

2019年4月16日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

「根気」(こんき)を生み出す脳内メカニズムの発見

－粘り強さは海馬とセロトニンが制御する－

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の研究グループは、マウスを用いた実験で、目標を達成するまで粘り強く行動を続けるには腹側海馬(注1)の活動低下が必須であること、その活動低下はセロトニン神経の活動増加が引き起こすことを明らかにしました。

意欲的に物事に取り組む、という意欲行動の背景には、①目標を設定してはじめての一步を踏み出すことと、②目標の達成まで行動を継続することの2つがあります。前者の脳内メカニズムについては、本医学部精神・神経科学教室の研究グループを始め多くの研究がなされてきましたが(5.関連文献 1.2.参照)、後者のメカニズムについては、現在まで解明されていませんでした。

研究グループは、不安が高まると活動が高まることが知られている腹側海馬に注目し、意欲行動の継続と腹側海馬活動の関係を調べました。その結果、意欲行動の継続中は、腹側海馬の活動が抑制されていること、目標達成に至らずに行動をやめると腹側海馬の活動抑制が解除される(元に戻る)ことが分かりました。さらに、腹側海馬の活動抑制は、セロトニン神経の活動亢進によってもたらされることが判明しました。

不安が強いと意欲行動に集中できず、安心が行動の持続・粘り強さをもたらして成功へと導くことは体験からも理解できますが、本研究成果はその根底にある脳神経細胞のメカニズムを解明した科学的根拠を世界で初めて提示するものとなります。

今回の研究成果は、2019年4月15日(英国時間)に神経科学分野の専門誌である『Nature Neuroscience』(オンライン版)に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

私達はよりよい生活を営もうと目標をもちます。そしてその目標達成に向けて行動します。この目標を達成するための行動を意欲行動と呼びます。目標達成のためには、①意欲行動を開始すること、そして②意欲行動を継続することが必要です。例として大学受験勉強の場合、X大学に合格したいという目標をもって行動を開始するには、「やる気」が必要です。「やる気」は持続してこそ意味があり、持続しない場合は三日坊主に終わります。「やる気」の持続には根気が必要で、目標達成までねばり強く行動を続けなければなりません(図1)。これまで、意欲行動の開始に関わる脳内メカニズムについて多くの研究が行われてきましたが、意

欲行動を持続させる「根気」について詳細に行われた研究はなく、その脳内メカニズムは全く分かっていませんでした。

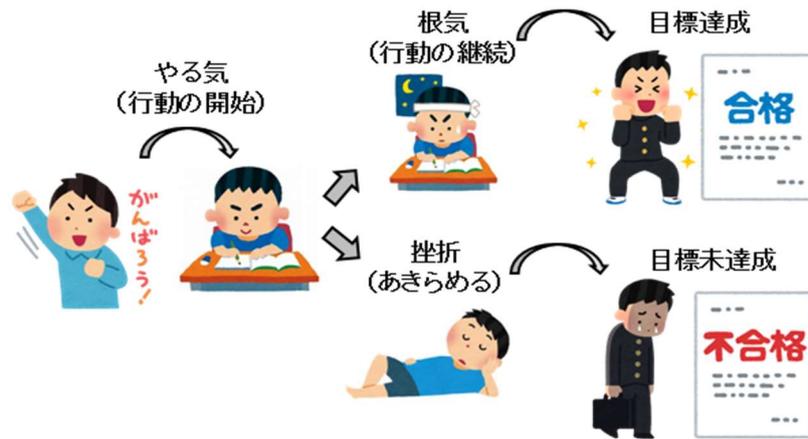


図1:「やる気」と「根気」: 目標の達成には、意欲行動を開始することと、意欲行動を継続することが必要

研究グループは、まず「根気」を定量する実験系をマウスで確立しました。マウスには、レバーを複数回押せばエサがもらえることを事前に学習させます。このマウスに食事制限を課し、エサが食べたいという目標を持たせます。

実験では、「制限時間」と「必要なレバー操作の回数」を設け、時間内に設定した回数レバーを押すことができればエサを獲得できます。これを成功とします。設定した回数に至るまでレバーを押し続ける「根気」が続かず制限時間を迎えた場合、そのトライアルは失敗となります。この実験を繰り返し、エサを獲得できた成功確率により「根気」を評価しました。5回のレバー押しでエサがもらえる課題での成功確率は95%、10回のレバー押しでは73%、20回のレバー押しでは50%と、課題の難易度が増すと成功確率が下がりました。

次に研究グループは不安に関連する脳領域の一つである腹側海馬に注目し、「根気」と腹側海馬活動の関係を調べました。海馬神経細胞特異的にカルシウム蛍光プローブを発現する遺伝子改変マウスを用い、課題中に腹側海馬神経細胞の活動を計測しました(注2、ファイバーフォトメトリー法)。その結果、施行開始から徐々に腹側海馬神経活動が下がり始め、レバー押し開始(1回目のレバー押し)からレバーを押し終わるまで腹側海馬の活動抑制が持続しました(図2A)。5回のレバー押しと20回のレバー押しでは、レバー押し完遂にかかる時間が異なりますが(5回、中央値7秒;20回、中央値23秒)、成功したトライアルでは共通して腹側海馬の活動抑制が行動完遂まで持続しました。一方、途中でレバーを押さなくなった失敗トライアルでは、腹側海馬の活動抑制が解除され、ベースラインに戻りました(図2B)。

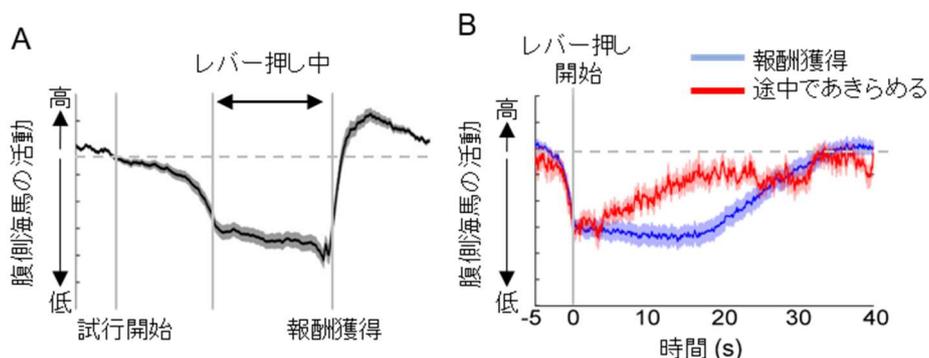


図2: 意欲行動に伴う腹側海馬の活動の変化

A : 5 回レバー押し課題における腹側海馬の活動 :

横点線は活動のベースラインを示す。レバー押し行動を継続する間、腹側海馬の活動抑制がみられる。

B : 20 回レバー押し課題における腹側海馬の活動

横点線は活動のベースラインを示す。レバー押しを完遂し目標を達成できた試行では、レバー押し行動の継続中、腹側海馬の活動が抑制された (青色)。途中であきらめた試行では、腹側海馬の活動の抑制が弱まりベースラインに戻った (赤)。

次に、人為的に神経細胞の活動を操作する実験 (注 3、オプトジェネティクス) を行い、腹側海馬の神経活動を変化させた影響により、起こる行動の変化を調べました。5 回のレバー押しでエサがもらえる課題において、レバー押し行動中に腹側海馬神経細胞を人為的に興奮させ、活動抑制を解除したところ、成功確率が 95% から 80% へ下がりました (図 3)。

反対に、10 回、20 回のレバー押しでエサがもらえる課題において、レバー押し行動中に腹側海馬の活動を人為的に抑制し、本来備わる抑制作用をさらに亢進させたところ、成功確率が 73% から 90%、50% から 83% へとそれぞれ上昇しました (図 4)。このことから、腹側海馬神経細胞の活動抑制が意欲行動の持続に必須であることを発見しました。

腹側海馬の活動を活性化→根気の持続 Down

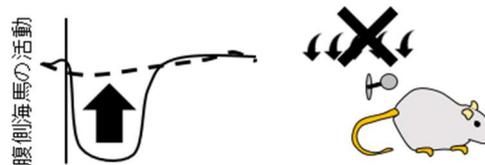


図 3 : オプトジェネティクスで抑制を解除する (上矢印の方向に人為的に興奮させる) と、「根気」よくレバーを押さなくなる。

腹側海馬の活動を抑制→根気の持続 Up

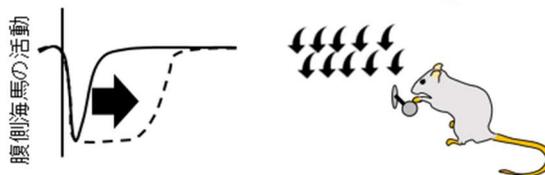


図 4 : オプトジェネティクスで抑制時間を延ばす (横矢印の方向に人為的に抑制する) と、困難な課題でも「根気」よくレバーを押すようになる。

さらに研究グループは、腹側海馬神経細胞の抑制メカニズムを探索しました。海馬活動を抑制する神経伝達物質の一つとして、セロトニン (以下、5-HT) が知られています。

研究グループは、意欲行動の持続中に生じる腹側海馬の活動抑制に 5-HT 神経が関与するかを調べました。その結果、レバー押し中に正中縫線核 5-HT 神経が活性化することを明らかにしました。加えて海馬で放出されるセロトニンが、海馬に発現するセロトニン受容体 3A を介して海馬神経細胞抑制を引き起こすことを発見しました。このことから、「根気」を生み出す腹側海馬の抑制は、正中縫線核 5-HT 神経活性化によって生じていることが明らかになりました (図 5)。

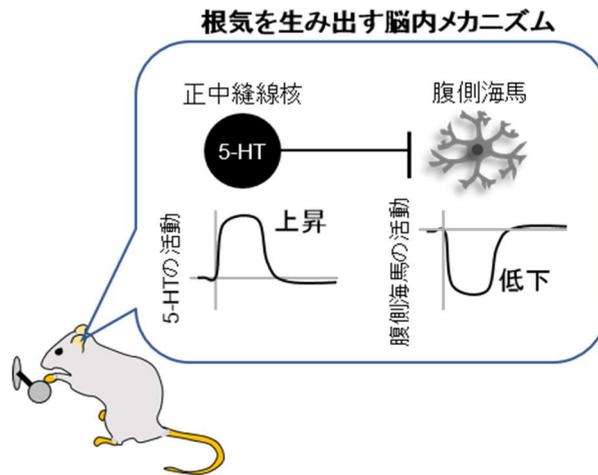


図5：①正中縫線核 5-HT 神経が活性化すること、②海馬で放出されるセロトニンが海馬に発現するセロトニン受容体 3A を介して海馬神経細胞抑制を抑制することで、「根気」を持続させている。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

今回の研究により、目標達成に向けて行動を持続する脳内メカニズムが、セロトニンによる腹側海馬の活動抑制であることが示されました。意欲行動は報酬系とよばれる脳領域（例えばドパミン神経系や腹側線条体）によって制御されていると考えられてきました（5. 関連文献 1.2.参照）。一方で、腹側海馬は不安行動の制御を行う脳領域として考えられ、意欲行動とは関連があるのかないのかさえ分かっていませんでした。

腹側海馬の活動が高いときは不安を感じている状態で、そうでないときは安心している状態と考えられます。意欲行動中の腹側海馬が抑制されている状態では、マウスが安心して課題に取り組んでいることが予想され、わずかでも不安が高じると腹側海馬の活動が上がり、今現在取り組んでいる行動を中止すると予想されます。これは従来知られていた腹側海馬による行動抑制と一致します。「根気」よく行動を続けるには、不安状態を敏感に察知する海馬を抑制し続ける必要があります、それこそが「根気」の脳内メカニズムであるといえます。

本研究によって、意欲行動の開始とその継続は、それぞれ異なる脳領域・神経細胞によって制御されていることがわかりました。前者は腹側線条体とドパミン神経によって、後者は腹側海馬とセロトニン神経によって制御されています。二者が異なる脳内メカニズムで制御されるのであれば、それぞれに関連する病態もあるはずですが。これまで意欲低下とひとくくりにされていた病態を「やる気」と「根気」で切り分け細分化することによって、その背景にあるメカニズムを正確に追うことが可能になると予想されます。例として、広くうつ病モデルとして前臨床研究で使われている病態モデル動物を用いて、意欲低下の原因となる脳内メカニズムを「やる気」と「根気」から明らかにし、それぞれの治療法を開発することが考えられます。

さまざまな精神・神経疾患で生じる意欲低下は、うつ病をはじめとする頻度の高い症状です。うつ病の治療に認知行動療法がありますが、これには定期的にクリニックに通い続ける「根気」が求められます。「根気」が続かなくて認知行動療法を受けることができないケースにどのような介入ができるか、という新しい研究の切り口によって、画期的な治療法につながることを期待されます。

3. 特記事項

本研究は JSPS 科研費 JP15H03123、JP17H06062、JP18J12572 および慶應義塾次世代研究プロジェクト推進プログラムの支援を受けて行われました。

4. 論文

英文タイトル : Serotonin-mediated inhibition of ventral hippocampus is required for sustained goal-directed behavior.

タイトル和訳 : セロトニン神経による腹側海馬の抑制が目的指向型行動の維持に必要である

著者名 : 吉田慶多朗、Michael R. Drew、三村將、田中謙二

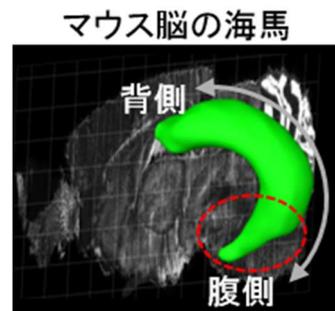
掲載誌 : Nature Neuroscience (オンライン版)

5. 関連文献

1. 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—
<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2017/2/2/28-19536/>
2. 柔軟な行動選択を行う脳内メカニズムの発見—目標行動を抑制する脳領域機能の一端を解明— <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2017/9/29/28-24433/>

【用語解説】

(注 1) 腹側海馬 : 海馬を長軸方向に 3 分割したうち、3 分の 1 をなす腹側の部分 (右図)。近年の研究から、背側部分はエピソード記憶と空間情報の処理に、腹側部分は、不安などの情動制御に関与すると考えられている。



(注 2) ファイバーフォトメトリー法 : 神経活動をモニターできるカルシウム蛍光プローブを事前に神経細胞に発現させておく。脳内に留置した光ファイバーを通じてプローブを励起し、神経活動によって変化する蛍光を同じ光ファイバーで回収する脳深部神経活動計測方法。蛍光の値は神経活動量と相関する。行動中の脳内活動を計測できる優れた技術。本研究では、海馬神経細胞だけの活動、セロトニン神経だけの活動を分離して検出することに成功した。

(注 3) オプトジェネティクス : 光で神経活動を興奮もしくは抑制できるオプシン蛋白を神経細胞に発現させておく。光ファイバーを通じて神経細胞に光を照射することにより、秒単位で神経細胞を興奮、抑制させることができる技術。本研究では海馬神経細胞の活動を光で人為的に興奮、抑制している。

※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 : 03-5379-0187
E-mail: kftanaka@keio.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・山崎
〒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。