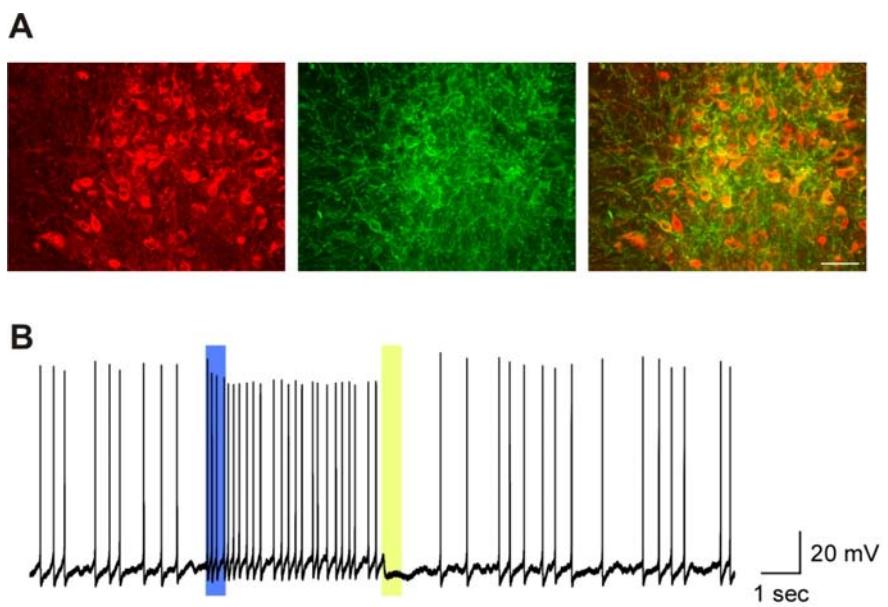


図 1.セロトニン神経活動を光で制御する

(A) 左図：セロトニン神経細胞（赤色）。中図：光に応答するたんぱく質（チャネルロドプシン 2）を発現している神経細胞（緑色）。右図：左図と中図を重ねたもの。セロトニン神経細胞において選択的に光に応答するたんぱく質が発現している（橙色）。（B）青色光刺激（500 ms、青線）で発火頻度を増大させるセロトニン神経細胞。この発火増大は数 10 秒間持続する。黄色光刺激（500 ms、黄線）で発火頻度は定常状態にもどる。

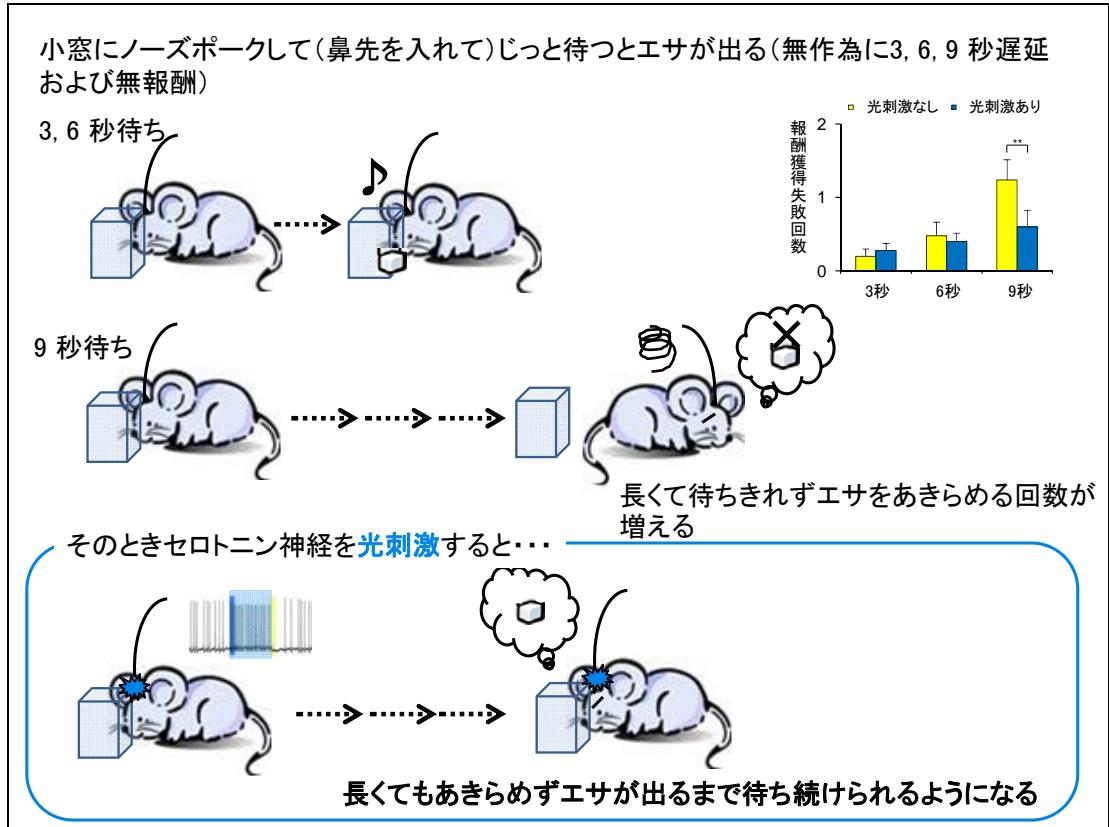


図2. 遅延報酬待機に対するセロトニン神経刺激の効果

エサまでの待ち時間を3秒、6秒、9秒と変化させたところ、3秒と6秒のノーズポークは簡単にできるものの、9秒だとマウスは待ちきれずに鼻先を出してしまい、報酬獲得に失敗する回数が増えた。しかしマウスがノーズポークする間に光刺激でセロトニン神経活動を増加させると、9秒でもノーズポークを続けることができるようになり、失敗回数が有意に減少した。

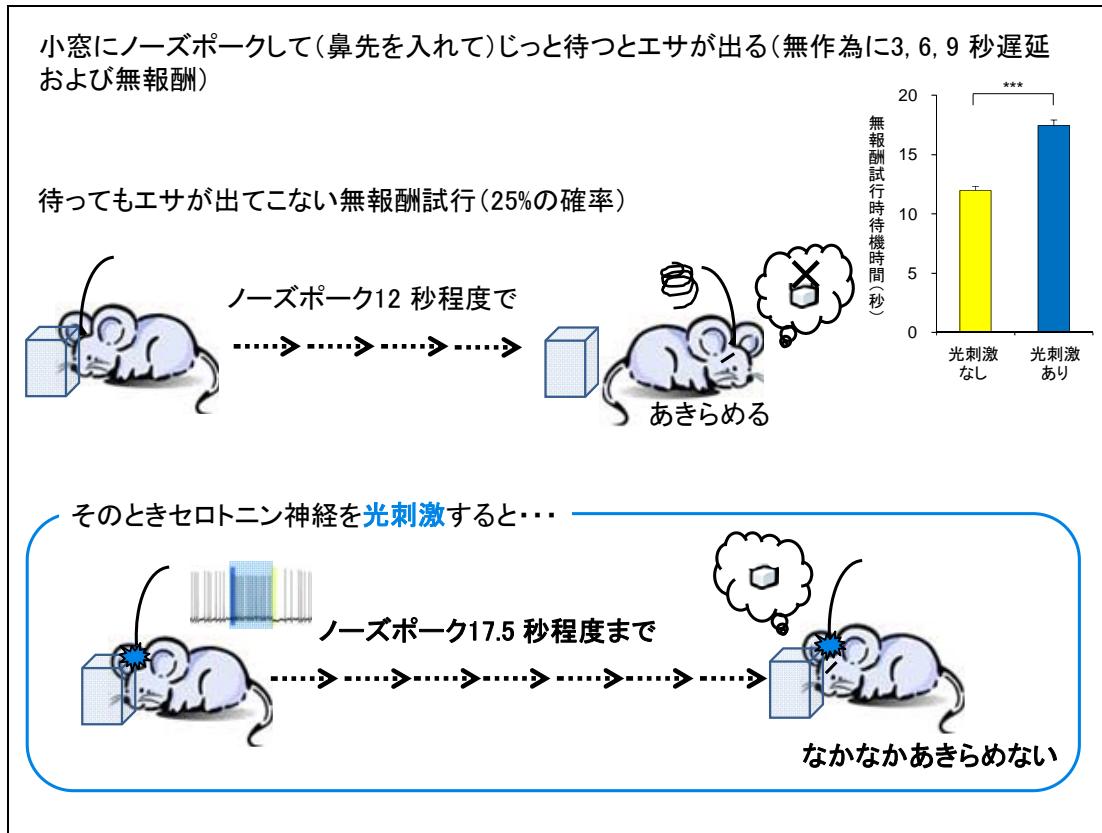


図3. 無報酬試行での待機時間に対するセロトニン神経刺激の効果

25%の確率でランダムにエサが出てこなくなる試行でマウスが自らあきらめてノーズポークを止めるまでの時間を測定した。通常は平均 12 秒間ノーズポークを続けてエサが出ないとあきらめるが、光刺激でセロトニン神経活動を増加させると、それが平均 17.5 秒間にまで延びた。