



ムーンショット目標 9

2050 年までに、こころの安らぎや活力を増大することで、
精神的に豊かで躍動的な社会を実現

終了報告書

楽観と悲観をめぐるセロトニン機序解明

宮崎 勝彦

沖縄科学技術大学院大学
神経計算ユニット



1. 研究開発プロジェクトの実施概要

(1) 研究開発プロジェクトの概要

神経修飾物質の一つであるセロトニンは将来報酬のための辛抱強さを調節する役割があることが明らかになっている。私たちはセロトニンが目標達成に向けた「楽観(将来に対する確信)・悲観(将来に対する諦め)」を調節する働きをしていると考え、本研究では同じ辛抱行動であってもその目的が「喜び」なのか、反対に「苦しみの回避」なのかによってセロトニン神経ネットワークにどのような違いが生じるか、行動課題中マウスの神経活動記録・操作から詳細に調べる。辛抱強さの糧となる楽観、諦めにつながる悲観、これらが生まれる神経メカニズムを明らかにすることで、誰もがみな、自分自身で「人生の困難を乗り越える力」と「こころの活力」を高められる社会の実現を目指す。

(2) 研究開発プロジェクトの実施概要

本研究開発プロジェクトの達成目標は「楽観・悲観と因果関係のある脳内セロトニンサブシステムを明らかにすること」である。楽観(将来に対する確信)に関しては、楽観のレベルが変化する報酬獲得課題遂行中のマウスから、1. セロトニンサブシステム内の神経活動観察およびセロトニン濃度測定、2. セロトニンサブシステム内での光操作、を行うことで楽観と因果関係のあるセロトニンサブシステムを調べた。具体的には、研究開発項目1課題1では、報酬獲得課題遂行中のマウスから背側縫線核セロトニン神経活動をファイバーフォトメトリーによるカルシウムイメージングで観察した。研究開発項目1課題2では、課題遂行中マウスから前頭眼窩野のセロトニン濃度変化をファイバーフォトメトリーで計測した。研究開発項目1課題3では、課題遂行中のマウスから前頭眼窩野の神経活動を小型蛍光顕微鏡カメラによるカルシウムイメージングで観察した。研究開発項目2課題1では、課題遂行中のマウスの背側縫線核セロトニン神経活動を光操作により抑制し行動への影響を調べた。

悲観(将来に対する諦め)に関しては、悲観のレベルが変化する報酬獲得・罰回避課題遂行中のマウスから、1. セロトニンサブシステム内の神経活動観察およびセロトニン濃度測定、2. セロトニンサブシステム内での光操作、を行うことで悲観と因果関係のあるセロトニンサブシステムを調べた。具体的には、研究開発項目1課題1では、報酬獲得・罰回避課題遂行中のマウスから背側縫線核セロトニン神経活動をファイバーフォトメトリーによるカルシウムイメージングで観察した。研究開発項目1課題2では、課題遂行中マウスから前頭眼窩野のセロトニン濃度変化をファイバーフォトメトリーで計測した。研究開発項目1課題3では、課題遂行中のマウスから前頭眼窩野および内側前頭前野の神経活動を小型蛍光顕微鏡カメラによるカルシウムイメージングで観察した。研究開発項目2課題1では、課題遂行中のマウスの背側縫線核セロトニン神経活動を光操作により抑制し行動への影響を調べた。研究開発項目2課題2では、課題遂行中のマウスから前頭眼窩野の神経活動をファイバーフォトメトリーによるカルシウムイメージングで観察しながら背側縫線核セロトニン神経活動を光操作により抑制し、前頭眼窩野の神経活動にどのような変化が見られるかを調べた。

(3) プロジェクトマネジメントの実施概要

PM が所属する沖縄科学技術大学院大学では、外部研究資金セクションとPM 支援体制

チームを構築している。重要事項の連絡・調整方法として、外部研究資金セクションと定期的な会議(4カ月に1回程度)を行っている。研究開発機関における研究の進捗状況の把握方法として、課題推進者会議を課題推進者が所属する沖縄科学技術大学院大学神経計算ユニットで毎週行い、進捗状況を皆で把握している。アウトリーチ活動として、沖縄科学技術大学院大のホームページで、本研究プロジェクトを紹介した。また、文教大学附属高等学校の生徒へ本研究プロジェクトを紹介した。また、高橋PM(目標6)と宮崎PM(目標9)の対談をムーンショット型研究開発事業@JSTのnoteに掲載した。また、古謝玄太那覇副市長および後援会会員らへの研究紹介講演を行った。また、琉球コラソン(ハンドボールチーム)の田場裕也氏(選手兼コーチ)らへの研究紹介講演を行った。広報活動として、ヤクルト広報誌「ヘルシスト」にインタビュー記事が掲載された。また、日経産業新聞と日経電子版のNext Tech 2050という連載記事に紹介された。

2. 研究開発プロジェクトの実施内容

(1) 研究開発項目1:楽観・悲観のセロトニンサブシステムの観察・測定

研究開発課題1:背側縫線核セロトニン神経活動観察

実施内容:本研究開発課題では、同一マウスに、将来の報酬獲得か罰回避のためにじっと待ち続ける報酬獲得・罰回避課題を学習させ、背側縫線核セロトニン神経活動をファイバーフォトメトリーと小型蛍光顕微鏡カメラでカルシウムイメージングし、報酬および罰回避にとって特に重要なセロトニン神経回路を特定することを目指した。本研究開発課題で、セロトニン神経細胞選択的にカルシウム指示薬のGCaMP6を発現させたトランスジェニックマウス(Tph2-GCaMPマウス)の背側縫線核に直径0.4mmの光プローブを挿入し、報酬ノーズポーク待機課題中および報酬獲得・罰回避課題中に背側縫線核セロトニン神経が、どのように活動しているかを調べた。将来獲得できるエサの確率と量を変化させるとそれに伴ってセロトニン神経活動が変化することを明らかにした。また、行動の目的が報酬獲得なのか罰回避なのかによってセロトニン神経活動が変化することを明らかにした。

課題推進者:宮崎勝彦(沖縄科学技術大学院大学)

研究開発課題2:投射先でのセロトニン細胞外濃度測定

実施内容:本研究開発課題では、報酬獲得・罰回避課題遂行中のマウスから、背側縫線核セロトニン神経投射先の前頭眼窩野、内側前頭前野、および扁桃体のセロトニン細胞外濃度変化を測定する。本課題ではアデノ随伴ウイルスを用いてセロトニンセンサーであるGRAB5-HT(G protein-coupled receptor (GPCR)-Activation-Based 5-HT sensor)を神経細胞に発現させ、細胞外液中のセロトニン濃度変化を蛍光変化としてファイバーフォトメトリーで検出する。令和5年度は、報酬ノーズポーク待機課題中に前頭眼窩野のセロトニン細胞外濃度が、どのように変化しているかを調べた。その結果、報酬待機中に蛍光の増加が見られたが、一方で減少する場合もあり、一貫性のある結果が得られなかった。前頭眼窩野の細胞

外セロトニン濃度では、GRAB5-HT の蛍光がほぼ飽和しており、セロトニン濃度変化に対して蛍光がほとんど変化しなかった可能性が示唆された。

課題推進者:宮崎佳代子(沖縄科学技術大学院大学)

研究開発課題3:セロトニン神経投射先での神経活動観察

実施内容:報酬獲得・罰回避課題遂行中のマウスから、背側縫線核セロトニン神経投射先の前頭眼窩野、内側前頭前野、および扁桃体の神経活動を観察する。本課題ではアデノ随伴ウイルスを用いてカルシウム指示薬である GCaMP7f をそれぞれの領域に発現させ、神経活動をファイバーフォトメトリーと小型蛍光顕微鏡カメラでカルシウムイメージングし、報酬および罰回避にとって特に重要なセロトニン神経回路を特定することを目指した。本研究開発課題で、報酬ノーズポーク待機課題中に前頭眼窩野および内側前頭前野の神経細胞が、どのように活動しているか小型蛍光顕微鏡カメラを用いて観察した。その結果、前頭眼窩野および内側前頭前野では計測した神経細胞のそれぞれ約20%と約10%で報酬待機中に応答することを見出した。

課題推進者:宮崎勝彦(沖縄科学技術大学院大学)

(2) 研究開発項目2:楽観・悲観のセロトニンサブシステムの光操作

研究開発課題1:背側縫線核セロトニン神経光操作による行動変化

実施内容:研究開発項目1課題1で明らかになった楽観・悲観に対し応答する背側縫線核セロトニン神経活動に注目し、それらの神経活動を報酬獲得・罰回避課題遂行中のマウスから光操作し、行動との因果関係を明らかにする。本研究課題では、報酬獲得課題遂行中のマウスのセロトニン神経を光操作し、行動との因果関係を調べた。セロトニン神経細胞選択的に抑制性オプシン ArchT を発現させたトランスジェニックマウス(Tph2-ArchTマウス)の背側縫線核に直径 0.4 mm の光プローブを挿入し、報酬ノーズポーク待機課題での報酬待機中に黄色光刺激でセロトニン神経活動を抑制した時にマウスの報酬待機行動がどのように変化するかを調べた。その結果、セロトニン神経活動を抑制すると報酬待機時間が有意に短くなることが明らかになった。

課題推進者:宮崎佳代子(沖縄科学技術大学院大学)

研究開発課題2:セロトニン神経光操作(興奮・抑制)による神経活動変化

実施内容:研究開発課題1課題3で明らかになった悲観・楽観に対して応答する前頭眼窩野、内側前頭前野、および扁桃体の神経活動に注目し、それらの神経活動が投射されるセロトニン神経によってどのような影響を受けるかを、報酬獲得・罰回避課題遂行中のマウスからセロトニン神経活動を光操作することにより明らかにする。本研究開発課題では、課題遂行中のマ

ウスから前頭眼窩野の神経活動をファイバーフォトメリーによるカルシウムイメージングで観察ながら背側縫線核セロトニン神経活動を光操作により抑制し、前頭眼窩野の神経活動にどのような変化が見られるかを調べているところである。

課題推進者:宮崎勝彦(沖縄科学技術大学院大学)

3. プロジェクトマネジメント実施内容

(1) 研究開発プロジェクトのガバナンス

進捗状況の把握

PM が所属する沖縄科学技術大学院大学では、外部研究資金セクションと PM 支援体制チームを構築している。重要事項の連絡・調整方法として、外部研究資金セクションと定期的な会議(4カ月に1回程度)を行っている。研究開発機関における研究の進捗状況の把握方法として、課題推進者会議を課題推進者が所属する沖縄科学技術大学院大学神経計算ユニットで毎週行い、進捗状況を皆で把握した。

研究開発プロジェクトの展開

本研究開発プロジェクトの課題推進者は二人とも沖縄科学技術大学院大学に所属しており、研究開発体制について十分な議論を行い、研究開発を進めていく。

(2) 研究成果の展開

本研究開発プロジェクトの達成目標は「楽観・悲観と因果関係のある脳内セロトニンサブシステムを明らかにすること」である。楽観(将来報酬に対する確信度)および悲観(将来の罰に対する見積り)をセロトニンサブシステムの神経活動量を指標として定量的に計測可能にすることを目指す。辛抱強さの糧となる楽観、諦めにつながる悲観、これらが生まれる神経メカニズムを明らかにすることで、誰もがみな、自分自身で「人生の困難を乗り越える力」と「こころの活力」を高められる社会を実現するための提言を行っていく。

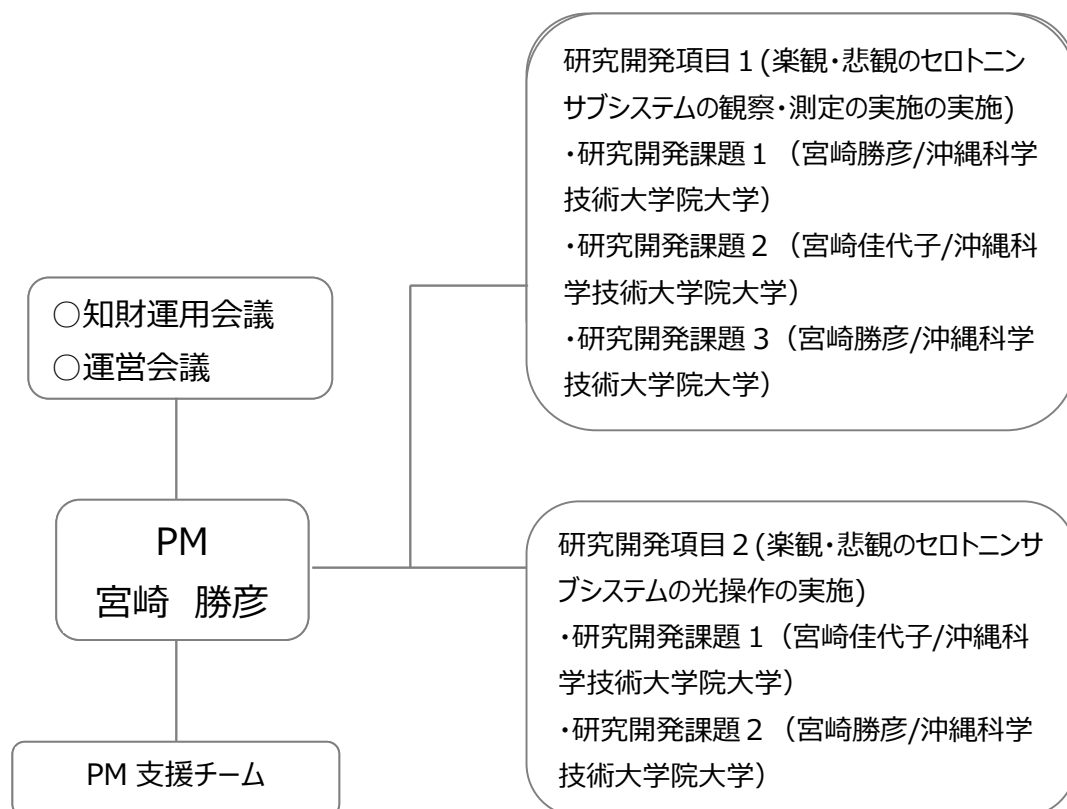
(3) 広報、アウトリーチ

広報・アウトリーチ活動として、沖縄科学技術大学院大のホームページで、本研究プロジェクトを紹介した(科学技術はこころの活力向上に貢献できるのか?)(令和4年7月26日)。また、文教大学付属高等学校の生徒へ本研究プロジェクトを紹介した(令和4年10月27日)。また、高橋 PM(目標 6)と宮崎 PM(目標 9)の対談(沖縄から世界へ — OIST でムーンショット目標に挑む2人 高橋優樹×宮崎勝彦 | ムーンショット型研究開発事業@JST)をムーンショット型研究開発事業@JST の note に掲載した(令和5年2月16日)。また、古謝玄太那覇副市長および後援会会員らへの研究紹介講演を行った(令和5年10月13日)。また、琉球コラソン(ハンドボールチーム)の田場裕也氏(選手兼コーチ)らへの研究紹介講演を行った(令和5年11月2日)。広報活動として、令和5年11月号ヤクルト広報誌「ヘルシスト」にインタビュー記事が掲載された。また、令和5年12月8日に日経産業新聞と日経電子版の Next Tech 2050 という連載記事に掲載された。

(4) データマネジメントに関する取り組み

該当なし

4. 研究開発プロジェクト推進体制図



5. 研究開発プロジェクト成果

知的財産権件数				
	特許		その他産業財産権	
	国内	国際(PCT 含む)	国内	国際
未登録件数	0	0	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計(出願件数)	0	0	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	1	1	2
口頭発表	3	0	3
ポスター発表	0	2	2
合計	4	3	7

原著論文数(※proceedings を含む)			
	国内	国際	総数
件数	0	1	1
(うち、査読有)	0	1	1

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	0	0	0
書籍	0	0	0
その他	0	0	0
合計	0	0	0

受賞件数		
国内	国際	総数
0	0	0

プレスリリース件数
0

報道件数
2

ワークショップ等、アウトリーチ件数
0