

論文の内容の要旨

論文題目 セロトニン神経系の安定性とその社会的行動の記憶への影響に関する数理的及び実験的研究

氏名 矢野 史朗

(本文)

セロトニンはセロトニン神経から放出され、様々な行動を調整する神経修飾物質として働く。本研究では、セロトニン神経と、セロトニンによって修飾されるシナプス後細胞を合わせて、セロトニン神経系と呼ぶ。

セロトニン神経は、多くの生物でその形態や機能が遺伝的に相同と考えられている。ヒトなどでは脳幹縫線核から放出されるセロトニンの枯渇がうつ病の病因の一つであると考えられており、ラットやマウスなどを用いて分子生物学、分子精神医学などから多くの実験的研究がなされてきた。セロトニンの枯渇を病因とする考え方をセロトニン仮説と呼び、この考え方の下、セロトニン神経系を構成する要素として重要なものがいくつか抽出されてきた。重要な要素として、セロトニン、セロトニン自己受容体、シナプス後細胞受容体、セロトニントランスポーターがあり、重要な挙動として、受容体の調整 (upregulation / downregulation)、自己受容体を介した刺激によるセロトニン産生およびセロトニン放出の抑制 (これらを自己抑制と呼ぶ) がある。

近年では、Evidence based medicineの考え方、すなわち理論やデータに基づいた治療が求められている。データに基づく理解は、これまで生物学でよく用いられてきた実験的な理解であり、一方、理論に基づく理解は、物理学のような数理を用いた方法となる。生物の挙動を解析するために数理を用いる方法論は、近年になって少しずつ行われるようになってきた。生物学では現象に多くの階層性があるため、解析対象のシステムを構成する要素とその要素間の相互作用 (微視的現象) から、どのような巨視的現象が発現するかを理解することが求められている。微視的現象から巨視的現象を説明する理論を構築することは、知識の体系化をするのみでなく、巨視的現象の調整のためにはどのような制御を構成要素に加えるべきかなど様々な理解に繋がる。

以上のような背景から、セロトニン神経系の挙動の理論的理解は、学術的のみならず実社会的にも重要な課題である。

本研究は、セロトニン神経系でみられる微視的現象からどのような巨視的現象が観察されるか理解することを目的としている。本研究でいう微視的現象とは、上述した重要な構成要素・重要な挙動を指す。本研究では、まずセロトニン神経系の数理モデルを構築し、これを解析するという数理的方法と、その解析から見出された新しい知見を行動薬理実験により検証する実験的方法を行う。セロトニンは、社会的競争 (闘争) 下で逃避行動の発現率を調節することが知られており、行動薬理実験ではこの機能に注目する。

2章では本研究で重要となる生物学的基礎および数学的基礎をまとめた。生物学的基礎としては、セロトニン神経系の構成要素および挙動として本研究で着目する知見をまとめ、数学的基礎としては、セロトニン神経系を表現する方法として力学系の基礎を、モデルを解析する技法として安定性理論、中心多様体定理、局所分岐理論をまとめた。

3章では2章の生物学的基礎を力学系で表現し、セロトニン神経系の数理モデルを構築した。

4章では3章で構築したモデルについて分岐解析を行った。この結果、モデルが超臨界型 Pitch-Fork分岐をすると分かった。また、分岐を引き起こす因子 (コントロールパラメータ) を調べ、幾つかのコントロールパラメータを解析的に導出した。一例としては、自己抑制の効果の増大によってシステムが完全型の Pitch-Fork分岐をすることを示した。また自己受容体-セロトニン結合能の低下やセロトニントランスポーターの発現量増加のような変化は Pitch-Fork分岐の不完全化項として働き、システムの安定性を変化させることが分かった。更に文献調査を行った結果、これらのパラメータは社会的敗北経験によって調整される因子であることが分かった。

5章では、4章の解析の結果得られた不完全型の超臨界 Pitch-Fork分岐についてまず考察を加え解析の切り口として緩和過程を採用した。具体的には、この型のベクトル場が、ある条件で摂動に対し slow-relaxation することを示し、緩和過程に着目した。この章の解析では、このシステムの slow-relaxation が、自己受容体アンタゴニスト (抑制剤) によって速い緩和過程となることを示した。また、摂動によって系の状態がどのようにして slow-relaxation を開始するような

状態に遷移するかを、これまでの解析結果を用いて示した。文献調査によって、このような遷移は、典型的には社会的敗北経験によって引き起こされることを整理した。

6章では、5章で解析した結果、すなわち社会的敗北によってslow-relaxationが発生するか、自己受容体アンタゴニストによって緩和過程が速まるか、の2点を検証した。1点目については先行研究の文献調査によって、クロコオロギで実際にそのようなslow-relaxationが発生する報告があることを示した。更に、このクロコオロギを実際に用いて2点目について実験的に検証した。セロトニン自己受容体アンタゴニストとしては5-HT_{1A}受容体選択的アンタゴニストであるWAY100635を用いた。クロコオロギは一度闘争に敗北すると逃避するが、数分～約3日間のあいだは、同じ相手と再び遭遇した場合に逃避行動を選択する。そこでセロトニン神経系がこの逃避行動を選択するよう行動修飾していると想定し、WAY100635 (1.0[mM]) 投与と生理食塩水投与の比較実験によって、6時間経過した時点での逃避行動をとる確率（複数ペアで実験を行い、全ペアのうち何ペアで逃避行動が見られるかの割合を求めた）が、有意に減少していることを示した。

7章では本論文の成果をまとめ、さらにこの成果を一般化して得られるシステム論的な生命観について考察した。すなわち、セロトニンのような情動（や高等動物では認知や思考）に影響するような神経が長期間個体の行動を、通常とは異なる状態に修飾しつづける現象を示すこと

(slow-relaxation) について考察を加えた。このような修飾が特に逃避行動のような生命維持に直結する行動を修飾していることは、個体が外部環境に容易に適応しない戦略を可能にしていると考えられ、生物は神経修飾物質に代表されるような内部環境に対して優先的に適応していると言える。内部環境が外部環境よりも長期的に持続するという事態は、むしろ外部環境が個体の内部環境に対して適応することすら引き起こすと考えられ、工学のような外部環境の設計という営みにも共通する、生物の一つの適応戦略であろうと考えられる。