

領域略称名：意志動力学

領域番号：4806

令和3年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る研究成果報告書（研究領域）兼
事後評価報告書

「意志動力学（ウィルダイナミクス）の創成と推進」

領域設定期間

平成28年度～令和2年度

令和3年6月

領域代表者 筑波大学・医学医療系・教授・櫻井 武

目 次

研究組織

1 総括班・総括班以外の計画研究	2
2 公募研究	3

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額	7
4 研究領域の目的及び概要	8
5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	10
6 研究目的の達成度及び主な成果	11
7 研究発表の状況	16
8 研究組織の連携体制	21
9 研究費の使用状況	22
10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	23
11 若手研究者の育成に関する取組実績	24
12 総括班評価者による評価	25

研究組織

(令和3年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	16H06400 意志動力学(ウィルダイナミクス) の創成と推進	平成28年度 ～ 令和2年度	櫻井 武	筑波大学・医学医療系・教授	8
A01 計	16H06401 動機付けおよび強化学習に関する分子・神経基盤の解明	平成28年度 ～ 令和2年度	櫻井 武	筑波大学・医学医療系・教授	1
A01 計	16H06402 モチベーションの脳機能イメージング	平成28年度 ～ 令和2年度	尾内 康臣	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授	4
A02 計	16H06404 消化管ペプチドから見た情動・社会行動の発露、こころのゆらぎと変容の神経内分泌機構	平成28年度 ～ 令和2年度	乾 明夫	鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任教授	4
A02 計	16H06403 神経グリア発達によるモチベーションの形成とその破綻・修復機構の解明	平成28年度 ～ 令和2年度	加藤 隆弘	九州大学・大学病院・講師	2
A03 計	16H06405 意欲と身心パフォーマンスを共に育む次世代運動プログラム	平成28年度 ～ 令和2年度	征矢 英昭	筑波大学・体育系・教授	1
A03 計	16H06406 学校教育現場における無気力の規定因の解明:家庭環境と友人関係に着目した縦断的検討	平成28年度 ～ 令和2年度	田中 あゆみ	同志社大学・心理学部・教授	8
総括班・総括班以外の計画研究 計 7 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	17H06043 正と負の意志の動的平衡を担う神経活動の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	人羅 (今村) 菜津子	北海道大学・薬学研究院・助教	1
A01 公	17H06047 レム睡眠と食欲の意志動力学	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	ミハエル ラザルス	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授	1
A01 公	17H06048 新規恐怖反応異常マウスで切り拓く恐怖感情と意志力のダイナミクス	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	チンファ リュウ	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授	1
A01 公	17H06053 オレキシン神経特異的機能操作による動機づけ神経回路の解明と意志力検証技術の開発	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	溝口 博之	名古屋大学環境医学研究所次世代創薬研究センター・講師	1
A01 公	17H06054 欺瞞行動の制御と促進を担う意志力発現の神経基盤	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	阿部 修士	京都大学こころの未来研究センター・特定准教授	1
A01 公	17H06055 オレキシン系の解明のための核医学分子イメージングプローブの開発	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	渡邊 裕之	京都大学大学院・薬学研究所科・助教	1
A01 公	17H06056 霊長類のやる気におけるドーパミン受容体系の役割の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	中村 克樹	京都大学・霊長類研究所・教授	1
A01 公	17H06061 ファイバーフォトメトリーを用いた意志力発現機構の解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	犬束 歩	自治医科大学・医学部・助教	1
A01 公	17H06062 負に立ち向かうウィルパワーをつかさどる神経基盤の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	田中 謙二	慶應義塾大学・医学部・准教授	1
A02 公	17H06045 あきらめない意志力に関係する前頭連合野神経活動	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	細川 貴之	川崎医療福祉大学/医療技術学部・准教授	1
A02 公	17H06049 オレキシン受容体作動薬による意志力創成の分子機序の解明と新規創薬へのアプローチ	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	入鹿山 容子	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・研究員	1

A02 公	17H06050 社会環境と体内環境の情報を統合する脳のSIRT1の意志力における役割の解明	平成29年度 ～ 平成30年度	佐々木 努	群馬大学・生体調節研究所・准教授	1
A02 公	17H06051 呼吸法の動物モデル確立とその意志動力学への応用	平成29年度 ～ 平成30年度	高雄 啓三	富山大学・研究推進機構 研究推進総合支援センター 生命科学先端研究支援ユニット・教授	1
A02 公	17H06057 ストレス抵抗性を司る内側前頭前皮質の神経突起制御因子の役割と生活習慣との関連性	平成29年度 ～ 平成30年度	古屋敷 智之	神戸大学大学院・医学研究科・教授	1
A02 公	17H06059 現代の脂質食がもたらす意志力制御の先天的脆弱性と肥満	平成29年度 ～ 平成30年度	酒寄 信幸	福島県立医科大学・医学部 附属生体情報伝達研究所・特任助教	1
A02 公	17H06060 視床下部新規神経領域 PeFAH による意欲制御メカニズムの神経基盤の解明	平成29年度 ～ 平成30年度	西 真弓	奈良県立医科大学・教授	1
A02 公	17H06063 キンカチョウの歌学習における意思による記憶形成制御の神経メカニズム	平成29年度 ～ 平成30年度	杉山(矢崎) 陽子	東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構・特任准教授	1
A02 公	17H06064 脳画像疫学データにより解明する「意志の力」の棄損と、内臓知覚訓練による改善の試み	平成29年度 ～ 平成30年度	関口 敦	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部・室長	1
A03 公	17H06046 本番に強くなる：状況的意志力を向上させる栄養・認知・運動型調整法の提案と実証	平成29年度 ～ 平成30年度	野内 類	東北大学スマート・エイジング学際重点研究センター・准教授	1
A03 公	17H06058 あきらめない心を育む：意志力創成のための介入プログラムの提案と検証	平成29年度 ～ 平成30年度	中島 健一郎	広島大学大学院・教育学研究科・准教授	1
A03 公	17H06065 気分に着目した高齢者の実行機能を高める軽運動プログラムの開発	平成29年度 ～ 平成30年度	兵頭 和樹	公益財団法人明治安田厚生事業団体力医学研究所・研究員	1
A01 公	19H05002 意志力を司る細胞集団メカニズムの解明	令和元年度 ～ 令和2年度	人羅 菜津子	北海道大学・薬学研・助教	1

A01 公	19H05004 レム睡眠と食欲の意志動力学	令和元年度 ～ 令和2年度	ラザルス ミハエル	筑波大学・国際統合睡眠医 科学研究機構機構・准教授	1
A01 公	19H05005 粘り強さを制御する神経メカニズ ムの解明	令和元年度 ～ 令和2年度	小澤 貴明	大阪大学・蛋白質研究所・助 教	1
A01 公	19H05006 オーガズムを捕える 一性行動に よる報酬系賦活法のメカニズムの 理解一	令和元年度 ～ 令和2年度	櫻井 勝康	筑波大学・国際統合睡眠医 科学研究機構機構・助教	1
A01 公	19H05016 青斑核ノルアドレナリン神経活動 制御因子の同定と生理機能解明	令和元年度 ～ 令和2年度	山中 章弘	名古屋大学・環境医学研究 所・教授	1
A01 公	19H05017 不確実な状況下における報酬動機 づけメカニズムとオレキシン神経 活動	令和元年度 ～ 令和2年度	溝口 博之	名古屋大学・環境医学研究 所・講師	1
A01 公	19H05018 意志力の解明に資する分子イメー ジングプローブの開発とその応用	令和元年度 ～ 令和2年度	渡邊 裕之	京都大学・薬学研・講師	1
A01 公	19H05019 困難を乗り越える意志力を駆動す る神経基盤の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	小川 正晃	京都大学・医学系研・准教授	1
A01 公	19H05020 意志力のストレス適応機構とその 破綻メカニズムの全脳イメージ ング解析	令和元年度 ～ 令和2年度	勢力 薫	大阪大学・薬学研・研究員	1
A01 公	19H05024 意志力の基盤となるドーパミン神経 回路活動の環境依存的変化	令和元年度 ～ 令和2年度	松本 英之	大阪市立大学・医学系研・助 教	1
A01 公	19H05026 社会的接触を求める意志力の神経 機構解明	令和元年度 ～ 令和2年度	犬束 歩	自治医科大学・医学部・助教	1
A01 公	19H05027 意欲行動の持続にかかわる神経基 盤の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	田中 謙二	慶應義塾大学・医学部・准教 授	1
A01 公	19H05028 眼窩前頭皮質一線条体ネットワー クの持続的活動による意志力維持 のメカニズム	令和元年度 ～ 令和2年度	廣川 純也	同志社大学・准教授	1
A01 公	19H05029 適切な意志力を制御するノルアド レナリンの役割	令和元年度 ～ 令和2年度	植松 朗	東京大学・理学系研・特任准 教授	1

A02 公	19H05007 意欲を行動へと変換する前頭葉内側ネットワーク機能の解明：モデル動物を用いた研究	令和元年度 ～ 令和2年度	山田 洋	筑波大学・医学医療系・助教	1
A02 公	19H05010 呼吸法の動物モデル確立とその意志動力学への応用	令和元年度 ～ 令和2年度	高雄 啓三	富山大学・教授	1
A02 公	19H05011 うつと糖尿病の悪循環を防止する嗅覚系を介した「意志力」強化機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	笹岡 利安	富山大学・教授	1
A02 公	19H05014 シナプス伝達制御と中枢一末梢機能連関から捉える意志動力学	令和元年度 ～ 令和2年度	大塚 稔久	山梨大学・総合研究部・教授	1
A02 公	19H05015 グリアを標的とした意欲制御機構	令和元年度 ～ 令和2年度	繁富 英治	山梨大学・総合研究部・助教	1
A02 公	19H05021 血球細胞による意志力の低下とその機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	北岡 志保	神戸大学・医学系研・助教	1
A02 公	19H05022 薬物依存症の形成と消去の機序を成体海馬神経新生現象から捉え直す	令和元年度 ～ 令和2年度	神野 尚三	九州大学・医学系研・教授	1
A02 公	19H05023 意志力を生み出す脂質分子と現代の食環境による破綻	令和元年度 ～ 令和2年度	酒寄 信幸	福島県立医科大学・医学部	1
A03 公	19H05003 試験・試合に勝つ：状況的意志力のコントロールによるパフォーマンスの向上効果の検証	令和元年度 ～ 令和2年度	野内 類	東北大学・准教授	1
A03 公	19H05013 運動に対するモチベーションの形成・維持の神経機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	金田 勝幸	金沢大学・薬学系・教授	1
公募研究 計 45 件（廃止を含む）					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 28 年度	178,360,000 円	137,200,000 円	41,160,000 円
平成 29 年度	43,680,000 円	33,600,000 円	10,080,000 円
平成 30 年度	43,680,000 円	33,600,000 円	10,080,000 円
令和元年度	43,680,000 円	33,600,000 円	10,080,000 円
令和 2 年度	43,680,000 円	33,600,000 円	10,080,000 円
合計	353,080,000 円	271,600,000 円	81,480,000 円

4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

研究の学術的背景

意志力（ウィルパワー）の高さは、あらゆる分野において成果・成功を得るために重要な資質となる。我が国では現在、高い意志力を持ってさまざまジャンルで国際的に活躍する人々がみられる一方、「やる気」に問題を抱える人々も多い。「現代型うつ」のように社会で活躍することに意欲を見出せない病態もあれば、いわゆる“ニート”のようにそれを問題ともとらえない人々もいる。ニートの人口は、15～34歳において60万人程度で推移し、減少の兆しが見られない（総務省統計局「労働力調査」）。教育現場では2000年代以降、約200学級に1学級の割合で不登校などのため学級崩壊が頻発している。これらを解決することは、少子高齢化の進展と相俟って、わが国の社会福祉政策上の喫緊の課題となっている。現代うつ、摂食障害、気分障害、アパシー、引きこもりなどにおけるこころの発達の歪みと精神症状は、脳内の報酬系を生物学的基盤とする報酬系の機能に起因すると考えられている。現代型うつやアパシー、ひきこもりのように「やる気」そのものの表出に問題を抱える場合もあれば、根底にあるやる気のメカニズムは正常あるいは、それ以上に活動しているもののそのベクトルに問題がある場合もある。たとえば、ネット依存者はバーチャルリアリティの中に心理的報酬を見出し、拒食症患者は、「食べない」というストイックな行為を遂行できたことや、その結果としての低体重に報酬を見出している。本領域では意志力を単なる報酬系の機能ではなく以下のように捉える。

“意志力（ウィルパワー）”は、単に行動をドライブする報酬系のみではなく、社会的にも本人の人生においても正しいベクトルのやる気を包括的に駆動するシステムとしてとらえる。この機能には報酬系、実行機能・情動・社会性・覚醒・体内時計など多岐にわたる脳機能が関与するはずであり、また全身の状態や環境が影響する可能性がある。

“意志力”に関わるこころの問題は近年劇的に増加・変化しており、社会要因の存在を示唆するものの、因果関係をエビデンスをもって示した例はない（図1）。また、その根本を理解し解決に導くには、社会環境の変化が意志力に影響を及ぼす仕組みを、環境変化の評価と神経分子基盤に照らし解明する必要がある。こころの作動の分子原理を脳のみを求めるのではなく、臓器間ネットワークや社会・教育環境をふくめて包括的に理解する。こうした研究は、複合領域において、学際的なチームを組んではじめて遂行可能なものであり、本領域では、複合的な研究によって生体内外の環境が「意志力」にどのような影響を与えるのか、その動的な相互作用の解明をもって、国民全体が活力ある生活を営むための糸口を得ることを目指す。

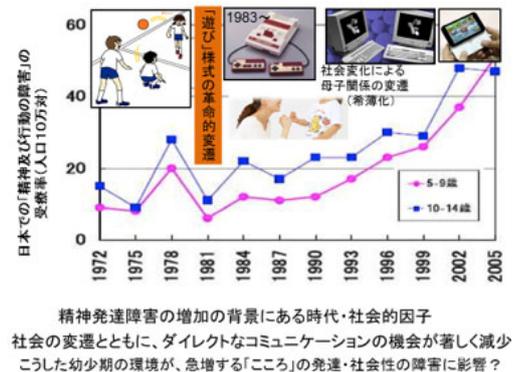


図 1

研究の目的

(1) 意志力をささえる神経科学的メカニズムの解明 (2) 社会環境（核家族化、食の現代化、睡眠時間の減少、活動量の低下、インターネット社会の発達、覚醒時間帯のずれなど）の変化や体内環境（腸内細菌叢、内分泌系など）が意志力に与える影響の検討 (3) 意志力に問題を抱える青少年を教育支援・介入治療するための社会教育学的および精神神経学的治療標的の探索 (4) 運動、睡眠・食生活の是正などの生活指導によるそれら問題の解決を目的とする。

領域の全体構想

応募者らは、意志力と深くかかわる覚醒や情動・社会性などの脳機能(A01 櫻井)、脳内分子画像の描出・解析(A01 尾内)、ひきこもりなどのこころの発達の問題、意欲・情動に与る心身相関発達の分子原理とその破綻の病理解析(A02 加藤)、食を根幹とした全人育成、その破綻による病態形成と治療戦略に関する新規研究基盤の研究(A02 乾)、運動により認知機能と全身持久性をともに高める運動プログラム開発 (A03 征矢)、動機づけを促すための社会・学習要因の同定 (A03 田中) などに取り組んできており、上記の目的に基づき、多角的・融合的に協力して研究を遂行する(図2)。意志力を高く持ち、目的のために行動するという心の作用を多角的に検討することで“意志力(ウィルパワー)”とは何か、それに影響をあたえる要因は何か、そしてそれを操作することは可能かを解明し、物的に充足している現代社会に足りない社会や教育の現場に直結するような知見を得ることを目指す。

ここでは環境と意志力の関係を科学的に捉えるために、青少年を取り巻く家庭・教育・社会などの生育環境を実地で解析することができる教育学、心理学、心療内科などの専門家が、こころの発達の分子・神経基盤と、その障害の病理に精通した神経科学、精神医学などの専門家と綿密な連携を取りながら多角的な解析を行う。また、得られた神経科学的メカニズムをもとに青少年の学習・社会行動に照らしながら、教育現場での介入支援がどのように意志力の回復に反映されるかを検証する。また、有効な教育支援の作動原理を探究し、神経科学・精神医学で見出された知見を教育・社会現場に還元する発達リハビリテーション、教育心理学と併せ、運動の得手不得手によらず体を動かすことを楽しめる指導法を作出し健全なこころを育むとともに、こころの問題を抱える青少年の心身相関回復を図る。

我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域の推進

世界の神経科学研究において、やる気の根底をなす「報酬系」の研究は、腹側被蓋野のドパミンニューロンおよび腹側線条体(側坐核)などの機能を中心に解析されてきており「やる気」「意欲」のメカニズムの解明に一定の成果を上げてきた。しかし、それが人の実社会に十分にフィードバックされているとは言えず、皮肉なことに前述のように報酬系機能の不適切な作動がその背景に存在すると考えられる状態が、現代社会では大きな問題となっている。社会のなかでは「やる気」自体ではなく、そのベクトルまでとらえて正しい行動をドライブする「意志力(ウィルパワー)」が必要である。本領域は、意志力の神経科学的機構の解明をめざすだけでなく、腸内細菌叢などの「内臓環境」や「社会環境」にも注意を払い、こころの発達に掛かる心身相関の成熟の生物学的基盤を探究する。また、意志力に影響を及ぼす青少年の「生育社会環境」と「脳内環境・内臓環境」の相関ダイナミズムの解析に関し、教育心理学研究者が神経科学・精神医学研究者と協力し、意志力の分子・神経基盤に基づき追及する。これら学問横断的な取り組みによる「意志力」の包括的な理解の結果、医薬ターゲットの創出、食・睡眠の適正化及び運動の習慣化を図るための教育支援プログラムの創出などに資するために、意志力(ウィルパワー)を全人的に理解する「意志動力学(ウィルダイナミクス)」を創成し、我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域として推進する。

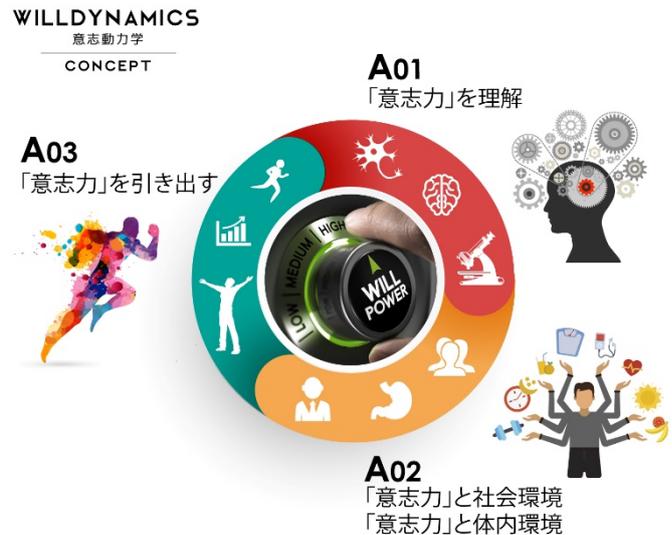


図2 領域の構成

5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況

『着実に成果が出始めており、とくに基礎神経科学研究と最先端イメージングにおいて質の高い成果が上がりつつある』と評価いただいたものの、その一方で成果の著しく少ない計画研究がある点や、「環境・心的機能成熟のミッシングリンク探索」に関し教育心理学的・発達心理学的視点からのアプローチ（研究項目 A03）が全体と乖離している点を改善する必要がある点をご指摘いただいた。

計画研究グループには一層の研究への注力を促し、研究項目 A03 の構成メンバーには領域全体の目標を明確にさせていただき、「環境・心的機能成熟のミッシングリンク探索」に関わる研究計画の推進を促した。

また、「意志力（ウィルパワー）」という言葉が領域内で定義したものの、きちんと使用されていない点についても問題とされたので領域内でコンセンサスを得るべく、研究発表会や総括班会議にて周知した。

中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況

ヒトの生活環境要因のなかで、**運動や教育**は重要な因子であると考えられる。研究項目 A03 では、運動や教育心理の面から意志力にあたえる影響を探っている。そこで得られた知見を A01 にフィードバックする形で意志力を支える神経基盤に関して研究を進めてきた。

A03 田中グループの研究により、教育環境において学習に関わる意志力を向上させるためには、「**内発的動機づけ**」が重要であるという知見が得られており、A01

櫻井グループでは、すぐにマウスモデルをもちいて内発的動機づけを検討する実験を行うことにした。

マウスは学習や条件付けを行わなくとも自発的に輪回し行動を行う。そこで、輪回し行動を内発的動機による行動と位置づけ、遺伝子改変マウスをもちいた検討を行なった。オレキシン受容体 1 (OX1R) 欠損マウスにおいて輪回し行動の顕著な低下がみられたため、さらにどの脳内部位の OX1R が重要であるかを探っている。その結果、ドパミンニューロンに存在する OX1R (図 3) が輪回し行動に関わっていることを見出した。

A01 尾内グループでは、意志力への運動・教育介入の効果の検証として、A03 征矢グループ・田中グループで得られた運動・教育プログラムの導入前後およびやる気プログラムの効果を検証する目的で、画像撮像を行い、脳内分子動態や機能的構造的連絡の変化からみて検証し研究を遂行した。

A03 田中グループでは Rosenberg 自尊心尺度、内発的動機づけ、抑うつ、不安尺度、学校適応などの心理尺度データに A01 尾内らが開発した個人の層別化手法を適用、構造 MRI データとの連結を目指し、不登校予備群となるクラスターや、臨床的支援が必要なクラスターを発見することを目指した。また、A03 征矢班との連携で、心理指標だけでなく、脈拍、心拍数、体温、毛髪コルチゾールなどの生理指標を取り入れ、ストレスと無気力との相関を日常の身体活動との関連から検討を行った。さらに、教室での無気力低減をめざして A02 加藤ら、A03 征矢らとの連携で意志力介入パッケージの開発を目指し、オンラインや実験室での行動実験を経て、教室でのランダム化比較試験を行う研究を推進してきた。

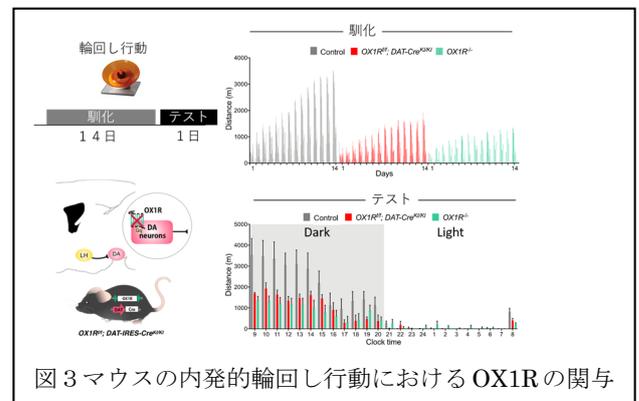


図 3 マウスの内発的輪回し行動における OX1R の関与

6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか

創造的で活力あふれる生活を送るには、困難を乗り越え、目標に向かって努力する力＝意志力(ウィルパワー)の高さが不可欠である。一方、青少年における「やる気」「モチベーション」の減退およびそれらと障害の基盤を共有すると思われる摂食障害、気分障害、アパシー、ひきこもり、適応障害、現代抑うつ症候群(新型うつ病)などの罹患者の増加への対処が、未曾有の少子高齢化に見舞われるわが国の社会福祉政策の喫緊の課題となっている。本領域では、意志力という精神機能に対する社会環境・体内環境の影響を解明し、その動的平衡のパラメーターとなる環境因、脳内分子を探索する一方、それらを制御し意志力を育むための支援の方策を確立することを狙いとし、領域を推進してきた。意志力の神経基盤を理解するとともに、スポーツや教育による支援の方策を検討するために、神経科学、精神医学、内科学、教育心理学、スポーツ科学の研究者が緊密に連携する分野間横断研究を推進することを目指し、(1)意志力をささえる神経科学的メカニズムの解明(2)社会環境(核家族化、食の現代化、睡眠時間の減少、活動量の低下、インターネット社会の発達、覚醒時間帯のずれなど)の変化や体内環境(腸内細菌叢、内分泌系など)が意志力に与える影響の検討(3)意志力に問題を抱える青少年を教育支援・介入治療するための社会教育学的および精神神経学的治療標的の探索(4)運動、睡眠・食生活の是正などの生活指導によるそれら問題の解決を目的とした。以下に述べるような成果をあげ、目的はおおむね達成できたと考えられる。

(2) 本研究領域により得られた成果

研究項目 A01 意志力の分子神経基盤

【A01・計画・櫻井】

光遺伝学・化学遺伝学をもちいてノンレム睡眠時に分界条床核の GABA 作動性ニューロンが興奮することで覚醒が惹起されるが、ここには覚醒を維持する役割をもつ神経ペプチド、オレキシンの作用は介在しないが、これらのニューロンが持続的に興奮するとオレキシン系が動員され、その作用によって覚醒が維持されることを明らかにした(Kodani, et al. *J.Neurosci*, 2017)ほか、オレキシンが青斑核の NA ニューロンを介して覚醒レベルとともに恐怖レベルを調節していることを明らかにした(Soya, et al., *Nat Commun.*, 2017)。また、意志力をささえる覚醒に関わる視床下部オレキシンニューロンやヒスタミンニューロンの制御系を明らかにするために各種ウィルスを用いてトレースを行い、覚醒系ニューロンへの入力系を全解明し(Saito, et al., *J. Neurosci*, 2018)、情動や報酬系がどのように覚醒系に影響をするか理解する準備を完了した。また、体内時計が行動に出力する神経経路の解明(Hirano et al. in preparation)や、内発的動機づけに関わる神経経路の解明も進めており、興味深い結果を得ている。また神経ペプチド QRFP の意志力における機能解析の過程で、QRFP 産生ニューロンの興奮が冬眠様の低体温・低代謝状態を惹起することを明らかにした(Takahashi et al. *Nature* 2020)。

【A01・計画・尾内】ヒト脳における意志力の分子基盤にドパミンとセロトニンが重要であり、その機能異常と脳内神経炎症が病的脳における意志力低下の一因であることが分子イメージング手法(PET)で明らかにできた。MRI および機械学習を用いて、モチベーションに関連した種々の疾患における病態解明、生活習慣における各種行動によるモチベーションの維持促進に係る脳画像所見を得た。合計 37 の国際論文掲載など多くの成果を得た。

【A01・公募・人羅】マウスを利用して独自の行動試験系(葛藤行動試験)を作成し、同試験系を用いて、恐怖を乗り越えて目的を達成する行動を促進する神経回路活動を見出した。ファイバーフォトメトリー法による神経回路活動のリアルタイム計測と、光遺伝学的手法による制御により、神経回路活動と行動の因果関係を明らかにした。

【A01・公募・ラザルス】我々は以前、睡眠の質と食べ物の好みやエネルギー消費を結びつける上で、内側前頭前野(mPFC)が極めて重要であることを明らかにした(McEown et al., *eLife*, 2016, 5:e20269)。本プロジェクトでは、化学遺伝学を用いて、mPFC に高密度に投射されている腹側被蓋野(VTA)のドパミンニューロンを選択的に阻害した。動物は睡眠不足になると、脂肪分の多い食事や標準的な食事よりも甘い食事を好むようになるが、中脳 VTA のドパミンニューロンを阻害すると、この反応がなくなること

を発見した（原稿準備中）。さらに、櫻井武教授のグループとの共同研究により、マウスの1日の睡眠・覚醒量の制御に必要な GABA 作動性の腹側中脳・橋領域を同定した (Takata Y, et al. J Neurosci, 2018, 38: 10080)。

【A01・公募・リュウ】三叉神経に発現する TrpA1 が狐の尿由来の恐怖物質 TMT を検知し、恐怖行動を惹起する経路に関わることを見出した。これまで嗅覚に関わるとされていた TMT を検知する神経経路に嗅覚が関わらないという画期的な知見である。

【A01・公募・溝口】私たちは動機づけ行動におけるオレキシン神経の役割の解明を目指した。その結果、オレキシン神経の活性化は報酬に対する諦めない行動、不確実な状況下における報酬獲得行動や随伴性学習に影響することを見つけた。このことから、オレキシン神経は報酬獲得におけるやる気・意志力や行動選択に関わる神経回路の一旦を担う可能性が示唆された。本研究成果は犬東 歩班、山中章弘班との領域内共同研究である。

【A01・公募・阿部】本研究では、欺瞞行動の意思決定に関する神経心理学的研究として、認知症を伴わないパーキンソン病患者群と健常対照群を対象として、欺瞞行動を定量化する認知課題を実施した。パーキンソン病患者群では、欺瞞行動の頻度の有意な低下が示され、報酬系の機能低下との関連が示唆された (Abe et al., 2018, Front Neurol)。

【A01・公募・渡邊】OX₁R を標的とした PET プローブとして THIQ 誘導体および RCF 誘導体を開発した。特に THIQ 誘導体は OX₁R を標的とした PET プローブとして世界で初めての報告となった。また、OX₂R に関しても、F-18 を標識核種とした PET プローブとして世界で初めてとなる DAN 誘導体を開発し、正常マウス脳内で OX₂R に結合することを示唆する結果を得た。

【A01・公募・犬東】社会的敗北ストレスによって引き起こされる社会的孤立における神経機構の解明を目的として実験を行った。その結果、社会的敗北ストレスによってオキシトシン産生ニューロンが強く活性化すること、前頭前皮質のオキシトシン受容体が欠損すると社会的敗北ストレスによる社会的孤立が増悪することなどを見出した。また、研究過程において遺伝子発現制御に関する手法開発を行い、関連する論文発表に至った。

【A01・公募・田中（謙）】意欲行動の開始は島皮質-腹外側線条体が担うこと、意欲行動の持続は腹側海馬-腹内側線条体が担うことを明らかにした。更に、意欲行動の持続にかかわる腹側海馬の活動は、正中縫線核セロトニン神経が制御していることを明らかにした。うつ病モデルマウスでは、意欲行動の持続ができなくなるが、これは腹側海馬の活動が高まることが原因であることを明らかにした。

【A01・公募・小澤】最新の蛍光ドパミンセンサー、GRAB-DA とバンドルファイバーフォトメトリー法を組み合わせることで、複数の脳領域における多点同時ドパミン計測法を確立した。これにより、「報酬予測」と「報酬予測誤差」が各脳領域における固有のドパミンダイナミクスによって表現されていることが明らかになった。また、頭部固定下のマウスにおいて、粘り強い報酬希求行動を測定する行動課題を新たに開発した。

【A01・公募・櫻井（勝）】雄、雌マウスの性行動におけるドパミンニューロンのダイナミックな活動変化を計測・解析した。また、雄マウスは射精後に不動かつ外部からの強烈な刺激に対して応答しない行動を示すことを明らかにした。

【A01・公募・山中】摂食・飲水行動、睡眠覚醒や性行動などの本能行動を調節する視床下部神経回路を活動操作、活動記録することで、本能行動発現における動作原理について明らかにした。特に、レム睡眠調節や、レム睡眠時の記憶制御、日内リズムと睡眠覚醒との機能連関に着目した研究を展開した。これらの本能行動は“意志力”とも密接に関係しており、意志力を作り出す神経メカニズムの一端を解明した。

【A01・公募・小川】不確実な報酬を求めて、陰性の報酬予測誤差が生じてもそれを乗り越えようとする「困難を乗り越える意志力」を駆動するラット行動モデルを開発し、報酬系の中心的脳領域である中脳ドパミン細胞のうち、陰性予測誤差に対して活動が増加するものを見出した。また、そのドパミン細胞が強く投射する線条体への神経回路の活動を計測・操作し、陰性予測誤差を乗り越える行動を高める役割を見出した。

【A01・公募・勢力】これまでに開発してきた全脳イメージング技術 FAST を改良し、ストレス応答や、意欲・情動等に関わる受容体の阻害薬による神経活動変化、神経投射の全脳イメージング解析および行動解析を実施した。ストレス反応の解析においては、新たな全脳レベルの画像解析技術を構築することに成功し、視床下部や橋の微小脳領域等において検出された活動亢進が、繰返し社会的敗北ストレスによる行動変化に関わる可能性を見出した。

【A01・公募・松本】意志力の基盤となる中脳ドーパミン神経回路の役割を検証した。電気生理学と光遺伝学を組み合わせ、単一ドーパミン神経細胞の投射先別の活動を同時計測する技術を開発し、自由行動中の動物に適用した。その結果、行動開始の活力、報酬価値の高い行動を選ぶ活力、行動維持力、といった意志力の各要素は、異なる投射先・時間パターンのドーパミン細胞活動にコードされていることがわかった。

【A01・公募・廣川】ラットにおける総合的な意思決定課題を用い、前頭皮質の神経細胞群が個々の意思決定要因を符号する複数のクラスタにわけられること、さらに光遺伝学的方法により線条体に投射する眼窩前頭皮質ニューロンが意思決定における統合価値情報を次の試行が開始されるまで持続的に符号し、その持続活動が選択価値を保持し次の試行に活かすという「意志力の維持」に必要であることを明らかにした。

【A01・公募・植松】一度学習した記憶を上書きする際に前頭前野が重要な役割をすることが知られているものの、詳細な神経回路機構は明らかになっていない。本研究では、光遺伝学を用いることにより前頭前野におけるノルアドレナリンが重要であることを発見した。さらに1細胞レベルでのイメージングにより、学習の上書きをする過程において前頭前野の神経活動のダイナミクスがあることを明らかとした。

研究項目 A02 内外環境と脳機能

【A02・計画・乾】情動行動や遺伝子・タンパク質発現解析から不安発症メカニズムの解明を検討した。また、アロマ芳香浴はオキシトシンを介して、抑うつを軽減させること、意志力の機能異常を呈する神経性やせ症の腸内細菌叢の異常が低体重の持続や不安様行動の発現に関与していること、若年の社会的隔離が海馬-大脳皮質の連携、ghrelinによる神経免疫系賦活抑制系、神経新生に障害を与え、意志力を減衰させること、が示された。

【A02・計画・加藤】モチベーション障害を呈する現代うつ及び社会的ひきこもりの病態基盤解明のために、診断評価法を独自開発し、大学病院に専門外来を立ち上げ、心理検査・血液を含む生物学心理社会的データを取得解析してきた。ひきこもりでは血中尿酸・HDLコレステロール、現代うつでは血中トリプトファンの関与を同定することに成功した。ひきこもり関連モデルマウスの解析では、ミクログリア過剰活性化が関与することを見出した。

【A02・公募・細川】2頭のニホンザルを用いて相手が目の前にいる状況でエサを取り合いをさせた。内側前頭葉に抑制性の反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) を行ったところ、相手に近い側からエサを取る割合が有意に減少した。また前頭連合野背外側部の活動を高頻度 rTMS で促進すると相手に近い側からエサを取る割合が有意に増加した。これらの結果は、前頭葉の内側部および外側部の活動が行動の積極性に関与していることを示唆している。

【A02・公募・入鹿山】リポポリサッカライドにより惹起した全身性炎症モデルマウスに、新規低分子量オレキシン受容体作動薬: YNT-185 を予防的に投与すると、不動状態からの早期回復を促すことを見出した(輪回し運動で評価)。その作用部位は延髄縫線核セロトニンニューロンにあることを明らかにした。オレキシン過剰発現マウスの炎症モデルでも、またオレキシン脳室内投与でも同様な効果が見られた。(A01 櫻井グループとの共同研究)

【A02・公募・佐々木】本計画では、「社会環境と体内環境の情報を統合する脳の SIRT1」という観点から、意志力の調節における脳の SIRT1 の役割を解明することを試みた。しかし、申請者の前職(群馬大学)から現職(京都大学)への移動に伴い、意志力の評価に用いる危機へのアクセスがなくなり、研究計画を中座したため、成果は得られなかった。

【A02・公募・高雄】伝統的な精神的訓練の中心にある深呼吸、すなわち呼吸を自発的にゆっくりにさせることをマウスに誘導できるシステムを開発した。このシステムを用いて実際に野生型を用いて呼吸法のトレーニングを実施したところ、マウスがゆっくりとした呼吸を自発的にできるようになり、マウスの呼吸法モデルの開発に成功した。

【A02・公募・古屋敷】社会や環境によるストレス、食事など生活習慣など多様な環境因子が認知や情動に影響するが、その機序には不明な点が多い。本研究では、急性の社会ストレスが前頭前皮質のドーパミン系を介して神経突起増生を促し、ストレス抵抗性を高めること、慢性の社会ストレスは自然免疫受容体を介してミクログリアを活性化し、神経突起退縮やうつ様行動を誘導することを示した。また、乳製品中のペプチド成分が海馬のドーパミン系を介して認知機能を高めることも示した。

【A02・公募・酒寄】n-6 および n-3 脂肪酸は必須の栄養素であるが、世界中の多くの国々において n-6 脂肪酸摂取の増加と n-3 脂肪酸摂取の減少が報告されている。我々は高雄啓三博士(富山大学)との本

研究領域内共同研究により、このような食の高 n-6/低 n-3 化によって糖質や脂質に富む高カロリー食の摂取が増加し、肥満リスクが高まることをマウスにおいて明らかにした。本研究成果は英国科学誌 Communications Biology に掲載された。

【A02・公募・西】幼少期の劣悪な成育環境は意欲ややる気の劣化を引き起こすことが考えられているが、その神経基盤は明らかになっていない。本研究では、申請者らが最近見出した室傍核と脳弓の間に位置し、Ucn3 発現するニューロンを含む PeFAH の機能について化学遺伝学等を用いて検討した。その結果、PeFAH の Ucn3 ニューロンは新奇物体刺激に対するリスクアセスメント様行動の亢進や潜在的脅威に対する防御反応に関与することが示唆された。

【A02・公募・杉山 (矢崎)】キンカチョウの歌学習をモデルとして用い、注意など動物の内的要因が記憶形成を制御する神経メカニズムを明らかにする研究を行った。親の存在によって、注意などを司る製版核の活動が上がること、親の歌の記憶が形成される高次聴覚野の親の歌に対する聴覚応答が増強されることが明らかになった。つまり、親の存在に対する注意が高次聴覚野の聴覚情報動態を変化させることを示唆した。

【A02・公募・関口】内受容感覚機能不全が不適応的な意思決定に関連しているとの仮説を検証するために、①ストレス関連疾患を対象とした疾患横断的症例-対照研究②内受容感覚訓練による介入研究を実施した。①の研究で、疾患横断的に内受容感覚機能不全が存在することが確認できた。更に、②の研究では、健常者を対象とした内受容知覚訓練介入を実施し、内受容知覚の改善に伴い、意思決定が適応的な方向に改善されることが示された。

【A02・公募・山田】ヒトのモデル動物として位置づけたマカクザルを用いることで、欲求に応じて行動を発現・調節する過程に関わる前頭葉を中心としたネットワークの機能を検証した。その結果、前頭眼窩野と腹側線条体の神経細胞が、餌や水などの報酬をどの程度得られるのか、その期待値を計算することで、行動の調節に関わることが明らかとなった。この期待値の計算に基づく行動調節の仕組みを、2報の論文に発表した。

【A02・公募・笹岡】嗅覚による代謝・中枢制御につき、マウス空腹時の食餌性嗅覚刺激は、炭水化物消費型から脂肪燃焼型のエネルギー代謝に転換させた。また、嗅球破壊により嗅覚系を消失したマウスは耐糖能異常を呈した。さらに、改良型受動回避試験や強制水泳試験において、嗅覚刺激による葛藤の克服と抗うつ効果を認めた。以上、嗅覚刺激により脂肪燃焼型への代謝適応を生じ、意志力を高めて抗うつ効果を発揮することを明らかにした。

【A02・公募・大塚】プレシナプスタンパク質 CAST KO 母マウスが養育行動に異常を示すことを見出し、Scientific Reports 誌にその成果を発表した。ストレス応答に関連する脳組織、末梢臓器における CAST とそのファミリー分子 ELKS の発現を調べ、脳組織では CAST が末梢臓器では ELKS がそれぞれ主に発現し、拘束ストレスにより視床下部室傍核の CAST 陽性細胞のうちおよそ 30%が活性化することを明らかにした。

【A02・公募・繁富】マウス腹側海馬におけるアストロサイトの Ca^{2+} シグナルを化学遺伝学的手法により操作したところ、運動や不安の指標には大きな影響は及ぼさなかったが、能動的コーピング行動を増加した。その細胞メカニズムとして、アストロサイトの Ca^{2+} シグナルに依存した腹側歯状回における興奮性シナプス伝達の抑制を見出した。腹側海馬アストロサイトの機能は意欲に関連した行動を制御する可能性がある。

【A02・公募・北岡】社会や環境から受ける慢性的ストレスは抑うつ、快感の消失、思考力の減退など様々な行動変化を誘導する。また、ストレスによる交感神経系や内分泌系の活性化は免疫系に影響を及ぼす。慢性ストレスは血中の好中球を増加し、赤血球を減少した。好中球の増加はストレス感受性と相関すること、赤血球の減少は血清鉄の減少に起因すること、ストレス負荷マウスへの鉄補充は抑うつ行動を増悪することを明らかにした。

【A02・公募・神野】(1) マウス海馬のコレシストキニン陽性 GABA ニューロンとポリシアル酸が抗うつ薬の作用機転であることを発見した。(2) 統合失調症モデルマウスの海馬においてパルブアルブミン陽性 GABA ニューロンに生じる異常は、サブクラス特異的であることを明らかにした。(3) コカイン依存症モデルマウスにおける成体海馬神経新生の抑制には、パルブアルブミン GABA 陽性ニューロンが関わっている可能性を見出した。

研究項目 A03 やる気を育むスポーツ・教育・支援

【A03・計画・征矢】身心のパフォーマンスを増強する運動条件として低強度運動と高強度インターバル運動をヒト・動物橋渡し研究により検証。その脳内機序へドパミンの関与を明らかにした。さらに、運動に相性の良い栄養や音楽を併せることでその効果が倍増する新たな実践的運動戦略を見出した。これらの成果は多数メディアで報じられ世界的な評価を得るとともに、全国各地講演や主催した国際会議の盛況により研究成果普及にも成功した。

【A03・計画・田中（あ）】学校現場における意志力の解明や支援を目指し、北海道・東北、近畿、四国地域の約 45,00 名の小・中学生に 4 年間の縦断調査を実施。予備分析から、自律性、有能感、関係性という心理的欲求の充足が無気力や不登校を抑制する可能性が示されている。心理的欲求の充足は大学生の引きこもり傾向も低減させることを加藤班との共同研究で解明。征矢班との共同研究では軽運動による教室での意志力の向上効果を見出した。

【A03・公募・野内】心理学・運動学・栄養学・教育学・脳科学を融合した学際的なアプローチで意志動力学に関連する認知機能や感情などを即時的に向上させる方法について検討した。その結果、1)1 回 30 分程度の簡単な認知介入をするだけで、背外側前頭前野の脳活動が即時的向上すること、2)30 分間のサーキット運動をすることで、抑制機能や活力が即時的に向上することを明らかにした。

【A03・公募・中島】社会経済的地位が低い環境にある人々は心身の健康を損ないやすく、「あきらめ」も生じやすい。本研究では中学生や大学生、社会人の調査モニターを対象にした調査的検討を通して、その人々にとって、shifting(生活の中で経験しうるさまざまな苦境を、自身が成長する機会と捉え直す)と persisting(自身の将来を明るいものだと考え、希望を持ち続ける)の両方が高いことが抑うつ低減にとって重要であることを明らかにした。

【A03・公募・兵頭】本研究は、高齢者の気分・実行機能を高めるための運動プログラム開発を目的とし、エアロビック連盟・筑波大学と共同でシンプルな低強度リズム体操“スローエアロビック”を作成し、自転車運動に比べポジティブ感情が高まり同程度の実行機能向上効果があることを明らかにした。さらに、リズム体操は一定テンポで動くよりもリズムに緩急をつけるインターバル形式で行うことで気分の向上効果が高まることを明らかにした。

【A03・公募・金田】安定的にランニングホイール (RW) を回転させるようになったマウスの側坐核 (NAc) において c-Fos 陽性細胞数の増加が認められ、5-HT_{2C} 受容体拮抗薬の全身投与はこの増加を抑制するとともに、回転数を減少させた。また、5-HT_{2C} 受容体刺激は NAc 中型有棘細胞の活動を上昇させた。以上より、5-HT_{2C} 受容体を介した NAc の神経活動上昇が RW 回転運動に対するモチベーション維持に重要であることが示唆された。

7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和3年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

◆主な雑誌論文

研究項目 A01 意志力の分子神経基盤

【A01・計画・櫻井】(1) A discrete glycinergic neuronal population in the ventromedial medulla that induces muscle atonia during REM sleep and cataplexy in mice. Uchida S, Soya S, Saito YC, Hirano A, Koga K, Tsuda M, Abe M, Sakimura K, *Sakurai T. Journal of Neuroscience 17 February 2021, 41 (7) 1582-1596;

DOI:https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0688-20.2020

(2) A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents

Takahashi TM, Sunagawa GA, Soya S, Abe M, Sakurai K, Ishikawa K, Yanagisawa M, Hama H, Hasegawa E, Miyawaki A, Sakimura K, Takahashi M, *Sakurai T. Nature. 2020 Jul;583(7814):109-114. doi: 10.1038/s41586-020-2163-6. Epub 2020 Jun 11.

(3) Monoamines Inhibit GABAergic Neurons in Ventrolateral Preoptic Area That Make Direct Synaptic Connections to Hypothalamic Arousal Neurons. Saito YC, Maejima T, Nishitani M, Hasegawa E, Yanagawa Y, Mieda M, *Sakurai T. J Neurosci. 2018 Jul 11;38(28):6366-6378. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2835-17.2018. Epub 2018 Jun 18.

(4) Orexin modulates behavioral fear expression through the locus coeruleus.

Soya S, Takahashi TM, McHugh TJ, Maejima T, Herlitze S, Abe M, Sakimura K, *Sakurai T. Nat Commun. 2017 Nov 20;8(1):1606. doi: 10.1038/s41467-017-01782-z.

(5) Excitation of GABAergic Neurons in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis Triggers Immediate Transition from Non-Rapid Eye Movement Sleep to Wakefulness in Mice

Kodani S, Soya S, *Sakurai T. J Neurosci. 2017 Jul 26;37(30):7164-7176. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0245-17.2017. Epub 2017 Jun 22. (他3報)

【A01・計画・尾内】(1) In vivo imaging of dopamine D1 receptor and activated microglia in attention-deficit/hyperactivity disorder: A positron emission tomography study. Yokokura M, Takebayashi K, ATakao A, Nakaizumi K, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Suzuki K, Nakamura K, Yamasue H, *Ouchi Y. Mol Psychiatry 2020 May 21. doi.org/10.1038/s41380-020-0784-7

(2) tDCS-induced modulation of GABA concentration and dopamine release in the human brain: A combination study of magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography.

Bunai T, Hirokawa T, Kikuchi M, Fukai M, Yokokura M, Ito S, Takata Y, Terada T, *Ouchi Y. Brain Stimul. 2020, 14(1):154-160. doi: 10.1016/j.brs.2020.12.010

(3) Deep learning-derived high-level neuroimaging features predict clinical outcomes for large vessel occlusion.

Nishi H, *Oishi N, Ishii A, Ono I, Ogura T, Sunohara T, Chihara H, Fukumitsu R, Okawa M, Yamana N, Imamura H, Sadamasa N, Hatano T, Nakahara I, Sakai N, Miyamoto S. Stroke. 51:1484-1492, 2020. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028101

(4) Predicting clinical outcomes of large vessel occlusion before mechanical thrombectomy using machine learning. Nishi H, *Oishi N, Ishii A, Ono I, Ogura T, Sunohara T, Chihara H, Fukumitsu R, Okawa M, Yamana N, Imamura H, Sadamasa N, Hatano T, Nakahara I, Sakai N, Miyamoto S. Stroke. 50:2379-2388, 2019. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025411

(5) Distinct Patterns of Cerebral Cortical Thinning in Schizophrenia: A Neuroimaging Data-Driven Approach.

*Sugihara G, Oishi N, Son S, Kubota M, Takahashi H, Murai T. Schizophrenia Bulletin. 43:900-906,2017. DOI: doi.org/10.1093/schbul/sbw176 (他29報)

【A01・公募・ラザルス】(1) Ventral pallidal GABAergic neurons control wakefulness associated with motivation through the ventral tegmental pathway. Li Y, Luo Y, Xu W, Ge J, Cherasse Y, Wang Y, Lazarus M, *Qu W, *Huang Z. Molecular Psychiatry, 2020, doi:10.1038/s41380-020-00906-0.

(2) Sleep and wakefulness are controlled by ventral medial midbrain/pons GABAergic neurons in mice. Takata Y,

Oishi Y, Zhou XZ, Hasegawa E, Takahashi K, Cherasse Y, Sakurai T, *Lazarus M. Journal of Neuroscience, 2018, 38(47):10080-10092, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0598-18.2018.

(3) Slow-wave sleep is controlled by a subset of nucleus accumbens core neurons in mice. Oishi Y, Xu Q, Wang L, Zhang BJ, Takahashi K, Takata Y, Luo YJ, Cherasse Y, Schiffmann SN, de Kerchove d'Exaerde A, Urade Y, Qu WM, Huang ZL, *Lazarus M. Nature Communications. 2017, 8:734, doi: 10.1038/s41467-017-00781-4. (他 6 報)

【A01・公募・リュウ】 (1) Large-scale forward genetics screening identifies Trpa1 as a chemosensor for predator odor-evoked innate fear behaviors. Wang Y, Cao L, Lee CY, Matsuo T, Wu K, Asher G, Tang L, Saitoh T, Russell J, Klewe-Nebenius D, Wang L, Soya S, Hasegawa E, Cherasse Y, Zhou J, Li Y, Wang T, Zhan X, Miyoshi C, Irukayama Y, Cao J, Meeks JP, Gautron L, Wang Z, Sakurai K, Funato H, Sakurai T, Yanagisawa M, Nagase H, Kobayakawa R, Kobayakawa K, Beutler B, *Liu Q. Nat Commun. 2018 May 23;9(1):2041. doi: 10.1038/s41467-018-04324-3.

【A01・公募・溝口】 (1) Touchscreen-based location discrimination and paired associate learning tasks detect cognitive impairment at an early stage in an App knock-in mouse model of Alzheimer's disease. Saifullah MAB, Komine O, Dong Y, Fukumoto K, Sobue A, Endo F, Saito T, Saido TC, Yamanaka K, *Mizoguchi H. Mol Brain. 2020 Nov 13;13(1):147. doi: 10.1186/s13041-020-00690-6. (他 2 報)

【A01・公募・阿部】 (1) Do Patients With Parkinson's Disease Exhibit Reduced Cheating Behavior? A Neuropsychological Study. *Abe N, Kawasaki I, Hosokawa H, Baba T, Takeda A. Front. Neurol. 2018 May 24;9:378. doi: 10.3389/fneur.2018.00378.

【A01・公募・渡邊】 (1) Synthesis and characterization of a novel ¹⁸F-labeled 2,5-diaryl nicotinamide derivative targeting orexin 2 receptor. *Watanabe H, Matsushita N, Shimizu Y, Iikuni S, Nakamoto Y, Togashi K, *Ono M. MedChemCommun. 2019;10(12): 2126-2130. doi: 10.1039/c9md00397e. (他 2 報)

【A01・公募・犬束】 (1) Visualization of a blue light transmission area in living animals using light-induced nuclear translocation of fluorescent proteins. *Inutsuka A, Kimizuka N, Takanohashi N, Yakabu H, *Onaka T. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Jan 29;522(1):138-143. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.11.023. Epub 2019 Nov 19. (他 2 報)

【A01・公募・田中 (謙)】 (1) Chronic social defeat stress impairs goal-directed behavior through dysregulation of ventral hippocampal activity in male mice. Yoshida K, Drew MR, Kono A, Mimura M, Takata N, *Tanaka KF. Neuropsychopharmacology. 2021 Mar 10. doi: 10.1038/s41386-021-00990-y.

(2) Opposing Ventral Striatal Medium Spiny Neuron Activities Shaped by Striatal Parvalbumin-Expressing Interneurons during Goal-Directed Behaviors. Yoshida K, Tsutsui-Kimura I, Kono A, Yamanaka A, Kobayashi K, Watanabe M, Mimura M, *Tanaka KF. Cell Rep. 2020 Jun 30;31(13):107829. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107829.

(3) Serotonin-mediated inhibition of ventral hippocampus is required for sustained goal-directed behavior. Yoshida K, Drew MR, Mimura M, *Tanaka KF. Nat Neurosci. 2019 May;22(5):770-777. doi: 10.1038/s41593-019-0376-5.

(4) Distinct Roles of Ventromedial versus Ventrolateral Striatal Medium Spiny Neurons in Reward-Oriented Behavior. Tsutsui-Kimura I, Natsubori A, Mori M, Kobayashi K, Drew MR, de Kerchove d'Exaerde A, Mimura M, *Tanaka KF. Curr Biol. 2017 Oct 9;27(19):3042-3048.e4. doi: 10.1016/j.cub.2017.08.061. (他 4 報)

【A01・公募・小澤】 (1) Neural circuits in goal-directed and habitual behavior: Implications for circuit dysfunction in obsessive-compulsive disorder. Linda D Simmler, *Takaaki Ozawa. Neurochemistry international. 2019. 129:104464–104464. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104464

(他 2 報)

【A01・公募・櫻井 (勝)】 (1) Posterior subthalamic nucleus (PSTh) mediates innate fear-associated hypothermia in mice. Liu C, Lee CY, Asher G, Cao L, Terakoshi Y, Cao P, Kobayakawa R, Kobayakawa K, *Sakurai K and *Liu Q. Nat Commun. 2021 May 11;12(1):2648. doi: 10.1038/s41467-021-22914-6.

【A01・公募・山中】 (1) The mammalian circadian pacemaker regulates wakefulness via CRF neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Ono D, Mukai Y, Hung CJ, Chowdhury S, Sugiyama T, *Yamanaka A. Sci Adv, 2020; 6. doi: 10.1126/sciadv.abd0384.

【A01・公募・勢力】 (1) Altered functional connectivity of the orbital cortex and striatum associated with catalepsy induced by dopamine D1 and D2 antagonists. Niu M, Kasai A, Seiriki K, Hayashida M, Tanuma M, Yokoyama R, Hirato Y, Hashimoto H. Biol Pharm Bull. 2021;44(3):442-447. doi: 10.1248/bpb.b20-01006.

【A01・公募・廣川】 (1) Contribution of non-sensory neurons in visual cortical areas to visually guided decisions in the rat. *Osako Y, Ohnuki T, Tanisumi Y, Shiotani K, Manabe H, Sakurai Y, *Hirokawa J. *Current Biology*. 2021 Apr 22; *in press*, doi: 10.1016/j.cub.2021.03.099.

(2) Dynamic coordination of the perirhinal cortical neurons supports coherent representations between task epochs. *Ohnuki T, Osako Y, Manabe H, Sakurai Y, *Hirokawa J. *Communications Biology*. 2020 July 30;3:406. doi: 10.1038/s42003-020-01129-3.

(3) Frontal cortex neuron types categorically encode single decision variables. Hirokawa J, Vaughan A, Masset P, Ott T, *Kepecs A. *Nature*. 2019 Dec 04; 576:446-451. doi: 10.1038/s41586-019-1816-9.

研究項目 A02 内外環境と脳機能

【A02・計画・乾】 (1) *Helicobacter pylori* Vacuolating Cytotoxin A Causes Anorexia and Anxiety via Hypothalamic Urocortin 1 in Mice. *Suzuki H, Ataka K, Asakawa A, Cheng KC, Ushikai M, Iwai H, Yagi T, Arai T, Yahiro K, Yamamoto K, Yokoyama Y, Kojima M, Yada T, Hirayama T, Nakamura N, Inui A. *Sci Rep*. 2019 Apr 12;9(1):6011. doi: 10.1038/s41598-019-42163-4.

(2) The Gut Microbiome Derived From Anorexia Nervosa Patients Impairs Weight Gain and Behavioral Performance in Female Mice. Hata T, Miyata N, Takakura S, Yoshihara K, Asano Y, Kimura-Todani T, Yamashita M, Zhang XT, Watanabe N, Mikami K, Koga Y, *Sudo N. *Endocrinology*. 2019 Oct 1;160(10):2441-2452. doi: 10.1210/en.2019-00408.

(3) Rubiscolin-6 activates opioid receptors to enhance glucose uptake in skeletal muscle. Kairupan TS, Cheng KC, Asakawa A, Amitani H, Yagi T, *Ataka K, Rokot NT, Kapantow NH, Kato I, *Inui A. *J Food Drug Anal*. 2019 Jan;27(1):266-274. doi: 10.1016/j.jfda.2018.06.012.

(他 1 9 報)

【A02・計画・加藤】 (1) Defining pathological social withdrawal: A proposal for diagnostic criteria of hikikomori. *Kato TA, Kanba S, Teo AR. *World Psychiatry*, 2020 Feb; 19(1): 116-117. doi: 10.1002/wps.20705.

(2) Blood biomarkers of Hikikomori, a severe social withdrawal syndrome. Hayakawa K, *Kato TA, Watabe M, Teo AR, Horikawa H, Shimokawa N, Sato-Kasai M, Kubo H, Ohgidani M, Sagata N, Toda H, Tateno M, Shinfuku N, Kishimoto J, Kanba S. *Scientific Reports*. 2018 Feb; 8: 2884. doi: 10.1038/s41598-018-21260-w.

(3) Modern-Type Depression as an "Adjustment" Disorder in Japan: The Intersection of Collectivistic Society Encountering an Individualistic Performance-Based System. *Kato TA, Kanba S. *American Journal of Psychiatry*. 2017 Nov; 174(11): 1051-1053. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17010059. (他 2 4 報)

【A02・公募・入鹿山】 (1) Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707, Part II: Drastic effect of the 14-hydroxy group on the orexin 1 receptor antagonistic activity. Ohru S, Yamamoto N, Saitoh T, Kutsumura N, Nagumo Y, Irukayama-Tomobe Y, Ogawa Y, Ishikawa Y, Watanabe Y, Hayakawa D, Gouda H, Yanagisawa M, *Nagase H. *Bioorg Med Chem Lett*. 2018;28(4):774-777. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.12.069. Epub 2017 Dec 30.

(他 4 報)

【A02・公募・佐々木】 (1) Neuronal SIRT1 regulates macronutrient-based diet selection through FGF21 and oxytocin signalling in mice. Matsui S, *Sasaki T, Kohno D, Yaku K, Inutsuka A, Yokota-Hashimoto H, Kikuchi O, Suga T, Kobayashi M, Yamanaka A, Harada A, Nakagawa T, Onaka T, *Kitamura T. *Nat Commun*. 2018 Nov 2;9(1):4604. doi: 10.1038/s41467-018-07033-z.

【A02・公募・高雄】 (1) Effects of chronic fentanyl administration on behavioral characteristics of mice. Fujii K, Koshidaka Y, Adachi M, *Takao K. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2019 Mar;39(1):17-35. doi: 10.1002/npr2.12040. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30506634; PMCID: PMC7292323. (他 1 報)

【A02・公募・古屋敷】 (1) Repeated social defeat stress induces neutrophil mobilization in mice: maintenance after cessation of stress and strain-dependent difference in response. Ishikawa Y, Kitaoka S, Kawano Y, Ishii S, Suzuki T, Wakahashi K, Kato T, Katayama Y, *Furuyashiki T. *Br J Pharmacol*. 2021 Feb;178(4):827-844. doi: 10.1111/bph.15203.

(2) The Innate Immune Receptors TLR2/4 Mediate Repeated Social Defeat Stress-Induced Social Avoidance through Prefrontal Microglial Activation. Nie X, Kitaoka S, Tanaka K, Segi-Nishida E, Imoto Y, Ogawa A, Nakano F, Tomohiro A, Nakayama K, Taniguchi M, Mimori-Kiyosue Y, Kakizuka A, *Narumiya S, *Furuyashiki T. *Neuron*. 2018 Aug 8;99(3):464-479.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2018.06.035.

(3) Dopamine D1 receptor subtype mediates acute stress-induced dendritic growth in excitatory neurons of the

medial prefrontal cortex and contributes to suppression of stress susceptibility in mice. Shinohara R, Taniguchi M, Ehrlich AT, Yokogawa K, Deguchi Y, Cherasse Y, Lazarus M, Urade Y, Ogawa A, Kitaoka S, Sawa A, *Narumiya S, *Furuyashiki T. *Mol Psychiatry*. 2018 Aug;23(8):1717-1730. doi: 10.1038/mp.2017.177. (他 7 報)

【A02・公募・酒寄】(1) Maternal dietary imbalance between omega-6 and omega-3 fatty acids triggers the offspring's overeating in mice. *Sakayori N, Katakura M, Hamazaki K, Higuchi O, Fujii K, Fukabori R, Iguchi Y, Setogawa S, Takao K, Miyazawa T, Arita M, Kobayashi K. *Commun Biol*. 2020 Aug 28;3(473):1-13. doi: 10.1038/s42003-020-01209-4. (他 1 報)

【A02・公募・西】(1) The effects of maternal separation on behaviours under social-housing environments in adult male C57BL/6 mice. Endo N, Makinodan M, Mannari-Sasagawa T, Horii-Hayashi N, Somayama N, Komori T, Kishimoto T, *Nishi M. *Scientific Reports* 2021 Jan 12; 11 (1): 527. doi:10.1038/s41598-020-80206-3. (他 5 報)

【A02・公募・杉山 (矢崎)】(1) Yanagihara S. and *Yazaki-Sugiyama Y. (2019) Social interaction with a tutor modulates responsiveness of specific auditory neurons in juvenile zebra finches. *Behav Proc* 163: 32-36, <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2018.04.003>

【A02・公募・関口】(1) Effects of interoceptive training on decision making, anxiety, and somatic symptoms. Sugawara A., Terasawa Y., Katsunuma R., *Sekiguchi A. *BioPsychoSocial Med* 14, 7 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13030-020-00179-7>

【A02・公募・山田】(1) Neural population dynamics underlying expected value computation. *Yamada H, Imaizumi Y, Matsumoto M. *J Neurosci*. 2021 41(8):1684-1698. (他 1 報)

【A02・公募・笹岡】(1) Tanaka T, Wada T, Uno K, Ogihara S, Ie H, Okekawa A, Ishikawa A, Ito T, Miyazawa Y, Sameshima A, Onogi Y, Tsuneki H, Sasahara M, Nakashima A, Saito S, *Sasaoka T. Oestrogen receptor α in T cells controls the T cell immune profile and glucose metabolism in mouse models of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2021 Apr 1. in press. doi: 10.1007/s00125-021-05447-x.

【A02・公募・大塚】(1) Impaired experience-dependent maternal care in presynaptic active zone protein CAST-deficient dams. Hagiwara A, Sugiyama N, *Ohtsuka T. *Sci. Rep.* 2020 Mar 23; 0:5238. doi: 10.1038/s41598-020-62072-1.

【A02・公募・北岡】(1) Repeated social defeat stress induces neutrophil mobilization in mice: maintenance after cessation of stress and strain-dependent difference in response. Ishikawa Y, Kitaoka S, Kawano Y, Ishii S, Suzuki T, Wakahashi K, Kato T, Katayama Y, *Furuyashiki T. *Br J Pharmacol*. 2021 Feb;178(4):827-844. doi: 10.1111/bph.15203. (他 2 報)

【A02・公募・神野】(1)PSA-NCAM Colocalized with Cholecystokinin-Expressing Cells in the Hippocampus Is Involved in Mediating Antidepressant Efficacy. Yamada J, Sato C, Konno K, Watanabe M, *Jinno S. *J Neurosci*. 2020 Jan 22;40(4):825-842. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1779-19.2019. (他 4 報)

研究項目 A03 やる気を育むスポーツ・教育・支援

【A03・計画・征矢】(1) High-intensity intermittent training enhances spatial memory and hippocampal neurogenesis associated with BDNF signaling in rats. Okamoto M, Mizuuchi D, Omura K, Lee M, Oharazawa A, Yook JS, Inoue K, *Soya H. *Cereb. Cortex*. 2021;(in press).

(2) Dysregulation of glycogen metabolism with concomitant spatial memory dysfunction in type 2 diabetes: Potential beneficial effects of chronic exercise. Soya M, Jesmin S, Shima T, *Soya H. *Adv Neurobiol*. 2019 Oct 31;23:363-383. doi.org/10.1007/978-3-030-27480-1_13.

(3) Leptin in hippocampus mediates benefits of mild exercise by an antioxidant on neurogenesis and memory. Yook JS, Randeep R, Shibato J, Takahashi K, Koizumi H, Shima T, Ikemoto M, Oharomari LK, McEwen BS, *Soya H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019 May 28;116(22):10988-10993. doi.org/10.1073/pnas.1815197116

(4) Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute mild exercise. Suwabe K, Byun K, Hyodo K, Reagh ZM, Roberts JM, Matsushita A, Saotome K, Ohi G, Fukuie T, Suzuki K, Sankai Y, Yassa MA, *Soya H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018 Oct 9;115: 10487-10492. doi.org/10.1073/pnas.1805668115. (他 1 1 報)

【A03・計画・田中 (あ)】(1) The lure of counterfactual curiosity: People incur a cost to experience regret.*FitzGibbon, L., Komiya, A., & *Murayama, K. (2021). *Psychological Science*, 32(2), 241–255. <https://doi.org/10.1177/0956797620963615>

(2) Closer to critical resting-state neural dynamics in individuals with higher fluid intelligence. Ezaki, T., Fonseca

dos Reis, E., Watanabe, T., Sakaki, M., & *Masuda, N. Communications Biology, 3(1), 52. doi:10.1038/s42003-020-0774-y

(3) The negative effect of ability-focused praise on the “praiser’s” intrinsic motivation: Face-to-face interaction.

*Kakinuma, K., Nishiguti, F., Sonoda, K., Tajiri, H., and Tanaka, A. Frontiers in Psychology, 11:562081.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.562081>

(4) A unified framework of longitudinal models to examine reciprocal relations. *Usami, S., Murayama, K. & Hamaker, E. L. Psychological Methods, 24 (5), 637-657. <https://doi.org/10.1037/met0000210> (他 2 7 報)

【A03・公募・野内】 (1) A Single 30 Minutes Bout of Combination Physical Exercises Improved Inhibition and Vigor-Mood in Middle-Aged and Older Females: Evidence From a Randomized Controlled Trial. *Nouchi R., Nouchi H, and Kawashima R. Front. Aging Neurosci. 2020; 12:179. doi: 10.3389/fnagi.2020.00179 (他 6 報)

【A03・公募・中島】 (1) Do shift-and-persist strategies predict the mental health of low-socioeconomic status individuals? Lee, S. & Nakashima, K. (2020). *Japanese Journal of Experimental Social Psychology*, 59(2), 107-113. doi: 10.2130/jjesp.1811

【A03・公募・兵頭】 (1) Hyodo K., Jindo T, Suwabe K, Soya H, Nagamatsu T. Acute effects of light-intensity, slow-tempo aerobic dance exercise on mood and executive function in older adults. Bulletin of the Physical Fitness Research Institute. 2019 Apr;117:8-16.

【A03・公募・金田】 (1) Nicotine enhances object recognition memory through inhibition of voltage-dependent potassium 7 channels in the medial prefrontal cortex of mice. Esaki H, Izumi S, Fukao A, Nishitani N, Deyama S, *Kaneda K. J Pharmacol Sci. 2021, in press. doi: 10.1016/j.jphs.2021.05.009 (他 3 報)

◆産業財産権

【A01・計画・櫻井】

1) 特許名：冬眠様状態を誘発する方法およびそのための装置

発明者：櫻井武、高橋徹、砂川玄志郎

出願人：国立大学法人筑波大学（2020年9月30日 国際特許出願 PCT/JP2020/037268）

【A01・公募・田中（謙）】

1) 特許名：衝動抑制薬のスクリーニング方法、及び衝動抑制薬

発明者：田中謙二、森真梨菜

出願人：学校法人慶應義塾（2018年6月4日 特願 2018-106619）

【A02・計画・加藤】

1) 特許名：Method of producing microglial cells.

発明者：加藤 隆弘、扇谷 昌宏、神庭 重信

出願人：国立大学法人九州大学、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

（2015年1月9日 国際特許出願 PCT/JP2015/051156、2018年10月23日米国特許登録 US10106775、2020年4月末時点で欧州・香港へ出願中）

2) 特許名：うつ病診断用バイオマーカー及びその使用

発明者：加藤 隆弘、瀬戸山 大樹、康 東天、神庭 重信

出願人：国立大学法人九州大学（2016年10月31日 国際特許出願 PCT/JP2016/082290、2020年4月末時点で日本・米国・欧州・香港 へ出願中）

3) 特許名：ALSP等の程度の判定方法、ALSP等の疾患に対する治療薬のスクリーニング方法

発明者：加藤 隆弘

出願人：国立大学法人九州大学（2020年9月25日 特願 2020-161422 出願中）

【A03・計画・征矢】

1) 特許名：活動意欲向上剤

発明者：征矢英昭、松井 崇、島 孟留、征矢茉莉子、檜部智美、北吉正人、成戸丈紘

出願人：国立大学法人筑波大学（2018年10月19日 特許第 6420797 号）

8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

A01 モチベーションの分子神経基盤、A02 内外環境と脳機能、A03 やる気を育むスポーツ・教育・支援からなる3つの研究項目を設け領域推進を図った(図4)。計画研究グループは、得られた情報を共有し、計画研究間の連携を促進するため、総括班にてデータベースの共有をはかる他、随時ミーティングおよびメール会議により連携の促進を図った。また、若手領域研究者間の交流を目的とする若手研究者の会(WINGs)を年に一回ペースで開催した。また、各計画計画はネット環境を利用し、頻りに情報交換を行うほか、随時必要に応じてウェブ会議、メール会議を開催し、有機的な連携を図っている。アドバイザーボードの先生方とは適時メールで情報交換をしているほか、必要に応じて進捗状況を報告するとともに、成果発表会に参加いただき、アドバイスをいただいた。

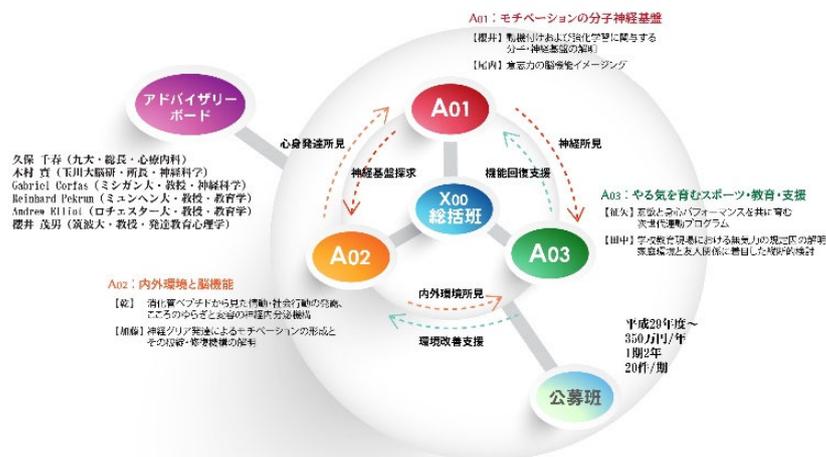


図4 研究項目間での連携概要図

A01 モチベーションの分子神経基盤 (櫻井、尾内)

モチベーションは意志力の重要なファクターである。そこでモチベーションや覚醒制御に関わる神経基盤を機能的・構造的コネクトームとして解明し、介在する脳内分子を同定するとともにそれらの機能を明らかにする。標的分子の候補プローブを用いて意志力の分子機構を描出する。ここで得られた情報は成果発表会等で領域内にて共有を図るほか、データベース化してメンバーがアクセスできるように整備中である。これらの情報をもとに、A02 グループ・A03 グループは環境要因や教育・運動環境が脳機能に与える影響とその機構について理解するためのツールにするほか、共同研究を進めるためのプラットフォームとしていく。A02 グループ・A03 によって得られた知見は A01 グループにより動物実験や脳機能イメージングによって確認され、その機構の解明にむけた研究がなされる体制を作った。

A02 内外環境と脳機能 (乾、加藤)

社会環境やストレス、食習慣、また腸管細菌叢・消化管ペプチドシグナリングなど内臓環境の変化が、脳機能に及ぼす影響と介在する分子機序を、ヒトを対象とした脳機能画像解析を含めて詳解し、社会環境・心身関連の全人的ループからやる気を科学することを目指した。

社会環境やストレス・食習慣・腸管細菌叢が、A01 グループが解明した脳機能にどのように影響を及ぼしているかを明らかにするとともに、A01 グループと共同で、逆に脳機能の変容が、腸管細菌叢・消化管ペプチドシグナリングにどのような影響を与えるかを明らかにしてきた。

A03 やる気を育むスポーツ・教育・支援(征矢、田中)

意志力は、運動や学習など身心の統合的パフォーマンスを規定する一方、前向きな行動と相関しており、特に適度な運動などで意志力を高め、健康体力や認知機能などを正常化または増進する可能性がある。それを明確なエビデンスを持って示し、社会に還元していくことを目指して研究を進めている。A01 グループと共同で動物モデルをもちいて、明確なメカニズムを明らかにするとともに、ヒトの脳機能画像解析により運動や教育の効果を明らかにすることを目指した。

計画研究グループは全員が総括班にも参加しており、年2回の総括班会議においては、研究グループは進捗状況を報告するとともに共同研究の推進のために、小グループに別れたミーティングを開催した。そのほか、ネットミーティング、メール会議で常に情報交換を心がけているほか、計画研究グループによる会議を適宜行ってきた。

毎年度2回の計画班会議兼総括班会議を行い(コロナ禍においてはオンライン実施)、研究成果を共有してきた。

9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

設備の活用状況

領域全体で共有する大型機器は主に総括班においている。神経科学においてきわめて重要な組織学的解析に対応するため、STED レーザーを備えた超解像レーザー共焦点顕微鏡（ライカ SP8）とズーム顕微鏡（ツァイス・Axio Zoom）を購入し、筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構に設置した。これらを使用し、技術支援活動として「コネクトーム解析支援」を行なっているほか、領域内で要望に応じた使用をしている。とくに神経科学のグループが環境要因などによる神経系の微細構造の変化に着目した構造解析に用いることが可能であり、公募研究グループのうち3グループが筑波大にあるため、非常に効率的に使用することができた。

また、セルグラフ（ATTO）およびクロノス（ATTO）を設置し、脳スライスや培養細胞をもちいた体内時計解析支援に用いた。これらのシステムは、総括班による「マウスの睡眠・覚醒状態の解析支援」とあわせて「マウス体内時計動態解析支援」にもちいており、H28年度より領域内から研究支援を公募し、計5件について解析を行った。「コネクトーム解析支援」では超解像レーザー共焦点顕微鏡ライカ SP8 には STED 光源を備え、シナプス構築の変化など超微細構造の解析が可能となった。

さらに、やる気をヒトの脳血流の解析により解明するため、光トポグラフィー（日立メディコ ETG-4000）を購入し、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科に配置した。生命を維持する上で最も重要な欲である食欲に異常をきたした摂食障害・肥満症罹患者の解析を中心に、領域内での共同研究に使用した。上記の大型機器については総括班活動の一つとして領域内で定期的なワークショップを開催し、領域内から計画研究・公募研究を問わず希望者を募り研究代表者だけでなくグループ内の若手研究者にも広く研究への活用を提案した。

さらには研究室滞在支援制度（p.24）と組み合わせて領域内の若手研究者を対象に短期的な滞在支援を行い、上記の機器による手技の取得やデータ収集のため数日～数週間の滞在をサポートした。

領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究について

【A03・計画・田中（あ）】について最終年度の研究費繰越しが承認されている。

この内容として、第一に「無気力の規定因の多面的検討と親子間の影響の検討」における学校現場で実施する大規模縦断調査の実施状況に変更があった。具体的には、社会情勢の影響により、2019年度末（2020年3月）について一部の学校で調査が実施できなかった。2020年度は全ての学校から協力を得られたものの、調査内容の変更が必要になった地域があった。ここから、2020年度内に縦断調査に関わる計画を全て終了させることができず、2021年度も継続して実施している。第二に、2020年度は国内外の学会の中止が相次ぎ、予定されていた成果公表の機会を失った。さらに対面による研究打ち合わせも不可能となった。ここから、2021年度にも成果のまとめ・公表に関わる研究活動を継続している。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本領域では、「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」を目指し、神経科学・生理学・精神科学、スポーツ科学、教育心理学の研究グループが協力してマウスやラット、サル、ヒトをもちいた多彩な学際的な研究を展開した。

例えば、教育心理学と他の領域との融合が広範囲で達成された。主な例として、p.10 に示したように、教育心理学において最も重要な要素と考えられている「内発的動機づけ」について、神経科学による解明をすすめることができ、また、学校教室や日常生活における意志力の向上に対して、**教育心理学の知見にスポーツ科学や精神医学の成果を融合させた検証**を新たに行うことができた。

Nature (3報)、Nat Neurosci、Nat Commun. (5報)、Cell Rep.、Sci Adv、Neuron、Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (2報) Curr Biol. (2報)、J Neurosci. (6報) など、高 IF の国際誌に成果が論文として公表されている。成果としては、十分に近いものを上げたが、コロナ禍の影響もあり、特に後半、領域内でのコミュニケーションが想定に比べて十分に取れていなかった感は否めない。

各グループ共同の課題に関しては、現在も未発表のものや、進行中の研究計画も多く、今後遅れて公表されることが期待される。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和3年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

1. 若手研究者の会の設立

若手研究者が主体となり、領域内および領域外の研究機関との交流を図るため、総括班活動の一環として次世代研究者の会（WINGS）を設立し、活動を行った。主要な活動としては年二回程度を目安に研究会を開催し、領域内の大学院生やポスドク研究員を中心に口頭発表やポスター発表などを行い、様々なバックグラウンドを持つ領域内の若手研究者の相互理解を深めた。また、研究会ではトレーニングの一環として英語での発表やディスカッションを義務とした。2017年11月19日-20日に名古屋にて第一回のWINGS（若手研究者の会）ミーティングを行い、領域内21名の若手研究者が集い、口頭発表およびディスカッションを行った。また、特別企画として教育講演という形でA01 櫻井武とA02 公 佐々木努から、若手研究者に向けてアドバイスをを行った。2018年2月14日、第二回のWINGSミーティングを御茶ノ水（東京）にて行い32名の若手研究者が参加し、口頭発表およびポスター発表の形で研究発表を行い、密なディスカッションが行われた。WINGSでは様々な発表形式を行うことで幅広い理解と、柔軟な発表スキルを磨くことを重点に置いており、第二回目の研究会では発表者全員に1分間の口頭発表（データブリッツ）および一人一時間のポスター発表を行った。また、客観的な指標による発表スキルの向上を目指し、若手優秀発表賞を設置し、全員の投票により二名の受賞者を選定した。2019年7月7日全体会議のサテライト企画として第3回目となるWINGS Poster sessionを開催し、全体会議の参加者している全員の投票により一名の受賞者を選定した。2019年11月にはWINGSの主催で山中湖にて2泊3日の合宿形式の研究発表会を行い、交流を深めた。この研究会では新たな取り組みとして①研究会に参加する際の旅費補助制度および②研究会中の託児所の開設を実施し、学生や子供を同伴する研究者にも参加しやすい環境づくりを行った。

2. 研究室滞在支援 研究手技・手法の習得のために領域内外の研究室に出向く若手研究者を対象にした短期的な滞在支援を計8件行った。（H29：1名、H30：3名、R1：2名、R2：2名）

3. 技術支援活動 若手研究者のために、技術支援活動として各種解析支援を行った。A02 佐々木グループのRnf32KOマウスなどのマウス睡眠解析支援を計5件、ウィルスベクターとレーザー顕微鏡を用いたコネクトーム解析支援を1件行った。

【若手研究者（40歳未満）の受賞状況】

高橋徹（A01 計画・櫻井）第11回 育志賞（2021年3月）日本学術振興会

伊澤俊太郎（A01 公募・山中）第11回 育志賞（2021年3月）日本学術振興会

高橋徹（A01 計画・櫻井）時実利彦記念優秀博士研究者賞（2020年7月）日本神経科学学会

伊澤俊太郎（A01 公募・山中）時実利彦記念優秀博士研究者賞（2020年7月）日本神経科学学会

吉田慶多朗（A01 公募・田中）第10回 育志賞（2020年3月）日本学術振興会

平野有沙（A01 計画・櫻井）第10回（2018年2月）井上リサーチアワード 井上科学振興財団

長谷川恵美（A01 計画・櫻井）第34回（2018年2月）井上研究奨励賞 井上科学振興財団

小谷将太（A01 計画・櫻井）平成29年度優秀学生顕彰大賞（2017年11月）日本学生支援機構

征矢晋吾（A01 計画・櫻井）時実利彦記念優秀博士研究者賞（2017年7月）日本神経科学学会

石川信一（A03 計画・田中）日本心理学会優秀論文賞（2016年11月）

村山航（A03 計画・田中）F. J. McGuigan Early Career Investigator Prize（2016年9月）

村山航（A03 計画・田中）Transforming Education through Neuroscience Award（2016年9月）

12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

木村 實（玉川大学脳科学研究所 特別研究員、名誉教授）

本領域では、『意志力（ウィルパワー）』という概念を、行動の駆動だけでなく、個人的・社会的に正しいベクトルのやる気を包括的に駆動するシステムとして位置づけ、科学的な理解とその社会還元を目指している。「意志力」は、人々が社会で生き活きと活躍する源となるが、その機能低下は社会で活躍することに意欲を見出せない現代型うつ、ニートや子供の不登校などの適応障害を生み出し、社会問題に深く関わる。本領域の取り組みは社会的に意義が高い。本領域は意志力を支える神経科学的メカニズムの解明、社会環境の変化や体内環境が意志力に与える影響の検討、意志力に問題を抱える青少年の社会教育学的および精神神経学的治療標的の探索、そして、運動、睡眠・食生活の是正などの生活指導によるそれら問題の解決を目的としている。新学術領域の課題として極めて重要であり、領域代表は「意志力」の神経科学研究において優れた実績を備えている。研究体制は、総括班:意志動力学（ウィルダイナミクス）の創成と推進、(13名)、項目A01:意志力の神経基盤の解明、(計画2、公募前期9後期14)、項目A02:内外環境と脳機能、(計画2、公募前期9後期8)、そして、項目A03:やる気を育むスポーツ・教育・支援、(計画2、公募前期3後期2)である。

領域代表を中心として関連分野で優れた実績を有する研究者が計画・公募班を担っており、すでにトップレベルの研究成果が複数発信されている。代表的な成果を研究項目別に揚げると、項目A01では、神経ペプチド、オレキシンが青斑核のNAニューロンを介して覚醒レベルと共に恐怖レベルを調節していること（櫻井ら、Nature Commu, 2017）、脳内のシナプス機能に関わるリン酸化タンパク質の蓄積が眠気の誘導に関わること（リュウら（公募班）、Nature, 2018）、嗅覚由来とされていた恐怖物質の作用機序がTrpA1チャンネルを介する三神経系経路であること（リュウら（公募班）、Nat Commu., 2018）、「やる気」に関与する脳部位である側坐核において特定のニューロン(A2A-MSN)が覚醒制御に関わること（ラザルスら（公募班）、Nat Commu, 2017）、目標志向的な行動には腹側線条体の「やる気ニューロン」と「移り気ニューロン(D2-MSN)」が必要であること（田中ら（公募班）、Curr Biol, 2017）、冬眠様状態を誘導する神経回路（櫻井ら、Nature, 2020）、欲行動の開始時に、脳神経回路の上流で興奮を伝える神経の活動が抑制されるにもかかわらず、その情報を受けとる下流では反対に神経が興奮するという、新しい脳内情報伝達様式（田中ら（公募班）、2020）、意思決定に働く前頭前野ニューロンの機能（廣川ら、Nature, 2019）などに関しすぐれた論文を発表した。項目A02では、マウスの社会挫折ストレスが内側前頭前皮質のドーパミンD1受容体を活性化し、ストレス抵抗性増強を促すこと（古屋敷ら（公募班）、Molecular Psychiatry 2017）を見出し、論文を発表した。このように、複数の論文がNature誌を含む世界の一流誌に発表されており、領域の活動が目的実現に向けて順調に進捗していると評価できる。

領域の目的、計画と進捗に基づいて幾つか気付いた点を示し、この重要な研究領域が新たな関連領域へ継続発展することを期待したい。第一に、項目A01 意志力の神経基盤の解明において高い成果が得られた点である。「意志力」は動機づけ、情動、睡眠・覚醒、意思決定などの伝統的な分野と密接に関わり、様々な先端技術の導入によって脳の分子、回路、システムメカニズムが次々に明らかにされ、注目を浴びつつ大きく進化している学問分野である。優れた実績を基に、独創的な発想と技術で世界をリードする研究へと発展することを期待する。第二に、人文、社会学的に定義づけられる『意志力（ウィルパワー）』を神経科学で解き明かすことを領域の目標に掲げた、異分野融合とその社会還元である。コロナ禍もあり異分野の研究者が十分にアイデアを交換するまでに至らなかったようであるが、A01、A02、A03に関連する具体的なテーマを実験パラダイムに移行することが基本である。この点で、教育環境では内発的動機付けが重要であるというA03の知見を基に、マウスの自発的輪回し行動には中脳ドーパミン細胞のオレキシン受容体1(OX1R)が関わっていることを見出したA01の知見は異分野融合の特筆すべき成果といえる。個別研究が優れた成果を挙げているだけに、個別の研究では考えもしなかった異分野融合の新しい発想や手法で取り組むことによってブレイクスルーに発展する機会が限られた印象が拭えず残念である。今後の発展領域での推進に期待したい。

久保 千春（中村学園大学・学長）

平成 28 年度から開始されたこの領域は、A01(意志力の神経基盤の解明)、A02（内外環境と脳機能）、A03（やる気を育むスポーツ・教育・支援）の研究項目に、計画研究班と 21（前期）の公募班が協調・補完し当たり、意志力を神経科学のみならず、内科学、教育心理学、スポーツ科学の視点から横断的に理解し、意志力に掛かる問題の処方箋を社会に提示することを試みてきた。年数回の総括班会議と WINGs（Willodynamics Investigators of Next Generations）では、研究班間の有機的な連携と若手研究者の育成が図られている。その結果、これまでに Nature Communications 誌(5 報)、Nature 誌(3 報)、Current Biology 誌、PNAS、Cell Reports など評価の高いジャーナルに多くの論文が公表されており、十分な成果を挙げている。また多くのホームページやニュースレターの発行、プレスリリース、一般向け講演会を通して領域の成果を広く社会に発信してきた点は評価に値する。この領域のねらいである「意志力の統合的理解と、それによる意志力向上の支援技術の構築」の達成に関しては一応の成果が見られたと評価できるが、一方で、研究間、あるいは、他の領域との共同研究・融合研究の推進に関しては、コロナ禍の影響もあり、やや不十分であったと思われる。

しかしながら、本領域の推進により、意志力の分子・神経基盤の学問領域の確立に萌芽的な役割を果たしたことは評価できる。今後更なる研究によって意志力の向上に有効な教育、スポーツなどの支援のあり方が確立され、わが国の活力が増進することを願っている。