

領域略称名：意志動力学

領域番号：4806

平成30年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「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～平成32年度

平成30年6月

領域代表者 (筑波大学・医学医療系・教授・櫻井 武)

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	6
2. 研究の進展状況	8
3. 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	11
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	13
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	16
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	21
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	23
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	24
9. 総括班評価者による評価	25
10. 今後の研究領域の推進方策	27

研究組織 (総：総括班, 支：国際活動支援班, 計：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
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～ 平成32年度	櫻井 武	筑波大学・医学医療系・教授	13
A01 計	16H06401 動機付けおよび強化学習に関与する分子・神経基盤の解明	平成28年度～ 平成32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～ 平成32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～ 平成32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～ 平成32年度	加藤隆弘	九州大学・大学病院・講師	3
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～ 平成32年度	征矢英昭	筑波大学・医学系・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～ 平成32年度	田中あゆみ	同志社大学・心理学部・教授	8
総括・支援・計画研究 計7件					

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	2
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・薬学研究科・助教	3
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	犬東 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	5

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	3
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	3
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	3
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	3
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	3
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	5
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	3
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	3
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
公募研究 計 21 件					

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

研究の学術的背景

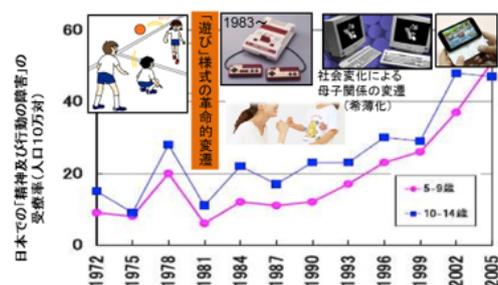
意志力（ウィルパワー）の高さは、あらゆる分野において成果・成功を得るために重要な資質となる。我が国では現在、高い意志力を持ってさまざまジャンルで国際的に活躍する人々がみられる一方、「やる気」に問題を抱える人々も多い。「現代型うつ」のように社会で活躍することに意欲を見出せない病態もあれば、いわゆる“ニート”のようにそれを問題ととらえない人々もいる。ニートの人口は、15～34歳において60万人程度で推移し、減少の兆しが見られない（総務省統計局「労働力調査」）。教育現場では2000年代以降、約200学級に1学級の割合で不登校などのため学級崩壊が頻発している。これらを解決することは、少子高齢化の進展と相俟って、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変容と精神症状は、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本質は正常あるいは、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。

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。



精神発達障害の増加の背景にある時代・社会的因子
社会の変遷とともに、ダイレクトなコミュニケーションの機会が著しく減少
こうした幼少期の環境が、急増する「こころ」の発達・社会性の障害に影響？

図1

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元的な解析を行う。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はなく、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。

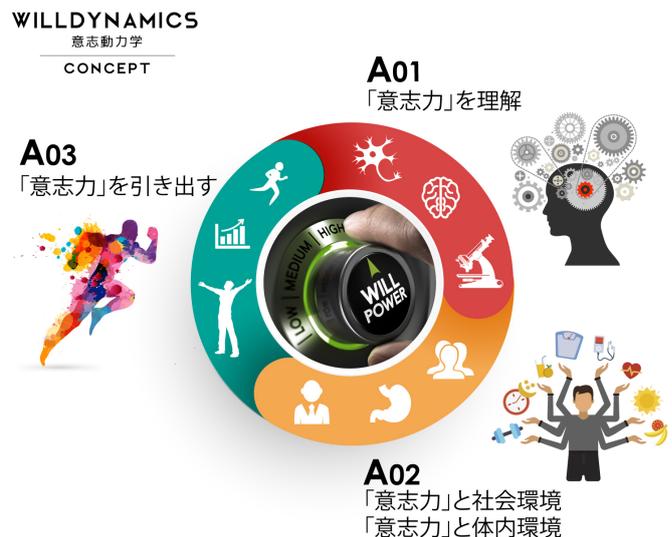


図2 領域の構成

2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕（3ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

研究項目 A01 意志力の神経基盤の解明

意志力を構成する要素として以下のような4つのシステムに焦点を当ててその神経科学的機構を研究し、脳機能イメージングによりヒトに外挿してヒトの意志力を理解することをめざしている（図3）。

- ① **報酬系**：動機付け行動に関わる。行動を牽引するシステムである。依存症などの原因となる面もある。
- ② **情動系（大脳辺縁系）**：恐怖や不安などの情動に関与し、外界の嫌悪刺激・報酬刺激を評価する系。
- ③ **覚醒系**：意志力を支えるためには覚醒がきわめて重要である。さらに覚醒系は報酬系や大脳辺縁系に大きく影響を与えている。視床下部や脳幹に関与する。
- ③ **実行機能（前頭前皮質）**：努力など行動の帰結をシュミレーションし、行動を取捨選択・実行する機能
- ④ **社会性**：前頭前皮質および大脳辺縁系などがかわり、社会的動物であるヒトの意志力に大きな影響を与えると考えられる。



図3 A01 が扱う脳領域

A01 櫻井グループは大脳辺縁系および報酬系と覚醒系の関

係を探っている。これまでに光遺伝学・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イ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*, in press)、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、内発的動機付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。

A01 尾内グループでは、ヒトを対象に PET・MRI を用いた脳機能イメージングを行っている。摂食障害の意欲低下に頭頂葉や縫線核が関与することを見出した（投稿中）ほか、経頭蓋直流電流刺激法 (tDCS) を用いて特定脳領域の陽性刺激において担当する認知処理能力が高められる可能性を示した。また、構造的 MRI コネクトームにおけるトラクトグラフィ精度向上のため、従来の拡散テンソル法に加えて拘束付球面デコンボリューション法に基づくコネクトーム解析システムを構築した。また自己組織化マップに k-means 法を組み合わせた新規手法と構造 MRI を用いて統合失調症の層別化手法を開発した (Schizoph Bull, 2017)。関連して A01 公 渡邊グループはオレキシン 1 受容体(OX1R)および 2 受容体(OX2R)に選択的な PET 用プローブの開発研究によりオレキシン神経系の活動の可視化、将来のヒト脳でのオレキシン系のイメージングを目指している。

公募研究グループは動物実験にも大きく貢献している。報酬系の関与に関しては、A01 公 田中（謙）グループは嫌なこと（電気ショック）を回避するために、どれだけコストを払うのか、オペラント条件付けを利用した行動評価系を構築し、課題中における腹側線条体の神経活動変化を記録した。目標に向かって行動を開始するためには、腹側線条体の外側部位に存在する「やる気ニューロン」の活動増加に加え、内側

部位に存在する「移り気ニューロン (D2-MSN)」の活動低下が必要であることを見出した (Tsutsui-Kimura et al., *Curr Biol*, 2017)。A01 公ラザルスグループは、報酬系と覚醒系の関連に注目し、意志力の発動に重要な役割を果たすモチベーション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を示した。報酬予測によりこのニューロンの活動が低下し、覚醒に至ることを示し、側坐核がモチベーションに応じて覚醒を制御していることを直接明らかにした (Oishi, et al., *Nat Commun*, 2017)。辺縁系機能や情動の制御に関しては、A01 公リュウグループが、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を見出した (Wang et al., *Nat Commun.*, in press)。

意志力に直接かかわる覚醒系に関しては、A01 公 溝口グループは、ラットをもちいて、蛍光イメージングシステムを用いて、オレキシン神経が報酬に対する動機づけ行動に関与することを見出している。さらに A01 公リュウグループが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を見出している (Wang, et al. *Nature*, in press)。前頭前皮質の実行機能に関しては、A01 公 人羅グループは報酬刺激と嫌悪刺激が共存する葛藤状態を評価する行動実験系を確立し、内側前頭前皮質において行動選択と相関する神経回路活動をファイバーフォトメトリーによって観察することに成功している。

研究項目 A02 体内外環境と脳機能

社会環境や、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、に及ぼす影響と介在する分子機序を解明す (図 4)。

A02 乾グループでは、社会-脳内-体内環境相関の全人的ループのバランス破綻のメカニズムの検討を行っている。乾グループの須藤らは、神経性やせ症患者的腸内細菌叢を無菌マウスへ移植して作製した人工菌叢マウスを作製し、健常女性の腸内細菌叢を移植したコントロール群と比較した。

エサの摂取量に対する体重増加率 (栄養効率) が不

良であり、不安と関連した行動に異常が認められた (Hata et al., *PLoS One*, 2017)。一方、乾グループの植木らは、自閉症などの病態モデル動物で脳内ミクログリアの毒性転化を来すニューロン・グリア相関破綻の分子基盤を解明した (Asai et al., *Int J Physiol Pathophysiol Paharmacol*, in press)。栄養環境に関しては、A02 公 酒寄グループが世界的に拡大している高 n-6 脂肪酸/低 n-3 脂肪酸食が母体を介して子の脳機能にあたる影響を調べており、高 n-6/低 n-3 飼料を妊娠マウスに投与すると仔のスクロース水の摂取量が増加し、肥満の原因となりえることが分かった。

教育・社会環境に関して A02 公 杉山グループは、キンカチョウの高次聴覚野に親の歌に選択的に聴覚応答を示す神経細胞が現れることを明らかにしたが、さらにこの親の歌に選択的な聴覚応答を示す神経細胞が、親の存在によりその聴覚応答を増強させる一方で、非選択的な聴覚応答をする神経細胞の聴覚応答は変化しないことを明らかにした (*Behavioral Process*, in press)。A02 公 細川グループはサルを用いエサ取り課題をもちいた実験を行った。内側前頭葉に抑制性 rTMS を行い、内側前頭葉の活動がエサの取り合いなどの場面での積極性に関係していることが示唆された。

ストレスが意志力に与える影響に関して、A02 公 古屋敷グループが生活習慣とストレス抵抗性制御との関係に迫っている。マウスの社会挫折ストレスモデルを用い、短期的なストレスが内側前頭前皮質のドパミン D1 受容体を活性化し、神経細胞の樹状突起造成とストレス抵抗性増強を促すことを示した (Shinohara et al. *Molecular Psychiatry* 2017, A01 公ラザルスグループとの共同研究)。

全身状態がウィルパワーに与える影響に関して、A02 公 入鹿山グループは、全身性炎症モデルマウス (リ



図 4

ポポリサッカライド (LPS) による低活動をモデルとし、覚醒系との関連も含めて検討している。新規低分子量オレキシン受容体作動薬 (YNT-185) を予防的に腹腔内投与すると、不活動状態からの早期回復を促すことを見出しており、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が明らかとなった(A01 櫻井グループとの共同研究)。

A02 加藤グループでは、発達期の様々なストレス・環境因子がミクログリア過剰賦活やオリゴデンドロサイト形成傷害等を誘引し、結果的に社会的ひきこもりや新型うつなどの意志力の障害を導くという仮説の元でヒトとマウスでの橋渡し研究 (双方向研究) を進め、ひきこもり者や新型うつ病患者の精神医学診断・心理検査・血液を含む多軸的データを取得可能な専門外来を大学病院内に構築し臨床データを集積してきた。男性ひきこもり者では、血中尿酸値が低下しており、女性ひきこもり者では HDL コレステロール値が低下していることを見出し、さらにひきこもり状況にない若者でも回避的性格が信頼行動 (リスクを冒す行動) や信頼感の低下に影響を与え、その制御に尿酸・HDL コレステロール・FDP・高感度 CRP など炎症関連物質が関与することを見出した (Hayakawa et al. *Sci Rep* 2018)。また、ヒトの脳内ミクログリア動態を測定する代わりに、ヒト末梢血由来ミクログリア様 (iMG) 細胞や皮膚線維芽細胞由来ニューロン (iN) 細胞の作製技術を開発し、引きこもりやうつなどと相関する遺伝子発現変異を見出している (Sagata et al. *Sci Rep* 2018)。

研究項目 A03 やる気を育むスポーツ・教育・支援

教育や運動などでもウィルパワーを高め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する。

A03 征矢グループは、身心パフォーマンスを担う意志力や認知を高める運動条件とその神経機構の解明を通じてヒトに応用可能で意欲的に取り組める運動プログラムの開発を目指している。ラットを用いて海馬の認知機能や持久性を共に高める低強度運動 (LET) と高強度インターバル運動 (HIT) の評価系を確立し、腹側被蓋野ドパミン (DA) 作動性神経の活性化を見出した。LET 時の海馬では DA を介して乳酸代謝を高め、DA が神経可塑性にも寄与する可能性が示唆された。また、ヒトを対象に、前頭前野と海馬に焦点をあて、実行機能や記憶能力を高めることを脳機構の解明を近赤外光分光法 (fNIRS) や fMRI (機能的核磁気共鳴法) を用いて推進している。HIT は LET と同様、左前頭前野背外側部 (l-DLPFC) を介して効率的に実行機能を高める条件を見出した (Kujach et al., *Neuroimage*, 2017)。一方、アスリートや登山家が経験する実行機能低下 (中枢疲労) は、l-DLPFC の活動低下が鍵を握ることがわかりその機能を標的とした防止策開発に道を開いた (Ochi et al. *Neuroimage* 2018 ; *J Physiol Sci*2018)。

運動介入に関しては、A03 公兵頭グループ、A03 征矢グループはエアロビック連盟と共同で、低体力の高齢者でも楽しく実践可能な低強度運動の作成に着手し、腰のひねる動作、胸を開く動作、体側を曲げる動作の3つの要素を組み合わせたリズム体操、“スローエアロビック”を開発 (図5) し自転車運動と比べて快適度や活性度を高めることを確認し実行機能の向上効果も高い傾向が見られている。

A03 田中グループは、無気力の規定因の多面的検討と親子間の影響の検討を行っている。中学生とその親1000組を無作為に抽出し4年間の縦断調査を実施している。また、学校教育現場における無気力の規定因を解明するため、小学5年生から中学3年生までを対象として縦断調査を実施、各地の小・中学校30校より気分や学習意欲・社会性・学業成績などに関して合計4000人以上のサンプルを確保し解析を行っているほか、学校教育現場における無気力に関する社会・生物的要因を検討するため、中高一貫校における中学1年生から高校2年生までの全生徒を縦断的に測定している。これらの縦断的なソーシャルネットワークデータから無気力感が生徒の友人関係を通して伝染していくという仮説を検討中である。



図5

3. 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（2 ページ以内）

審査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、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項>

(1) 環境・心的機能成熟のミッシングリンク探索は、領域にとって中心的課題であるにも関わらず、公募研究によるところが大きいため、(2) 計画研究との連携を強化するなどの対策を検討すべきである

(1)研究グループ内における対策

環境要因とこころの機能とのミッシングリンク探索に関して、ご指摘をいただいているため、計画研究内でも十分な対応策をとってきた。

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いる。

たとえば、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、「**内発的動機付け**」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付けを検討する実験を行うことにした(図5)。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

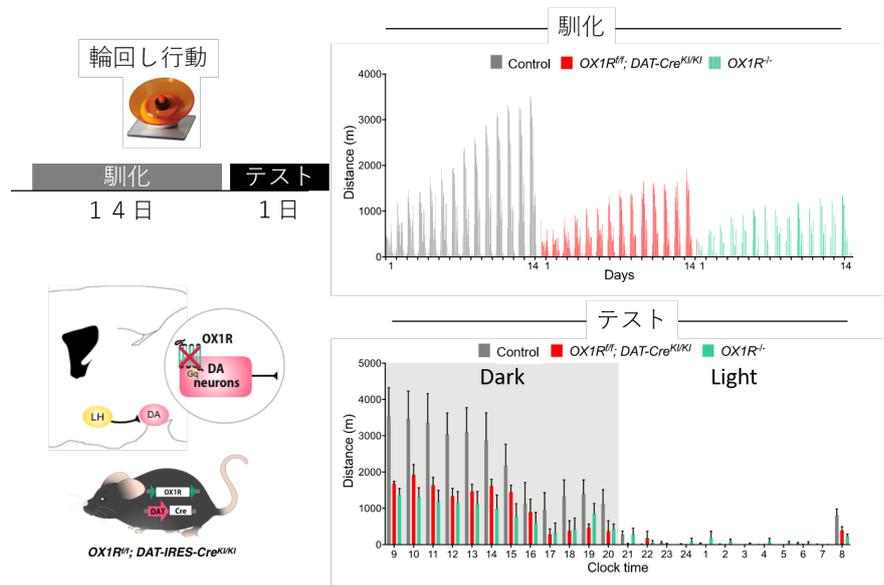


図6 マウスの内発的輪回し行動におけるOX1Rの関与

ている。その結果、ドパミンニューロンに存在するOX1R(図6)が輪回し行動に関わっていることを見出している。今後、この神経回路がどのような条件で駆動され、どのような因子の影響を受けるのかをふくめ、詳細な神経科学的機構を解明し、その経路と環境要因との関連を探っていく予定である。

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た検証研究を計画中である。

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す。また、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す。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する。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検討する。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ことを目指す(N>100)。

(2) 公募研究と計画研究の連携強化

体内環境に関して

公募研究がスタートしてからは**公募研究との連携**を積極的に推進している。生体内外の環境要因にアプローチするのは**A02** 項目のミッションであるが、**A02** 加藤グループでは、青年（ひきこもり者以外に健常者）のうつ・ひきこもり・性格傾向・ストレス度数・レジリエンス度の質問紙データ（一部オリジナル）をとっている。血液バイオマーカーのデータも同時に測定しており、心的成熟（性格）とストレス因（尺度およびサイトカイン値など）との相関を解析できるシステムを構築している。今後、計画研究に加えて **A01 公-阿部グループ**、**A02 公-関口グループ**との連携により、評価項目の追加を行うなどの連携を進めている段階にある。

相関関係だけでは、環境要因と意志力を結ぶメカニズムには踏み込めないため、環境要因と意志力の相関を明らかにしたのちに、**A01** 項目の各研究グループにおいて動物モデルに適応して神経科学的なメカニズムを探っていく予定である。

病的な体内環境が与える影響についても、**A01 公入鹿山グループ**は**A01 櫻井グループ**と共同で、全身疾患による低活動モデルとして敗血症モデルマウスをもちいて、オレキシン受容体アゴニストの末梢投与が、延髄縫線核のセロトニンニューロンの病的状態における低活動を改善し、予後を改善する可能性を見出している。脳内で覚醒やモチベーションに関わる領域の活性化が、病後における回復への意志力を高めることに寄与する可能性を提示する知見である。**A01 櫻井グループ**と共同開発した **ePet1-M3-DREADD** マウスを使い、これらのニューロンを薬理遺伝学的に選択的に興奮させたところ、全身性炎症モデルマウス（リポポリサッカライド（LPS）による低活動不活動状態からの早期回復効果が観察された。オレキシンが覚醒・モチベーション・自律神経系制御などを介して意志力を高め、炎症状態からの早期回復に関与する可能性が示唆された。以上のように計画・公募研究を問わず、領域内で密接な協力体制を築いて研究を推進している。

社会環境に関しては、**A02 加藤グループ**の牧之段らは、**A02 公 西グループ**と協力して、モチベーションが個体間で伝染するか否かをマウスにおいて検討しているほか、マウスの社会的ヒエラルキーと意志力との相関を検証している。**C57BL/6J** よりも強者である **ICR** マウスへのアプローチ量を **C57BL/6J** マウスの逆境に対応する意志力を指標とした。成体マウスを28日間4匹で飼育すると、1位から4位までの厳然たるヒエラルキーが形成されるが、1位のマウスは4位のマウスに比べ、**ICR** マウスへのアプローチ量が著明に増加しており、逆境に順応する意志力が高いと解釈した。そこで、上述の行動がグリア細胞由来であるかを検討すべく、マイクログリアのみで特異的に **BDNF** が過剰発現するマウス（**Iba1-BDNF** マウス）を **A01 公 田中（謙二）グループ**より提供を受け共同で研究を進めている。マイクログリア由来の **BDNF** 過剰発現のみでマウスの社会性が変化することが明らかになっている。また、**A01 櫻井グループ**では、社会性を制御する新たな神経系を明らかにすることに成功しており、脳がどのように社会環境に対する行動表出を制御するかもターゲットにして研究を進めている。

4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

研究項目 A01 意志力の分子神経基盤

A01（計画・櫻井）

・ 動機付けおよび強化学習に関与する分子・神経基盤の解明

睡眠覚醒を制御する神経ペプチド、オレキシンが、心的外傷後ストレス障害（PTSD）などで見られる「汎化」においても重要な役割を果たしていることを見出した。オレキシンは、脳幹の青斑核に存在するノルアドレナリンを産生する神経細胞群に働きかけ、恐怖を感じるレベルや行動を制御していることが明らかになった。恐怖は行動に大きな影響を与える他、サバイバルに関わる意志力と捉えることもでき、オレキシンの新たな機能を見出した点、PTSD の治療法に新たな道を拓いた点で画期的であり、プレスリリースを行なった（図7）。*Nat Commun.* 2017, 8(1):1606. doi: 10.1038/s41467-017-01782-z.

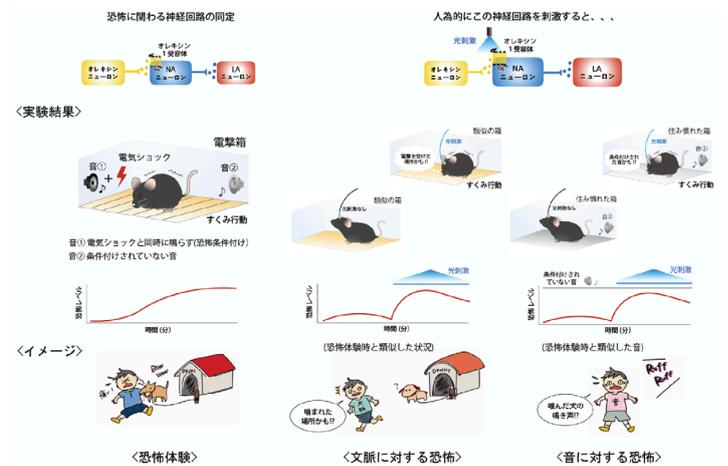


図7

A01（計画・尾内）

・モチベーションの脳機能イメージング

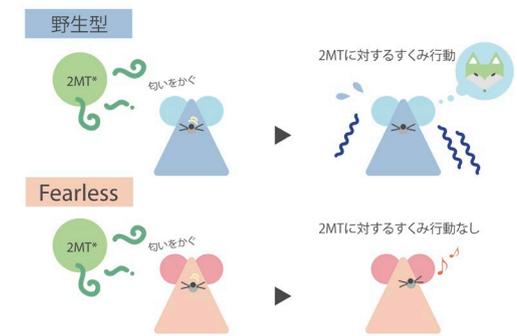
PET・MRI を用いた脳機能イメージングを遂行している。セロトニン神経系について、セロトニントランスポーターPET リガンドを用いて健常人と神経疾患患者で病態研究を行い、摂食障害の意欲低下に頭頂葉や縫線核が重要であることをしめした（投稿中）。経頭蓋直流電流刺激法（tDCS）を用いた研究では、20人二重盲検法で身体表象脳領域を刺激することで、身体イメージ構築課題において、本刺激を行った群は疑似刺激群に比べ正答率に関して6.7%向上した（*Front Hum Neurosci* 2017）。つまり特定脳領域の陽性刺激において担当する認知処理能力が高められる可能性があることを示した。

A01（公募・リュウ）

・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：A01 計画・櫻井と連携

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。これまで嗅覚が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。

Nature Commun 2017DOI: 10.1038/s41467-018-04324-3.



*2MT: キツネの尿の類似物質であり、マウスがその匂いをかくと、すくんで逃げなくなる(すくみ行動)

プレスリリース。A01 櫻井グループのとの共同研究(図8)

図8

A01（公募・ラザルス）

・レム睡眠と食欲の意志動力学

モチベーション（やる気）に関与する脳部位である側坐核が睡眠覚醒を制御することを発見した。意志力に関わるやる気と覚醒を神経科学的に結びつけた画期的な研究であり、プレスリリースを行なった(図9)。

A01 (公募・田中)

・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

目標に向かって行動を開始するためには、腹側線条体の外側部位に存在する「やる気ニューロン」の活動増加に加え、内側部位に存在する「移り気ニューロン」の活動低下が必要であることを見出した。プレスリリースを行なった。*Current Biology* 27(19):3042-3048. 2017

A01 (計画・尾内)

・モチベーションの脳機能イメージング

MRI データと機械学習を用いた新たなデータ駆動形アプローチを開発し、統合失調症の脳構造異常を層別化することで、複数の異なるパターンがあることを明らかにした。

Schizophr Bull. 2017, 43:900-906. doi: 10.1093/schbul/sbw176

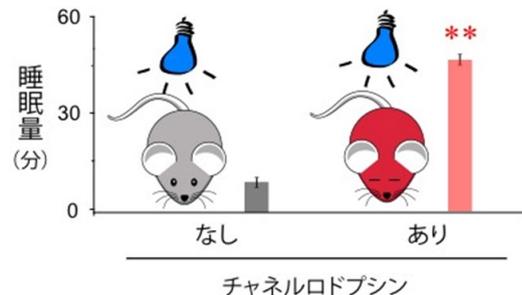


図 9

研究項目 A02 内外環境と脳機能

A02 (計画・乾)

・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

社会-脳内-体内環境相関の全人的ループのバランス破綻のメカニズムの検討を行っている。消化管ホルモン・自律神経や骨髄幹細胞、腸内細菌叢など新たなループ構成因子の役割を解明し、生薬の作用とそのメカニズムを医食同源の立場から解明しようとしている。古来より食されてきた紅参・陳皮などが、グレリン-神経ペプチド Y (NPY) -オレキシン空腹軸を強力に作動させ、骨髄や神経幹細胞の増殖・分化を促進することを明らかにした。神経性やせ症患者の腸内細菌叢を無菌マウスに移植し、エサの摂取量に対する体重増加率(栄養効率)の不良、不安と関連した行動の異常を確認した (Hata et al., *PLoS One*, 2017)。自閉症などの病態モデル動物では、脳内ミクログリアの毒性転化を来すニューロン・グリア相関破綻の分子基盤を解明した (Asai et al., *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, in press)。

A02 (計画・加藤)

・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

ひきこもりや新型うつ病の概念を国際化現象として提唱しており、その評価法や治療法の開発を国際共同研究として進めており (Kato et al. *Am J Psychiatry* 2017, Kato et al. *World Psychiatry* 2018; *Lancet Psychiatry* 2018 Jan にて研究活動が紹介された)、ひきこもり者が中国本土にも存在することをソーシャルメディア調査により初めて立証した (Wong et al. *Asian Journal of Psychiatry* 2017; Liu et al. *JMIR Mental Health*, in press)。

A02 (公募・古屋敷)

・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 : A01 公募・ラザルスと連携

マウスの社会挫折ストレスモデルを用い、短期的な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、神経細胞の樹状突起造成とストレス抵抗性増強を促すことを示した。

Mol Psychiatry. Epub ahead of print (2017). doi: 10.1038/mp.2017.177.

研究項目 A03 やる気を育むスポーツ・教育・支援

A03 (計画・征矢)

・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

ラットを用いて低強度運動によるドーパミン代謝回転が神経可塑性に関わることを見出した他、近赤外光分光法 (fNIRS) や fMRI (機能的核磁気共鳴法) を用いてヒトにおいて低強度運動が左前頭前野背外側部 (l-DLPFC) を介して実行機能を高めることを証明した (Kujach et al. *Neuroimage* 2017)。

アスリートや登山家が経験する実行機能低下 (中枢疲労) は、l-DLPFC の活動低下が鍵を握ることをみいだした (Ochi et al. *Neuroimage* 2018 ; *J Physiol Sci*, 2018)。

A03 (計画・田中)

・学校教育現場における無気力の規定因の解明

ヒトの意志力の働きに関する基礎的なメカニズムに関する研究の成果を得た。特に、これまで「動機づけを目的とした金銭的報酬が自発的意欲を低下させてしまう」という研究結果が多く示されているにもかかわらず、社会では「成果に応じた報酬が自発的な意欲を高める」と信じられていること、つまり、世間では報酬の効果に関する誤解が根深いことを明らかにした (*Motivation Science*, 2, 138-142, 2018.)。

5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

<主な発表論文>すべて査読有

研究項目 A01 意志力の分子神経基盤

A01（計画・櫻井）

- ▲Saito, YC, Maejima, T, Nishitani, M, Hasegawa, E, Yanagawa, Y, Mieda, M, *Sakurai, T. Monoamines Inhibit GABAergic Neurons in Ventrolateral Preoptic Area that make Direct Synaptic Connections to Hypothalamic Arousal Neurons. *J. Neuroscience*, in press
- ▲Soya, S, Takahashi, MT, McHugh, T, Maejima, T, Herlitz, S, Abe, M, Sakimura, K, *Sakurai, T. Orexin modulates Behavioral Fear Expression through the Locus Coeruleus, *Nat Commun*. 2017 Nov 20;8(1):1606. doi: 10.1038/s41467-017-01782-z.
- ▲Kodani S, Soya S, *Sakurai T. 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. *J. Neuroscience* 26 July 2017, 37 (30) 7164-7176; doi: 10.1523/JNEUROSCI.0245-17.2017
- *Mieda M, Hasegawa E, Kessaris N, Sakurai T. Fine-Tuning Circadian Rhythms: The Importance of Bmal1 Expression in the Ventral Forebrain. *Front Neurosci*. 2017 Feb 9;11:55. doi: 10.3389/fnins.2017.00055. eCollection 2017.
- Hasegawa, E., Maejima, T., Yoshida, T., Maseck O.A., Herlitz, S., Yoshioka, M., Sakurai, T., *Mieda, M. Serotonin neurons of the dorsal raphe mediate the anti-cataplectic action of orexin neurons by reducing the amygdala activity. April 25, 2017 *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114(17):E3526-E3535. pii: 201614552. doi: 10.1073/pnas.1614552114

A01（計画・尾内）

- Kikuchi, M, Takahashi T, Hirosawa T, Oboshi Y, Yoshikawa E, Minabe Y, *Ouchi Y. The lateral occipito-temporal cortex is involved in the mental manipulation of body part imagery. *Front Hum Neurosci.*, 11 (11): 181, 2017. doi: 10.3389/fnhum.2017.00181
- *Ouchi Y. Imaging neuroinflammation to monitor α -synucleinopathy. *Lancet Neurol*. 16(10):763-764,2017. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30244-2
- ▲Sugihara G, Oishi N, Son S, Kubota M, Takahashi H, *Murai T. Distinct Patterns of Cerebral Cortical Thinning in Schizophrenia: A Neuroimaging Data-Driven Approach. *Schizophrenia Bulletin*. 2017 43:900-906. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw176>
- Yokokura M, Terada T, Bunai T, Nakaizumi K, Takebayashi K, Iwata Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Suzuki K, Mori N, *Ouchi Y. Depiction of microglial activation in aging and dementia: Positron emission tomography with [11C]DPA713 versus [11C](R)PK11195. *J Cereb Blood Flow Metab*. 37(3):877-889, 2017 doi: 10.1177/0271678X16646788

- Hosoya T, Fukumoto D, Kakiuchi T, Nishiyama S, Yamamoto S, Ohba H, Tsukada H, Ueki T, Sato K, *Ouchi Y. In vivo TSPO and cannabinoid receptor type 2 availability early in poststroke neuroinflammation in rats: a positron emission tomography study. *J Neuroinflammation*. 29;14: 69-78, 2017 doi: 10.1186/s12974-017-0851-4
- Oboshi Y, Kikuchi M, Terada T, Yoshikawa E, Bunai T, *Ouchi Y. Alterations in Phase-Related Prefrontal Activation During Cognitive Tasks and Nicotinic $\alpha 4\beta 2$ Receptor Availability in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2016 May 30;53(3):817-30. doi: 10.3233/JAD-151165.
- Kakimoto A, Ito S, Okada H, Nishizawa S, Minoshima S, *Ouchi Y. Age-related gender-specific changes in the brain metabolism and morphology. *J Nucl Med*. 57(2):221-5,2016 doi:10.2967/jnumed.115.166439

A01 (公募・ラザルス)

- Valencia Garcia S, Brischoux F, Clément O, Libourel PA, Arthaud S, Lazarus M, Luppi PH, Fort P. 2018. Ventromedial medulla inhibitory neuron inactivation induces REM sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Nature Commun* 2017, 9:504. doi: 10.1038/s41467-017-02761-0.
- Kaur S, Wang JL, Ferrari L, Thankachan S, Kroeger D, Venner A, Lazarus M, Wellman A, Arrigoni E, Fuller PM, *Saper CB. 2017. A Genetically defined circuit for arousal from sleep during hypercapnia. *Neuron* 2017, 96:1153-1167. doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.009.
- ▲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. 2017. Slow-wave sleep is controlled by a subset of nucleus accumbens core neurons in mice. *Nat Commun* 8:734. doi: 10.1038/s41467-017-00781-4.
- ▲Oishi Y and Lazarus M. 2017. The control of sleep and wakefulness by mesolimbic dopamine systems. *Neurosci Res* 118:66-73, doi: 10.1016/j.neures.2017.04.008.

A01 (公募・リュウ)

- Zhiqiang Wang, Jing Ma, Chika Miyoshi, Yuxin Li, Makito Sato, Yukino Ogawa, Tingting Lou, Chengyuan Ma, Xue Gao, Chiyu Lee, Tomoyuki Fujiyama, Xiaojie Yang, Shuang Zhou, NorikoHotta-Hirashima, Daniela Klewe-Nebenius, Aya Ikkyu, Miyo Kakizaki, Satomi Kanno, Liqin Cao, Satoru Takahashi, Junmin Peng, Yonghao Yu, Hiromasa Funato, Masashi Yanagisawa, Qinghua Liu. Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need. *Nature*, in press
- ▲Wang, Y, Cao, L, Lee, C-Y, Matsuo, T, Wu, K, Asher, G, Tang, L, Saitoh, T, Russell, J, Klewe-Nebenius, D, Wang, L, Soya, S, Hasegawa, E, Chérasse, Y, Zhou, J, Li, Y, Wang, T, Zhan, X, Miyoshi, C, Irukayama, Y, Cao, Jie, Meeks, J, Gautron, L, Wang, Z, Sakurai, K, Funato, H, Sakurai, T, Yanagisawa, M, Nagase, H, Kobayakawa, R, Kobayakawa, K, Beutler, B, *Liu, Q. Large-scale forward genetics screening identifies Trpa1 as a chemosensor for predator odor-evoked innate fear behaviors, *Nat Commun*. in press

A01 (公募・田中)

- ▲Tsutsui-Kimura I, Natsubori A, Mori M, Kobayashi K, Drew MR, de Kerchove d'Exaerde A, Mimura M, *Tanaka KF. Distinct roles of ventrome versus ventrolateral striatal medium spiny neurons in reward-oriented behavior. *Current Biology* 27(19):3042-3048. 2017
- ▲Tsutsui-Kimura I, Bouchekioua Y, Mimura M, *Tanaka KF. A new paradigm for evaluating avoidance/escape motivation. *Int J Neuropsychopharmacol* 20(7):593-601. 2017

A01 (公募・犬束)

- ▲Nasanbuyan N, Yoshida M, Takayanagi Y, Inutsuka A, Nishimori K, Yamanaka A, *Onaka T. Oxytocin-Oxytocin Receptor Systems Facilitate Social Defeat Posture in Male Mice. *Endocrinology*.

研究項目 A02 内外環境と脳機能

A02 (計画・乾)

1. ▲Hata T, Asano Y, Yoshihara K, Kimura-Todani T, Miyata N, Zhang XT, Takakura S, Aiba Y, Koga Y, Sudo N. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. *PLoS One*. 2017 Jul 6;12(7):e0180745.
2. ▲Asai H, *Inoue K, Sakuma E, Shinohara Y, *Ueki T. Potential implication of SGK1-dependent activity change in BV-2 microglial cells. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, in press (2018)

A02 (計画・加藤)

1. ▲Setoyama D, *Kato TA, Hashimoto R, Kunugi H, Hattori K, Hayakawa K, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Kaneko S, Yoshida S, Goto Y, Yasuda Y, Yamamori H, Ohgidani M, Sagata N, Miura D, Kang D, Kanba S: Human plasma metabolites predict severity of depression and suicidal ideation. *PLoS ONE*, 11(12):e0165267. 2016 Dec
2. ▲*Kato TA, Teo AR, Tateno M, Watabe M, Kubo H, Kanba S: Can “Pokémon GO” rescue shut-ins (hikikomori) from their isolated world? *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(1), 70–76, 2017
3. ▲Ohgidani M, *Kato TA, Haraguchi Y, Matsushima T, Mizoguchi Y, Murakawa-Hirachi T, Sagata N, Monji A, Kanba S: Microglial CD206 gene has potential as a state marker of bipolar disorder. *Frontiers in Immunology*, 7, 676, 2017 Jan
4. ▲*Kato TA, Kanba S: Modern-type depression as an “adjustment” disorder in Japan: the intersection of collectivistic society encountering an individualistic performance-based system. *American Journal of Psychiatry*, 174(11), 1051-1053, 2017 Nov
5. ▲Ohgidani M, *Kato TA, Hosoi M, Tsuda M, Hayakawa K, Hayaki C, Iwaki R, Sagata N, Hashimoto R, Inoue K, Sudo N, Kanba S: Fibromyalgia and microglial TNF- α : Translational research using human blood induced microglia-like cells. *Scientific Reports*, 7(1), 11882, 2017
6. ▲Sagata N, *Kato TA, Kano S-I, Ohgidani M, Shimokawa N, Sato-Kasai M, Hayakawa K, Kuwano N, Wilson W, Ishizuka K, Kato S, Nakahara T, Kido-Nakahara M, Sakai Y, Setoyama D, Ohga S, Furue M, Sawa A, Kanba S: Dysregulated gene expressions of MEX3D, FOS and BCL2 in human induced-neuronal (iN) cells from NF1 patients: a pilot study. *Scientific Reports*, 7(1), 13905, 2017
7. ▲Kuwano N, *Kato TA, Setoyama D, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, Ohgidani M, Sagata N, Kubo H, Kishimoto J, Kang D, Kanba S: Tryptophan-kynurenine and lipid related metabolites as blood biomarkers for first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder: an exploratory pilot case-control study. *Journal of Affective Disorders*, 231, 74-82, 2018 April
8. ▲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: Blood biomarkers of Hikikomori, a severe social withdrawal syndrome. *Scientific Reports*, 8, 2884, 2018 Feb
9. ▲*Tateno M, Teo AR, Kato TA: Does LINE addiction exist? Potential concerns about Japan’s most popular form of social media on smartphones. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. in press

A02 (公募・古屋敷)

1. ▲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. 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. *Mol Psychiatry*. Epub ahead of print (2017). doi: 10.1038/mp.2017.177.

A02 (公募・杉山 (矢崎))

1. ▲Yanagihara S. and *Yazaki-Sugiyama Y. (2018) Social interaction with a tutor modulates responsiveness of specific auditory neurons in juvenile zebra finches. *Behavioral Process*, in press, doi: 10.1016/j.beproc.2018.04.003

A02 (公募・入鹿山)

1. ▲Ohruai, S, Yamamoto, N, Saitoh, T., Kutsumura, T, Nagumo, Y, Irukayama-Tomobe, Y. Ogawa, Y, Ishikawa, Y, Watanabe, Y, Hayakawa, D, Gouda, H, Yanagisawa, M, *Nagase, H, 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, *BMCL (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)*, 2018, Feb 15;28(4):774-777. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.12.069.
2. ▲Irukayama-Tomobe, Y. Ogawa, Y, Tominaga, H, Ishikawa, Y, Hosokawa, N, Ambai, S, Kawabe, Y, Uchida, S, Nakajima, R, Saitoh, T. Kanda, T, Vogt, K, Sakurai, T. Nagase, H, *Yanagisawa, M, Nonpeptide orexin type-2 receptor agonist ameliorates narcolepsy-cataplexy symptoms in mouse models, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2017 May 30; 114(22):5731-5736. doi: 10.1073/pnas.1700499114.

A02 (公募・西)

1. ▲Horii-Hayashi N. Nishi M. A newly defined area of the mouse anterior hypothalamus involved in septohypothalamic circuit : Perifornical Area of the Anterior Hypothalamus. *Acta Histochem. Cytochem.* 51: 1-8, 2018

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. ▲Genta Ochi, Yuhki Yamada, Kazuki Hyodo, Kazuya Suwabe, Takemune Fukuie, Kyeongho Byun, Ippeita Dan, * Hideaki Soya, Neural basis for reduced executive performance with hypoxic exercise *NeuroImage*, 査読有, 171(1), 75-83, (2018)
2. ▲Sylwester Kujach, KyeonghoByun, Kazuki Hyodo, Kazuya Suwabe, TakemuneFukuie, Radoslaw Laskowski, Ippeita Dan, * Hideaki Soya, A transferable high-intensity intermittent exercise improves executive performance in association with dorsolateral prefrontal activation in young adults *NeuroImage*, 査読有, 169, 117-125, (2018)
3. ▲Genta Ochi, Yusuke Kanazawa, Kazuki Hyodo, Kazuya Suwabe, Takeshi Shimizu, Takemune Fukuie, Kyeongho Byun, * Hideaki Soya, Hypoxia-induced lowered executive function depends on arterial oxygen desaturation *The Journal of Physiological Sciences*, 査読有, 1-7, (2018)
4. ▲Mariko Soya, Takashi Matsui, Takeru Shima, Subrina Jesmin, Naomi Omi, Hideaki Soya, Hyper-hippocampal glycogen induced by glycogen loading with exhaustive exercise *Scientific Reports*, 査読有, 8, (2018)

A03 (計画・田中)

1. ▲Pearcey, S., Alkozei, A., Chakrabarti, B., Dodd, H., Murayama, K., Stuijzand, S. and Creswell, C. (2018) Do clinically anxious children cluster according to their expression of factors that maintain child anxiety? *Journal of Affective Disorders*, 229. 469-476. ISSN 0165-0327 doi: 10.1016/j.jad.2017.12.078
2. ▲Sakaki, M., Yagi, A. and Murayama, K. (2018) Curiosity in old age: a possible key to achieving adaptive aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Volume88, 106-116, ISSN 0149-7634 doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.03.007

3. ▲Middlebrooks, C. D., Murayama, K. and Castel, A. D. (2017) Test expectancy and memory for important information. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory & Cognition*, 43 (6). 972-985. ISSN 1939-1285 doi: 10.1037/xlm0000360
4. ▲Przybylski, A., Weinstein, N., & Murayama, K. (2017). Open scientific practices are the way forward for internet gaming disorder research: Response to Yao et al. *American Journal of Psychiatry*, 174, 487. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121346r>
5. ▲Elliot, A. J., Jury, M., & Murayama, K. (2017). Trait and perceived environmental competitiveness in achievement situations. *Journal of Personality*.ISSN 1467-6494 doi: 10.1111/jopy.12320
6. ▲Fastrich, G. M., Kerr, T., Castel, A. D., & Murayama, K. (2017). The role of interest in memory for trivia questions: An investigation with a large-scale database. *Motivation Science*. ISSN 2333-8121 doi: <https://doi.org/10.1037/mot0000087>
7. ▲Murayama, K., Kitagami, S., Tanaka, A., & Raw, J. A. (2016). People's naiveté about how extrinsic rewards influence intrinsic motivation. *Motivation Science*, 2, 138-142. Doi:10.1037/mot0000040

領域のホームページ: 随時成果や、ワークショップなどの予定を公表している

<http://willdynamics.com/>

<https://www.facebook.com/willdynamics/>

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

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ている（図8）。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ている。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を年に一回ペースで開催している。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。アドバイザリ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ている。

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ている。

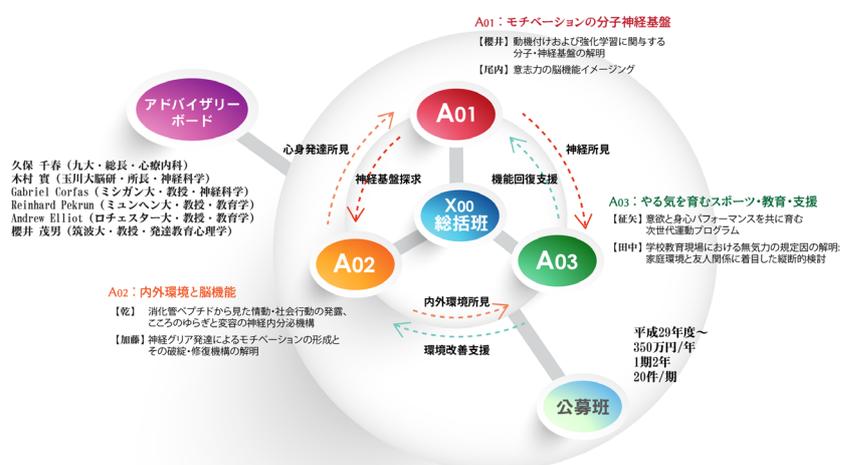


図8 領域の体制

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ている。

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-心身相関の全人的ループからやる気を科学することにより、次世代の再生・健全化に貢献する。社会環境やストレス、食習慣、また腸管細菌叢が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する。

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す。

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ている。

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いる。

これまでには、H29年度には、計画班会議兼総括班会議を二回（鹿児島 H28年10月1～4日、鹿児島 H29年2月10～12日）に行い、各グループの研究進捗を発表したほか、今後の方針と連携について議論した。また総括班会議は各委員会にて6～8時間におよぶ会議を行い、総括班会議にて総合討論を行い、方針決定を行った。前期公募研究が開始したのちには、7月9日に前期公募研究班キックオフミーティング（東京）を行い、公募班の顔合わせと全体発表会を行ったほか、総括班会議を行い、今後の連携について話し合った。H30年2月15-16日には第2回全体発表会を行った（図9）ほか、総括班会議を行った。その他、月一回のスカイプミーティングにより有機的にそれぞれの班で得られた研究成果をフィードバックできる体制を築いている。



図9 第2回全体発表会の様子

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

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、活動を行っている。主要な活動として、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トドク研究員を中心に口頭発表やポスター発表などを行うことで、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ることを目的としている。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



第1回WINGsミーティングの様子
(2017年11月19日、名古屋)

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行った。2018年2月14日、2回目の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。

2. 研究室滞在支援

研究手技・手法の習得のため、領域内外の研究室に出向き、滞在するための支援を行っている。H29年度には1名の旅費等の支援を行い、また30年度にも1名の支援を行っている。

3. 技術支援活動

若手研究者のために、技術支援活動を行っている。H29年度は、A02 佐々木グループのSIRT1cKOマウスなど、マウスの睡眠解析支援を3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。H30年度も引き続き、随時支援を行う予定である。

若手研究者（40歳未満）の受賞状況

小谷 将太（A01 計画・櫻井）日本学生支援機構 平成29年度優秀学生顕彰大賞（2017年11月29日）
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
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）神経科学学会
征矢晋吾（A01 計画・櫻井）第2回 松尾研究奨励賞（2017年5月）GPCR研究会
齊藤夕貴（A01 計画・櫻井）第1回 松尾研究奨励賞（2016年5月）GPCR研究会
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）International Mind, Brain, and Education Society Early Career Award（2016年9月）
村山航（A03 計画・田中）Transforming Education through Neuroscience Award（2016年9月）
大谷和夫（A03 計画・田中）日本心理学会学術大会特別優秀発表賞（2016年11月）

8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

設備・装置

領域全体で共有する大型機器は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ている。これらを使用し、「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している。

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ている。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、3 件について解析を行った。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が解析できるシステムになっており、「コネクトーム解析支援」を行い、現在北海道大学の人羅グループ（A01）のプロジェクトについて解析中である。

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ている。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ている。

9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

玉川大学脳科学研究所 特別研究員、名誉教授 木村 實

「やる気」は、人々が社会で生き活きと活躍する源となるが、一方、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も生み出し、社会問題に深く関わる。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。具体的には、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「やる気」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9)、項目 A02: 内外環境と脳機能、(計画2、公募9)、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3)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上げると、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, in press*）、嗅覚由来と思わ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 Commun.*, 2017）、「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 Commun*, 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）などを見出し、論文発表した。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、領域の活動が計画通り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更に発展することを期待したい。第一に、高い成果のほとんどは項目 A01 の研究課題であること、公募班研究者によるものである点が注目される。領域代表者が所属する「意志力の神経基盤研究」項目 A01 を領域の中核として優れた研究者が結集していることが要因の一つであろう。自由な発想で世界をリードする研究に発展することを期待する。公募研究の研究期間が2年間と短い、領域として適切に対応願いたい。一方、領域の目的は、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という、異分野融合とその社会還元である。意志力をキーワードに項目 A01 の先端神経科学研究を項目 A02、A03 で進められる異分野研究の成果や概念で再検討し、逆に A01 の研究を A02、A03 に具体的に活かすことによって、個別の研究分野では考えもしなかった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を生み出すことが目標であろう。実際に現実的な目標であり、必要であると考え。各研究項目の連携への配慮がみられるが、各研究グループの研究進捗の報告に留まらず、総括班を構成する異分野の研究者が研究融合の大きなメリットを納得するまで十分にアイデアを交換し、年2回の総括班会議だけでなく何度も継続的に行うことによって目的が実現すると考えられる。

総括班による若手育成支援、技術支援は適切であり、より活発に実施されることを期待する。

九州大学・総長・久保千春

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いる。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(3 報)、**Nature** 誌、**Current Biology** 誌、**PNAS** 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、これまでの 2 年という期間を考えると十分な成果を挙げていることに加え、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。今後は下記の点に留意し、最終報告時には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」を達成できるよう個別研究の一層の成果を挙げるとともに、研究間、あるいは、他の領域との共同研究・融合研究を進めていくことが望まれる。以下に研究項目ごとの評価を列記する。

1. 研究項目 A01 では、意志力に掛かる脳神経回路（前頭前野-報酬系など）の作動原理をより詳細に解明することが期待される。
2. 研究項目 A02 では、体内環境が脳機能に影響を及ぼすことの臨床的研究とともに動物実験などにより、その分子的基礎が探究されることを望む。
3. 研究項目 A03 は、A01、A02 と協働して、領域の成果を教育やスポーツの現場に実装し意志力向上の支援をねらう一方、教育やスポーツが脳機能に及ぼす影響を解析し、その至適化を図ることが期待される。

本領域の推進により、意志力の分子・神経基盤が詳解されるとともに、そ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る結果、わが国の活力が増進することを願っている。

10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

本領域においては、「意志力」の神経科学的メカニズムの解明とそれに影響をあたえる環境要因の解明という目的の領域研究の推進と若手次世代研究者の育成とに注意を払いながら運営を行う。領域研究の推進では、研究項目(A01～03)間及び計画研究・公募研究間の有機的連携と情報の共有に重きを置き、また、若手次世代研究者の育成では、次世代の意志動力学研究を担う本若手研究者教育育成に重きを置いた領域運営を心掛ける。領域研究の推進に当たっては、研究項目間の連携と意思疎通を総括班の企画委員会で図る。このため、企画委員会をすべての計画研究代表者で構成している。企画委員会は、異分野研究者の集合体であり、ここでの相互理解を深めることを狙い、毎年二度の総括班会議と隔年の国際シンポジウムを企画・開催する。また、各研究項目の実務を統括するリエゾンオフィス主幹による研究項目連携調整会議も定期開催し、研究項目間の連携を後押しする。一方、研究項目内の計画研究間の連携と情報共有は、ネットやミーティングをもちいて密に行うとともに、研究支援班活動を通じ、解析技術交流や研究資源相互利用等を一層推進し、領域研究の推進に繋げる。若手次世代研究者の育成では、総括班の新進気鋭研究者を、若手研究者の会(WINGs)の運営に当たらせる。また、外国人のメンバーも複数在籍していることもあり、将来、国際的に活躍する研究者を育てる一助として、**成果発表会等はすべて英語を公用語としている。**

以下研究項目ごとの推進方針を述べる

A01 モチベーションの分子神経基盤

意志力に関わる神経機構について関わる神経伝達物質、神経調節物質、そしてそれらが関与する神経回路を明らかにする。「1 研究領域の目的及び概要」「2 研究の進展状況」にて述べたように、ここで扱う意志力に関わる脳領域と機能は多岐にわたる。とくに覚醒・情動・報酬系・実行機能は重要なコンポーネントと考え、各種遺伝改変マウスやウィルスベクター光遺伝学や薬理遺伝学手法などを用いてそれらのシステムを繋ぐ神経経路を明らかにしてきた。足りない部分として、社会性、および内発的な行動の発露に関する神経経路が挙げられる。今後は社会性や内発的な行動の表出の神経科学的メカニズムを明らかにするため、遺伝子改変マウスの表現系に加え、光遺伝学や化学遺伝学などを用いてその神経回路の機能を明らかにしていく。

一方、ヒトを対象として、脳内の神経伝達物質や細胞・グリアなどの分子を可視化する分子イメージング技術と脳領域の機能的結合みるネットワーク解析/データマイニング技術を用いて、意志力を要素成分的に抽出することでヒト脳における意志力の脳内基盤を解明し、疾患における意志力の破綻メカニズムを明らかにしていく。公募研究グループの渡邊らが行うオレキシン受容体トレーサー開発とも連携して将来的にヒト応用を目指す。

A02 内外環境と脳機能

こころの発達・意欲を阻む原因となる社会・環境因子を、胎生期-若年期のストレス・食習慣・家族関係より明らかにするとともに、身体における腸内フローラとフローラ内情報伝達物質、消化管ペプチドシグナリングと自己抗体、中枢におけるミクログリア、視床下部クロストーク、心身相関におけ

る視床下部-下垂体-副腎軸、骨髄由来細胞を解析対象にして、社会・環境-心身相関の全人的ループの破綻メカニズムの解明を行い、次世代再生のために有望な複数の治療ターゲット因子を特定する。さらに、ヒトを対象とした脳機能画像解析、薬剤の経鼻投与デバイスや機能性食品の開発などにより、ターゲット因子に対する有望な革新的治療法を創出する。

A03 やる気を育むスポーツ・教育・支援

1. ストレスや運動不足は今や地球規模で蔓延する身心の活力低下を招き、うつ病など、海馬や前頭皮質の機能低下に由来する疾患を増やしている。こうした問題を解決し、スポーツ立国戦略やオリンピック・パラリンピックを通じて健康長寿国を創るために、誰もが意欲的に継続しながら身心のパフォーマンスを高める運動条件を解明し、次世代を担う運動プログラム開発を目的とする。動物から人への橋渡し研究からの増進を基盤として認知、持久力など身心のパフォーマンスを最大化できる実装可能な運動条件を解明し、世界に提案する。

2. 現在教育現場で大きな問題になっている不登校にもつながる学校での無気力（動機づけの欠如）の規定因を大規模縦断調査から解明し、無気力を防ぐために何がもっとも有効なのかを明らかにする。食・睡眠・運動といった基本的生活習慣の影響だけでなく、親子関係や友人ネットワークなど、人の意志力に特有の要因についても、領域内

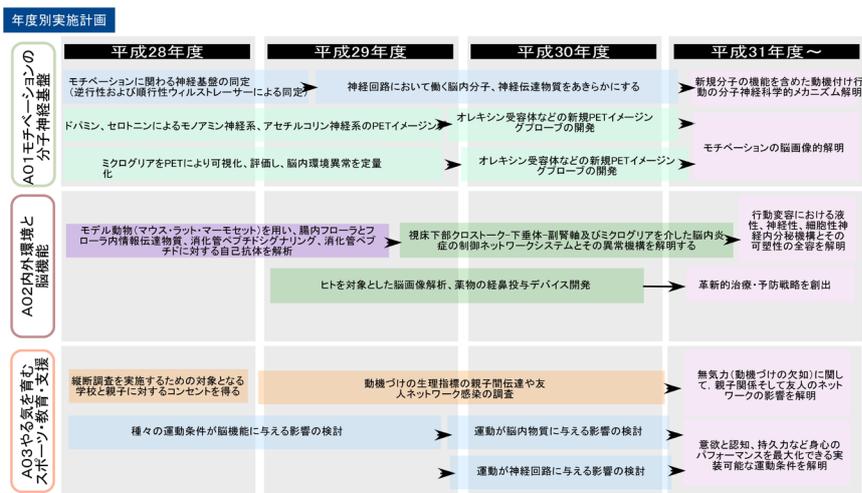


図10 年次別研究計画

的に理解することを目指す。3. 無気力を予防、改善するための、運動プログラムや認知カウンセリング、ソーシャルスキル・トレーニングなどを組み合わせた意志力介入パッケージの開発を試みる。教育現場での介入の経験を有する研究者を公募研究で補充することで、研究成果の社会への還元を促進する。