

審査の結果の要旨

氏名 矢野 史朗

矢野史朗氏の博士論文は、「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」と題し、全 7 章よりなる。本論文では、脳幹正中部の縫線核に位置するセロトニン作動性神経の動作を数理モデルとして構築し、その挙動を解析する問題を扱っている。

第 1 章では、まず背景として、近年の社会問題である精神疾患の急増を取り上げ、その問題解決にとってセロトニン作動性神経の理解が必要であることを指摘している。セロトニン神経系の活動に基づく精神機能や運動機能を調節するメカニズムの理解には、システム論的、構成論的なアプローチが有効である。本研究ではセロトニン神経系の細胞薬理学特性を数理的にモデル化し、力学系の手法を用いたモデルの特性解析によってセロトニン神経系の持つ自律調節メカニズムの理解に接近することが述べられている。

第 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ている。生物学的基礎としては、セロトニン作動性神経系に関する文献調査を行い、この系において重要とされている構成要素および相互作用について議論している。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を抽出し、それらの重要な相互作用として、受容体の調整、自己受容体を介した信号によるセロトニン産生およびセロトニン放出の自己抑制の仕組みを取り上げている。また、数理モデル化の基本指針を与える薬理学的基盤である受容体理論、数学的基礎としての安定性理論、中心多様体定理、局所分岐理論などについて述べている。特に中心多様体近傍では緩和過程が緩慢となることなどについて指摘している。

第 3 章では、生物学的知見をもとに、セロトニン作動性神経およびシナプス後神経細胞を力学系で表現し、数理モデルを構築している。本章では薬理学的な考察を経て、必要な変数、パラメータ、関数をまず定義し、それらを用いて

時定数の異なる 4 つの微分方程式から構成される数理モデルを構築している。また、このモデルの本質的な部分が受容体理論から導出できることを説明し、モデル化の妥当性を示している。本章以下では本章で構成した 4 つの微分方程式からなるモデルと、受容体理論から導出した簡易モデルの双方に関してそのシステムの挙動を解析している。

第 4 章では、構築したモデルの分岐解析を行っている。解析にあたっては、まず生物学的知見に基づいた考察を踏まえてモデルが **Slow-Fast dynamical system** とみなせることを述べ、特異摂動法による縮約によって自己受容体に関する微分方程式、シナプス後細胞受容体に関する微分方程式、および 2 つの制約条件へ変換している。分岐解析により、自己受容体の安定状態に超臨界型 **Pitchfork** 分岐が発生することが示している。また、自己受容体-セロトニン結合能の増減が因子となって、分岐が発生することなどを明らかにしている。

第 5 章では、さらに構築した数理モデルの緩和過程の解析を行っている。緩和過程の解析では、自己受容体量に摂動を加えた際、安定状態へ至るまでの緩和過程が緩慢になることを示しており、さらにこの緩和過程が、自己受容体アンタゴニスト（阻害剤）によって速い緩和過程となることを示している。また、このような摂動はどのような刺激に対応するかを、生物学的な知見に基づいて考察しており、このような摂動が社会的敗北経験によって引き起こされることを指摘している。

第 6 章では、緩和過程の解析結果を生物実験により検証している。実験においては、クロコオロギを取り上げ、社会的敗北によってクロコオロギに引き起こされる闘争性の変化（逃避行動の発現率の上昇）に着目し、その回復過程に緩慢な過程が見出せることを過去の文献調査によって示すとともに、セロトニン自己受容体アンタゴニストによってこの緩慢な回復過程が速まるか、について行動薬理実験を行うことで検証している。この実験により、6 時間経過した時点での逃避行動をとる個体の割合が有意に減少していることを示している。

第 7 章では結論として本論文の成果を総括するとともに、さらなる実証的な生物学実験の方法を提案している。具体的には、自己受容体に予想される双安定性の検証実験手法について提案している。考察として、本研究の結果と大うつ病におけるセロトニン作動性神経の状態に関する知見の比較、この成果をロボットの適応的制御に応用する可能性について議論している。

以上、本研究では、従来の分析的取り組みでは扱うことのできないセロトニン作動性神経系のメカニズムの理解を目的とし、セロトニン神経系の数理的モデルを構築し、分岐解析および緩和過程解析などを行った。セロトニン神経系は、異なる時定数を有する複数の力学系が相互作用するような系であり、それが双安定系であること、どのような緩和過程が存在するかを明らかにし、その妥当性を、生物を用いた実験により検証した。博士論文として十分なオリジナリティとコントリビューションがあると判断する。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。