

### 大学院教室紹介 「神経生理学教室」

田中真樹 (たなか まさき) 神経生理学教室 教授



#### ◆神経生理学教室の歴史

当教室の前身である「生理学第二講座」(通称: にせいり)は1922年(大正11年)に初代 朴沢進教授によって開講され、以来、藤森聞一教授(1955年~)、加藤正道教授(1974年~)、福島菊郎教授(1996年~)と引き継がれ、

2010年11月から5代目の私が担当しています。この間、大学院重点化にともなって1998年(平成10年)に「認知行動学分野」と改称され、さらに2012年(平成24年)からは「神経生理学分野」、2017年(平成29年)からは改組によって「神経生理学教室」となりました。昨年には開講100周年を迎えました。

この間の教室の活動については先の北大医学部百年史に詳しくまとめられていますが、対象とする機能や実験手法は変遷しながらも、一貫して神経機能、とくに中枢神経系の機能解明に向けた研究が盛んに行われてきました。朴沢教授が使用されていた実験機器は現在も北大博物館に多数収蔵されていますし、藤森教授は自律神経、運動機能、脳波の3つのテーマで研究を進められ、その門下生の多くが全国各地で研究室を主宰して後進を育ててきました。加藤教授はネコを使った歩行機能の解析と電磁場に関する研究を精力的に行うとともに臨床教室から多くの大学院生を受入れ、福島教授は脳幹脊髄による姿勢制御の研究や大脳小脳による眼球運動制御の研究でこの分野に多大な貢献をされました。これまで当教室からは、北大、旭川医大、札幌医大はもとより、東北大、京大、弘前大、滋賀医大、奈良医大、埼玉医大、生理研、老人研などに指導者を輩出してきました。

現在、私の他に当教室には、岡田研一助教、亀田将史助教、澤頭亮特任助教、大学院生3名、研究生1名、非常勤職員2名とともに、日常的に実験を行っている学部生が数名います。小所帯ではありますが、少数精鋭で楽しく研究を進めています。現在の研究の中心は非ヒト霊長類を用いた脳機能解析であり、普段の何気ない行動を支えている脳のしくみと、それが難しくなる疾病時の病態を神経回路と脳各部の神経活動で理解したいと考えています。

#### ◆現在の研究

医学部における基礎研究の主な目的は生物としてのヒ

トを理解することであり、神経生理学の究極の目標はヒトの脳のしくみを明らかにすることです。このため、当教室ではヒトと近い脳をもつサルに様々な心理実験課題を行わせ、その際に各脳部位で処理される情報を神経細胞のレベルで調べています。また、脳局所への電気・光刺激や薬物投与などにより、ニューロンがもつ信号の生成に局所回路や機能分子がどのように関与し、さらにそれらの情報が知覚や行動の制御にどう使われているのか解析を行っています。具体的には、以下のような研究テーマに取り組んでいます。

#### 【時間知覚の神経機構】

数百ミリ秒から数秒の時間の情報は、日常生活の様々な場面で必要となります。信号待ちをしているとき、バットを振るとき、音楽のリズムを感じているとき、私たちは無意識のうちに時間を測っています。視覚や触覚、聴覚などと異なり、時間を検知することに特化した受容器は存在しないため、時間知覚は純粋に脳内で行われる感覚です。これまで多くの症例研究や脳機能画像研究によって、前頭・頭頂葉皮質とともに、小脳や大脳基底核が時間の情報処理に関与することが示されてきました。そのメカニズムを調べるために、当教室では計時やリズム知覚を必要とする様々な行動課題をサルに訓練し、脳各部の神経活動を解析しています。例えば、ヒトの心理実験でよく使われているオドボール課題を改変し、周期的に現れる視覚刺激の不意の欠落を報告するようにサルを訓練して小脳や線条体、運動性視床などの神経活動を調べています。刺激が「無い」ことを検出するためには、リズムを学習して次の刺激が出るタイミングを正確に予測する必要があります。小脳核や尾状核の一部のニューロンは、リズムを学習するのに合わせて刺激周期に活動を引き込ませ、前者は感覚予測、後者はそれに伴う運動準備に関わるのが明らかとなっています。近年、小脳が運動以外の様々な機能に関与することが臨床的にも注目されていますが、小脳回路のもつ可塑性な性質がリズム知覚の生成に重要であることが示され、そのしくみが明らかになりつつあります。

#### 【状況に合わせた行動選択と適応制御】

状況に応じて行動をフレキシブルに変化させる能力は生活を営む上で重要で、多くの精神神経疾患や発達障害

でその能力の低下が問題となります。当教室では、視覚刺激に対する眼球運動の方向をルールに応じて切り替えるようにサルを訓練し、脳各部の神経活動を探っています。同様の課題の成績は統合失調症やパーキンソン病、ADHDなどで低下することがよく知られていますが、そのメカニズムは明らかにされていません。これまでに、運動性視床や線条体、小脳などでルールによって活動を変化させる多数のニューロンを発見し、同部位への薬剤投与によって衝動的な行動が増加することを明らかにしています。さらに最近では、大脳と線条体の機能結合や局所脳波の低周波数成分が状況に応じてダイナミックに変化すること、行動戦略の更新に必要なエラー検出に小脳や背内側前頭葉が関与することなどを見出しています。困難な状況を検出し、それに合わせて拙速な行動を抑えて慎重な制御を行うことに複数の大脳-皮質下ネットワークが関与すると考えられ、その具体的な神経機構を探っています。

#### 【作業記憶と注意の神経機構】

複雑な作業を行うとき、例えば料理を作るときなどは、課題ルールの維持や情報の更新・選択を次々に行う必要があります。こうした機能は実行機能とよばれ、前頭葉皮質にその首座があります。当教室では、短期記憶と情報の更新を必要とする視覚探索やn-back課題などをサルに行わせ、その際の前頭連合野の神経活動やそれらを操作したときの行動への影響などを調べています。例えば、代表的な前頭葉機能検査のひとつであるn-back課題をサル用に改変したものでは、短い時間をおいて次々にフラッシュする視覚刺激の最新(1-back)またはそのひとつ前(2-back)の位置を覚えさせます。このとき、前頭前野には、現在記憶している刺激位置に応じて持続的な活動を示すニューロンに加えて、過去の情報を消去するときに一過性に活動を上昇させるニューロンがあることを発見しています。記憶中にこれらの記録部位に微小な電気刺激を与えると、ひとつ前の視覚刺激の場所を

思い出せなくなることを見出しています。また、視野内を動き回る複数の物体のひとつに注意を向け続ける際の前頭葉皮質の神経活動などもこれまでに明らかにしてきました。

#### ◆これからの10年とその先

私がこの教室を主宰するようになってすでに十数年が経過し、今年で任期も後半に入りました。研究のすそ野を広げるのは比較的簡単ですが、これを深めるのは難しく、今後はこれまでの研究を統合した研究なども進めていきたいと考えています。

現在、システム神経科学の研究分野では、光遺伝学や化学遺伝学を用いた回路特異的な神経活動の操作や、多点電極を用いた神経活動の網羅的な解析などが、主につ歯類を用いて盛んに行われています。近年、ウイルスベクターの開発や電極等の改良が急速に進み、これらの技術を霊長類に適用することが比較的容易になるとともに、霊長類に特異的な神経回路や分子発現なども次々に明らかになってきました。当教室でもこれらの実験技術を取り入れつつあり、今後さらにこれを発展させ、ヒトの高次脳機能の理解にせまる研究を精力的に進めていきたいと考えています。

研究大学の使命は、優れた研究を通じて人材を育成することに尽きると思います。私の代になって当教室で訓練を受けた若手生理学者たちは今、筑波大や生理研、MIT、NIH、Rockefeller大、Baylor医科大などでさらなる研鑽を積んでおり、近い将来、神経科学の一翼を担うようになることを期待されます。今後も新しい考え方と様々なバックグラウンドをもった人材を積極的に迎え入れ、独創的な研究成果を北大から世界に向けて発信し続けるとともに、国内外で活躍する次世代の研究者を育てていきたいと思っています。今後ともご理解とご支援をお願いいたしますとともに、脳機能のメカニズムに関心をもつ多くの若者が当教室を訪れることを願っています。



神経生理学教室集合写真