

受容体サブタイプとトランスポーターを考慮した前頭前野-背側縫線核回路モデルによるセロトニン系ダイナミクスの評価

濱田 太陽^{1,a)} 銅谷 賢治^{1,b)}

概要: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が、うつ症状を寛解することが知られているがそのメカニズムは未だ明らかではない。その理由は、セロトニン系の多種の受容体とトランスポーターを通じた複雑なフィードバック回路形成しているためである。本研究では、主要なセロトニン起始核である背側縫線核と相互結合をもつ内側前頭前皮質との回路に着目し、多種の受容体サブタイプやトランスポーターを考慮した発火率モデルを構築し、SSRI などの入力がこのモデルに与える影響について評価を行った。

1. 研究背景

1.1 うつ病とセロトニン系のダイナミクス

うつ病は代表的な気分障害の一つであり、抑うつ症状、意欲の低下、睡眠障害などを伴う。うつ病治療薬として選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が広く用いられているが、SSRI がセロトニン系にどのように作用しうつ症状を寛解するかは、いまだに明らかになっていない。その一つの理由として、複数のセロトニン放出核が多様な受容体とトランスポーターを通じて複雑な回路を形成しており、実験的にダイナミクスの評価が困難であったからである。

1.2 学習性無力と背側縫線核-前頭前野内側部間回路

うつ病モデルの一つに学習性無力 (Learned Helplessness; LH) がある [6]。学習性無力状態とは、電気刺激等の回避不可能な嫌悪刺激 (Inescapable Stress; IS) を与え続けると、動き回ったり、飛び上がったりのような回避行動をしなくなる慢性的な状態である。IS が作用する脳部位として、セロトニン放出起始核である背側縫線核 (DRN) と、嫌悪刺激のタイプを表現する前頭前野内側部 (vmPFC) が注目されている。IS により、DRN 内のセロトニン濃度が持続的に高まるが、vmPFC 内の活動上昇によって IS による DRN 内のセロトニン上昇が抑えられることが分かっている [1]。さらに、vmPFC の活動が嫌悪刺激の種類を表現することが知られている [4], [5]。IS を与えた際に、vmPFC の活動は抑制され、DRN 内のセロトニン濃度は上昇するが、回避可能な嫌悪刺激 (escapable stress; ES) の場合には DRN 内

のセロトニン濃度は変化しない。DRN と vmPFC は解剖的にも相互に結合をもつことが知られており [2]、これらは IS が DRN-vmPFC 回路に慢性的に作用することで LH 状態を引き起こすことを示唆する。また、SSRI は LH モデル動物においても効果があることが知られており [8]、SSRI によるセロトニン濃度上昇は DRN-vmPFC 回路へ作用することで LH 状態を通常状態へと引き戻す可能性がある。これらは、IS が LH 状態を引き起こし、SSRI がそれを寛解させるスイッチ機構が DRN-vmPFC 間回路に存在することを示唆する。

2. 問題点と研究目的

しかしながら、以上で述べたセロトニン系のダイナミクスを評価するための数理モデルや学習性無力に関する回路についてスイッチ機構の観点からモデルの提案が行われてこなかった。したがって、本研究では、受容体サブタイプとトランスポーターを考慮した数理モデルを構築し、学習性無力のスイッチ機構の生物学的な基盤として DRN-vmPFC 回路についてモデルを提案する。さらに、嫌悪刺激や SSRI の投薬の入力時に、本モデルがスイッチ機構を持つか検証を行い、セロトニン系のダイナミクスへの作用の評価も行う。

3. 研究方法

3.1 数理モデルの開発

神経回路のダイナミクス解析として、神経活動集団の活動を表現する微分方程式を用いた発火率モデルが使われる [7]。本研究では、細胞外での電気的な変化によって神経伝達物質の放出量や再取り込み量を推定するボルタンメトリによって得られたデータに基づいて、新たにセロトニンの放出による修飾と再取り込みの機構を考慮した発火率

¹ 沖縄科学技術大学院大学
Okinawa Institute of Science and Technology, OIST

a) hiroaki.hamada@oist.jp

b) doya@oist.jp

モデルを構築した。

3.2 スイッチ機構をもつ回路モデルの提案

研究背景の欄で述べた IS と SSRI の効果についての先行研究と以下の先行研究をもとにスイッチ機構をもつモデルの提案を行った(図1)。近年の研究で, DRN 内でセロトニン放出神経細胞群に異なる役割があることが示唆された。前頭前野から多くの入力を受ける腹外側セロトニン放出神経細胞(以下, 腹外側 5HT)は, 嫌悪刺激に選択的に反応する[1]。この腹外側 5HT は腹側もしくは背側セロトニン放出神経細胞(以下, 腹側 5HT, 背側 5HT)に神経投射を持つ[3]。DRN 内のセロトニン放出細胞は, 抑制性の作用を持つセロトニン受容体 1A(5HT1A)を持っており, 腹外側 5HT の活動の上昇は, 腹側 5HT の活動低下を引き起こすと考えられる。また, 腹側 5HT または背側 5HT は, 前頭前野に選択的に投射する[2]。前頭前野内のグルタミン酸放出神経細胞(以下, Glu)では, 促進性の作用をもつセロトニン受容体 2A(5HT2A)が発現しており, この Glu は DRN 内の抑制性の GABA 放出神経細胞を通じて, 腹外側 5HT と結合していると考えられている[2], [9]。つまり, Glu-腹外側 5HT 間で相互抑制回路を形成している。IS によって, Glu の活動が低下し, 腹外側 5HT の活動が上昇し, LH 状態に安定的になる。また SSRI によって, Glu の活動が亢進し, 腹外側 5HT の活動が低下することで通常状態に戻る。

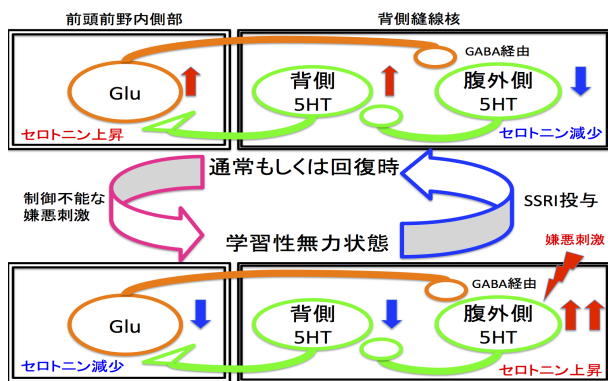


図1 前頭前野内側部-背側縫線核間の提案モデル。背側 5HT- Glu 間結合(促進性 5HT2A 受容体経由), Glu-腹外側 5HT 間結合(GABA 放出神経細胞経由), 腹外側 5HT-背側 5HT 間結合(抑制性 5HT1A 受容体経由) 上矢印:発火率上昇, 下矢印:発火率減少, Glu, 背側 5HT, 腹外側 5HT については本文参照。

3.3 提案モデルの検証とセロトニン系ダイナミクスの評価

本研究では 1) 数理モデルを提案モデルに適用することで, 提案モデルがスイッチ機構をもつか検証を行う。スイッチ機構をもつ回路として, 相互抑制回路や相互活性化回路があるが, これらの回路の存在がスイッチ機構の存在を保証しないことが知られている。スイッチ機構は双安定性によって定義される。双安定性とは, 二つの安定的な状態をもつダイナミクスのことである。提案モデルにおいては, Glu-腹外側 5HT 間が通常状態と LH 状態でそれぞれ安定

的になることに対応している。つまり, 提案モデルについて双安定性を持つか解析を行う。2) 提案モデルに対する SSRI を用いたセロトニン系ダイナミクスの評価を行う。SSRI を入力として与えた場合, mPFC 内と DRN 内のセロトニン濃度の亢進が回路モデルにどのような影響を与えるか調べる。さらに, SSRI の複数の投薬は, DRN 内のセロトニン放出神経細胞(5HT)に発現する 5HT1A の抑制作用を下げる働きがある。本モデルを用いて, SSRI の投薬と同時に 5HT1A の修飾を変化させた場合のダイナミクスの変化についても評価を行う。

4. 研究経過

数理モデリングソフトウェア SimBiology を用いて, 提案モデルの実装を行った。今後は, IS によって Glu-腹外側 5HT 間の相互抑制回路が異なる安定状態になることを検証する。また, 短期的, 長期的な SSRI 投薬がセロトニン系のダイナミクスに対して与える影響についても評価する。本研究は, 学習性無力のスイッチ機構について計算論的な立場から解析を行ったものであり, 実験的に困難な SSRI 投薬によるセロトニン系ダイナミクスの評価を行う研究である。

参考文献

- [1] Amat J, Paul E, Watkins R, and maier SF. (2008) Activation of the Ventral Medial Prefrontal Cortex during an Uncontrollable Stressor Reproduces Both the Immediate and Long-Term Protective Effects of Behavioral Control. *Neuroscience* 154(4):1178-1186.
- [2] Amat J, Paul E, Zrza C, Watkins LR., and Maier SF. (2006) Previous Experience with Behavioral Control over Stress Blocks the Behavioural and Dorsal Raphe Nucleus Activating Effects of Later Uncontrollable Stress: Role of the Ventral Medial Prefrontal Cortex. *J neurosci* 26(51): 13264-13272.
- [3] Amat J, Baratta MV, Paul E, Bland ST, Watkins LR, and Maier SF. (2005) Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nature Neurosci* 8(3): 365-371.
- [4] Celada P, Puig MV, Casanovas JM, Guillazo G, and Artigas F. (2001) Control of dorsal raphe serotonergic neurons by the medial prefrontal cortex: Involvement of Serotonin-1A, GABA(A), and Glutamate Receptors. *J Neurosci*. 21(24): 9917-9929.
- [5] Dayan P, and Abbot LF. (2001) *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. MIT Press, Cambridge, MA.
- [6] Hale M. W. and Lowry C. A. (2010) Functional Topography of Midbrain and Pontine Serotonergic systems: Implications for Synaptic Regulation of Serotonergic Circuits. *Psychopharmacology* 213: 243-264.
- [7] Latasha K. C., Caryne P. C. and Sheryl G. Beck. (2010) Increased Intrinsic Excitability of Lateral Wing Serotonin Neurons of the Dorsal Raphe: A Mechanism for Selective Activation in Stress Circuits. *J Neurophysiol* 102: 2652-2663.
- [8] Petty F. et al. (1994) In vivo Serotonin Release and Learned Helplessness. *Psychiatry Res.* 52: 285-293.
- [9] Seligman MEP. (1972) Learned helplessness. *Annual review of medicine*, 23: 407-412.