

2017年2月2日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部  
大学共同利用機関法人自然科学研究機構 生理学研究所

## 脳内にある、やる気のスイッチを発見 —意欲障害の治療法探索が可能に—

このたび、慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室の田中謙二准教授、三村將教授、生理学教室の岡野栄之教授、北海道大学大学院医学研究科の渡辺雅彦教授、防衛医科大学校の太田宏之助教、大学共同利用機関法人自然科学研究機構 生理学研究所の佐野裕美助教らの共同研究グループは、マウスを用いた実験で意欲障害の原因となる脳内の部位を特定しました。

意欲障害は、認知症や脳血管障害など、多くの神経疾患で見られる病態ですが、その原因については、脳が広範囲に障害を受けたときに起こるということ以外分かっていませんでした。研究グループは、大脳基底核（注1）と呼ばれる脳領域の限られた細胞集団が障害を受けるだけで、意欲が障害されること、この細胞集団が健康でないと意欲を維持できないことを発見しました。

今後は、この意欲障害モデル動物を用いて、これまで治療法が全く分かっていなかった脳損傷後の意欲障害における治療法を探索することが可能になります。

本研究成果は、2017年2月1日に総合科学雑誌である **Nature Communications** に掲載されました。

### 1. 研究の背景と概要

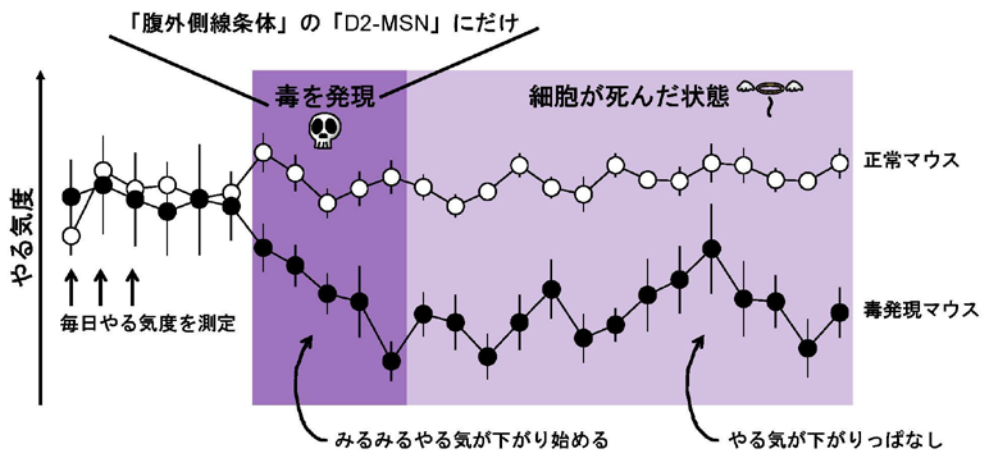
認知症などの神経変性疾患、脳血管障害や脳外傷などの脳の障害では、いずれも高い頻度で意欲障害が認められます。いわゆる「やる気がない」という症状であり、リハビリテーションの阻害因子として患者さん本人の QOL (quality of life) を低下させるのみならず、介護者の意欲を削ぐ要因にもなります。うつ病の意欲障害には、抗うつ薬という治療の選択肢がありますが、損傷脳の意欲障害にはどの薬が有効で、何が無効かなど治療薬選択について全く分かっていません。その一つの要因として、損傷脳の意欲障害がどのようなメカニズムによって発生するのか全く分かっていないので、候補薬さえも挙げられない状況です。

研究グループは、脳の特定部位である線条体（注1）の損傷によって意欲障害を起こす頻度が高い臨床結果を参考にして、線条体を構成する一つの細胞集団、ドパミン受容体2型陽性中型有棘ニューロン（注2）（以下 D2-MSN）に注目しました。実験者が任意のタイミングで D2-MSN を除去することができる遺伝子改変マウスを作出し、意欲評価の実験を行いました。マウスの意欲の評価には比率累進課題（注3）と呼ばれる餌報酬を用いた行動実験を行いました。あらかじめマウスに課題を学習させておき、マウスの意欲レベルを調べます。その後、D2-MSN だけに神経毒を発現させて徐々に細胞死させます。もしも D2-MSN が意欲行動を

コントロールするならば、D2-MSN の細胞死によって、マウスの意欲レベルは下がるはずで  
す。また、意欲の低下が線条体のどの部位の損傷で、どの程度の損傷の大きさに起こるのか  
わかるはずで

研究の結果、線条体の腹外側（注4）の障害で、かつ、その領域のわずか17%の細胞死によ  
って意欲障害が起こることが分かりました（図1）。研究グループは、神経毒以外の方法、す  
なわちオプトジェネティクス（注5）によるD2-MSNの機能抑制、オプトジェネティクスに  
よるD2-MSNの破壊という2つの異なる方法によっても、腹外側線条体のD2-MSNが意欲  
行動に必須であることを見出しました。

（図1）

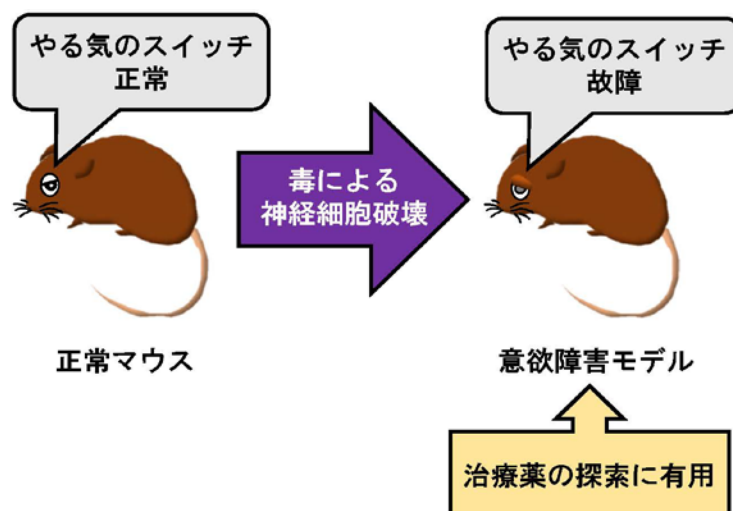


## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

動物を使った意欲の研究では、おいしい餌を報酬とする場合と、覚せい剤のような依存性  
薬物を報酬とする場合があります。依存性薬物を希求する意欲の責任脳部位として線条体の  
腹内側部が知られていましたが、おいしい餌のような生理的な欲求に対する意欲の責任脳部  
位は分かっていませんでした。本研究によって、その責任脳部位が線条体腹外側部であるこ  
と、中でもD2-MSNが意欲の制御に働いていることが明らかになりました。他にもいくつか  
の部位が「やる気」を生むのに必要であると想像されていますが、本研究によって初めて、  
やる気を維持する脳部位・細胞種を明確に示しました。

損傷脳の意欲障害のモデル動物が樹立できましたので、今後はこのモデル動物を用いて、  
意欲障害を改善する薬剤を探索することができます（図2）。

（図2）



### 3. 特記事項

本研究は JSPS 科研費 JP26・40100, JP25116523, JP16H01621, JP15H03123、公益財団法人 武田科学振興財団、大日本住友製薬株式会社 研究助成金、その他、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクトの支援を受けて行われました。

### 4. 論文

タイトル : Dysfunction of ventrolateral striatal dopamine receptor type 2-expressing medium spiny neurons impairs instrumental motivation.

(日本語訳 : 腹外側線条体のドパミン受容体2型陽性中型有棘ニューロンの機能障害は、意欲低下を引き起こす)

著者 : 木村生、滝上紘之、吉田慶多朗、徐明、矢野竜太郎、太田宏之、西田洋司、Youcef Bouchekioua、岡野栄之、内ヶ島基宏、渡辺雅彦、高田則雄、Michael R. Drew、佐野裕美、三村將、田中謙二

#### 【用語解説】

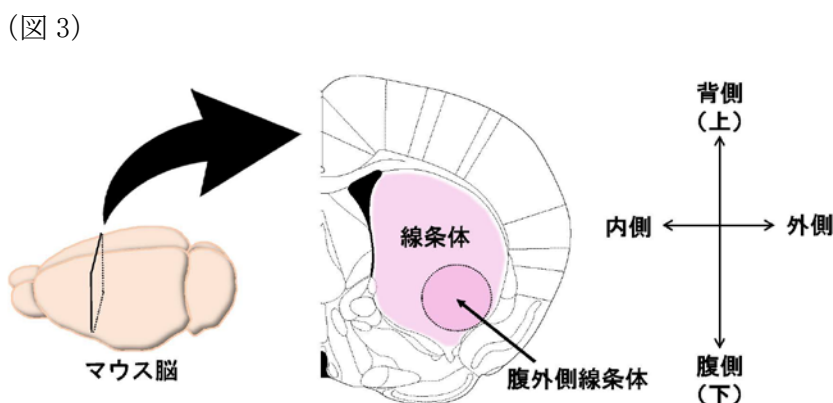
(注1) 大脳基底核・線条体 : 運動制御や報酬を計算する脳部位で、大脳皮質に囲まれた脳深部 (基底) にある。いくつかの脳部位から成る。線条体はそのうちの一つ。

(注2) ドパミン受容体2型陽性中型有棘ニューロン : 線条体から情報を外に送る神経に2種類あり、一つがドパミン受容体1型陽性中型有棘ニューロンで、もう一つがドパミン受容体2型陽性中型有棘ニューロンである。ドパミン受容体2型陽性中型有棘ニューロンはこれまで、意欲を押さえる役割を果たすと考えられてきた。

(注3) 比率累進課題 : 1個の餌報酬を得るのに、課されるレバー押し回数が増えていく課題。はじめは1回レバーを押せば1個の餌をもらえるが、2個目の餌を得るのには2回レバーを、3個目の餌を得るには4回、4個目の餌を得るには6回という具合にレバーを押す回数が増えていく。たとえば14個目の餌を1つ得るのに95回レバーを押す必要がある。

課題中のマウスはいずれ餌を得ることをあきらめる。諦めるまで頑張った回数が意欲の程度を表す。意欲が下がると諦めるまでのレバー押し回数が減る。

(注4) 線条体腹外側 : 線条体の下部 (腹側) かつ外側の領域のこと。一方で、線条体腹内側は、線条体の下部で内側の領域 (図3)。



(注5) オプトジェネティクス : 光を用いて特定の細胞集団の活動を操作する技術。このケースでは、ドパミン受容体2型陽性中型有棘ニューロンの活動を光で操作した。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

**【本発表資料のお問い合わせ先】**

慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室  
准教授 田中 謙二 (たなかけんじ)  
TEL:03-5363-3934 FAX 03-5279-0187  
E-mail: kftanaka@keio.jp

**【NIPS に関するお問い合わせ先】**

大学共同利用機関法人自然科学研究機構  
生理学研究所 研究力強化戦略室  
TEL : 0564-55-7722 FAX : 0564-55-7721  
E-mail : pub-adm@nips.ac.jp

**【本リリースの発信元】**

慶應義塾大学  
信濃町キャンパス総務課:鈴木・吉岡  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612  
E-mail:med-koho@adst.keio.ac.jp  
<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。