

## 外側中隔に着目した行動嗜癖の病態メカニズム解明

西谷直也

金沢大学大学院医薬保健研究域 薬学系 薬理学研究室

### 【研究の背景】

行動嗜癖は、社会生活に悪影響を及ぼすにも関わらず、ゲームなど特定の行動にのめり込んだ状態であり、社会問題となっている。しかし、治療薬や治療法は確立されておらず、その開発につながる基礎研究が必要であるが、適切な動物実験系が存在しないことが障壁となっている。そこで我々は、マウスがランニングホイール (RW) を執拗に回転させる行動に着目し、行動嗜癖の評価系としてオペラント RW 課題を構築した。この評価系を用いて、報酬情報処理において中心的な役割を果たす側坐核 (NAc) の神経活動を観察したところ、オペラント行動前後、つまり欲求発現時に神経活動が低下することを見出し、この活動低下には NAc でのドーパミン遊離上昇によるドーパミン D1 受容体活性化が関与することを明らかにした<sup>1)</sup>。一方、この NAc でのドーパミン遊離上昇を引き起こす神経メカニズムは不明なままであった。

### 【目 的】

本研究では、外側中隔 (LS) が NAc へのドーパミン放出を制御する可能性のある VTA の抑制性介在神経を支配するという知見に基づき、LS に焦点を当て、行動嗜癖における役割について検討を行った。

### 【方 法】

雄性 C57BL6/J マウス (7 週齢以上) を用いた。マウスが鼻先を穴に一定回数挿入することで、1 分間 RW 回転が可能となるオペラント RW 課題を行い、鼻先挿入回数を RW 回転行動への欲求の指標として評価した。LS に AAVdj-hSyn-jGCaMP8m を発現させ、LS 直上に光ファイバーを埋め込むことで、課題実施中の神経活動変化をファイバーフォトメリー法にて観察した。

### 【結 果】

RW 回転行動への欲求における LS の関与を検討するため、鼻先挿入により RW 回転行動が可能となる operant 群と、自身の鼻先挿入は必要とせずオペラント群の鼻先挿入により RW 回転行動が可能となる yoked 群を作成し、課題終了後の LS における神経活性化を c-Fos 免疫染色により評価した。その結果、operant 群では yoked 群と比較し、有意な LS の神経活動上昇が観察された。次に、オペラント RW 課題中の LS 神経活動変化をファイバーフォトメリー法により観察したところ、一部のマウスでは鼻先挿入前に神経活動が一過性に上昇し、RW 回転行動開始から走行中にかけて神経活動が低下することが明らかとなった。また、LS での発現が知られる 5-HT<sub>2A</sub> 受容体阻害薬を全身投与したところ、オペラント RW 課題における鼻先挿入回数が低下した。さらに、強迫的欲求など複数指標の評価により作製した行動嗜癖モデルマウスに対し、5-HT<sub>2A</sub> 受容体阻害薬を反復全身投与したところ、嗜癖マウスに分類される割合が減少傾向となった。

## 【考 察】

以上の結果より、RW 回転行動への欲求発現に伴って LS の神経活動が上昇することが示唆された。また、LS 神経活動は、一部のマウスにおいて、欲求行動である鼻先挿入開始前に一過性に上昇し、報酬消費行動である RW 回転行動開始後に低下し、走行中は低下したままであることが明らかとなった。今後、光遺伝学的手法により、これらの神経活動を人為的に操作することで、神経活動と行動の因果関係を明らかにしたい。また、5-HT<sub>2A</sub> 受容体阻害は、RW 回転行動への欲求を低下させるとともに、より病態を反映すると考えられる行動嗜癖モデルにおいて、嗜癖形成を抑制する可能性が示唆された。5-HT<sub>2A</sub> 受容体は LS 以外でも発現が知られることから、今後は薬物局所投与により、LS の 5-HT<sub>2A</sub> 受容体の関与について明らかにしたい。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

行動嗜癖の神経メカニズム解明に役立つ新規実験系を用いることで、LS 神経活動が行動嗜癖における欲求発現に重要である可能性が示された。これは、行動嗜癖の病態形成メカニズム解明につながり、新たな治療法・治療薬の解明につながると期待される。また、5-HT<sub>2A</sub> 受容体阻害薬が行動嗜癖形成を抑制することが示唆されたことから、行動嗜癖治療の標的となりうると期待される。

## 【参考・引用文献】

- 1) Nishitani et al., Medial nucleus accumbens dopamine receptors modulate motivation for wheel running in male mice. *Neuropsychopharmacology*, **50**, pages 1982–1992 (2025) doi: 10.1038/s41386-025-02136-w.