

# 受容体理論による縫線核セロトニン神経のモデル化と緩慢な忘却現象\*

矢野史朗（立命館大学） 渡邊 崇之（北海道大学）  
 青沼 仁志（北海道大学） 浅間 一（東京大学）

概要 縫線核セロトニン神経は、情動、大鬱病等の精神疾患、強化学習等の研究者が長年興味を持って研究してきた神経である。本発表では、受容体理論に基づくセロトニン神経の数理モデル構築方法について紹介する。また、その解析から得られる大きな特徴の一つとして、系における摂動からの緩和過程が非常に緩慢になることを示し、この理論的予測に関して昆虫を用いた実証実験の結果を紹介する。これらの研究を通して、人間の適応的運動機能の獲得、再構築への展開を論じる。

キーワード: 神経修飾物質, セロトニン, 闘争行動, 行動薬理実験, 摂動, 緩和過程

## 1 背景

セロトニン神経は、情動、精神疾患、強化学習といった研究分野で、研究者の注目を長年幅広く集めて来た<sup>2, 3, 4</sup>。特にヒトの脳内縫線核にあるセロトニン神経の異常は、大鬱病の病因の一つとして考えられており（セロトニン仮説）、この仮説を精緻化する過程でセロトニン神経の特性に関する多くの知見が集積されてきた<sup>5, 6</sup>。

近年、生物学の一分野である Systems Biology では、研究対象である生体組織の構成部位に関して数多く得られた知見を力学系等のモデルによって統合し、部位間の相互作用などによって系全体で生じる特性を予想するといった試みが為されてきている<sup>7</sup>。セロトニン神経に関して得られた知見に関してこういった統合を試みる研究は少ないが、セロトニン神経が精神疾患や学習における因子であり、また比較生物学的にも高い相同性があるとすれば、この神経に関する知見の統合によりどのような知見が得られるかを検討することは重要である。

本発表では、近年我々が構築したセロトニン神経の数理モデルを紹介し<sup>8</sup>、その解析から予想されるセロトニン神経の性質について示す。また、この予想の検証実験として、クロコオロギの闘争行動を用いた実証実験の結果を示す。

以降ではまずセロトニン神経の数理モデルの基盤となる受容体理論を簡単に紹介し、その後、数理モデルの解析によって得られる予想を示す。その後、この予想の検証のための昆虫行動薬理実験プロトコルと検証結果に関して示す。最後に、生物が適応的な運動機能を獲得する過程の理解や、ヒトにおける運動障害からのリハビリテーション過程の設計という研究課題とセロトニン神経に関する研究との関連性を論じる。

## 2 理論

### 2.1 受容体理論

受容体理論は、受容体とリガンドの結合と解離の過程を微分方程式で表記する理論である<sup>9</sup>。この理論は薬力学、薬物動態学の分野で発展してきた。

受容体理論の基本となる枠組は、リガンド濃度  $[A]$  と受容体密度  $[R]$  の結合と解離を表す次式を：

$$[A] + [R] \rightleftharpoons [AR] \quad (1)$$

\*本研究は雑誌 Molecular BioSystems, vol. 9, 2013<sup>8</sup> および日本神経回路学会 第 21 回全国大会 2011<sup>1</sup> で発表したものである。

微分方程式：

$$\frac{d[AR]}{dt} = k_1 [A][R] - k_2 [AR] \quad (2)$$

によりモデル化し、その平衡状態の計算などに利用するというものである。ここで  $k_1$  と  $k_2$  は式 (1) の結合速度と解離速度を表している。

### 2.2 セロトニン神経モデルの構築

本節ではセロトニン神経の数理モデルを受容体理論に基づいて導出および構築する。

Fig. 1 はセロトニン仮説で考えられているセロトニン神経のモデルである<sup>10, 11</sup>。セロトニン神経は、細胞体にセロトニン受容体（自己受容体  $[R_A]$ ）を有している点が特徴的である。自己受容体とセロトニンの結合は細胞外セロトニン濃度を減少させるように働く。そのため、細胞外セロトニン濃度は自己受容体を介したネガティブフィードバックにより調整されていると言える。また、細胞膜上の自己受容体および後部シナプスの受容体は、細胞外セロトニン濃度が高くなると脱感作等により減少すると考えられている。まとめると、 $[S]$  および  $[R_A]$  はどちらも  $[SR_A]$  による抑制を受けると言える。これまでの研究から、細胞外セロトニン濃度の時間変化の時定数は、細胞膜上受容体密度の時間変化の時定数よりも小さいと考えられる<sup>12, 13</sup>。

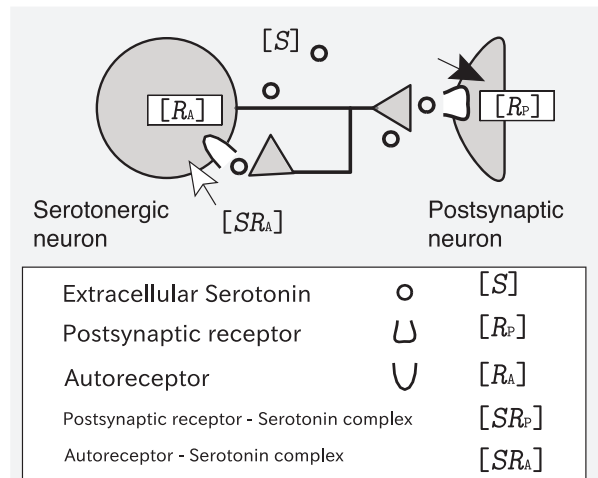


Fig. 1: Serotonergic system and variables we use<sup>8</sup>).

S.M. Stahl は、セロトニン神経は上述した細胞外セロトニン濃度の調整と細胞膜上受容体密度の調整によ

て自身の状態を恒常的に保っていると主張している<sup>11)</sup>。この主張に従えば、セロトニン神経では平衡点近傍で

$$\frac{d[SR_A]}{dt} = k_3(H_A - [SR_A]) \quad (3)$$

という制約を充たす調整が行われていると考えられる。 $k_3$  は収束の速度である。先に述べたように、 $[SR_A]$  により  $[S]$  の調整と  $[R_A]$  の調整が行われるため、 $[SR_A]$  が安定かつ平衡状態にあれば、それらの調整は行われず系は恒常状態に保たれる。以上の議論は  $[R_P]$ ,  $[SR_P]$  についても同様に成り立ち、 $i=A,P$  としてそれぞれ

$$\frac{1}{K_i} \frac{d[S][R_i]}{dt} = k_3 \left( H_i - \frac{1}{K_i} [S][R_i] \right) \quad (4)$$

を満たすように、 $[S]$ ,  $[R_A]$ ,  $[S]$ ,  $[R_P]$  が調整されていると考えられる。 $K_i$  は解離定数である。ここで、 $[S]$  と  $[R_A]$  の調整速度が大きく異なることに注意すると、

$$\frac{d[S][R_i]}{dt} = [S] \frac{d[R_i]}{dt} + [R_i] \frac{d[S]}{dt} \simeq [S] \frac{d[R_i]}{dt} \quad (5)$$

と近似でき、 $[S] \neq 0$  の範囲で  $[R_i]$  は

$$\frac{d[R_i]}{dt} = k_3 \left( \frac{H_i}{[S]} - [R_i] \right) \quad (6)$$

に従う。

細胞外セロトニン濃度  $[S]$  は次の調整が行われていると仮定する。

$$\frac{d[S]}{dt} = k_4(S_{\uparrow} - [S] - \varepsilon f([SR_A])) \quad (7)$$

ここで、 $S_{\uparrow}$  は細胞外へのセロトニン放出を表し、第2項は過剰なセロトニンの分解を表す。 $f([SR_A])$  は、結合物によるフィードバックの関数を表し、 $\varepsilon$  でその強さを表す。 $f([SR_A])$  としては様々な関数が提案されており<sup>9)</sup>、最も簡単な線形関数であれば、

$$[S] = \frac{S_{\uparrow}}{1 + \alpha[R_A]} \quad (8)$$

に収束する。ここで  $\alpha = \varepsilon K_A^{-1}$  とした。この式(8)をモデル1と呼ぶ。

モデル1では、 $[R_A]$  が小さくなるにつれ  $[S]$  が大きくなるが、実際にはある程度  $[R_A]$  が小さくなると  $[S]$  の変化は飽和すると考えられる。それを表したのが次の式である：

$$[S] = a + \frac{b}{1 + \exp(\eta(K_A^{-1}[R_A] - \lambda))} \quad (9)$$

この式(9)をモデル2と呼ぶ。

式(8)、式(9)をそれぞれ式(6)に代入することで、受容体の変化のダイナミクスが求まり、式(8)、式(9)に受容体密度を代入することでセロトニン濃度が求まる。

### 2.3 緩和過程

モデル2はパラメータの設定によって、Fig. 2に示すようなベクトル場を示す。このようなベクトル場の場合、受容体密度が高い状態に初期状態があれば平衡状

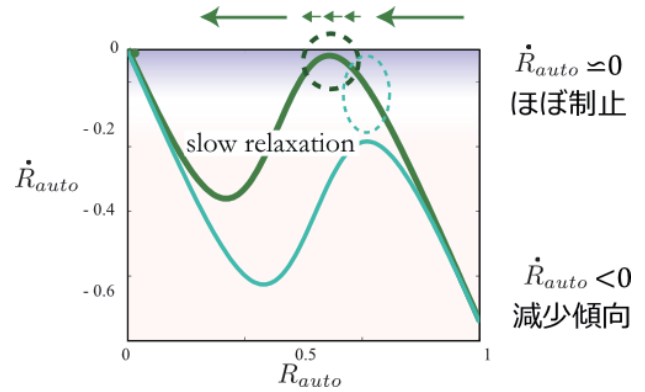


Fig. 2: Model shows slow manifold in some parameter domain.

態に到達する過程で緩慢多様体あるいは準安定状態と呼ばれる準静的な状態を経由し、平衡状態に至る緩和過程が非常に緩慢になる場合があることが分かる。また、このような緩慢多様体は自己受容体の存在によって発生しているため、例えば自己受容体選択的アンタゴニストや遺伝的ロックアウト等で自己受容体の機能を阻害すれば、理論的にはこういった準安定状態を除去することができ、緩和がすぐに収束すると予測できる。

モデル1においても、上記のような準安定状態は存在しないものの、自己受容体の存在によって緩和過程の時定数は大きくなっており、自己受容体を阻害することで緩和過程の収束が早まることを示せる。

## 3 行動薬理実験

### 3.1 クロコオロギ闘争行動

クロコオロギの雄同士は互いを見つけると強く攻撃し合う性質を持つ。このクロコオロギにおける闘争性はオクトパミンとセロトニンで修飾されているとされる<sup>4)</sup>。

クロコオロギの闘争行動において敗北を経験した個体は2日間から4日間程の長期的な敗北記憶を示す<sup>14)</sup>。摂動によって生じる緩和過程がこのように長期的になる状況は、過去のオクトパミンの数値モデル研究からは生じず<sup>15)</sup>、セロトニン神経系における緩慢多様体の存在によって引き起こされている可能性が考えられる。

### 3.2 行動薬理実験プロトコル

Fig. 3に行動薬理実験のプロトコルを示す。

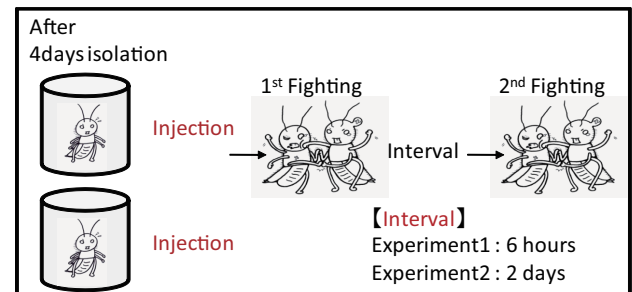


Fig. 3: WAY100635 injected before first fight.

本実験においては、実験開始前にクロコオロギをピーカーに一匹ずつ4日間隔離する。その間、餌は通常通り与える。1回目の闘争開始30分前に両個体にセロトニン自己受容体5-HT1A選択的アンタゴニストWAY100635を1.0 [mM], 10.0 [ $\mu$ M]投与する。その後闘争させ、1回

目の闘争における敗北個体の2回目の闘争時における行動変容を、闘争性の段階評価<sup>16)</sup>によって確認する。

今回は2回目の闘争において、1回目の敗北個体が逃走行動Lv. 2<sup>16)</sup>を示す頻度を調べた。1回目の闘争と2回目の闘争のインターバルは6時間とした。またControlとして生理食塩水 Saline を同量 10.0 [μl] 投入した。

これらの実験について WAY100635 投薬群を 30 セット (60 匹)、生理食塩水投与群を 30 セット (60 匹) の計 120 匹で行い、それぞれの群で、2 回目の闘争において逃走行動を示す個体の割合を算出した。

#### 4 実験結果

Fig. 4 に実験結果を示す。WAY100635 を投薬した

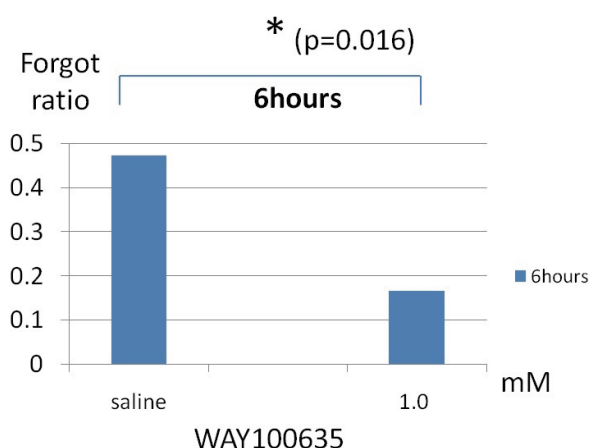


Fig. 4: Avoidance Lv. 2, 6 hours after the 1st defeat.

敗北個体において、6 時間後の逃走行動を示す頻度が有意に減退していることが分かる。

先述したようにこの結果は、WAY100635 投薬群 30 セット、生理食塩水投与群 30 セットについて、それぞれの群で、2 回目の闘争で逃走行動を示す個体の割合を算出したものである。これらの割合の有意差については Fisher 正確確率検定を用いた。

#### 5 結論

本稿では、セロトニン仮説と受容体理論に基礎をおき、セロトニン神経の数理モデルを構築した。またこの数理モデルの解析により、摂動からの緩和過程が非常に緩慢になるケースがあること、その緩慢な過程は自己受容体アンタゴニストによって除去できることを予想した。最後に、この緩慢な緩和過程が生じていると考えられるクロコオロギの敗北記憶忘却過程を材料とし、自己受容体アンタゴニストによる効果を検証した。この実験により、自己受容体アンタゴニストによって敗北記憶の忘却速度が有意に向上したことが示された。

ヒトの運動適応における重要因子に行動主体感、身体保有感という 2 つの感覚があることが知られている。これはある行動を自分が行ったものとして自身に帰属する感覚と、身体が自身の身体であるという信念であり、これらが適切に生成されることが運動適応にとって重要な因子だと考えられている。近年、この帰属判断に高次認知機能が関わっていることを主張する研究結果が出てきている<sup>17)</sup>、縫線核セロトニン神経は脳の広域的な領域に投射しており、皮質認知機能の修飾も

行っている<sup>18)</sup>。情動系は認知系を修飾し、認知系は情動系を修飾し、また認知系が運動の自己判断に影響を与えるという関係性があると考えられ、これらの相互作用の理解と自己判断機能の制御方法の確立においてはセロトニン神経系の理解が一つの役割を担うとかがえられる。

#### 参考文献

- 1) Yano S, Watanabe T, Aonuma H, Asama H: "Mathematical and experimental study of serotonergic modulation of avoiding behavior in cricket, *Gryllus bimaculatus*," The 21st Annual Conference of the Japanese Neural Network Society, (2011) [http://jnns.org/conference/misc/misc/camera\\_ready/P1-08.pdf](http://jnns.org/conference/misc/misc/camera_ready/P1-08.pdf)
- 2) B. L. Jacobs, E. C. Azmitia: "Structure and function of the brain serotonin system. Physiological reviews," Vol. 72 (1), pp. 165-229 (1992)
- 3) Dayan, P. and Huys, Q. J.: "Serotonin in affective control Annual review of neuroscience," Annual Reviews, 32, 95-126 (2009)
- 4) Stevenson, P. A. and Schildberger, K.: "Mechanisms of experience dependent control of aggression in crickets," Current opinion in neurobiology, Vol. 23 (3), 318/323, 2013
- 5) Jans, L., Riedel, W., Markus, C. and Bloklund, A.: "Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications," Molecular psychiatry, 12, 522/543 (2006)
- 6) Lopez-Munoz, F. and Alamo, C.: "Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today," Current pharmaceutical design, 15, 1563/1586 (2009)
- 7) Kitano, H.: "Computational systems biology," Nature, 420, 206/210, (2002)
- 8) Yano S, Watanabe T, Aonuma H, Asama H: "Pitchfork Bifurcation in a Receptor Theory-Based Model of the Serotonergic System," Molecular BioSystems, 9 (8), 2079/2084, (2013)
- 9) Kenakin, T.: "Principles: receptor theory in pharmacology," Trends in pharmacological sciences, 25, 186/192 (2004)
- 10) Rausch, J. L., Johnson, M. E., Kasik, K. E. and Stahl, S. M.: "Temperature regulation in depression: functional 5HT1A receptor adaptation differentiates antidepressant response," Neuropsychopharmacology, 31, 2274/2280, (2006)
- 11) Stahl, S.: "Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (Essential Psychopharmacology Series)," Cambridge University Press, (2008)
- 12) Lau, T.; Horschitz, S.; Bartsch, D. and Schloss, P.: "Monitoring mouse serotonin transporter internalization in stem cell-derived serotonergic neurons by confocal laser scanning microscopy," Neurochemistry international, 54, 271/276, (2009)
- 13) Best, J.; Nijhout, H. and Reed, M.: "Homeostatic mechanisms in dopamine synthesis and release: a mathematical model," Theoretical Biology and Medical Modelling, 6, 21, (2009)
- 14) Yano, S., Ikemoto, Y., Aonuma, H. and Asama, H.: "Forgetting curve of cricket, *Gryllus bimaculatus*, derived by using serotonin hypothesis," Robotics and Autonomous Systems, 60, 722/728, (2012)
- 15) Kawabata, K., Fujiki, T., Ikemoto, Y., H. Aonuma and Asama, H.: "A Neuromodulation Model for Adaptive Behavior Selection by the Cricket," Journal of Robotics and Mechatronics, 19, 388/394 (2007)
- 16) M. Ashikaga, M. Sakura, M. Kikuchi, T. Hiraguchi, R. Chiba, H. Aonuma and Ota, J.: "Establishment of Social Status without Individual Discrimination in the Cricket," Adv. Robotics, 23, 563/578, (2009)

- 17) Synofzik, M., Vosgerau, G. and Newen, A.: "I move, therefore I am: A new theoretical framework to investigate agency and ownership," *Consciousness and cognition*, 17, 411/424, (2008)
- 18) Beck, A.: "The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates," *American Journal of Psychiatry*, 165, 969/977, (2008)