

AWARDS



反応抑制機能を実現する神経回路ネットワークの解明

順天堂大学医学部生理学第一講座

長田 貴宏

(第23回 日本生理学会奨励賞)



この度は、第23回日本生理学会奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。これまでの研究を評価していただきましたことをとても嬉しく思うとともに、身の引き締まる思いです。選考委員の先生方をはじめ、学会関係者の方々に厚く御礼を申し上げます。

私は、大学院時代から機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を実験手法の中心として研究を行ってまいりました。最近ではヒトの高次認知実行機能を実現する神経回路を調べる研究を行っております。fMRIでは全脳レベルで活動を観察できるのですが、活動が見られる領域が認知機能を生み出すのに本当に必要なのか、各領域の間でどのように情報が流れているのかというのを直接的に調べることができませんでした。そこで、非侵襲的に脳を刺激し介入できる経頭蓋磁気刺激(TMS)を用いることで、ある領域に対し可逆的に介入し因果性を調べるのが可能となりました。今回の受賞の対象となった研究は、不適切な行動を抑制する際に(反応抑制と呼ばれます)、ヒトの脳領域がどのような神経回路を形成し、回路内でどのようなタイミングで情報が流れているかを調べたものです。反応抑制は、神経心理学の知見などから前頭葉を中心に成り立っていると考えられてきましたが、頭頂葉の頭頂間溝領域の関与の可能性を課題遂行中および安静時fMRIを用いて示しました。そして、課題遂行中にTMS単発刺激を行うことで、高時間分解能で脳領域の活動を瞬時的に不活性化できる実験パラダイムを確立し、頭頂間溝領域の活動を反応抑制完了の直前30~0msのタイミングで一時的に不活性化させると反応抑制

の効率の低下が見られました。以上から、頭頂間溝領域が反応抑制に因果的に関与することがわかりました(Osada et al., *J Neurosci*, 2019)。

さらに、反応抑制において前頭葉や頭頂葉の領域がどのような神経回路を形成し、回路内でどのような時間順序で情報が流れているかを調べました。fMRIで同定された下前頭皮質後部の腹側部と背側部、前補足運動野、頭頂間溝領域に対しTMS単発刺激を課題遂行中に行い活動を一時的に不活性化したところ、反応抑制の効率低下が起きるタイミングが脳領域により異なり、3つのタイミングに分かれることがわかりました。そして、連発TMSと単発TMSを組み合わせた手法から、下前頭皮質後腹側部から前補足運動野へ、下前頭皮質後背側部から頭頂間溝領域へとそれぞれ情報が流れ、異なった認知機能を担っていることが示されました。これらから、下前頭皮質後部の2つのサブ領域を起点とする独立した回路により反応抑制が成り立つことが明らかになりました(Osada et al., *Cell Rep*, 2021)。

私は大学院修士課程から東京大学で宮下保司先生のご指導のもと高次脳機能の研究を始めました。当時は世界に数台しかなかった動物用高磁場4.7T MRIを用いてマカクザルにおいてfMRI実験を行う研究に従事していました。さまざまな技術的な困難が伴う中、試行錯誤し解決しながら研究を進めていくという当時の経験が、研究を進めるにあたり直接的・間接的に現在に活きていると思っています。順天堂大学に異動後は小西清貴先生のもと、ヒトでの研究を中心にを行い、恵まれた研究環境のもとfMRIやTMS研究を進められ、

高次認知機能を実現させる神経回路動態を明らかにすることに携わってこられました。また、最近では、脳深部を非侵襲的に可逆的に刺激することのできる経頭蓋集束超音波刺激（TUS）を導入する機会に恵まれ、大脳皮質だけでなく、皮質下の大脳基底核を含めた神経回路を明らかにする研究を進めております（Nakajima, Osada et al., *Cell Rep*, 2022）。

最後に、これまでご指導いただいた先生方、お世話になった先生方、一緒に研究を行った方々にこの場を借りて深く感謝申し上げます。特に大学院時代から研究の奥深さ、より良い研究を行うための態度や心構えを教えてくださいました宮下保司先生、現在さまざまな面で支えてくださっている小

西清貴先生に心から感謝申し上げます。また、いつも支え続けてくれている家族に感謝いたします。今後も研究を通じて生理学会に貢献していく所存ですので、ご指導ご鞭撻の程どうぞよろしくお願い申し上げます。

略歴

- 2002年 東京大学理学部卒業
- 2007年 東京大学大学院理学系研究科博士課程
修了
- 2008年 東京大学医学部統合生理学教室 助教
- 2014年 順天堂大学医学部生理学第一講座 助教
- 2018年 順天堂大学医学部生理学第一講座 准
教授