

テーマ：意欲を定量評価するラット行動モデル

■ 背景

うつ病、統合失調症、神経変性疾患などに伴う意欲障害(アパシー)や、意欲が異常に亢進する依存症はQOLや社会機能に大きな影響を与える。しかし、これらの意欲の異常の症状は多様で、どのタイプの意欲障害か(層別化)が不十分なため、創薬における評価指標・標的選定・患者選択が困難である。

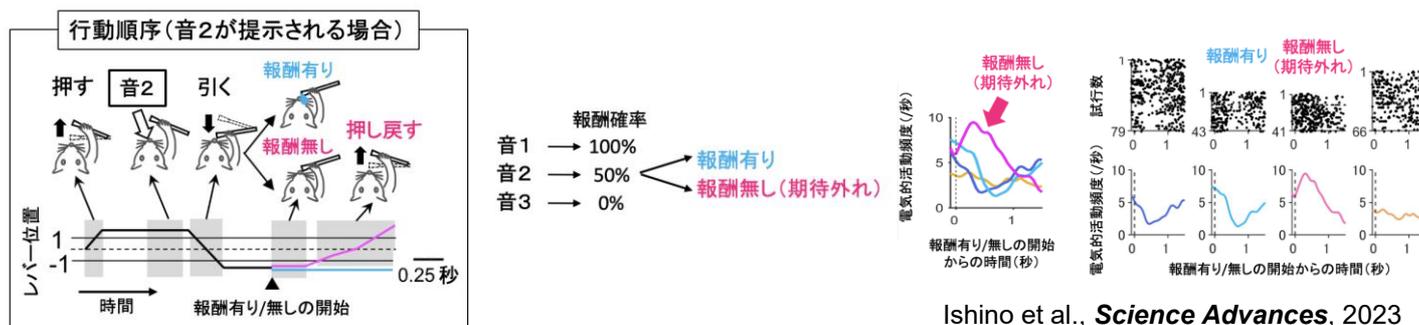
我々は、独自に開発したラット行動モデルを用いて、意欲機能を「持続性」「努力」「文脈の推定」といった計算論的サブドメインに分解し、さらに各ドメインに対応する脳領域・神経回路の活動を計測・操作することで、層別化指標に基づく新規診断や、回路機能の補正に基づく新規治療に繋げる評価基盤を構築している。

■ 研究成果例

期待外れを乗り越える持続性を評価するラット行動モデル

【背景】

従来の研究によりドーパミン細胞は、期待よりも大きな報酬に対して活動が増える一方、期待外れが生じると活動が減る(ドーパミン放出量も減る)ことが知られていた。しかしこの活動では、期待外れを乗り越える意欲機能(意欲の持続性)を説明できなかった。



【結果】

ラットは、期待する報酬が得られずに「期待外れ」が生じても、次の報酬獲得に向けて行動を切り替えることができた。この行動中のラットにおいて、期待外れが生じた直後に活動が増すドーパミン細胞を発見した。そのドーパミン細胞が構成する神経回路は、従来型の活動を示すドーパミン回路とは解剖学的に異なっていた。ヒトでも同様のドーパミン回路・機能が報告されている(Grill, et al., *Nature Com* 2024)。すなわち本回路は、ヒトにおける意欲障害や依存症に対する新規診断・治療のターゲットとなり得る。

■ 共同研究案

- 候補薬の「意欲ドメイン別」薬効プロファイリング(スクリーニング・優先順位付け)
- 回路機能補正に基づく新規治療コンセプト検証(薬理×回路介入の相乗など)
- 意欲障害や依存症の層別化バイオマーカー開発(回路×行動の対応づけなど)

■ 生体システム生理学のホームページ

<https://sites.google.com/view/ogawagroup>