

令和 7 年 6 月 11 日

各報道機関文教担当記者 様

特定の行動に対する動機づけの神経基盤を解明

金沢大学医薬保健研究域薬学系の西谷直也助教、金田勝幸教授らの研究グループは、**特定の行動に対する動機づけをもたらす神経基盤の解明に成功しました。**

報酬を求める「動機づけ」は生物に共通する行動原理ですが、過剰な動機づけは依存症につながります。近年、インターネットやゲームなど特定の行動に対する過剰な動機づけによる行動嗜癖（※1）が社会的問題となっていますが、動物実験モデルの構築が難しく、神経メカニズムの解明は進んでいませんでした。

本研究では、マウスにとって報酬として知られるホイールランニング（輪回し行動）を利用したオペラント課題（※2）を確立し、これを用いて報酬情報処理において中心的な役割を担う内側側坐核（medial nucleus accumbens, mNAc）（※3）のドーパミン（※4）神経伝達に着目した解析を行いました。その結果、mNAcでのドーパミン D₁ および D₂ 受容体を介した神経伝達が動機づけに重要であることが明らかになりました（図 1）。また、マウスがこの課題を実施している最中の mNAc の神経活動と、ドーパミン放出量の変化を観察し、mNAcでのドーパミン遊離と D₁ 受容体の活性化による神経活動の変化が、ホイールランニングに対する動機づけの神経基盤として重要である可能性が示されました（図 2）。**これらの知見は将来、行動嗜癖の病態理解や治療薬の開発につながることで期待されます。**

本研究成果は、2025 年 6 月 12 日午前 2 時（中央ヨーロッパ時間）に米国科学誌『*Neuropsychopharmacology*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

報酬を求める「動機づけ」は、生物に共通する基本的な行動原理です。しかし、報酬に対する過剰な動機づけは、薬物依存症や病的な過食などにつながります。なかでも近年、インターネットやギャンブル、ゲームなど特定の行動に対する過剰な動機づけにより、それらにのめり込む行動嗜癖が社会的な問題として注目されています。しかしながら、げっ歯類などの実験動物はインターネットやゲームをしないため、行動嗜癖を模倣する適切な動物モデルや実験系の構築が困難であり、その神経メカニズムの解明は大きく遅れていました。

これまでの研究により、マウスなどのげっ歯類にとって、「ホイールランニング（輪回し行動）」は高い報酬価値を持つことが示されています。さらに、この行動は薬物依存症モデル動物と共通する行動的・神経科学的变化をもたらすことから、依存性薬物に類似した強い動機づけを引き起こす自然報酬の一つであると考えられています。

一方で、脳内で報酬情報処理の中心的役割を担う内側側坐核 (medial nucleus accumbens, mNAc) は、報酬に応答して活性化するドーパミン神経から密な神経連絡を受けており、この領域の活動およびドーパミン放出が依存性薬物や食物に対する動機づけに関与することが報告されています。また一般に、報酬に対する動機づけは「報酬欲求」と「報酬消費」(※5) の2つに分類され、それぞれが異なる神経機構によって制御されていると考えられています。しかし、従来の研究手法では、ホイールランニングに対するこれら2つを独立して評価することが難しく、それぞれの神経基盤は未解明のままでした。

【研究成果の概要】

本研究では、ホイールランニングを報酬としたオペラント課題を新たに構築し、特定の行動に対する動機づけの神経基盤を明らかにすることを目指しました。この行動課題では、マウスが鼻先を穴に挿入（ノーズポーク）することで、1 分間のホイールランニングが可能となります。このとき、ノーズポーク数は「報酬欲求」を、1 分間あたりの走行時間は「報酬消費」をそれぞれ反映すると考えられます。

ドーパミン神経系の関与を薬理学的に検討した結果、mNAc おけるドーパミン D₁ および D₂ 受容体を介した神経伝達が「報酬欲求」に重要であり、D₁ 受容体は「報酬消費」にも関与することが明らかとなりました (図 1)。

次に、ファイバーフォトメトリー法 (※6) を用いて、課題遂行中の mNAc 神経活動をリアルタイムで観察しました。1 回のホイールランニングを得るために 10 回のノーズポークが必要となる課題において、「報酬欲求」の開始を示す 1 回目のノーズポーク前後で mNAc の神経活動が低下し、報酬であるホイールランニングの獲得をマウスが認識する 10 回目のノーズポーク後には、神経活動が上昇することが確認されました (図 2 上段)。

さらに、mNAc におけるドーパミン放出量の変化を観察したところ、1 回目のノーズポーク前および 10 回目のノーズポーク後にドーパミン放出量が増加することが示されました (図 2 中段)。以上の結果から、「報酬欲求」発現前には神経活動が低下、ドーパミン放出は増加し、報酬獲得時には神経活動とドーパミン放出ともに上昇することが明

らかになりました。

最後に、D₁ または D₂ 受容体阻害薬を投与したマウスを用いて、神経活動変化とドーパミン放出との関係を検討しました。その結果、D₁ 受容体阻害薬を全身投与したマウスでは、1 回目のノーズポーク前後に観察された mNAc の神経活動低下が抑制されました（図 2 下段）。

これらの結果から、mNAc におけるドーパミン放出増加と、それに伴う D₁ 受容体の活性化による神経活動の低下が、ホイールランニングに対する「動機づけ」発現に重要である可能性が示されました。

【今後の展開】

本研究により、マウスのホイールランニングを行動嗜癖モデルとして活用できることが示され、同時にその動機づけの神経基盤が明らかとなりました。今後、今回観察された神経活動変化の基盤となるメカニズムをさらに詳細に解明することで、大うつ病性障害（うつ病）や行動嗜癖など、自然報酬に対する動機づけの異常を特徴とする精神疾患の神経基盤の理解が進むことが期待されます。

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究（C）（JP18K06520）、基盤研究（B）（JP23H02793）、挑戦的研究（萌芽）（JP21K18548, JP23K18419）、若手研究（JP22K15290）、ひと・健康・未来研究財団研究助成、武田科学振興財団薬学系研究助成、北陸銀行若手研究者助成金の支援を受けて実施されました。

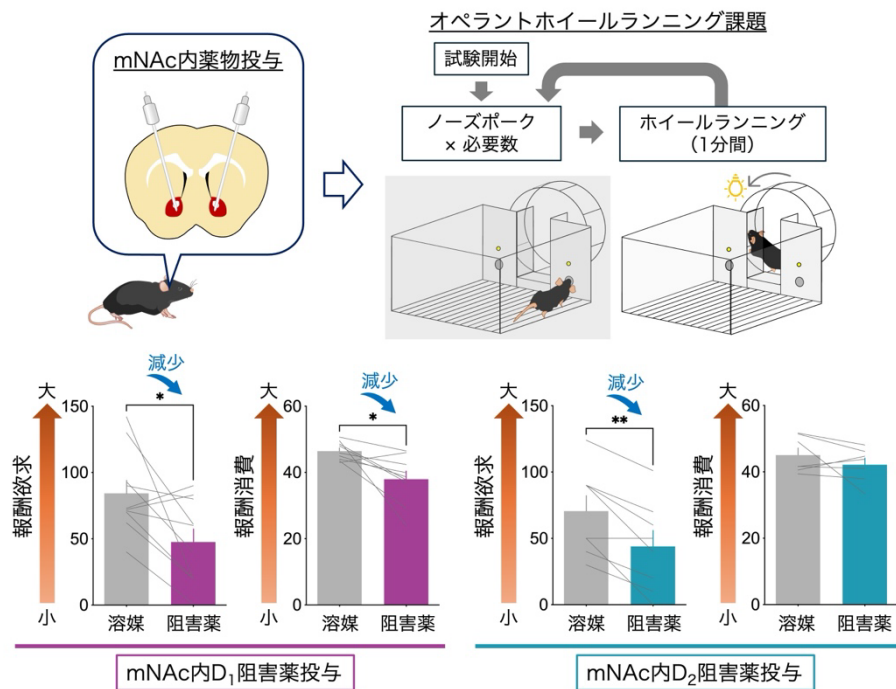


図1：オペラントホイールランニング課題において、mNAc内D₁受容体阻害薬投与は報酬欲求と報酬消費を減少させた（下段左）。mNAc内D₂受容体阻害薬投与は報酬欲求を減少させた（下段右）。

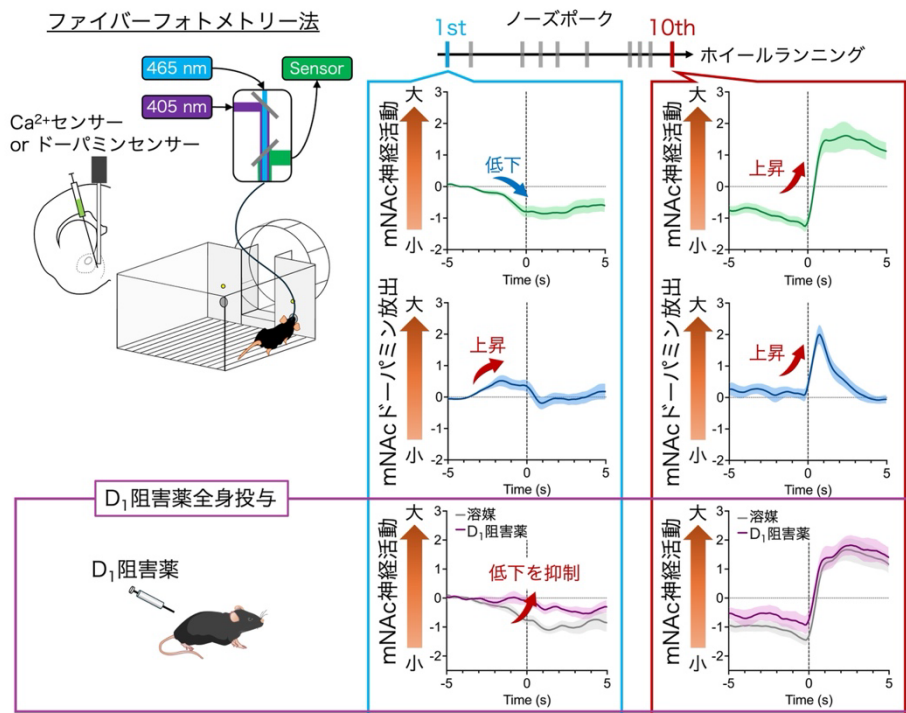


図2：オペラントホイールランニング課題において、ノーズポーク開始時に mNAc 神経活動は低下、ドーパミン放出量は上昇し（青枠）、ホイールランニング開始時にはいずれも上昇した（赤枠）。D₁阻害薬の全身投与はノーズポーク開始時の mNAc 神経活動低下を抑制した（紫枠）。

【掲載論文】

雑誌名：*Neuropsychopharmacology*

論文名：Medial nucleus accumbens dopamine receptors modulate motivation for wheel running in male mice

（ホイールランニングに対する動機づけ制御における内側側坐核ドーパミン受容体の役割）

著者名：Naoya Nishitani, Taisuke Kokume, Harumi Taniguchi, Katsuyuki Kaneda
（西谷直也、小久米泰祐、谷口遥海、金田勝幸）

掲載日時：2025 年 6 月 12 日午前 2 時（中央ヨーロッパ時間）にオンライン版に掲載

DOI：10.1038/s41386-025-02136-w

【用語解説】

※1 行動嗜癖

ある特定の行動や一連の行動プロセスに対する依存症。

※2 オペラント課題

自発的な反応（行動）の直後に報酬など特定の刺激を与えることで、その反応が生起する頻度を变化させる実験手続きを利用した課題。

※3 内側側坐核（medial nucleus accumbens, mNAc）

快感や報酬、意欲などの情報処理を担う脳領域。

※4 ドーパミン

脳内神経伝達物質の一つ。学習や報酬に対する応答などに関与する。

※5 「報酬欲求」と「報酬消費」

報酬欲求は、報酬を求めて探索する行動のことであり、報酬消費はその欲求を解消するために報酬を消費する行動のこと。

※6 ファ이버フォトメトリー法

脳内に埋め込んだ光ファイバーを通じて、神経活動の変化を調べる方法の一つ。蛍光カルシウムセンサーや、ドーパミンなどの神経伝達物質の濃度変化を反映する蛍光センサーの蛍光強度の変化を検出する。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授

金田 勝幸（かねだ かつゆき）

TEL : 076-234-4468

E-mail : k-kaneda@p.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

岡田 あゆみ（おかだ あゆみ）

TEL : 076-234-6822

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp