

令和 7 年 6 月 11 日現在

機関番号：32643

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K18650

研究課題名（和文）意欲を生み出す脳活動の抽出と「やる気」を沸き立たせる大脳ネットワークモデルの構築

研究課題名（英文）Extraction of brain oscillation producing motivation and construction of a brain network arousing motivation.

研究代表者

大澤 匡弘（Masahiro, Ohsawa）

帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：80369173

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の結果より、社会的敗北を繰り返し経験すると、異性に対する興味関心が低下し、無快楽状態になる可能性が示された。つまり、反復社会的敗北ストレスにより「やる気」が低下することが示唆された。また、やる気の低下している動物において、青斑核（LC）から前帯状回皮質（ACC）へ投射しているノルアドレナリン神経が減少していることが初めて明らかになった。このLCからACCへ投射する神経系を抑制すると、やる気の低下している動物と同様に痛みに対する感受性も高まることが明らかになった。さらに、広範囲多領域脳活動計測を長期にわたり継続できる実験系が構築で、今後、やる気のなくなった動物の脳活動解析が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、最近顕著に増加している精神疾患のうち、「やる気」を低下させる神経回路の一部を明らかにすることができたことから、気分障害などの治療を考える際の基礎エビデンスとなると期待される。また、現在解析している脳活動から、やる気を生み出す特徴的な活動を抽出することができれば、主観的な症状である「やる気」を客観的指標で評価することも可能になる。さらに、実験動物では計測が困難であった無麻酔・無拘束状態の脳活動をリアルタイムで計測する技術であることから、これまでに評価が困難であった実験動物の「こころ」を読み解くことも可能になり、精神疾患の病態生理学の理解につながるものと期待している。

研究成果の概要（英文）：The present findings demonstrate that repeated exposure to social defeat leads to a diminished interest in the opposite sex and a potential state of anhedonia, indicating a reduction in motivational drive. These results suggest that chronic social defeat stress significantly impairs motivational behavior. Notably, this study is the first to reveal a marked decrease in noradrenergic projections from the locus coeruleus (LC) to the anterior cingulate cortex (ACC) in animals exhibiting reduced motivation. Furthermore, selective inhibition of the LC-ACC noradrenergic pathway was found to exacerbate pain sensitivity, mirroring the phenotype observed in motivation-deficient animals. Additionally, we successfully established a novel experimental framework capable of long-term, wide-scale, multi-regional brain activity monitoring, thereby enabling future investigations into the neural dynamics underlying motivational deficits.

研究分野：神経薬理学

キーワード：大規模脳活動記録 脳深部イメージング 化学遺伝学 やる気 全帯状回皮質

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

意欲はいろいろな因子により低下する。我々が社会生活を営む際に直面する心理社会的ストレス (SDS) は、意欲を低下させる最たるもので、現代の精神疾患の原因の一つである。しかし、SDS がどのように脳活動へ影響を与えて意欲を低下させるかは不明である。

国外の研究者により、cSDS によるうつ病発症の可否はストレス暴露前の脳活動から予測可能であると報告された (Hultman et al., Cell, 2018)。これは、脳活動を数理解析と機械学習によるアルゴリズムを用いて作製されたネットワークモデルに当てはめて達成された。

応募者は、海外研究協力者である Berényi 博士、研究分担者である竹内博士とともに、複数の脳領域の数百個程度の神経細胞の活動を同時記録する大規模電気生理記録を行っている。この方法は、自由行動下 (無麻酔・無拘束) の動物の 500 点以上の脳領域から電気活動を測定する手法であり、脳活動を巨視的・高密度かつリアルタイムに記録できる方法である。

2. 研究の目的

本研究は、「意欲の起源となる脳活動」を同定し、「意欲を人為的に操作する」ための技術基盤の提供を最終目的とする。内から湧き出る意欲 (やる気) を生み出す脳活動を同定して人為的に引き出し、意欲低下が原因の精神疾患を治療するという目標に挑む。

3. 研究の方法

(1) 使用動物

実験には 6-10 週齢の C57BL/6J 系雄性マウス (SLC) および 16 週齢以上の ICR 系雄性マウス (SLC) を用いた。また、ICR 系雄性マウスの攻撃性をスクリーニングするため 6-20 週齢の C57BL/6J 系雄性マウス (SLC) を用いた。餌と水は自由摂取とし、明暗サイクル 12 時間で、温度・湿度を一定条件に保った状態で飼育した。

(2) 反復社会的敗北ストレス (cSDS)

反復社会的敗北ストレス (cSDS) は、大型の ICR マウスのホームケージに C57BL/6J マウスをいれ、ICR マウスの攻撃による身体的ストレスを C57BL/6J マウスに 10 分間与えた。その後、メタルワイヤーの仕切りを入れたケージの片側に ICR マウスを、反対側に C57BL/6J マウスをそれぞれ入れ、身体的接触以外のストレスを負荷する心理的ストレスを 24 時間程度与えた。翌日は、異なる ICR マウスのホームケージに C57BL/6J マウスをいれ、前日と同様に身体的ストレスおよび心理的ストレスを与えた。このストレスを 10 日間繰り返し、cSDS 群とした。コントロールには、身体的ストレスを負荷せず、メタルワイヤーで仕切られたケージで飼育をした群とした。cSDS の負荷後、雌雄選択試験を行った。

(3) 雌選択試験

長方形のフィールド (縦 40.0 cm、横 60.0 cm、高さ 20 cm) の左右の端に 2 つのケージ (9.5 X 11.0 X 6.5 cm) を設置し、それぞれのケージにオスマウスとメスマウスを入れて、10 分間のマウスの行動を測定した。なお、最初の 5 分間を慣れとし、それぞれのケージ滞在時間、およびメスマウス周囲滞在時間をオスマウス周囲滞在時間で割りメスマウス選択割合を求めた。

(4) 広域脳活動同時計測

自由行動下のマウスから合計 10 チャンネルの局所電場電位 (LFP) を記録した。シグナルはアナログフィルターで 0.3-10kHz 周波成分に処理し、1250Hz でサンプリングを行った。

4. 研究成果

(1) 反復社会的敗北ストレスモデルにおける異性選択試験

反復社会的敗北ストレスを経験したマウス (cSDS) では、雌雄選択試験において、異性に対する接触時間が、対照群マウスと比較して短くなっており、アンヘドニア (無快楽状態) となったと言える (図 1)。

反復社会的敗北ストレスマウス

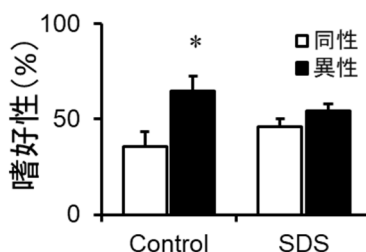


図1 反復社会的敗北ストレス負荷マウスにおける異性選択試験。反復社会的敗北ストレス(cSDS)を経験したマウスにおいて、異性がいるエリアにおける滞在時間は同性がいるエリアにおける滞在時間とほぼ同程度であった。一方、対照群マウスにおいては、異性がいるエリアにおける滞在時間が、同性がいるエリアにおける滞在時間と比べ有意に延長していた。* $p < 0.05$ vs 同性。

(2) 反復社会的敗北ストレスモデルにおける広域多点脳活動同時記録

cSDS マウスにおける複数の脳領域における活動を自由行動下にて同時に記録するため、ラットで行われている広範囲多点脳活動同時記録を応用し、マウスで実施した。その結果、島皮質、一次体性感覚野、二次体性感覚野、海馬、孤束核での記録に成功し(図2) 4カ月以上の記録が可能になった。

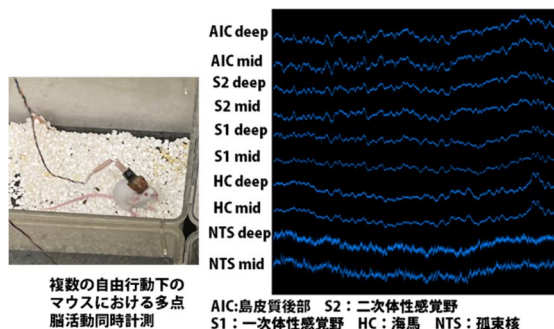


図2 . 自由行動下のマウスにおける広域多点脳活動同時計測。実際の脳波測定状況(左)。自由行動下のマウスから得られた脳活動(右)。自由行動をしているマウスの脳活動について、島皮質(AIC)、二次体性感覚野(S2)、一次体性感覚野(S1)、海馬(HC)、孤束核(NTS)から脳活動を計測した。この計測は4カ月以上も安定して記録することが確認できた。

(3) 脳深部における神経細胞活動の可視化

神経細胞の活動記録について、GCaMP を発現するマウスを用いて、GRIN レンズを海馬ならびに側坐核へ埋植した後に、Miniscope を用いて蛍光イメージングを行った結果、神経細胞(海馬)ならびにアストロサイト(側坐核)の活動を、自由行動下の動物から記録できた。また、神経活動のリアルタイム計測を行うため、カルシウムイメージングを行ったが、アデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を用いて、神経細胞へ逆行性に(神経終末から細胞体へ)遺伝子導入をおこない、GCaMP6s を発現させた。側坐核へ逆行性の AAV を処置し、イメージングデバイスを腹側被蓋野へ留置し、GCaMP6s の蛍光をリアルタイムで観察することに成功した。

(4) 特定神経回路のアデノ随伴ウイルスベクターと化学遺伝学を用いた時空間的制御

アデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を用いて、GCaMP6f を神経細胞へ発現させたところ、GRIN レンズを用いた Miniscope による蛍光イメージングを実施することができ、神経活動を記録することができた。さらに、神経回路特異的な人為的機能調節についても、人工化合物により活性化されるデザイナー受容体を、特定の神経回路のみに発現させることを順行性 AAV ならびに逆行性 AAV を用いて達成した。特に、視床背内側核から前帯状回皮質、前帯状回皮質から中帯状回皮質へ投射する神経回路特異的に興奮性および抑制性のデザイナー受容体を発現させることに成功した。また、cSDS を負荷したマウスでは、青斑核(LC)から前帯状回皮質(ACC)へ投射する神経系(ノルアドレナリン神経系)の機能が低下し、アンヘドニアを起こしている可能性があるため、この神経回路の機能を直接測定できる実験系である痛み閾値で評価した。LC-ACC 経路について化学遺伝学を用いて抑制すると、触刺激に対する痛み感受性が低下した(図3)。また、LC-ACC 経路を抑制すると強い痛み刺激による脊髄後角における神経活動が有意に亢進することが明らかになった。この脊髄後角における神経活動の変化は、cSDS モデルマウスでも認められたことから、LC-ACC 経路の機能低下による脳活動の変化が、生体のやる気を低下させる原因である可能性を示唆することができた。

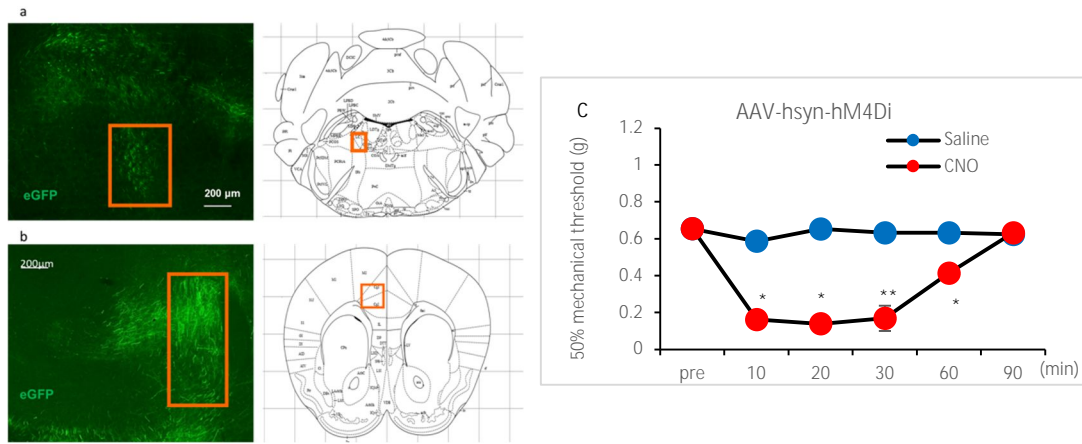


図4 . 青斑核 (LC) から前帯状回皮質 (ACC) へ投射する神経回路の証明と抑制による痛み閾値への影響。LC へ AAV9-hSyn-eGFP を処置し、8 週間後に切片を作成した結果、ACC に eGFP が発現していた (パネル a および b)。パネル c : LC へ抑制性の DREADD を発現する AAV を投与し、8 週間後に CNO を投与して、機械痛覚閾値を測定した結果、一過性の痛み閾値の低下が認められた (n=10)。*p<0.05, **p<0.01 vs saline control.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Li Qun, Takeuchi Yuichi, Wang Jiale, Gell?rt Levente, Barcsai Livia, Pedraza Lizeth K., Nagy Anett J., Koz?k G?bor, Nakai Shinya, Kato Shigeaki, Kobayashi Kazuto, Ohsawa Masahiro, Horv?th Gy?ngyi, K?kesi Gabriella, L?rincz Magor L., Devinsky Orrin, Buzs?ki Gy?rgy, Ber?nyi Antal	4. 巻 111
2. 論文標題 Reinstating olfactory bulb-derived limbic gamma oscillations alleviates depression-like behavioral deficits in rodents	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuron.2023.04.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究 分担 者	竹内 雄一 (Takeuchi Yuichi) (70588384)	近畿大学・薬学部・教授 (34419)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ハンガリー	University of Szeged			
米国	New York University			