

機関番号：12102

領域設定期間：平成28年度～令和2年度

領域番号：4806

研究領域名（和文）意志動力学（ウィルダイナミクス）の創成と推進

研究領域名（英文）Creation and Promotion of the Will-Dynamics

領域代表者

櫻井 武（SAKURAI Takeshi）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：60251055

交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）271,600,000円

研究成果の概要

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。

「A01 意志力の分子神経基盤」においては、前頭前野、報酬系の解析を中心として覚醒系の解析も含め、意志力を支える神経基盤を解明するべく神経科学領域の研究を推進した。「A02 内外環境と脳機能」においては、腸内細菌叢と意志力、栄養状態と意志力の関連など内部環境及び、現代の生活環境が意志力に与える影響を内科学的見地、精神医学的見地より研究を進めた。「A03 やる気を育むスポーツ・教育・支援」では教育心理学およびスポーツ医学の立場より、現代の生活が意志力に与える影響を検討する一方、適切な介入法の検討を行った。

研究分野：神経科学、内科学、精神医学、教育心理学、スポーツ科学

キーワード：やる気、意志力、モチベーション、意欲、ひきこもり、現代うつ、内臓環境

1. 研究開始当初の背景

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も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みは正常あるいは、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。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した。

2. 研究の目的

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。

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した（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した。

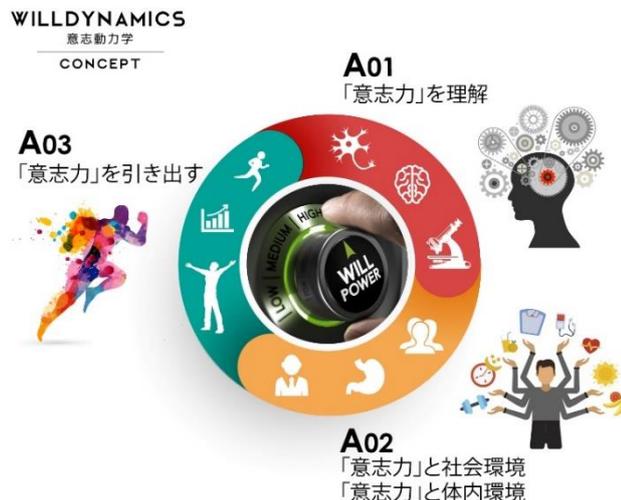


図2 領域の構成

3. 研究の方法

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手法を用いてマウスを中心としたモデル動物をつかって解析するとともに、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スタイルで研究を推進した。

報酬系：動機付け行動に関わり、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。

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。

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り、報酬系や大脳辺縁系に大きく影響を与えている。視床下部や脳幹が関与する。

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

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。

研究項目 A02 体内環境と脳機能：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マウスを中心とした動物モデルをもちいて生化学的手法で検討するとともに、ヒトを対象として精神医学的な検討を行った。

研究項目 A03 やる気を育むスポーツ・教育・支援：教育や運動が意志力を高め認知機能などを正常化または増進する可能性を明確なエビデンスを持って示すべく、動物モデルを用いた認知機

能・海馬などへ運動が果たす役割の検討を行うとともに、教育心理学的なアプローチにより就学児童を対象とした調査を行った。

4. 研究の成果

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, 2018)、情動や報酬系がどのように覚醒系に影響を及ぼす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。

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。

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、有感性、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。

5. 主な発表論文等 (受賞等を含む)

(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.
- (6) 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
- (7) 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, Hirose 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
- (8) 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-
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) 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.
- (18) 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.
- (19) 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.
- (20) 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.
- (21) 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.

(22) 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

(23) 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.

ホームページ等 <http://willdynamics.com/>