

北海道大学

脳科学研究教育センター概要

2012

Research and Education Center for Brain Science
(RECBS)
Hokkaido University



I N D E X

◆概要緒言.....	1
◆センター設置の背景と沿革.....	2
◆センターの組織.....	3
◆センター構成員.....	4
◆発達脳科学専攻.....	6
◆基幹教員研究室紹介.....	8
◆シンポジウムと研修会.....	42
◆修了生の進路について.....	43



概要 緒言



Research and Education Center
for Brain Science (RECBS)

北海道大学脳科学研究教育センター長
吉岡 充 弘
医学研究科 教授

北海道大学脳科学研究教育センターは、全国の大学でもユニークな部局横断型の組織として2003年に設置されました。本センターでは、「臨界期」、「コミュニケーション」、「先端計測」の3つ研究領域において融合的研究を行っており、また、バーチャル大学院である発達脳科学専攻においては、博士課程および修士課程の大学院生に脳科学の系統的な教育プログラムを提供しています。本センターの研究教育活動はすべて、医学研究科、文学研究科、保健科学研究所など12部局に所属する約30名の基幹教員によって行われております。

北大にはセンターが設置される以前から部局を超えた脳科学研究者の交流がありました。1992年、医学部において講座横断的なニューロサイエンス談話会が定期的に行われていたのがその契機で、次第に他部局の研究者も集まるようになりました。1997年、総長裁量経費による融合的研究「北大における脳科学教育に関する包括的推進に向けて」が組織され、脳科学シンポジウムと大学院共通科目「脳科学の展開」が開始されました。この科目は脳科学の方法論を講義と実習を通じて学ぶことを主眼とし、教科書として「脳科学実験マニュアル」（編集：本間研一、福島菊郎、北大図書刊行会）を作成しました。この活動は、その後も総長裁量経費や文部科学省・21世紀型革新的先端ライフサイエンス技術開発プロジェクト（通称RR2002）を得て継承され、脳科学研究教育センターとして結実しました。

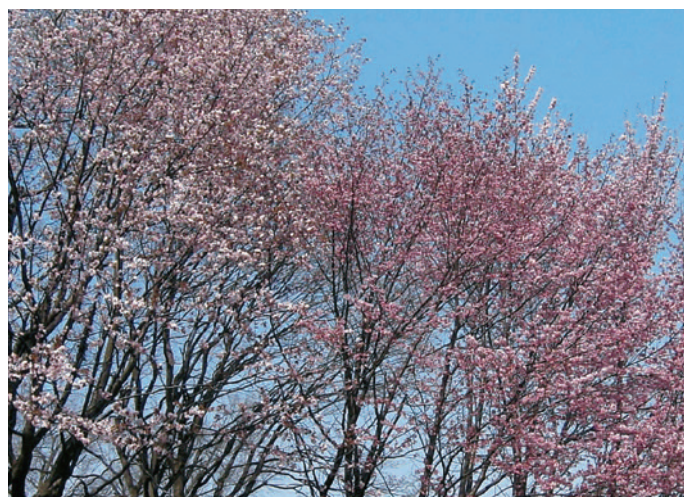
発達脳科学専攻では、講義実習の他に、教員と一体となった合宿研修や研究発表会、異分野教員の副査制度による修了認定など、インターラクティブな融合的教育を展開し、脳科学研究者の育成だけでなく、脳科学の素養を身に付けた人材を社会に送り出してきました。2011年より文部科学省が支援する「脳科学研究戦略推進プログラム」に採択された「うつ病等に関する研究」が本センターのメンバーにより実施されています。

センター設置の背景と沿革

背 景	
平成 9～11年度	研究科枠を超えたプロジェクト研究「北大における脳科学教育に関する包括的推進に向けて」を展開
平成12～13年度	引き続き「北大における総合的脳科学研究推進の拠点形成に向けて」プロジェクト研究を推進
平成 14年 7月	科学技術振興費「21世紀型革新的先端ライフサイエンス技術開発プロジェクト脳科学と学習・行動の融合領域(発達期における脳機能分化と認知・学習・行動の相互作用に関する包括的研究)(RR2002)(フィージビリティスタディ)」委託事業採択
平成 14年 9月	第1回脳科学ワークショップ開催
平成 15年 3月	脳科学シンポジウム開催
平成 15年 6月	RR2002プログラム採択決定 平成15年度科学技術振興費委託事業(RR2002)採択によりセンター設立専門部会設置

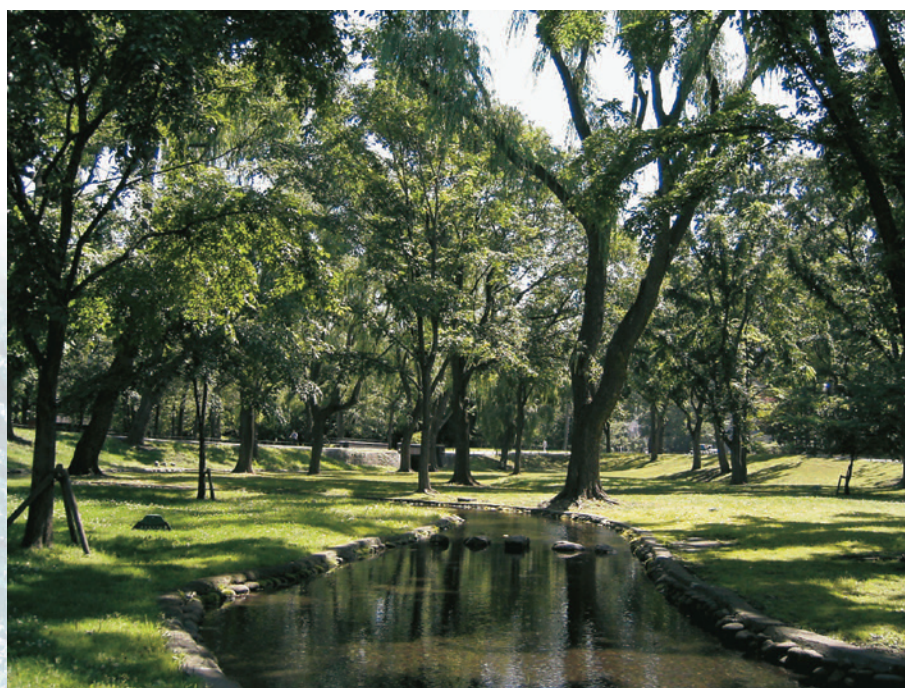
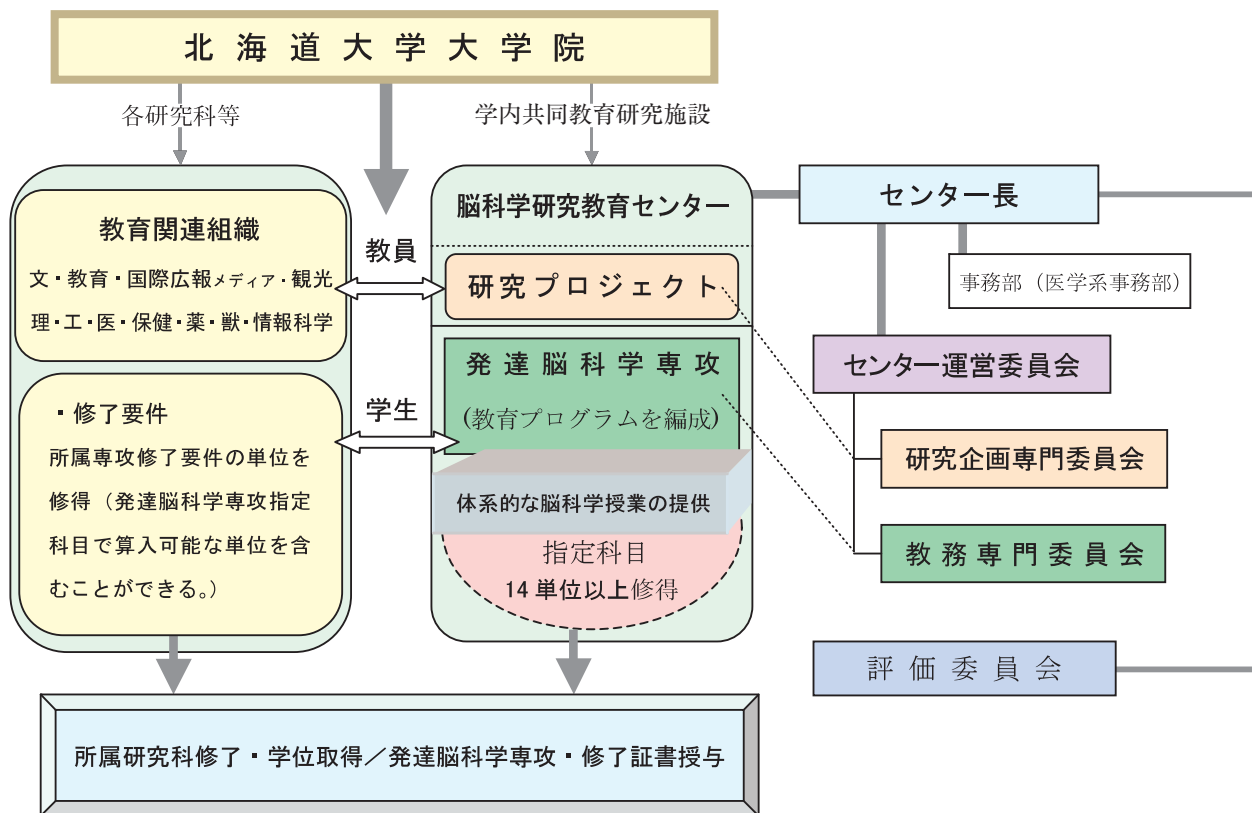
沿 革	
平成15年 9月	本学に脳科学研究教育センター及び発達脳科学専攻時限設置(学内措置)(時限平成19年3月31日まで) センター長に井上芳郎副学長就任(任期平成17年4月30日まで)
平成15年 10月	第1回発達脳科学専攻 開講式
平成16年 4月	独立法人化に伴う本学組織規程制定により学内共同教育研究施設として承認 第2回発達脳科学専攻 開講式
平成16年 12月	本学教育研究評議会においてセンターの設置期限を平成23年3月まで延長承認
平成17年 3月	第1回発達脳科学専攻 修了式(修士7名に修了証書授与)
平成17年 4月	第3回発達脳科学専攻 開講式
平成17年 5月	センター長に井上芳郎副学長就任(再任)(平成17年5月～平成18年3月)
平成18年 3月	第2回発達脳科学専攻 修了式(修士9名、博士1名に修了証書授与) RR2002プロジェクト終了
平成18年 4月	センター長に栗城眞也教授就任(任期平成20年3月31日まで) 第4回発達脳科学専攻 開講式
平成18年 8月	平成18年度総長室重点配分経費「先端的融合学問領域創成支援プロジェクト」に採択

平成19年 1月	外部評価報告書・自己点検報告書刊行
平成19年 3月	第3回発達脳科学専攻 修了式(修士6名、博士5名に修了書授与)
平成19年 4月	第5回発達脳科学専攻 開講式
平成20年 4月	センター長に栗城眞也教授就任(再任)(平成20年4月～平成21年3月まで) 第6回発達脳科学専攻 開講式
平成20年 7月	総長室重点配分経費プロジェクト経費採択決定
平成21年 3月	第4回発達脳科学専攻 修了式(修士7名、博士3名(内1名は20年6月修了))
平成21年 4月	センター長に本間研一教授就任(平成21年4月～平成22年3月まで) 第7回発達脳科学専攻 開講式
平成21年 6月	総長室重点配分経費プロジェクト経費採択決定
平成22年 3月	第5回発達脳科学専攻 修了式(修士5名、博士1名)
平成22年 4月	センター長に本間研一特任教授就任(再任)(平成22年4月～平成23年3月まで) 第8回発達脳科学専攻 開講式
平成22年 9月	総長室事業推進経費プロジェクト経費採択決定
平成23年 3月	第6回発達脳科学専攻 修了式(修士7名、博士1名)
平成23年 4月	センター長に本間研一特任教授就任(再任)(平成23年4月～平成24年3月まで) 第9回発達脳科学専攻 開講式
平成23年 8月	文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」経費採択決定
平成24年 3月	第7回発達脳科学専攻 修了式(修士6名)



センターの組織

◆センターの位置と組織図



センター構成員

(2012. 4. 1現在)

センター所属 研究者数

センター長	1
基幹教員(センター長含)	31
共同研究者	5
合計	36

センター長

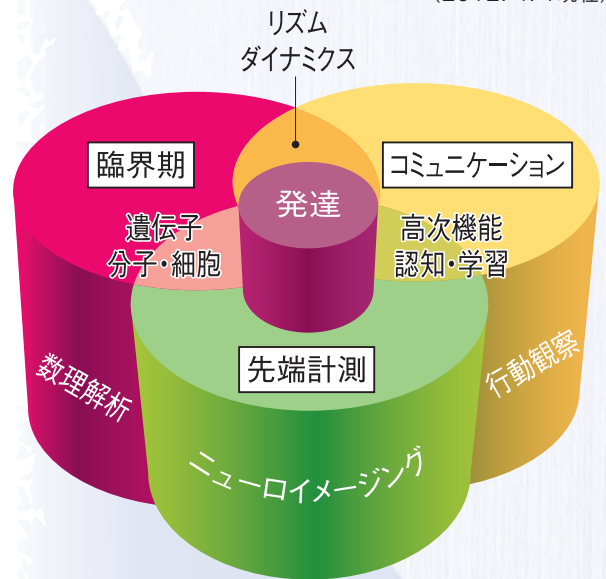
研究グループ別 構成員

○グループ・リーダー

コミュニケーションの 発達研究 グループ

8名

- 室橋 春光 (教育学研究院)
- 菱谷 晋介 (文学研究科)
- 田山 忠行 (文学研究科)
- 和田 博美 (文学研究科)
- 川端 康弘 (文学研究科)
- 上田 雅信 (メディア・コミュニケーション研究院)
- 井上 純一 (情報科学研究科)
- 河西 哲子 (教育学研究院)



臨界期における 脳機能発達研究 グループ

13名

- 渡邊 雅彦 (医学研究科)
- 神谷 温之 (医学研究科)
- 吉岡 充弘 (医学研究科)
- 津田 一郎 (電子科学研究所)
- 南 雅文 (薬学研究院)
- 金田 勝幸 (薬学研究院)
- 郷原 一壽 (工学研究院)
- 傳田 健三 (保健科学研究院)
- 寺尾 晶 (獣医学研究科)
- 和多 和宏 (理学研究院)
- 久住 一郎 (医学研究科)
- 山崎美和子 (医学研究科)
- 井上 猛 (北海道大学病院)

先端計測 研究グループ

10名

- 本間 さと (医学研究科)
- 山本 徹 (保健科学研究院)
- 田中 真樹 (医学研究科)
- 金城 政孝 (先端生命科学研究院)
- 横澤 宏一 (保健科学研究院)
- 福島 順子 (保健科学研究院)
- 松島 俊也 (理学研究院)
- 小川 宏人 (理学研究院)
- 船橋 誠 (歯学研究科)
- 白石 秀明 (北海道大学病院)

部局別
構成員数

所属部局別人数

所属部局	教員数	所属部局	教員数
文学研究科	4	情報科学研究科	1
教育学研究院	2	メディア・コミュニケーション 研究院	1
理学研究院	3	先端生命科学研究院	1
医学研究科	7	電子科学研究所	1
保健科学研究院	4	北海道大学病院	2
薬学研究院	2	歯学研究科	1
工学研究院	1		
獣医学研究科	1		31

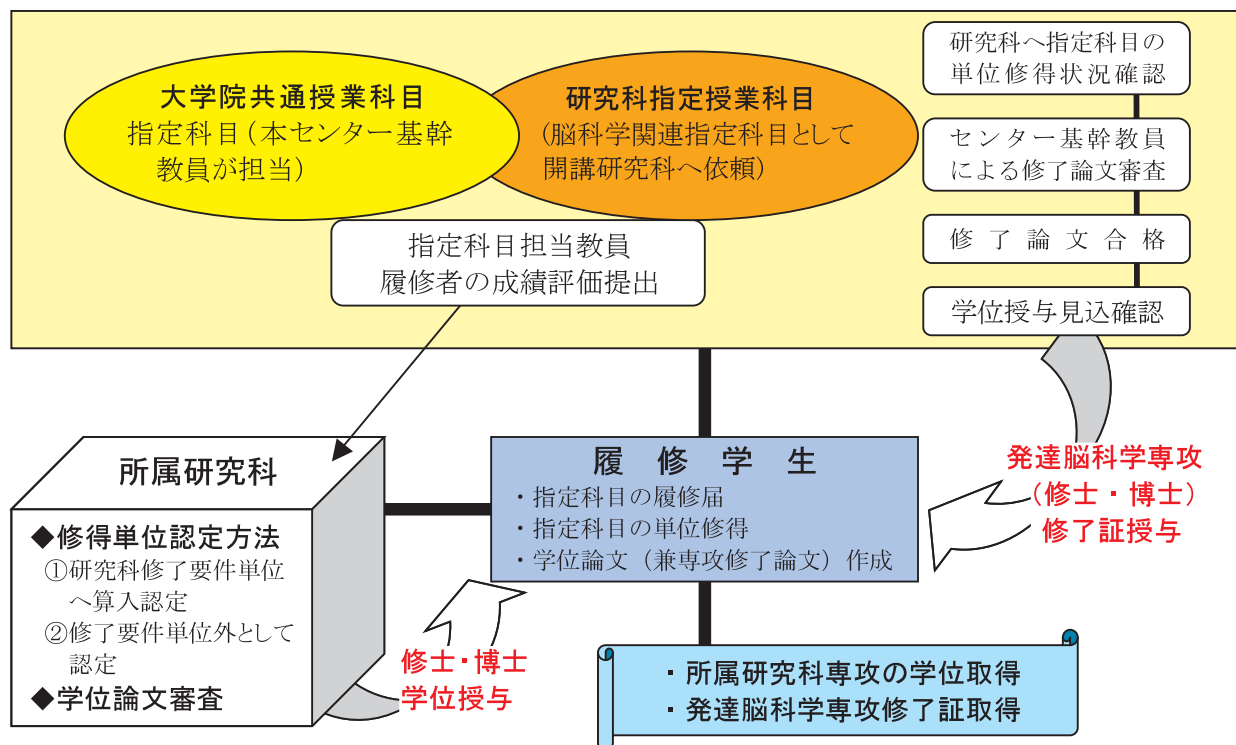
教育組織所属別人数

教育担当部局	教員数	教育担当部局	教員数
文学研究科	4	獣医学研究科	1
教育学研究院	2	情報科学研究科	1
理学研究院	3	国際広報メディア・観光学院	1
医学研究科	7	生命科学院	2
保健科学研究院	4	北海道大学病院	2
薬学研究院	2	歯学研究科	1
工学研究院	1		31



発達脳科学専攻は、文理医系融合型の脳科学の教育プログラムを編成し、提供することにより脳の発達過程を多様な視点からアプローチできる広い知識をもつ人材育成を目的に脳科学研究教育センターに設置した新しい教育システムのバーチャル専攻です。

◆ 概念図



所属研究科関係		発達脳科学専攻関係		
授業科目の種類		指定科目の内訳		修了要件
1. 自研究科科目	関連研究科等開講 授業科目を指定 (選択科目) (36科目62単位)	☐ 研究科等指定科目区分 ・文学研究科(8科目16単位) ・教育学院(6科目12単位) ・国際広報メディア・ 観光学院(1科目2単位)	・理学院(4科目6単位) ※ただし、副題により複数修得可 ・医学研究科(8科目8単位) ・生命科学院(1科目2単位) ・工学研究科(1科目2単位) ・情報科学研究科(4科目8単位) ・保健科学院(3科目6単位)	選択必修： 8単位以上 計14単位 以上修得
2. 他研究科科目				
3. 大学院共通科目	大学院共通授業科目 を指定(15科目16単位)	選択必修科目として指定する科目 ・選択必修(15科目16単位)		
上記1～3の授業 科目の中から所 属研究科等規程 により所要単位を 修得	指定科目数内訳 選択必修： 15科目／16単位 選 択： 36科目／62単位 指定科目合計： 51科目／78単位		注記： 指定科目は、所属研究科修了要件の単位に算 入された場合でも発達脳科学専攻の修了要件の単位 に算入することができる。	

■ 発達脳科学専攻学生募集概要

◆出願資格：本学の大学院正規生として入学又は進学予定者で、次の2つの要件を満たしていること。

1. 研究テーマが融合分野の脳科学研究であること。

2. 入学又は進学予定研究科（院）の指導教員の承認を得ることとする。

◆募集人員：修士課程10名 博士後期課程10名

◆出願期間：3月中旬・選考試験日：3月下旬

■ 指定科目一覧

◆選択必修科目：大学院共通授業科目

脳科学入門Ⅰ～Ⅶ	講義／実習 1単位・2単位
脳科学研究の展開Ⅰ～Ⅳ	講義 1単位
脳科学研究の展開Ⅰ～Ⅳ（実習）	実習 1単位
15科目	16単位

◆選択科目：関連研究科等指定科目

	区分	単位	開講部局
表象構造論特別演習A・B	演習	2	文学研究科
知覚情報論特別演習A・B	演習	2	
行動理論特別演習A・B	演習	2	
知識構造論特別演習A・B	演習	2	
障害者心理学特論	演習	2	教育学研究院
発達障害論	演習	2	
発達生理心理学A・B	演習	2	
乳幼児発達論A・B	講義	2	
数理解析学特論A・B	講義	1	理学院
数理解析学統論	講義	2	
数理解析学講義	講義	2	
基本医学研究法Ⅰ	講義	1	医学研究科
基本医学研究法Ⅱ	演習	1	
基本医学研究法Ⅲ	演習	1	
基本医学研究法Ⅳ	演習	1	
医学研究法Ⅰ	演習	1	
医学研究法Ⅱ	演習	1	
医学研究法Ⅲ	演習	1	
医学研究法Ⅳ	演習	1	
生体情報制御学特論	講義	2	生命科学院
非線形ダイナミクス特論	講義	2	工学研究院
知性創発発達特論	講義	2	情報科学研究科
細胞情報学特論	講義	2	
神経情報科学特論	講義	2	
脳機能工学特論	講義	2	
言語習得論演習	演習	2	国際広報メディア・観光学院
医用物理学特論	講義	2	保健科学院
神経生理学・運動制御学特論	講義	2	
神経系運動機能障害学特論	講義	2	
36科目	56単位	9研究科等	

■ 履修学生数（平成23年度）

◆学年別

区分 (定員)	修士課程 (10)	博士(後期)課程 (10)	計
1学年	7	1	8
2学年	8	7	15
3学年	—	1	1
4学年	—	0	0
計	15	9	24

◆研究科等所属別

研究科名	修士課程	博士(後期)課程	計
文学研究科	2	2	4
教育学院	6	0	6
医学研究科	1	3	4
工学研究院	0	0	0
情報科学研究科	0	0	0
生命科学院	2	4	6
保健科学院	4	0	4
計	15	9	24

◆発達脳科学専攻 修了生数

課程区分 修了年度	修士課程	博士(後期)課程	計
平成16年度(1期生)	7	—	7
平成17年度(2期生)	9	1	10
平成18年度(3期生)	6	5	11
平成19年度(4期生)	7	5	12
平成20年度(5期生)	7	2	9
平成21年度(6期生)	5	1	6
平成22年度(7期生)	7	1	8
平成23年度(8期生)	7	0	7
計	55	15	70



平成23年度開講式

発達脳科学専攻

大学院学生

脳科学研究教育センター

3つの
研究グループ

臨界期における 脳機能発達研究グループ 研究室

吉渡	岡	充	弘	(医学研究科)	9
神	邊	雅	彦	(医学研究科)	10
久	谷	温	之	(医学研究科)	11
山	住	一	郎	(医学研究科)	12
寺	崎	美	和	(医学研究科)	13
和	尾	晶		(獣医学研究科)	14
南	多	和	宏	(理学研究院)	15
金	田	雅	文	(薬学研究院)	16
傳	田	勝	幸	(薬学研究院)	17
郷	原	健	三	(保健科学研究院)	18
井	上	一	寿	(工学研究院)	19
津	田	一	猛	(北海道大学病院)	20
			郎	(電子科学研究所)	21

コミュニケーションの 発達研究グループ 研究室

室	橋	春	光	(教育学研究院)	22
川	端	康	弘	(文学研究科)	23
田	山	忠	行	(文学研究科)	24
菱	谷	晋	介	(文学研究科)	25
和	田	博	美	(文学研究科)	26
井	上	純	一	(情報科学研究科)	27
河	西	哲	子	(教育学研究院)	28
上	田	雅	信		
				(メディア・コミュニケーション研究院)	29

先端計測 研究グループ 研究室

本	間	さ	と	(医学研究科)	30
田	中	真	樹	(医学研究科)	31
舩	橋		誠	(歯学研究科)	32
松	島	俊	也	(理学研究院)	33
小	川	宏	人	(理学研究院)	34
金	城	政	孝	(先端生命科学研究院)	35
福	島	順	子	(保健科学研究院)	36
山	本		徹	(保健科学研究院)	37
横	澤	宏	一	(保健科学研究院)	38
白	石	秀	明	(北海道大学病院)	39



吉岡 充弘

所属・職名 大学院医学研究科・薬理学講座・教授

略 歴 昭和 59 年 北海道大学医学部卒業

平成 元年 医学博士（北海道大学）

平成 9 年 北海道大学医学部教授

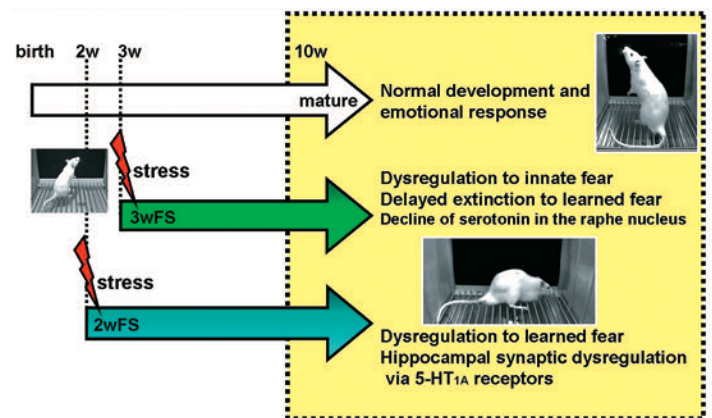
（平成 12 年に医学研究科教授）

【セロトニン神経系の発達とストレス応答解析】

生体は環境変化に対して恒常性を維持するために様々なストレス応答機構を有している。ストレスにより生じた内分泌および免疫系を介する適応反応は、脳によって統合・処理され、自律神経機能や情動変化として表出される。脳内においては、神経成長因子、神経ステロイド、生理活性アミンのセロトニンやノルアドレナリンが重要な役割を果たしている。ストレス応答に関わる脳内システムは、発達過程に応じて動的に形成される。したがって、胎生期あるいは幼若期におけるストレス曝露は、神経回路網の形成過程に影響を与え、成長後のストレス応答性や認知機能などの脳機能に様々な変化が生じると推察される。幼若期のストレスが、海馬の体積を減少させ、成熟後の情動表出や認知機能に影響を及ぼすことが示されている。

恐怖や不安などの情動ストレスに注目し、情動ストレスに対するモノアミン（特にセロトニン）作動性神経系による神経回路調節の分子基盤と情動行動調節のメカニズムについて、神経化学的、免疫組織化学的、電気生理学的及び行動薬理的に解析している。不安障害や発達障害の動物モデルを用いて情動行動表出におよぼす影響についても研究を行っている。情動機能について分子から行動まで幅広いレベルで解析を進めることにより、精神疾患治療薬の作用機序の解明に役立てたいと考えている。

離乳期にあたる幼若期に曝露されたストレスが、成長後の脳高次機能障害のリスクファクターとなることを示唆する知見を得ている。また、この変化は薬物療法によって阻止することが可能であることも明らかにしている。

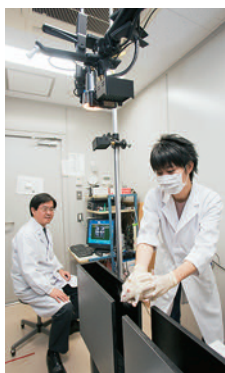


過去 5 年間（2007～2011）の業績

Matsuzaki H, Izumi T, Horinouchi T, Boku S, Inoue T, Yamaguchi T, Yoshida T, Matsumoto M, Togashi H, Miwa S, Koyama T, Yoshioka M.: Juvenile stress attenuates the dorsal hippocampal postsynaptic 5-HT(1A) receptor function in adult rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Mar; 214(1): 1329-337

Yoshida T, Uchigashima M, Yamasaki M, Katona I, Yamazaki M, Sakimura K, Kano M, Yoshioka M, Watanabe M.: Unique inhibitory synapse with particularly rich endocannabinoid signaling machinery on pyramidal neurons in basal amygdaloid nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 15; 108 (7) 3059-3064

Ohmura Y, Izumi T, Yamaguchi T, Tsutsui-Kimura I, Yoshida T, Yoshioka M.: The serotonergic projection from the median raphe nucleus to the ventral hippocampus is involved in the retrieval of fear memory through the corticotropin-releasing factor type 2 receptor. *Neuropsychopharmacology*. 2010 May; 35(6): 1271-8.





渡邊 雅彦

所属・職名 大学院医学研究科・解剖学講座・教授

略 歴 昭和 59 年 東北大学医学部卒業（卒業学部）

昭和 63 年 筑波大学大学院医学研究科卒業・医学博士

平成 10 年 北海道大学医学部教授

（平成 12 年に医学研究科教授）

【シナプス伝達系の分子解剖学とシナプス回路発達における機能的役割】

生理的な神経情報伝達は、グルタミン酸や GABA / グリシンによる速い興奮性および抑制性シナプス伝達を基軸とし、これをアセチルコリンやモノアミンや神経ペプチドが修飾することで実現している。その情報伝達の細胞基盤となるのが、イオンの流出入による膜電位の変化と、細胞内で惹起されるセカンドメッセンジャーの濃度変化やそれによる生化学的変化である。特に、神経活動依存的な細胞内カルシウム濃度変化に導く細胞間および細胞内過程は、記憶や学習等の神経高次機能基盤となり、発達期におけるシナプス回路の改築や成熟を促す。この研究室では、この過程に関わるシナプス伝達分子に焦点を当て、その細胞発現とシナプス局在、さらにシナプス回路の形成成熟における機能的役割の解明を目指している。

主たる研究手法として、in situ ハイブリダイゼーション法、抗体作成法、共焦点レーザー顕微鏡を用いた多重標識法、神経トレーサーを用いた回路解析、電子顕微鏡を用いた免疫電顕や超微構造解析などの神経解剖学的手法を用いている。

イオンチャネル型グルタミン酸受容体とグルタミン酸トランスポートの分子局在、代謝型受容体とその下流で機能する G タンパクや効果器（ホスホリパーゼやエンドカンナビノイド合成酵素）などの分子配置を明らかにしてきた。さらに、これらの遺伝子ノックアウトマウスの形態生物学的解析により、主に小脳プルキンエ細胞シナプス回路発達におけるグルタミン酸受容体の役割や（図 1）、大脳皮質体性感覚野の臨界期可塑性におけるグルタミン酸トランスポートの役割などを（図 2）明らかにしてきた。

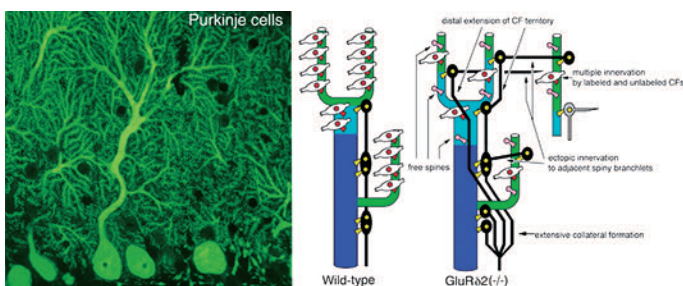


図 1 GluR δ 2 と小脳回路の競合的発達

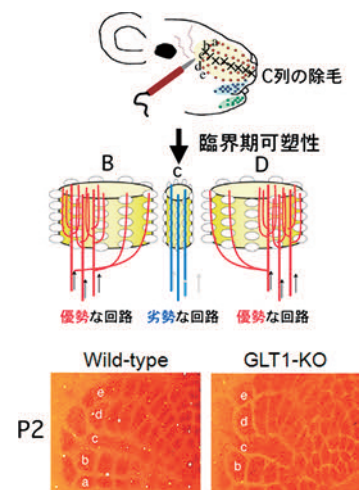


図 2 GLT1 と大脳回路の臨界期可塑性



過去 5 年間（2007 ～ 2011）の業績

- 1) Yoshida T, Uchigashima M, Yamasaki M, Katona I, Yamazaki M, Sakimura M, Kano M, Yoshioka M, Watanabe M: Unique inhibitory synapse with particularly rich endocannabinoid signaling machinery on pyramidal neurons in basal amygdaloid nucleus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108: 3059-3064, 2011.
- 2) Miyazaki T, Yamasaki M, Takeuchi T, Sakimura K, Mishina M, Watanabe M: Ablation of glutamate receptor GluR δ 2 in adult Purkinje cells causes multiple innervation of climbing fibers by inducing aberrant invasion to parallel fiber innervation territory. J. Neurosci, 30: 15196-15209, 2010.
- 3) Yamasaki M, Matsui M, Watanabe M: Preferential localization of muscarinic M1 receptor on dendritic shaft and spine of cortical pyramidal cells and its anatomical evidence for volume transmission. J. Neurosci. 30: 4408-4418, 2010.

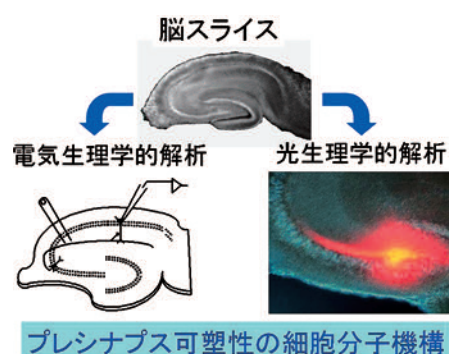


神谷 温之

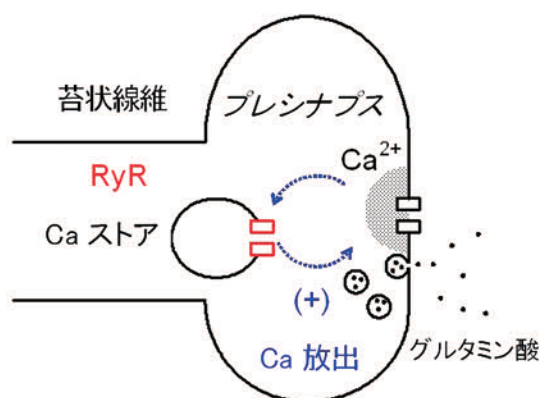
所属・職名 大学院医学研究科・先端医学講座・教授
 略 歴 昭和 62 年 金沢大学医学部卒業
 平成 6 年 金沢大学博士（医学）
 平成 16 年 北海道大学医学研究科教授

【プレシナプス可塑性の細胞分子機構】

神経情報伝達の基礎課程であるシナプス伝達は、生体内で最も高速な細胞間情報伝達であり、入力の状態に応じて顕著な可塑性を示す。これまでの研究から、シナプス可塑性は多くの場合、グルタミン酸受容体のサブタイプである NMDA 型受容体の活性化と引き続くポストシナプスの分子カスケードが重要な役割を担うことが示されてきた。これに対し、海馬苔状線維シナプスや小脳平行線維シナプスなど脳内のいくつかのシナプスでは、NMDA 型受容体の活性化を必要とせずに神経終末からの伝達物質放出量が可塑的に変化するプレシナプス可塑性を生じることが明らかとなった。



海馬苔状線維シナプスでみられる NMDA 型グルタミン酸受容体の活性化を必要としない長期増強に、シナプス前部での細胞内カルシウムストアによるカルシウムシグナルの増幅が関わることを見出した。このプレシナプス可塑性には心筋の収縮に必要な細胞内カルシウム放出チャンネルである 2 型リアノジン受容体が関与することを明らかにした。



過去 5 年間（2007～2011）の業績

- 1) Shimizu H., Fukaya M., Yamasaki M., Watanabe M., Manabe T. and Kamiya H. Use-dependent amplification of presynaptic Ca^{2+} signaling by axonal ryanodine receptors at the hippocampal mossy fiber synapse. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105: 11998-12003, 2008
- 2) Uchida T., Fukuda S., Kamiya H. Heterosynaptic enhancement of the excitability of hippocampal mossy fibers by long-range spill-over of glutamate. *Hippocampus*, 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]
- 3) Sato I., Kamiya H. Assessing the roles of presynaptic ryanodine receptors and adenosine receptors in caffeine-induced enhancement of hippocampal mossy fiber transmission. *Neurosci Res*, 71: 183-187, 2011

マウスやラットの脳スライス標本を用いて、パッチクランプ法などの電気生理学的測定やカルシウムイメージングなどの光学測定を行い、中枢シナプス伝達と可塑性のメカニズムを明らかにする。



久住 一郎

所属・職名 大学院医学研究科・神経病態学講座・精神医学分野・准教授
略 歴 昭和 59 年 北海道大学医学部卒業
平成 5 年 北海道大学・医学博士
平成 20 年 北海道大学大学院医学研究科准教授

【精神障害の神経生理学的研究、統合失調症・気分障害の病態と治療】

研究の背景：近年の脳科学研究の進展によって、脳内のさまざまな機能メカニズムが解明されつつある。他者の意図や意向を理解する能力を含む、社会的相互作用の基盤となる心的活動を社会認知と呼び、複数の脳領域がネットワークを形成してこの機能の基盤をなすことが知られるようになった。統合失調症や発達障害などの精神障害者においては社会認知の低下が認められ、病態と深く関連していると考えられる。これらの機能低下は日常生活上の障害に直接関わり、社会的予後に大きな影響を与えることから、病態の解明にとどまらず、有効な治療法の開発という点からも注目される。

研究方法、内容：統合失調症や発達障害を含む精神障害患者と健常者を対象として、神経認知機能、顔表情課題などを用いた functional MRI (fMRI)、事象関連電位 (P300、P50、mismatch negativity など)、眼球運動 (探索、追跡、アンチサッケード)、脳 MRI など計測して、その神経生理学的障害を明らかにし、分子遺伝学的研究と組み合わせることによって各疾患の病態を解明するとともに、有効な診断法や治療法の開発を目指していきたい (図 1. 神経生理検査室)。

これまでの成果：わずかな数の光点で表された生物の運動 (Biological Motion: BM) の知覚は、上側頭溝近傍領域を含むネッ

トワークを神経基盤とする社会認知の一つである。統合失調症患者と健常者を対象に、ヒトの動作を表した BM 課題、その光点の位置をランダムに変えて運動量の等しい scrambled motion (SM) 課題を用いて、fMRI を撮像した。BM 条件画像から SM 条件画像を差分すると、健常群では左下頭頂葉、左上側頭回、右中側頭回、右島、左上前頭回内側に有意な賦活が見られたが、統合失調症群では、左中心傍小葉に有意な賦活が見られたが、上側頭溝近傍の賦活は認めなかった (図 2)。従って、統合失調症では上側頭領域の機能的障害があり、社会認知障害と関連していることが示唆される。

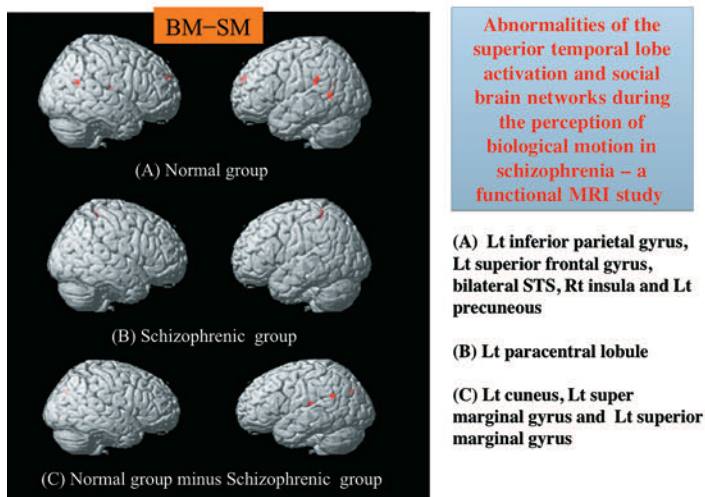


図 2 BM 課題を用いた統合失調症患者の fMRI 所見

過去 5 年間 (2007 ~ 2011) の業績

- 1) Toyomaki A, Kusumi I, Matsuyama T, Kako Y, Ito K, Koyama T: Tone duration mismatch negativity deficits predict impairment of executive function in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32: 95-99, 2008.
- 2) Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, Kato T: Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Mol Psychiatry*, 13: 429-441, 2008.
- 3) Hashimoto N, Matsui M, Kusumi I, Toyomaki A, Ito K, Kako Y, Koyama T: The effect of explicit instruction on Japanese Verbal Learning Test in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 188: 289-290, 2011.



図 1 神経生理検査室



山崎 美和子

所属・職名 大学院医学研究科・解剖学講座・講師

略 歴 (例) 平成 14 年 北海道大学医学部卒業

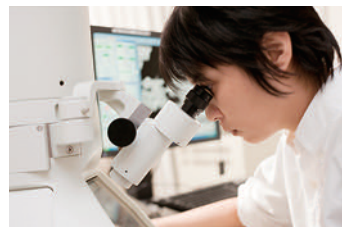
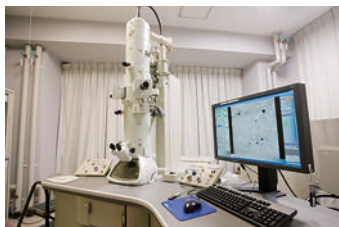
平成 18 年 金沢大学大学院医学系研究科卒業・医学博士

平成 23 年 北海道大学医学研究科 講師

【興奮性シナプス伝達機構の制御様式とそのメカニズム】

興奮性シナプスは神経回路開閉の決定に関わる基本的な素子であり、神経細胞の多くは複数の異なる経路からグルタミン酸作動性入力を受けている。神経細胞間のシナプス伝達の強さ(シナプス強度)は標的細胞や入力経路によって大きく異なることが知られており、こういった「強いシナプス」や「弱いシナプス」が適切に配置されることが脳内の情報処理において重要であると考えられている。これまでの研究により、シナプス強度は様々な要因で調節されることが分かっており、速いシナプス伝達を担うイオンチャネル型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体、NMDA 受容体) の数、シナプス前終末から放出されるグルタミン酸の量、アセチルコリンなどを介する代謝型受容体による伝達修飾などがその代表的な例である。現在我々は、異なる標的細胞や入力経路のシナプス間に存在する、イオンチャネル型グルタミン酸受容体の分配量の格差に焦点を当て、その制御様式とその背景にあるメカニズムの解明を目指している。

具体的には、in situ hybridization 法による mRNA の発現解析、特異的抗体と共焦点レーザー顕微鏡を用いた多重免疫染色、また電子顕微鏡を用いた免疫電顕によるシナプスレベルでの発現定量解析などの神経解剖学的手法を用いた分子局在解析を行っている。また、マウスの急性スライス標本を用いたパッチクランプ法による電気生理学的な測定も併せて行い、実際のシナプス伝達強度解析も行っている。



これまでにマウスの小脳プルキンエ細胞において、平行線維と登上線維という 2 種類の興奮性シナプス間で AMPA 型グルタミン酸受容体の配分格差が生まれる背景には、平行線維シナプスにのみ選択的に発現するグルタミン酸受容体 $\delta 2$ ($\delta 2$ 受容体) が必須であることを明らかにした。このことからイオンチャネルとしては機能しない $\delta 2$ 受容体が、平行線維シナプス

において共通の足場を奪い合うことにより、AMPA 受容体の数を低く抑えている可能性が示唆された。

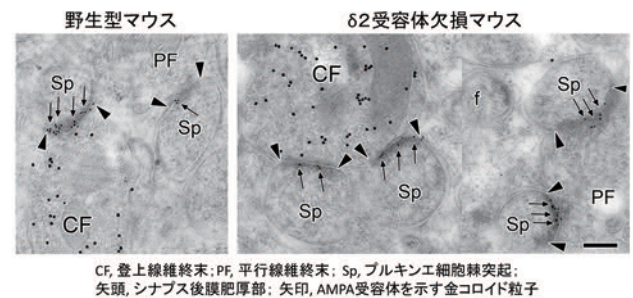


図 1: 包埋後免疫電顕による AMPA 受容体の検出

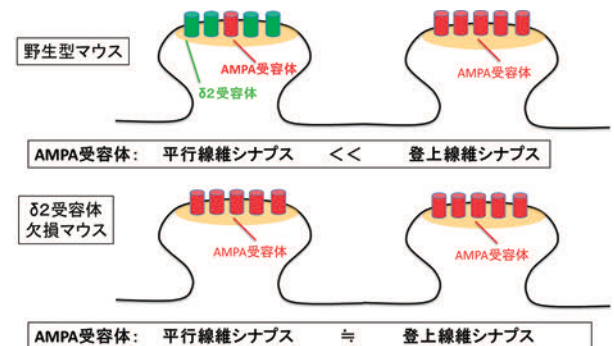


図 2: $\delta 2$ 受容体は小脳プルキンエ細胞シナプスでのシナプス強度の格差形成に必須である

過去 5 年間 (2007 ~ 2011) の業績

- 1) Miyazaki T, Yamasaki M, Hashimoto K, Yamazaki M, Abe M, Usui H, Kano M, Sakimura K, Watanabe M. Cav2.1 in Cerebellar Purkinje Cells Regulates Competitive Excitatory Synaptic Wiring, Cell Survival, and Cerebellar Biochemical Compartmentalization. *J Neurosci.*, 32: 1311-1328, 2012
- 2) Yamasaki M, Miyazaki T, Azechi H, Abe M, Natsume R, Hagiwara T, Aiba A, Mishina M, Sakimura K, Watanabe M. Glutamate receptor $\delta 2$ is essential for input pathway-dependent regulation of synaptic AMPAR contents in cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci.*, 31: 3362-74, 2011.
- 3) Yamasaki M, Matsui M, Watanabe M. Preferential localization of muscarinic M1 receptor on dendritic shaft and spine of cortical pyramidal cells and its anatomical evidence for volume transmission. *J Neurosci.*, 30: 4408-18, 2010



寺尾 晶

所属・職名 大学院獣医学研究科・生化学教室・准教授

略 歴 平成 5 年 北海道大学獣医学部卒業

平成 8 年 北海道大学大学院獣医学研究科卒業・博士
(獣医学)

平成 19 年 北海道大学大学院獣医学研究科准教授

【睡眠・覚醒調節の分子機構】

睡眠は単なる活動停止の時間ではなく、高度の生理機能に支えられた積極的な「環境に対する適応行動」であるため、動物の睡眠様式は生活環境に応じて多種多様となり、各々が独自の発展を遂げている。つまり、各動物が持つ固有の睡眠様式は長い年月を経て遺伝子に書き込まれ、子孫に受け継がれてきたものである。故に環境要因を厳密に管理した実験的飼育環境下で観察される睡眠フェノタイプは遺伝子により制御されていると考えることができる。私達は行動遺伝学的手法を用いて、マウスから特徴的な睡眠フェノタイプを規定する新規睡眠遺伝子を同定しようと試みている。長期的目標として、同定した睡眠遺伝子を足掛かりにして分子生物学的手法を用いた睡眠・覚醒調節機構の分子基盤の解明へと研究を展開していき、睡眠の本質を理解することを目指している。

我々は、マウスの睡眠測定システムを構築し、睡眠のリズムおよび量的・質的解析を行っている（図 1）。この睡眠測定システムに薬物の持続投与法を組合せることで、脳内に投与した被検物質の睡眠に与える影響を自然な状態で評価することができる（図 2）。

睡眠・覚醒調節機構の数理モデルとして Borbély が提唱する「睡眠の二過程モデル」が有名であるが、このモデルの分子生物学的証拠を得るために、睡眠脳波の発生源である大脳皮質に注目して、これまでマウスの睡眠時に活性化される遺伝子の特定を試みてきた。その結果、睡眠時には *fra2*、*egr3* 等の最初期遺伝子および *grp78*、*grp94* 等の熱ショック蛋白質遺伝子の発現上昇が認められた。これらの変化はラットでも同様に認められたので、動物の睡眠状態を示すバイオマーカーとして利用出来る可能性が考えられた（図 3）。



図 1

行動測定システム

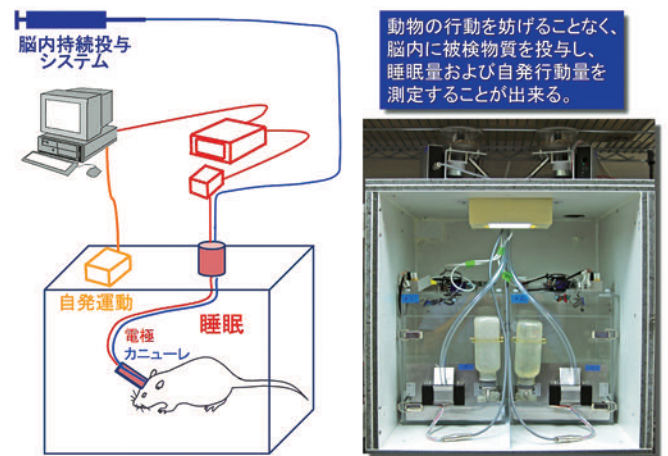


図 2

睡眠時に発現上昇が確認された遺伝子

最初期遺伝子

熱ショック蛋白質遺伝子

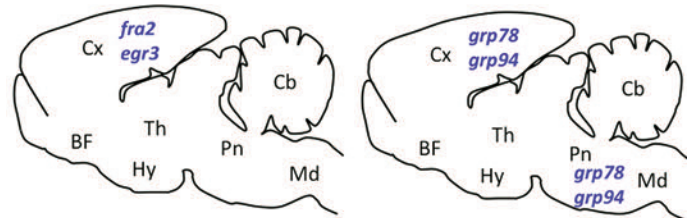


図 3

過去 5 年間（2007～2011）の業績

- 1) Terao, A., Huang, Z.-L., Wisor, J.P., Mochizuki, T., Gerashchenko, D., Urade, Y., and Kilduff, T. S. Gene expression in the rat brain during prostaglandin D₂ and adenosinergically-induced sleep. *J. Neurochem.* 105 (4): 1480-1498, 2008
- 2) Terao, A., Haruyama, T., and Kimura, K. Roles of the hypocretin/orexins in the regulation of sleep and wakefulness. (review article) *Jpn. J. Vet. Res.* 55 (2-3): 75-83, 2008



和多 和宏

所属・職名 理学院・生物科学部門・准教授

略 歴 平成 10 年 金沢大学医学部卒業（卒業学部）

平成 17 年 東京医科歯科大学大学院医学系研究科・
医学博士（博士号）

平成 15～19 年 米国デューク大学 医療センター

神経生物部 リサーチアソシエイト

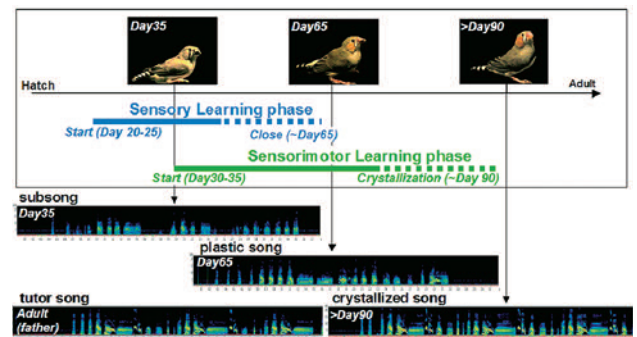
平成 19 年～現職

【音声コミュニケーション学習と生成の神経分子基盤の解明】

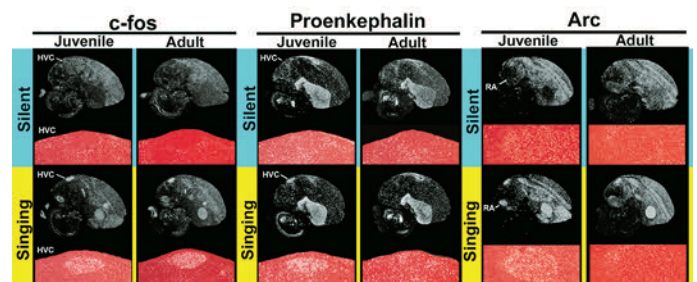
言語獲得は人間の精神発達と社会適応にとって極めて重要な課題である。我々は、ヒト言語学習の比較動物モデルとして、鳴禽類ソングバードの囀り学習を分子生物学的研究に応用する研究戦略をとっている。ヒトの言語習得と鳴禽類の囀り学習の間には、神経行動学的に高い共通性があり、感覚運動学習を根幹とする発声学習によって成立している。また鳥類と哺乳類との間で、神経回路・遺伝子配列レベルで多くの相同性があることが、近年明らかになってきている。発話という「声を出す」という能動的行動が、発声学習において脳内分子レベルにおいても重要な意味をもつと考え、ソングバードの発声行動により発現誘導される遺伝子群の網羅的な同定に成功してきた。この背景をもとに、発声学習の臨界期制御に関わる遺伝子群を明らかにし、その脳内機能を実験的に検証することを現在進めている。

自由行動下における発声学習・生成の行動解析、DNA アレイ・*in-situ* hybridization 法を用いた脳内遺伝子発現解析、ウイルス発現系を用いた脳内における遺伝子発現操作を加えた後の行動変化の解析等を行っている。これらの手法を統合して、動物行動に伴う脳内遺伝子発現変動、その変動がもたらす神経回路の機能変化とそれに付随する行動変化を個体レベルで検証することを目標としている。

これまでに、[発声行動依存性]+[神経回路特異性]+[学習臨界期間限定性]を兼ね備えた遺伝子群が存在することを明らかにした。発達段階のどの時期に発声行動を生成するかによって脳内で新たに発現誘導される遺伝子群が異なる。これは音声発声学習の臨界期間に、脳内神経核で特異的に多段階発現（時空間）制御を受けた遺伝子発現制御機構が機能していることを示唆する。



ソングバードの音声学習・学習臨界期：学習すべき鋳型を記憶する感覚学習期（sensory learning phase 青色）と自ら発声練習を行い、聴覚フィードバックによって囀りパターンを完成していく感覚運動学習期（sensorimotor learning phase 緑色）の2つの学習ステップを踏む。



学習臨界期間中・後で、囀り行動で発現誘導率が異なる遺伝子群の例 白色が mRNA、Proenkephalin と Arc は学習臨界期間中で囀り行動が起こったときのみ発現誘導される。c-fos は囀り行動で誘導されるが臨界期間中・後でも差は見られない。

過去 5 年間（2007～2011）の業績

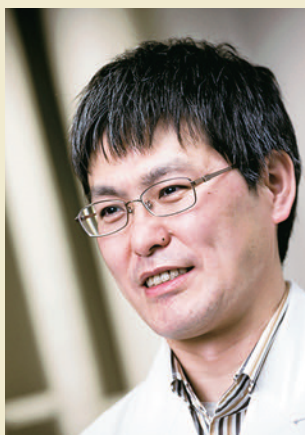
1) Horita H, Wada K, Jarvis ED

Early onset of deafening-induced song deterioration and differential requirements of the pallidum-basal ganglia vocal pathway *Eur J Neurosci* 28: 2519-2532, 2008

2) Liu WC, Wada K, Nottebohm F. Variable food begging calls are harbingers of vocal learning. *PLoS ONE*. 16: e5929, 2009

3) Horita H, Wada K, Rivas MV, Hara E, Jorns ED. The *duspl* Immediate Early Gene is Regulated by Natural Stimuli Predominantly in Sensory Input Neurons. *J. Comp. Neural.* 518: 2873-2901, 2010





南 雅文

所属・職名 大学院薬学研究院・薬理学研究室・教授

略 歴 昭和 62 年 京都大学薬学部卒業

平成 4 年 京都大学大学院薬学研究科単位取得退学

平成 5 年 京都大学博士（薬学）取得

平成 17 年 北海道大学薬学研究科教授

（平成 18 年に薬学研究院教授）

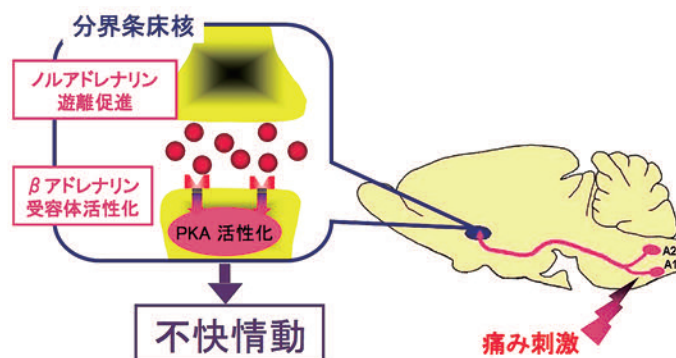
【痛みによる不快情動生成機構】

痛みによる「好ましくない不快な情動」は、私たちを病院へと赴かせる原動力であり、生体警告系としての痛みの生理的役割にとって非常に重要である。しかしながら、痛みが長期間持続する慢性疼痛では、痛みにより引き起こされる不安、嫌悪、抑うつ、恐怖などの不快情動は、生活の質（QOL）を著しく低下させるだけでなく、精神疾患あるいは情動障害の引き金ともなり、また、そのような精神状態が痛みをさらに悪化させるという悪循環をも生じさせる。このような痛みの情動的側面に関する研究は未だ緒についたばかりである。

条件付け場所嫌悪性試験や高架式十字迷路などの行動薬理学的手法、マイクロダイアリシスなどの神経化学的手法、免疫染

色などの組織化学的手法により、痛みによる不快情動生成に関わる神経情報伝達機構について、特に、扁桃体とその関連部位である分界条床核に焦点をあて研究を行っている。

扁桃体基底外側核におけるグルタミン酸神経情報伝達が痛みによる不快情動生成に重要な役割を果たしていること、麻薬性鎮痛薬であるモルヒネがこのグルタミン酸情報伝達を抑制することにより痛みによる不快情動生成を抑制することを明らかにした。分界条床核におけるノルアドレナリン神経情報伝達亢進が、 β アドレナリン受容体-アデニル酸シクラーゼ-プロテインキナーゼ A 系の活性化を介して、痛みによる不快情動生成に関与していることを明らかにした（下図）。



過去 5 年間（2007～2011）の業績

- 1) Deyama, S., Katayama, T., Ohno, A., Nakagawa, T., Kaneko, S., Yamaguchi, T., Yoshioka, M. and Minami M. Activation of the β -adrenoceptor-protein kinase A signaling pathway within the ventral bed nucleus of the stria terminalis mediates the negative affective component of pain in rats. *J. Neurosci.*, **28**: 7728-7736, 2008.
- 2) Deyama, S., Katayama, T., Kondoh, N., Nakagawa, T., Kaneko, S., Yamaguchi, T., Yoshioka, M. and Minami M. Role of enhanced noradrenergic transmission within the ventral bed nucleus of the stria terminalis in visceral pain-induced aversion in rats. *Behav. Brain Res.*, **197**: 279-283, 2009.
- 3) Deyama, S., Ide, S., Kondoh, N., Yamaguchi, T., Yoshioka, M. and Minami M. Inhibition of noradrenaline release by clonidine in the ventral bed nucleus of the stria terminalis attenuates pain-induced aversion in rats. *Neuropharmacology*, **61**: 156-160, 2011.





金田 勝幸

所属・職名 大学院薬学研究院・薬理学研究室・准教授

略 歴 平成 6 年 京都大学薬学部卒業

平成 11 年 京都大学大学院薬学研究科博士課程修了・
博士（薬学）

平成 22 年 北海道大学薬学研究院准教授

【薬物依存形成の脳内メカニズムの解明】

麻薬や覚醒剤などの摂取により形成される薬物依存は乱用者個人の問題であるのみでなく深刻な社会的問題でもある。薬物依存の形成過程において、中脳腹側被蓋野ドパミンニューロンを含む脳内報酬系での可塑的变化が重要であると考えられている（図 1）。しかし、このような脳内報酬系の活動を制御するしくみ、すなわち、脳内報酬系に投射を送る脳部位の作動原理やそこでの依存性薬物による可塑的变化の有無およびその機能的意義については不明な点が多い。

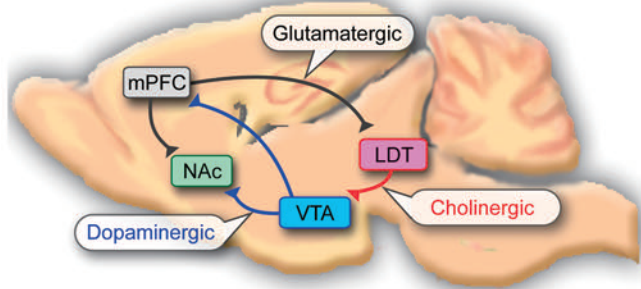


図 1 薬物依存の形成に関わる脳領域の模式図

腹側被蓋野に投射を送る脳部位のうち脳幹の神経核に着目し、依存性薬物によるそこでの可塑的变化の有無、および、その発現メカニズムを ex vivo スライス標本でのパッチクランプ記録法を用いた電気生理学的手法（図 2）により解析するとともに、脳幹神経核での可塑的变化の機能的意義を依存性薬物による条件付け場所嗜好性試験などの行動薬理学的手法を用いて調べている。これにより薬物依存がどのような脳内メカニズムによって形成されるのかを明らかにしたいと考えている。

生理食塩水あるいはコカインを慢性投与したラットから脳幹コリン作動性ニューロンを含むスライス標本を作製し、近傍の電気刺激により誘発される興奮性シナプス電流応答を記録・解析した。その結果、生理食塩水投与群に比較してコカイン投与群ではグルタミン酸の放出確率が増大しているというプレシナプスに起因する可塑性が誘導されていることを見いだした（図 3）。



図 2 スライス標本を用いた電気生理学実験の様子

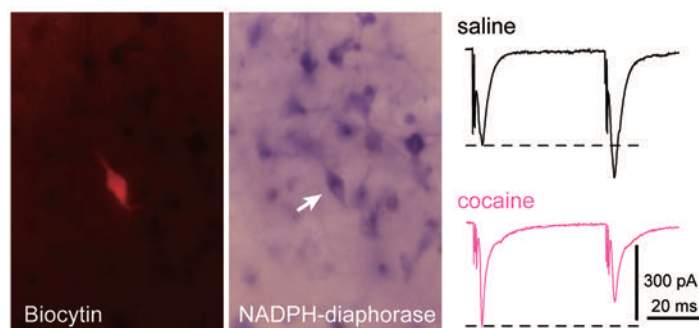


図 3 脳幹コリン作動性ニューロンの同定（左）と興奮性シナプス電流応答（右）

過去 5 年間（2007～2011）の業績

- 1) Kaneda K, Kasahara H, Matsui R, Katoh T, Mizukami H, Ozawa K, Watanabe D, Isa T. Selective optical control of synaptic transmission in the subcortical visual pathway by activation of viral vector-expressed halorhodopsin. *PLoS ONE* 6(4): e18452, doi: 10.1371/journal.pone.0018452, 2011.
- 2) Kaneda K, Isa K, Yanagawa Y, Isa T. Nigral inhibition of GABAergic neurons in mouse superior colliculus. *J Neurosci.*, 28(43): 11071-11078, 2008.
- 3) Kaneda K, Phongphanphanee P, Katoh T, Isa K, Yanagawa Y, Obata K, and Isa T. Regulation of burst activity through presynaptic and postsynaptic GABA_B receptors in mouse superior colliculus. *J Neurosci.*, 28(4): 816-827, 2008.



傳田 健三

所属・職名 大学院保健科学研究院・生活機能学分野・教授
 略 歴 昭和 56 年 北海道大学医学部卒業
 平成 4 年 医学博士（北海道大学 4097 号）
 平成 20 年 北海道大学大学院保健科学研究院・教授

【児童・青年期の気分障害、広汎性発達障害、ADHD の臨床的研究】

近年、児童・青年期の気分障害（うつ病、躁うつ病）が一般に認識されているよりもずっと多く存在するということが明らかになってきた。しかも、従来考えられてきたほど楽観はできず、適切な治療が行われなければ、青年あるいは成人になって再発したり、他の様々な障害を合併したり、対人関係や社会生活における障害が持ち越されてしまう場合も多い。また、児童・青年期の気分障害は、広汎性発達障害や ADHD と合併することが少なくないことが明らかになってきた。この疾患を正確に診断し、適切な治療と予防を行うことが急務となっている。

①児童・青年期の精神障害の診断・評価研究：CDRS-R という小児うつ病評価尺度日本語版を翻訳し、信頼性と妥当性の検証を行った。②児童・青年期の精神障害の疫学研究：これまでに 2 度、札幌、千歳、岩見沢地区において、調査票によるスクリーニング調査と構造化面接法による疫学調査を行った。③児童・青年期の症例に対する治療法の開発：これまで児童・青年期の症例に対する薬物療法および精神療法について種々の方法を研究・開発している。

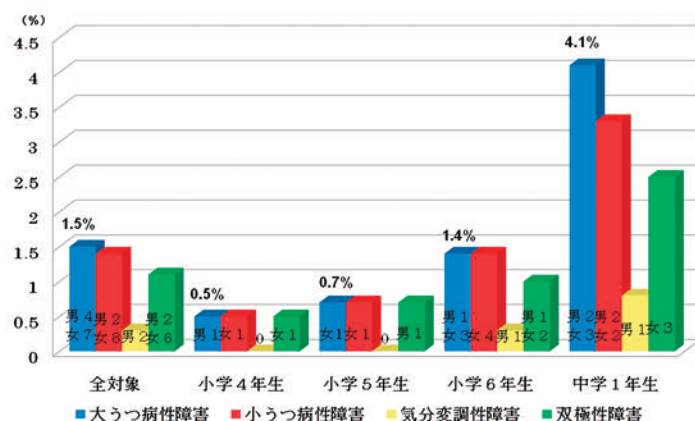


図1 児童青年期の気分障害の有病率

われわれは 2007 年に、わが国で初めて、一般の小中学生（小 4～中 1）738 人に対し、MINI-KID という構造化面接法を用いて気分障害の疫学調査を行った。その結果、大うつ病性障害の

有病率は 1.5%、小うつ病性障害 1.4%、気分変調性障害 0.3%、双極性障害 1.1% という結果であった。

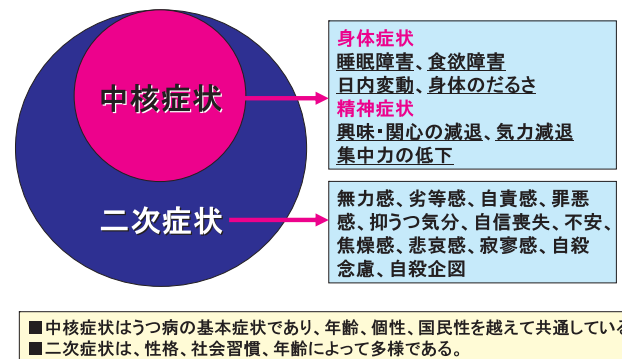


図2 子どものうつ病の中核症状と二次症状

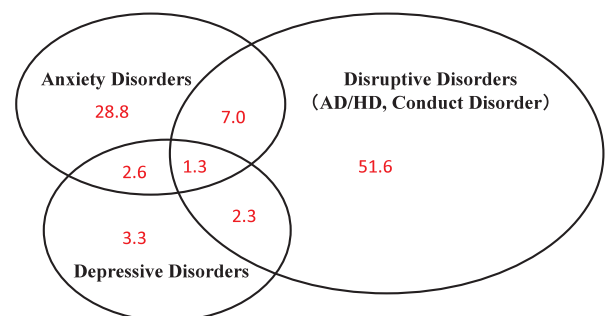


図3 Comorbidity (%) among the children with psychiatric disorder.

過去 5 年間（2007～2011）の業績

- 1) Denda K, Kako Y, Kitagawa N, Koyama T: Clinical study of early-onset eating disorders. Jpn J Child Adolesc. Psychiatr, 48 (Supplement): 11-21, 2008
- 2) 傳田健三：若者のうつ―「新型うつ病」とは何か―。ちくまプリマー新書、東京、2009
- 3) 傳田健三：子どもの双極性障害―DSM-5 への展望―。金剛出版、東京、2011



郷原 一寿

所属・職名 大学院工学研究院・応用物理学部門・生物物理工学研究室・教授

略 歴 昭和 57 年 名古屋大学大学院工学研究科
博士前期課程卒業・工学博士

平成 15 年 北海道大学大学院工学研究科教授

【時空間ニューロダイナミクスの計測と制御】

脳の機能は空間的に広がりのあるニューロンのネットワーク中を、電気信号のインパルスが行き交う、空間と時間の極めて広いマルチスケールで生じる時空間ダイナミクスを基盤としている。知覚・運動・記憶・学習を通して、ばらばらの単体ニューロンが互いに結合しながらネットワークを構築し発達・成長する過程で、遺伝子はどのように働いているのか？ 個々のインパルスはお互いにどのような関係でネットワーク中を伝わっているのか？ これらの基本的な問題に対して、実験的・理論的な課題が多く残されている。

培養ニューロンに対して空間と時間の広範なスケールに渡る現象の計測・制御を可能とする基盤技術確立し、脳の基本原理の一端を解明することを目指している。空間的には DNA・タンパク質・ニューロン・ネットワークの約 6 桁、時間的にはインパルス・知覚・運動・記憶・学習・発達・成長の約 10 桁を研究の対象にしている (図 1)。具体的にはミリメートルからナノスケールの領域をシームレスに観測するために、遺伝子工学を援用した光学顕微鏡と電子顕微鏡のバイオイメーキング方法に関する研究、またネットワーク中を行き交うインパルスを長期間計測するシステムを開発し、これによって得られたデータをもとにカオス・フラクタルなどの複雑系理論による解析を進めている。

自励発火・周期発火・同期発火・バーストなどの一連のインパルス列を、長期に渡って連続的に計測できる可変入力培養神経回路システムを構築した。このシステムを用いて、部位特異

的免疫蛍光染色によってネットワークを可視化し、時間情報と空間情報を組み合わせることで、ニューロンのインパルスが 3 次元のネットワーク中を伝搬する過程を実験的に明らかにできる可能性を見出し、連続・離散混合力学系の理論的解析によって、時空間の階層構造が制御可能であることを理論的に示した (図 2)。また、バイオマテリアルに含まれる軽元素系物質をアトミックスケールでイメージングできる電子回折顕微鏡の原理検証機を製作し、基本的性能を実証した。

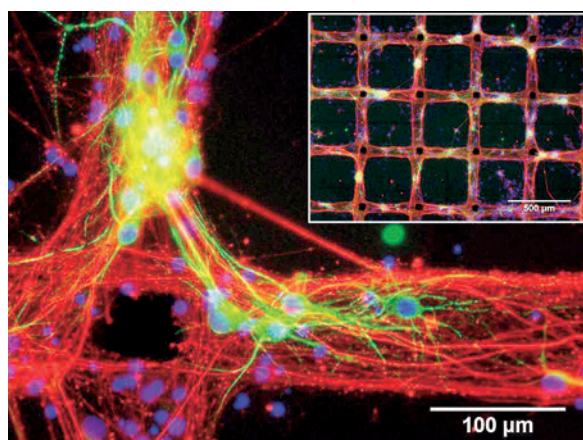


図 2 人工的にパターンニングされた培養ニューロンのネットワーク

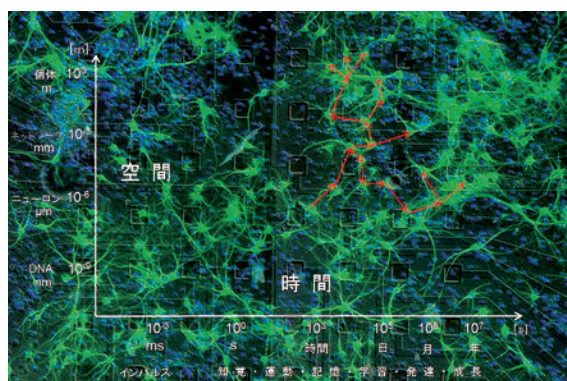


図 1 時空間マルチスケールなニューロダイナミクス
(背景: 1 mm² の多電極ディッシュ上に培養されたニューロンのネットワーク)

過去 5 年間 (2007 ~ 2011) の業績

- 1) M. Yamaguchi, K. Ikeda, M. Suzuki, A. Kiyohara, S. Kudoh, K. Shimizu, T. Taira, D. Ito, T. Uchida, and K. Gohara: Cell patterning using a template of microstructured organosilane layer fabricated by vacuum ultraviolet light lithography, *Langmuir*, 27 (20), 12521-12532, 2011.
- 2) O. Kamimura, Y. Maehara, T. Dobashi, K. Kobayashi, R. Kitaura, H. Shinohara, H. Shioya, and K. Gohara: Low-voltage electron diffractive imaging of atomic structure in single-wall carbon nanotubes, *Appl. Phys. Lett.*, 98 (17), 174103. 1-3, 2011.
- 3) D. Ito, H. Tamate, M. Nagayama, T. Uchida, S. Kudoh, and K. Gohara: Minimum neuron density for synchronized bursts in a rat cortical culture on multi-electrode arrays, *Neuroscience*, 171 (1), 50-61, 2010.
- 4) K. Kawahara, K. Gohara, Y. Maehara, T. Dobashi, and O. Kamimura: Beam-divergence deconvolution for diffractive imaging, *Phys. Rev. B*, 81 (8), 081404. 1-4(R), 2010.
- 5) J. Nishikawa and K. Gohara: Anomaly of fractal dimensions observed in stochastically switched systems, *Phys. Rev. E*, 77, 036210. 1-8, 2008.



井上 猛

所属・職名 北海道大学病院・精神科神経科・講師

略 歴 (例) 昭和 59 年 北海道大学医学部卒業 (卒業学部)

平成 5 年 北海道大学 (医学博士)

平成 14 年 北海道大学医学部附属病院講師

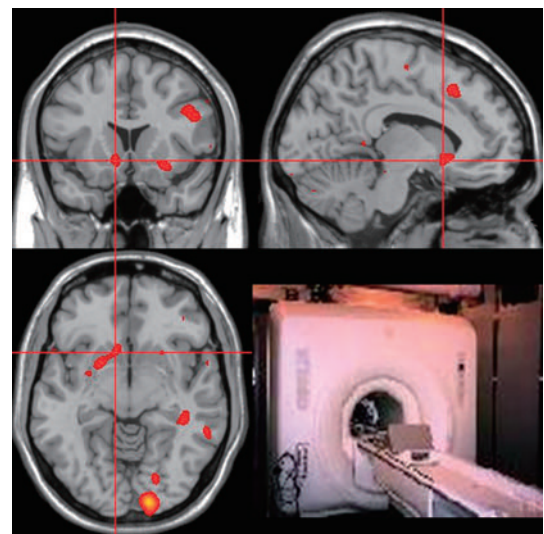
(平成 15 年に北海道大学病院講師) (現在の職位)

【SSRI の抗不安作用の機序・難治性気分障害】

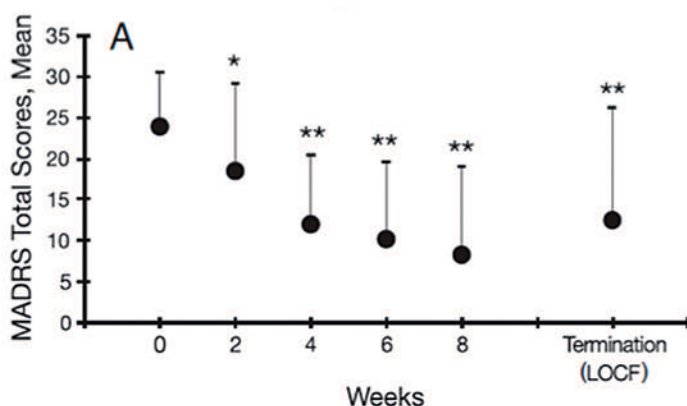
近年選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) は不安障害の治療に広く使われているが、その抗不安作用の作用機序は明らかではなかった。1996 年以前にはセロトニンは不安を惹起するという仮説が主流であったが、この仮説は SSRI の効果と明らかに矛盾していた。1996 年以降 SSRI がセロトニン神経伝達を促進することにより不安を和らげること、SSRI の作用部位が扁桃体であることを当教室は明らかにしてきた。最近の不安研究では主流の動物モデルである文脈的恐怖条件付けストレスを不安の動物モデルとして用い、すくみ行動 (freezing) を不安の指標として行動薬理学的な解析を行なっている。加えて、微小脳内透析実験により脳内の神経伝達物質 (セロトニンなど) の放出過程を微量測定し、免疫組織学的実験により c-Fos などの蛋白発現を神経活動の指標として検討している。今後は、SSRI が作用するセロトニン受容体サブタイプを明らかにしていく予定である。

臨床研究では難治性気分障害 (大うつ病と双極性障害) の病態・治療について研究し、論文を発表してきた。特に難治性大うつ病にドパミン・アゴニストが有効であることを発表し、難治性大うつ病の病因に脳内のドパミン系の異常が関連していることを示唆してきた。大うつ病の主症状である興味・喜びの喪

失との関連がこれまで示唆されている側坐核ドパミン系の機能低下を難治性大うつ病の作業仮説として考え、機能的 MRI により報酬予測課題時の側坐核の機能を測定している。この研究は、大型研究事業である文部科学省国家基幹研究開発推進事業「脳科学研究戦略推進プログラム」として採択された当センターの共同研究 (吉岡充弘神経薬理学分野教授代表) の一部として、平成 23 年度から 5 年間行われる予定である。



報酬予測課題時の側坐核における血流増加の解析 (fMRI)



ドパミン・アゴニスト (プラミベキソール) の難治性大うつ病に対する効果

過去 5 年間 (2007 ~ 2011) の業績

- 1) Inoue T, Kitaichi Y, Masui T, Nakagawa S, Boku S, Tanaka T, Suzuki K, Nakato Y, Usui R and Koyama T: Pramipexole for stage 2 treatment-resistant major depression: an open study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 34: 1446-1449, 2010.
- 2) Inoue T, Abekawa T, Nakagawa S, Suzuki K, Tanaka T, Kitaichi Y, Boku S, Toda H and Koyama T: Long-term naturalistic follow-up of lithium augmentation: relevance to bipolarity. *J Affect Disord* 129: 64-67, 2011.
- 3) Inoue T, Kitaichi Y and Koyama T: SSRIs and conditioned fear. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35: 1810-1819, 2011.



津田 一郎

所属・職名	電子科学研究所・計算論的生命科学分野・教授
略歴	昭和 52 年 大阪大学・理学部卒業（卒業学部）
	昭和 57 年 京都大学・大学院理学研究科博士課程修了・理学博士（博士号）
	平成 5 年 北海道大学理学部教授；平成 7 年 理学研究科教授
	平成 17 年 電子科学研究所教授（現在の職位）
	平成 20 年 数学連携研究センター長（現在の職位）

【複雑系数理学による脳神経系のダイナミクスの研究】

1970 年代から 80 年代にかけて、カオス力学系の研究が世界的に発展した。これはさまざまな分野に現れる複雑な現象を簡単な方程式で説明しようとする研究動向を生んだ。生命現象は現象だけでなく本質的に複雑系である、という認識も定着してきた。その中で、90 年代から今世紀に至って、脳の高次機能を支える神経系のダイナミクスの研究に非線形動力学的手法を持ち込もうとする機運がみなぎってきた。知覚過程、記憶の形成過程、思考・推論過程などにもこのようなカオス的なダイナミクスの関与が存在することが理論的に予言され、さらには実験的にも証明されてきた。

カオス力学系などの非線形力学系を解析手法としている。数学的な解析ならびに数値計算的な解法を行っている。

1. 脳の解釈学を提唱した。2. 非平衡神経回路モデルによる動的な連続連想のモデルを提案し、そのダイナミクスからカオスの遍歴の概念を提唱した。3. 特異連続でいたるところ微分不可能な関数を定義し、そのグラフとしてカントール集合をアトラクターとして持つ力学系を構成し、これを脳神経系に応用した。4. カントール符号化の概念を提唱し、実際に海馬 CA1 の神経回路モデルでこの符号化が実現されうることがモデル論的に予言した。その後、実験家との共同実験により、ラット海馬スライスでカントールコーディングの存在を実証した。5. 推論に関する理論を構築し、推論実験に関する枠組みの理論を構築することで可能な実験の組を明らかにするとともに動物実験タスクを考案した。その後、実験家と共同してサルが三段論法的な推論を行えることを実証し、その時のニューロン活動を前頭前野か

ら計測し、推論に関する神経相関があることを示した。6. コミュニケーションの神経機構を複雑系数理学により解明する国内プロジェクトを開始した。7. ラットの熟慮による行動決定のメカニズムをカオス力学系で解明する国際プロジェクトを開始した。



過去 5 年間（2007 ～ 2011）の業績

Y. Yamaguti, S. Kuroda, and I. Tsuda, Representation of Time-series by a Self-similar Set in a Model of Hippocampal CA1, in *Advances in Cognitive Neurodynamics(II): Proceedings of the Second International Conference on Cognitive Neurodynamics — 2009*, eds. R. Wang and F. Gu, Springer (2011) pp. 97-101.

I. Tsuda, Chaotic Dynamics, Episodic Memory, and Self-identity, in *Advances in Cognitive Neurodynamics(II): Proceedings of the Second International Conference on Cognitive Neurodynamics — 2009*, eds. R. Wang and F. Gu, Springer (2011) pp. 11-18.

Shigeru Kuroda, Yasuhiro Fukushima, Yutaka Yamaguti, Minoru Tsukada and Ichiro Tsuda, Iterated function systems in the hippocampal CA1 *Cognitive Neurodynamics* 3(3), 205-222, (2009) DOI:10.1007/s11571-009-9086-0

I. Tsuda, Hypotheses on the functional roles of chaotic transitory dynamics *CHAOS* 19, 015113-1 — 015113-10 (2009).

X. Pan, K. Sawa, I. Tsuda, M. Tsukada and M. Sakagami, Reward prediction based on stimulus categorization in primate lateral prefrontal cortex *Nature Neuroscience* 11, 703-712 (2008). published online 25 May 2008; doi:10.1038/nn.2128

津田一郎（監訳）、星野高志、松本和宏、黒田拓、阿部巨仁（訳）、カオス力学系入門 第 1 巻、第 2 巻、各 1-227 ページ（アリグッド、サウアー、ヨーク著）（シュプリンガー東京、2006 年）、第 3 巻、1-209 ページ（2007 年）。





室橋 春光

所属・職名 教育学研究院・人間発達科学分野・教授

略 歴 昭和 48 年 北海道大学工学部卒業

昭和 52 年 北海道大学教育学部卒業

昭和 59 年 北海道大学大学院教育学研究科修了・
教育学博士

昭和 60 年～平成 12 年 富山大学教育学部講師・助教授・教授

平成 12 年～北海道大学教育学研究科助教授・教授

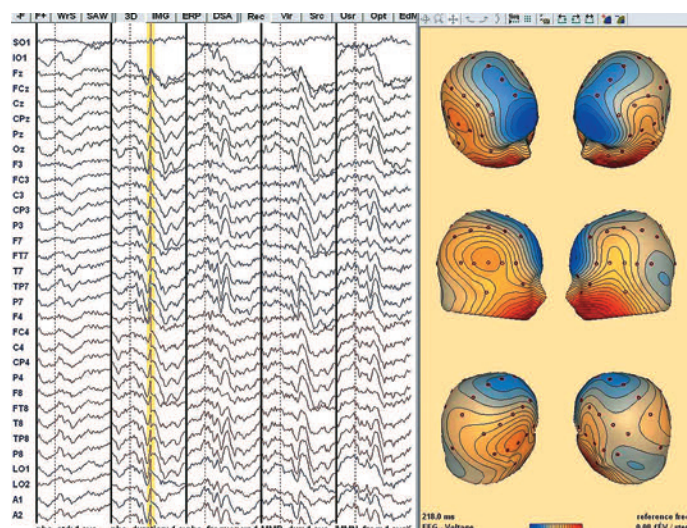
【発達障害における知覚・認知過程の分析を通じた障害メカニズムの解明】

発達障害は、生物学的基盤を起点とし、社会的環境との相互作用の中で形成される複雑な発達過程における様態である。読み・書き・算数における困難を生ずる学習障害、行動抑制に主たる困難を有する ADHD、対人関係に主たる困難を有する高機能自閉症等を含み、学校教育においてもそれらへの対応が重要視されている。いずれもその知覚・認知-行動メカニズム内に重要な障害機制を含むと想定され、それらを明らかにして対応を講ずることが求められている。我々は、従来より知覚過程、特に視知覚成立過程の中にあらわれる障害特性について、生理学的指標を用いて分析することにより障害メカニズムを検討し、生理心理学的にモデル化する努力を続けてきた。

定型発達の子ども・成人ならびに発達障害のある子ども・成人に協力を求め、脳波、ERP、眼球運動、反応時間等の様々なレベルでの指標を利用して、発達障害における知覚・認知-行動メカニズムの解明に向けた分析・検討を行っている。またそれらの成果を元に、支援方法の開発に向けた検討を行う。

視知覚成立の基礎的過程；変化検出に伴う事象関連電位成分を指標とした分析を行い、変化検出にかかわる基礎的メカニズムを解明した。学習障害領域；語音 mismatch negativity や文章解読中の眼球運動の測定、音韻関連検査等により、読み困難が生じる過程について検討した。自閉症領域；coherent motion

課題や旋律認知課題等により視覚、聴覚様相における Weak Central Coherence 説を検討した。また社会的認知に関して、ゲーム事態における主観的評価過程の基礎的解明等を行った。



過去 5 年間（2007 ～ 2011）の業績

- 1) 室橋春光 (2011) 発達障害における視知覚形成過程に対する大細胞系の役割について 心理学評論, 54 (1), 54-63.
- 2) Yamazaki K., Katayama, J., and Murohashi H. (2011) ERP modulation during mental imagery. Journal of Mental Imagery, 35(1 and 2).
- 3) 室橋春光 (2010) 発達障害研究と認知科学. 基礎心理学研究, 29 (1), 47-52.



川端 康弘

所属・職名 大学院文学研究科・心理システム科学講座・教授

略 歴 昭和 60 年 北海道大学文学部卒業

平成 6 年 北海道大学大学院文学研究科単位取得退学・
博士（行動科学）

平成 8 年 立命館大学文学研究科助教授

平成 11 年 北海道大学文学研究科准教授

平成 22 年 北海道大学文学研究科教授

【色認知システムと見ることの熟達、色彩と視環境がもたらす心理的效果】

日常生活の中で様々な経験を積んだり、特殊な環境で過ごしていると、視覚認知能力は変化していく。たとえば「見る目がある」とか「審美眼」という言葉をよく耳にするが、美術の鑑定家や山菜取り名人などを考えれば（衣服の配色センスが良い人やTVゲームの上級者でも構いません）、ものを見きわめる力は明らかに上達します。そして色彩という情報は、この見ることの熟達化を達成する手がかりとして大きな役割を果たしているようである。我々は、時空間解像度や順応機構といった、人間であれば誰もが持っている色彩認知の基本能力の検討から始めて、視環境や経験の有無によって個人間で変化していく視覚認知システムの多様性や洗練度について心理学的実験を通して検討してきた。

人間を対象とした心理学的実験とモデル化が主な研究手法である。実験参加者は、健常な成人が主であるが、色覚障害者、デッサンやカメラの熟達者、冬山登山者など、特殊な環境の生活や経験を有する者にも協力してもらっている。

我々の研究室ではいま「デッサン熟達者のシーン再認記憶」「色識別力の個人差、女性は淡い赤黄紫色の識別が得意」「意識しない日常経験や学習が色識別力を向上させる」「冬山登山者や山菜取り名人の色認識力」「カメラマンのシーン把握」などにつ

いて実験データを集めている。図1は、人間がシーンを再認するときに利用する情報について調べるために、再認画像の明暗、色彩、解像度の3情報を組織的に変えて再認成績を調べた結果である。明暗情報と色彩情報を落としたときで、非対称的な結果が得られた。解像度が低いとき、色彩情報がとくに有効であり、色彩はシーンの大局的な構造と結びついて機能する。一方、明暗は局所的で詳細な部分の再認に有効なようだ。この実験をデッサンの熟達者に行ってもらくと、平均12%程度成績が上昇するだけでなく、大局的な色彩情報と局所的な明暗情報をより効率的に利用して再認することが示された。

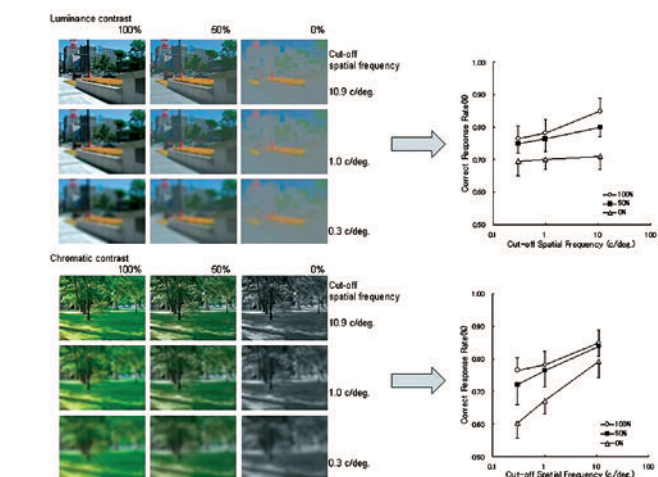


図1 明暗情報を落としたとき（上段）と色彩情報を落としたとき（下段）の画像再認記憶能力の非対称性

過去5年間（2007～2011）の業績

- 1) Kawabata, Y., Nishikawa, R., & Kawabata, M., (2007). A passive perceptual learning task for primal color modifies difference threshold of middle tone colors, *Fechner Day 2007* (edited by S. Mori, T. Miyaoka, W. Wong), Pp. 327-330, Tokyo: International Society of Psychophysics.
- 2) 川端康弘 (2008). 感覚—物理世界を心の中に表現する—, 西川泰夫他 (編) 認知科学の展開 (分担執筆), 日本放送出版協会, 101-115.
- 3) 川端康弘・川端美穂・笠井有利子 (2011). 色と認知科学—高次視覚認知における色彩の効果—, 日本画像学会誌, 50, 6, 522-528.



田山 忠行

所属・職名 大学院文学研究科心理システム科学講座・教授

略 歴 昭和 54 年 北海道大学文学部卒業

昭和 58 年 北海道大学大学院文学研究科博士課程退学・
信州大学教育学部助手

平成 15 年 北海道大学大学院文学研究科教授・博士（文学）

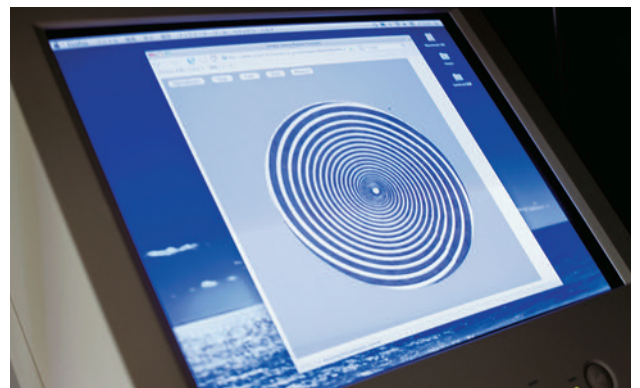
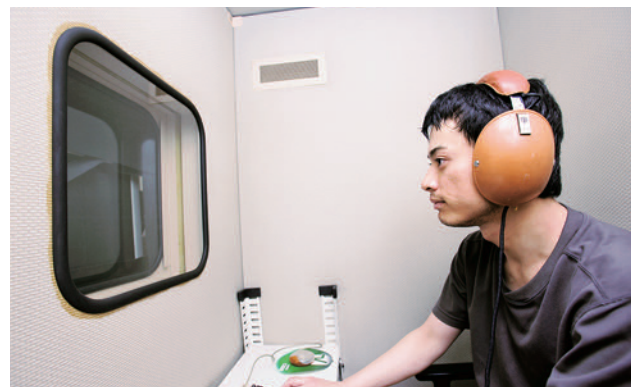
【人間の視聴覚情報処理機構に関する心理学的研究】

人間は周囲の環境の中の光学的配列や音響的配列から絶えず視聴覚情報を抽出して自らの生活に役立てている。視覚機構では、明暗、色、形、大きさ、奥行き等の基本情報を抽出・分析・統合して人物や物、文字等を認識する。聴覚機構では、音の大きさ、音高、音色等の基本情報に基づいて、メロディや声、話の内容等を認識する。このような人間の情報処理活動は、感覚・知覚系や脳内において、どのような仕組みに基づいてなされているのか。この種の認知活動には、自らの眼や体を動かして必要な情報を探索する能動的で意識的活動もあれば、受動的な無意識的活動もある。これら能動的活動と受動的活動、意識的活動と無意識的活動の違いはどこにあるのか。これらは、感覚・知覚心理学者達を研究に駆り立ててきた、とても魅力的な問題である。答えは簡単に見つかりそうであるが、簡単には見つからない。

多くは健常成人を対象とした心理学実験、すなわち視聴覚刺激に対して閾値を測定する心理物理学の実験や正答率や反応時間を測定する認知実験を行う。脳波や眼球運動等の生理指標を用いる場合もある。実験データは、基礎統計解析や多変量解析等によって分析し、様々な認知過程に関して仮説を検証する。仮説検証は、数学的モデルに基づいたシミュレーション実験との比較に基づいてなされる場合もある。

低次水準の視覚情報処理機構に関する心理物理学実験では、低速度条件における運動や変化の検出機構が比較的単純な数学的関数で記述できること、速度弁別・速度対比・速度順応などの速度符号化機構に関わる諸現象については、2種類の時間周

波数関数を組み合わせた数学的モデルによって統一的に説明できることを示した。視聴覚刺激を用いた時間知覚研究では、知覚時間を規定する要因が複数あり、それらが階層構造をもっていることを示唆した。空間的注意、顔の表情や物体の認知等の知覚・認知実験では、認知機構のその他の諸側面について貴重な示唆を得ている。



過去 5 年間（2007～2011）の業績

- 1) 谷口康祐・田山忠行. (2011). 線画オブジェクトの認知過程—検出・識別・同定・カテゴリー化に関連する形態情報の比較—. 基礎心理学研究, 30, 1, 65-76.
- 2) Tayama, T., & Tandoh, K. (2008). Velocity influence on detection and prediction of changes in color and motion direction. *Journal of the Graduate School of Letters (Hokkaido University)*, 3, 55-68.
- 3) Kanai, K., Ikeda, K., & Tayama, T. (2007). The effect of exogenous spatial attention on auditory information processing. *Psychological Research*, 71, 418-426.





菱谷 晋介

所属・職名 大学院文学研究科・心理システム科学講座・教授

略 歴 昭和 48 年 福岡教育大学教育学部卒業

昭和 62 年 教育学博士（九州大学）

平成 8 年 北海道大学文学部教授

（平成 12 年に文学研究科教授）

【メンタル・イメージの生成・処理メカニズム】

われわれは、現前していないものの姿・形を思い描くことができる。このような心的体験や過程は、メンタル・イメージと呼ばれる。このイメージの第1の特徴は、主観的な意識体験という点にある。つまり、それはどのような内容なのか、ハッキリと見えているのかボンヤリしているのか等は、体験している本人にしか分からない現象だということである。しかし、それは何の意味もない、他の心的過程に付随する単なる付帯現象というわけではなく、認知・情動過程において一定の機能を果たすということが、これまでの研究で明らかにされてきた。現在、多くのイメージ研究者が、イメージ処理過程の心理学的モデルの構築と神経基盤の探索に取り組んでいる。

健常成人を対象とした行動実験や質問紙調査が、われわれの研究室の基本的研究手法であり、より精度良く実験データを収集するため、独自の装置の開発なども行っている（図1、3）。また、このようにして得られたデータから心理学的モデルを構築し、その神経基盤をfMRI等を用いて探索している。たとえば、イメージの鮮明度は個人内でも変動するし、同一対象であっても人によって異なることも多い。われわれの研究室では、このような鮮明度の変動を規定するサプレッサという仮説構成体

を提案すると共に、その神経基盤が左後帯状回に存在することを明らかにしつつある（図2）。

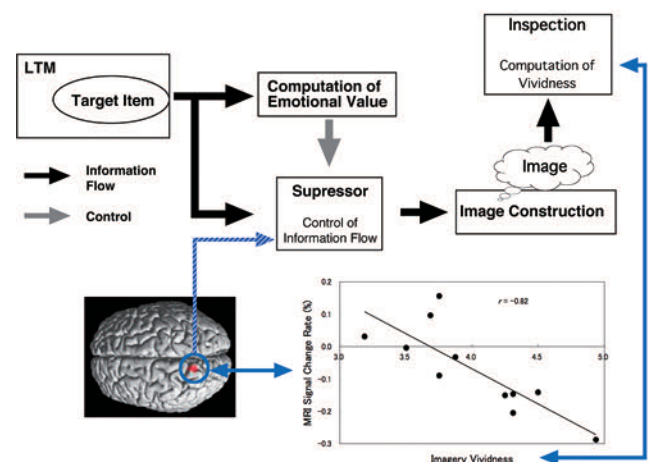


図2 イメージ処理過程のモデル

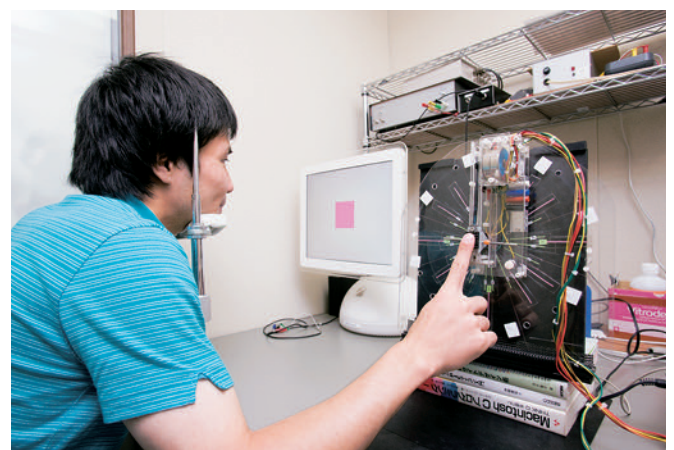


図3 実験風景

過去5年間（2007～2011）の業績

- 1) Hishitani, S. (2009). Auditory Imagery Questionnaire: Its factorial structure, reliability and validity. *Journal of Mental Imagery*, 33, 63–80.
- 2) Hishitani, S. (2011). New theories, findings, and methods in Japanese imagery research: An introduction. *Journal of Mental Imagery*, 35, 1–4.
- 3) Hishitani, S., Miyazaki, T., & Motoyama, H. (2011). Some mechanisms responsible for the vividness of mental imagery: Suppressor, Closer, and other functions. *Journal of Mental Imagery*, 35, 5–32.

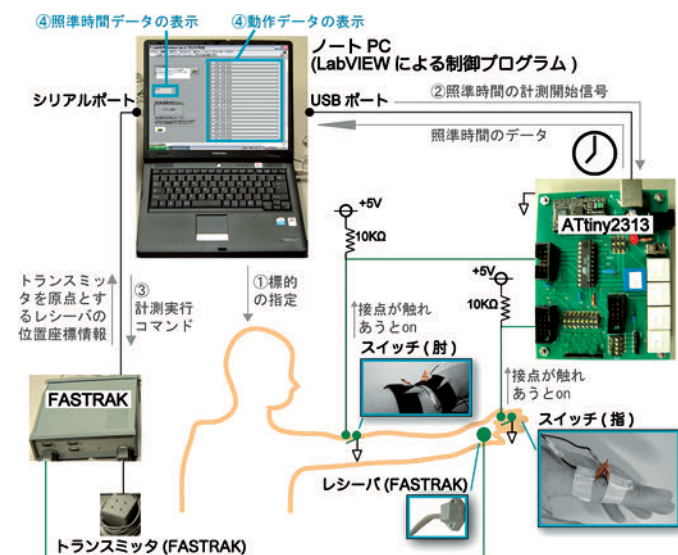


図1 実験システムの例



和田 博美

所属・職名 大学院文学研究科・心理システム科学講座・教授

略 歴 昭和 56 年 北海道大学文学部卒業

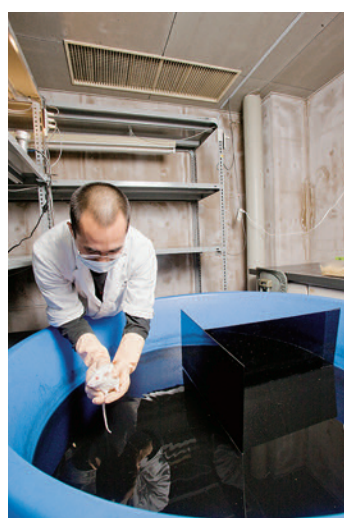
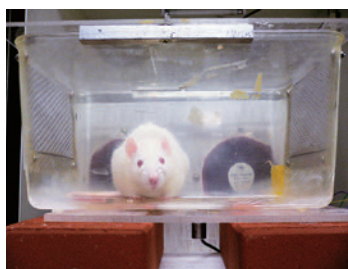
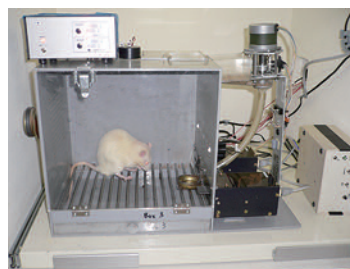
昭和 61 年 北海道大学大学院環境科学研究科修了・
学術博士

平成 17 年 北海道大学大学院文学研究科教授

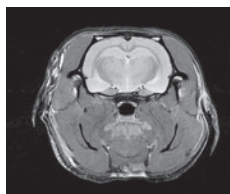
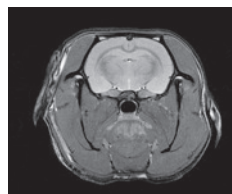
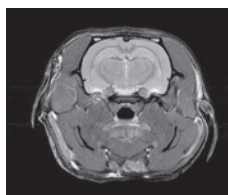
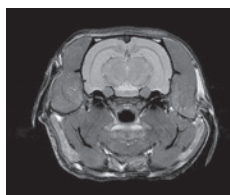
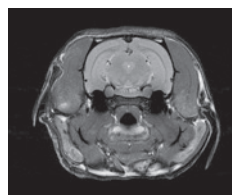
【環境化学物質による神経行動発達障害の実験的研究】

PCB やダイオキシンなどの環境化学物質は、脳の発達に必須の甲状腺ホルモン系を攪乱する。このため子どもの健康に影響を及ぼすリスク・ファクターと考えられている。我々の研究室では、甲状腺ホルモン阻害による神経発達障害を、行動試験によって解明している。

甲状腺ホルモンを阻害された仔ラットに、行動試験を行う。すぐにもらえる少ない報酬と後からもらえる大きな報酬のどちらを好むか（衝動性）や、予測できない標的に反応する正確さと反応時間（注意）の試験（下左）。水迷路（記憶）やプレパルス・インヒビション（聴覚）の試験（下右）。MRI による脳の構造的・機能的異常の解明にも取り組んでいる。

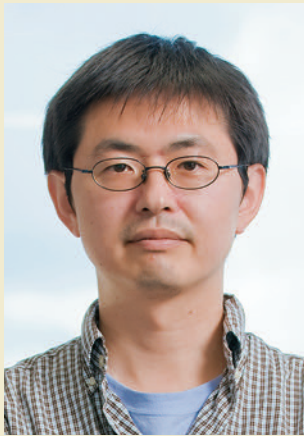


甲状腺ホルモンを阻害されたラットは、報酬を獲得できなかった後で反応を抑制できない、ターゲットにすばやく反応できないなど、衝動性や注意障害の可能性を示す。水迷路試験では、空間記憶障害を示す結果が得られている。プレパルス・インヒビションでは、聴覚障害や音に対する過剰反応が起こった。MRI では、脳画像の撮像が可能になりつつある。



過去 5 年間（2007～2011）の業績

- 1) Hasegawa M, Kida I, and Wada H: A volumetric analysis of the brain and hippocampus of rats rendered perinatal hypothyroid. *Neuroscience Letters*, 479: 240-244, 2010.
- 2) 長谷川征史, 米崎久美子, 湯本祥子, 和田博美 甲状腺ホルモン阻害ラットの認知行動障害の解析. *行動科学* 48: 165-171, 2010
- 3) Wada H and Satoh T: Perinatal hypothyroid rats exhibit long-lasting impairments in special learning in the Morris water maze. *Organohalogen Compounds*, 73: 1476-1479, 2011 (<http://www.dioxin20xx.org/>).



井上 純一

所属・職名 大学院情報科学研究科・複合情報学専攻・複雑系工学講座・准教授

略 歴 平成 5 年 慶応義塾大学理工学部物理学科卒業

平成 9 年 東京工業大学大学院理工学研究科物理学専攻中退

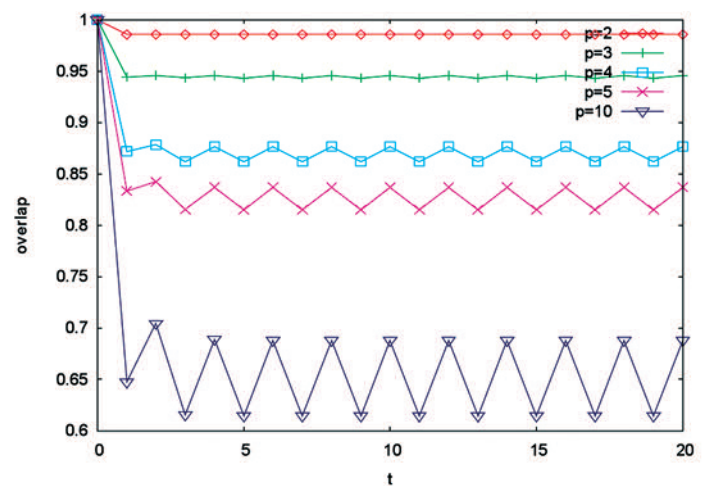
平成 10 年 博士（理学）（東京工業大学）

平成 12 年 北海道大学工学研究科・助教授

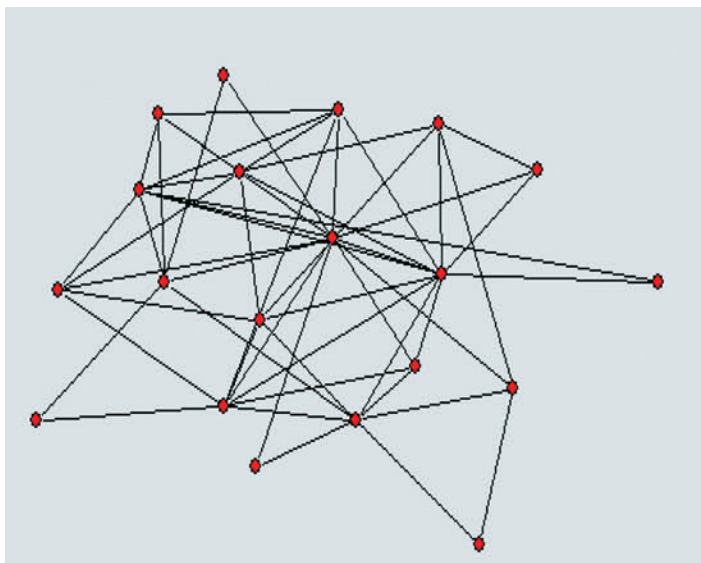
（改組により、平成 16 年から情報科学研究科・准教授）

【神経情報統計力学】

脳は膨大な数のニューロンが複雑なトポロジーを持つネットワークのもとで相互作用している多体系です。単一ニューロンを可能な限り単純化／理想化し、それらが長距離相互作用を持つと仮定すると、この神経ネットワークの振る舞いは「スピングラス」と呼ばれる磁性体の平均場モデルで記述できます。私は脳という複雑系の多体問題をこのような数理モデルで表現し、それを統計力学（数理物理学／計算物理学）の方法を用いて精密に解析することで、記憶や学習など、脳の高次機能のマクロな発現がいかにしてミクロなニューロン群からなる多体系の協力現象である「相転移」によって説明でき、そして、そこにどのような普遍性があるかを系統的に調べています。このような数理的アプローチは脳にとどまらず、情報通信の問題や金融市場などの社会システムの解析に対しても有効であることがわかってきており、今では「情報統計力学」と呼ばれる新しい学問領域となっています。



右図のような複雑ネットワーク上で定義された連想記憶における記憶パターンとニューロン状態との重なり時間の時間発展



複雑ネットワーク状の人工ニューラルネットワーク（Barabasi-Albert ネットワーク）



過去 5 年間（2007～2011）の業績

- 1) J. Inoue, Y. Saika and M. Okada, Quantum mean-field decoding algorithm for error-correcting codes, Journal of Physics: Conference Series (IW-SMI2008) [M. Hayashi, J. Inoue, Y. Kabashima, K. Tanaka (Eds.)], Vol. 143, pp. 012019 (2009).
- 2) J. Inoue and J. Ohkubo, Power-law behavior and condensation phenomena in disordered urn models, Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical 41 324020 (14pp) (2008).
- 3) J. Inoue and N. Sazuka, Crossover between Levy and Gaussian regimes in first-passage processes, Physical Review E 76, 021111 (9 pages) (2007).



河西 哲子

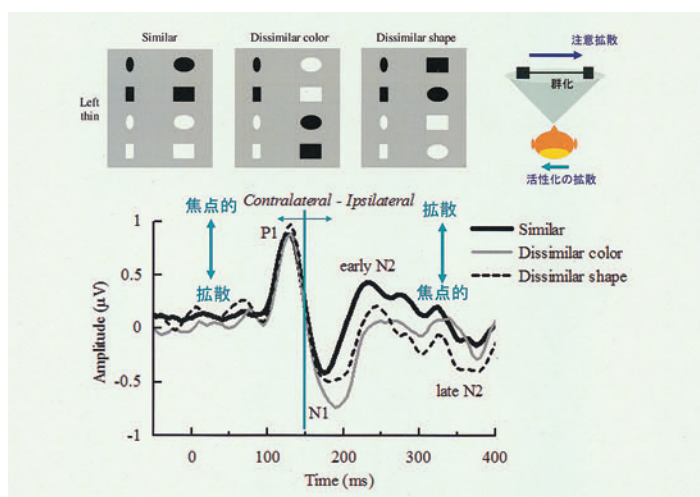
所属・職名	大学院教育学研究院・教育心理学講座・准教授
略歴	平成 4 年 北海道大学理学部卒業
	平成 8 年 北海道大学教育学部卒業
	平成 13～15 年 産業技術総合研究所・特別研究員
	平成 14 年 博士（教育学・北海道大学）
	平成 15 年 北海道大学大学院教育学研究科・助手（平成 22 年～現職）

【視覚における注意と知覚の相互作用過程】

知覚は、外界の情報をリアルタイムにモニタしながら、様々な心的活動の基礎となる情報を採取する極めて重要な機能である。中でも視覚は特に豊富な情報源であり、その基盤として皮質下組織と数十の皮質領域における並列・階層的な神経ネットワークがある。しかし、それらが能動的な活動時にどのように分業・統合し、外界の情報を逐次表現するとともに適応的な学習や行為を可能にしているのかは明らかでない。

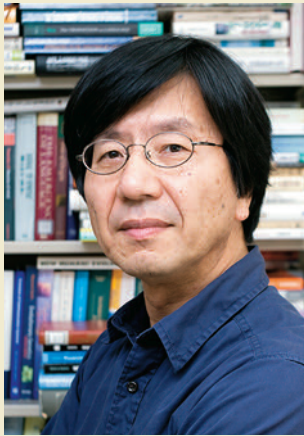
我々は、高時間解像度（ミリ秒単位）で簡便な脳機能計測法である事象関連電位（event-related potential, ERP）を用いて、ヒトの認知課題時における視覚系の機能構築に関する実験を行っている。現在は、視覚情報処理過程の時間・順序の変性を解明することを目的とし、刺激駆動的な空間統合過程が刺激属性の種類や数、課題の難易度やタイプ、長・短期的な学習、および個人特性によってどう異なるかを検討している。

視覚皮質における刺激駆動的な空間統合過程は、ERP における左右半球間の活性化拡散効果として同定された。この効果を指標として、知覚的群化による統合に続いて物体単一性による統合が起こることを明らかにした。これは、ヒトの視覚皮質において広域空間統合が刺激入力後 400ms 以内に複数回生じ得ることの最初の報告であり、本手法が階層的な視覚処理過程の可視化に寄与することを示す。



過去 5 年間（2007～2011）の主な業績

- 1) 河西哲子 (2011). 自閉症スペクトラム障害の視覚的注意特性—パイアス化競合モデルによる検討—. 心理学評論, 54, 29-38.
- 2) Kasai, T., Moriya, H., & Hirano, S. (2011). Are objects the same as groups? ERP correlates of spatial attentional guidance by irrelevant feature similarity. *Brain Research*, 1399, 49-58.
- 3) Kasai, T. (2010). Attention-spreading based on hierarchical spatial representations for connected objects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22, 12-22.



上田 雅信

所属・職名	大学院メディア・コミュニケーション研究院・言語習得論分野・教授
略歴	昭和 50 年 同志社大学文学部卒業（卒業学部）
	昭和 54 年 上智大学大学院外国語学研究所言語学専攻修了（文学修士）
	平成 2 年 マサチューセッツ大学アマスト校大学院言語学科博士課程修了（Ph. D.）
	平成 12 年 北海道大学言語文化部教授（平成 19 年にメディア・コミュニケーション研究院教授）（現在の職位）

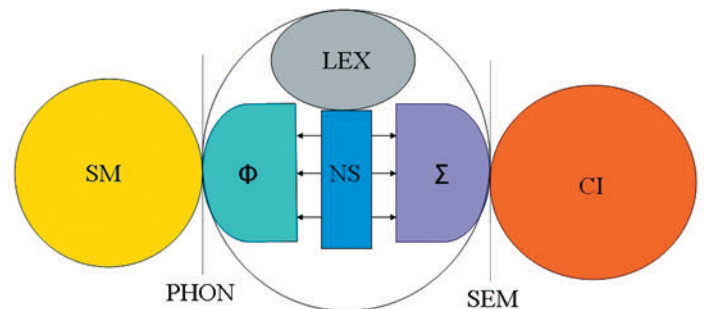
【生成文法の方法論と科学史におけるその位置づけ】

生成文法は、1950 年代半ばの認知革命において誕生した言語学の一分野である。生成文法は、自然科学と同じ方法で言語を研究しており、現在では生物言語学（biolinguistics）と呼ばれることも多い。この分野では、ヒトという種に固有の言語機能（Faculty of Language, FL）が脳の認知システムの 1 つとして存在しているという仮定のもとで 5 つの問題を設定して研究を行っている。すなわち、(1) 言語機能はどのようなものか (2) 言語機能はどのように発達するのか (3) 言語機能はどのように使用されるのか (4) 言語機能は脳の機構としてどのように実現されているのか (5) 言語機能はどのように進化したのかの 5 つである。特に (1) (2) の問題に関しては、日本語を含む世界の多くの言語を対象とした、50 年以上にわたる経験的な研究により、個別言語の文法の特質のみならず、言語の普遍性についても数多くの発見がなされ、現在も活発に研究が行われている。最近では、(3) (4) (5) の問題の研究も他の分野の研究者も加わり急速に進展している。しかし、一方で、生成文法が自然科学と同じ方法を用いた言語研究であることに対して現在でも疑いが表明されることが少なくない。

そこで、私の研究では、主として生成文法の方法論の性質の解明をテーマとして研究を行っている。現在の私の研究の目的は、生成文法の方法論及び形成過程を、17 世紀の科学革命においてコペルニクスからニュートンまで 140 年余の年月をかけて形成された古典力学の方法論及び形成過程と比較することによって、生成文法の自然科学としての方法論的特質と科学史におけるその位置づけを明らかにすることである。

これまでの研究で、生成文法は、ガリレオの運動論の方法に

概念的に対応する方法論的特質を持ち、古典力学の形成過程に概念的に対応する形成過程を経て自然科学の一分野として形成されつつあることが明らかになりつつある。今後は、自然科学としての生成文法の方法論的特質とその形成過程のさらに詳細な分析を行うとともに、生成文法と言語の脳科学との統合の問題及び言語進化の問題（上記の (4) (5) の問題）の研究を進める。



FL Design in Chomsky (2004) *Beyond Explanatory Adequacy*

過去 5 年間（2007 ～ 2011）の業績

- 1) 上田雅信「生成文法の形成について」『認知神経科学』Vol. 10 No.3, 228-234, 2008.
- 2) 上田雅信「生成文法の方法論の生物学的側面について」『上智大学国際言語情報研究所年次報告 2009 年度』上智大学国際言語情報研究所, 20-22, 2010.
- 3) 上田雅信「生成文法の形成への科学史・科学哲学からのアプローチ再考」(『上智大学国際言語情報研究所年次報告 2010 年度』, 上智大学国際言語情報研究所, 15-16, 2011.



本間 さと

所属・職名 大学院医学研究科・生理学講座・教授

略 歴 昭和 47 年 北海道大学医学部卒業

昭和 51 年 北海道大学大学院医学研究科博士課程修了・
医学博士

平成 19 年 北海道大学大学院医学研究科教授

平成 23 年 北海道大学大学院医学研究科特任教授

【ほ乳類生物時計の中枢機構】

生体の生理機能には内因性の振動機構、即ち生物時計に駆動された概日リズムがあり、ほ乳類ではその中枢が視床下部視交叉上核に存在する。近年の分子時計機構研究により、概日リズムが時計遺伝子の転写翻訳フィードバックループにより細胞内で発振されること、視交叉上核細胞だけでなく、どの細胞もこの分子時計を保有し、中枢時計である視交叉上核が全身の末梢時計を統合していることが明らかになった。生物時計は、約 24 時間の内因性周期、光や薬物による位相反応など、明瞭で安定した客観的指標をもつため、個体から分子への分析的解析と分子・細胞から個体への統合的研究との双方向検討、中枢・末梢連関の検討、数理モデル化と実験系での検証など、脳機能研究でも優れた実験系を提供している。

私たちは、主には乳類の中枢時計である視交叉上核を研究対象として、固有の周期をもつ細胞時計、これらのカップリングで構成されると考えられる複数の部位特異的ペースメーカー、

視交叉上核からの行動やホルモンレベルへの出力を研究している。個体レベルの指標として、行動（図 1）やホルモン測定を、組織および細胞レベルの指標として発光や蛍光レポーターを用いた時計遺伝子発現や蛋白レベルの計測（図 2）およびマルチ電極ディッシュアレイを用いた自発発火（図 3）、細胞内カルシウムレベルを、さらには、微小光ファイバーを用い、自由行動下での視交叉上核内時計遺伝子発現（図 4）などを、いずれもリアルタイムで連続計測している。これらの技術を用いて、季節に応じた日長変化をコードする視交叉上核内の複数振動体の局在を明らかにした。また、時計遺伝子の欠損や変異が単一細胞と組織に及ぼす作用の差異から、細胞間リズムカップリングの重要性を明らかにした。さらに、視交叉上核外に振動中枢をもち行動に概日周期のリズムを発現する食事性リズムと中枢覚醒剤慢性投与で発現するリズムの脳内メカニズムが異なることを示した。



図 1 個別に照明を調節できるマウス行動計測システム

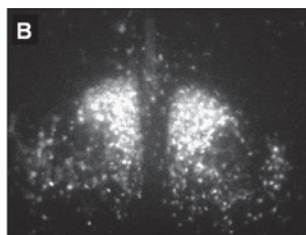


図 2 発光レポーターマウスを用いた視交叉上核培養スライスの時計遺伝子 *Per1* 発光イメージ画像

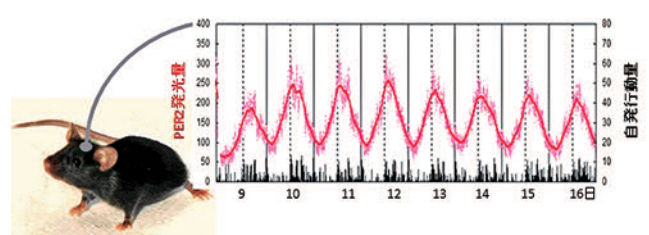


図 4 発光レポーターマウスの視交叉上核に微小光ファイバーを挿入し、自由行動下で時計遺伝子産物レベルを発光活性で連続計測（赤は発光活性、黒は自発行動量）。

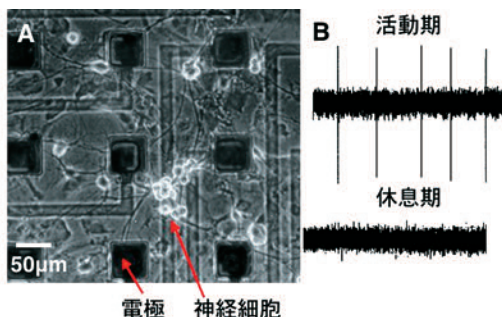


図 3 マルチ電極上の視交叉上核神経細胞 (A) と活動期と休息期の神経活動 (B)

過去 5 年間 (2007 ~ 2011) の業績

- 1) Inagaki, N., Honma, S., Ono, D., Tanahashi, Y. and Honma, K. Separate oscillating cell groups in mouse suprachiasmatic nucleus couple photoperiodically to the onset and end of daily activity., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 104: 7664-7669, 2007.
- 2) Honma S and Honma K. Single cell neuronal circadian clocks. Editor-in-Chief: LR. Squire, *New Encyclopedia of Neuroscience*, Elsevier, pp.843-847, 2009.
- 3) Nishide S., Ono D., Yamada Y., Honma S. and Honma K. De novo synthesis of PERIOD initiates circadian oscillation in cultured mouse suprachiasmatic nucleus after prolonged inhibition of protein synthesis by cycloheximide. *Eur J Neurosci* 35: 291-299, 2012.



田中 真樹

所属・職名 大学院医学研究科・神経生理学分野・教授

略 歴 平成 6 年 北海道大学医学部卒業

平成 10 年 北海道大学大学院医学研究科修了・医学博士

平成 10～13 年 米国ハワードヒューズ医学研究所 研究員

平成 13 年～北海道大学 助手、講師、助教授、准教授

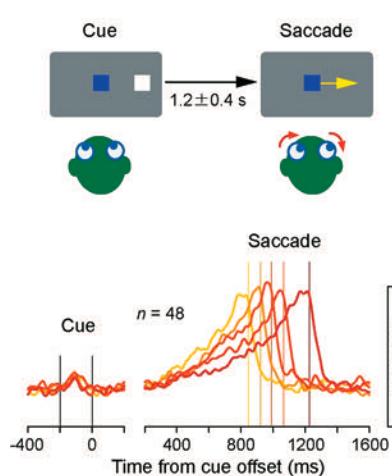
平成 22 年 現職

【随意運動の神経機構】

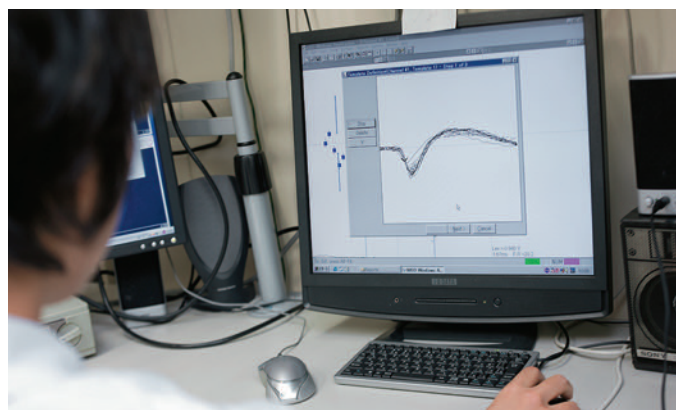
運動の随意調節には、意思決定、行動選択、注意、時間制御、運動学習などの高次の情報処理が必要であり、我々の脳は瞬時に、また多くの場合無意識のうちにこれらを行っている。これまで多くの症例研究によって、随意運動には大脳皮質に加えて基底核、小脳が関与することが示されてきた。これらをつなぐネットワーク構成や局所回路の詳細は、近年の解剖学研究や小動物を用いた神経生物学研究によって多くが明らかにされており、また、実際にヒトが様々な行動をしている際にこれらの脳部位に特徴的な活動パターンがみられることが、脳機能画像研究などによって示されている。しかし、脳機能の本質である、これらネットワークの動作原理については多くの部分が未解明のままである。随意運動に必要な様々な情報処理を、生物学的に成因が明らかになっている神経細胞の活動で説明することが、システムとしての脳を科学的に理解する糸口になると期待される。

私の研究室では、空間的注意、時間感覚、行動選択などを要する行動課題をサルに訓練し、脳各部の単一ニューロンがもつ情報を定量的に解析するとともに、局所の電気刺激や薬理学的不活化の影響を調べている。行動指標としては主に眼球運動を用い、前頭連合野、視床、小脳、基底核からの記録を行っている。また、健常人を対象とした心理物理実験も並行して行っている。

最近の研究成果としては、一定のタイミングで自発的に運動を開始する際に、視床のニューロンが経過時間に対応した活動変化を示し、同部の不活化で運動が遅れることを見出している。



類似の神経活動が基底核、内側前頭葉からも記録されており、基底核疾患で生じる運動異常のメカニズムの一部を説明できると考えている。また、空間的注意のトップダウン制御に関係した信号を、前頭連合野の単一ニューロンから記録して解析している。



過去 5 年間（2007～2011）の業績

- 1) Tanaka M. Cognitive signals in the primate motor thalamus predict saccade timing. *J. Neurosci.* 27: 12109-12118, 2007.
- 2) Yoshida A. & Tanaka M. Enhanced modulation of neuronal activity during antisaccades in the primate globus pallidus. *Cereb. Cortex* 19: 206-217, 2009.
- 3) Kunimatsu J. & Tanaka M. Roles of the primate motor thalamus in the generation of antisaccades. *J. Neurosci.* 30: 5108-5117, 2010.





船橋 誠

所属・職名 大学院歯学研究科・口腔機能学講座・口腔生理学教室・教授
 略 歴 平成元年 岡山大学歯学部卒業
 平成6年10月 博士（歯学），岡山大学
 平成20年 北海道大学大学院歯学研究科教授

【摂食行動の中樞神経機構】

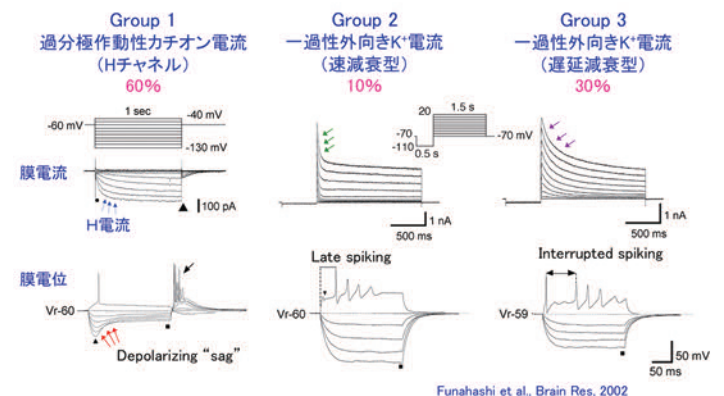
摂食行動は本能行動のひとつであり、生命維持に必要なエネルギー摂取という重要な意義がある。一方で飽食の時代には食べ過ぎによる肥満症が問題となったり、精神的ストレスが無食欲症を発症させたりもする。また、抗がん剤の副作用による悪心・嘔吐は著しく摂食行動を制限して、人間の生活の質を低下させる。このように摂食行動に関わる問題は枚挙にいとまがないが、これらのメカニズムについては不明な点が多々残されている。我々は神経科学の手法を用いて摂食行動の調節機序を明らかにすることにより、食と心（脳）の相互連関を包括的に理解することを目指している。

主にラットを用いた動物実験を行っている。1) 電気生理学的手法：スライスパッチクランプ法、細胞内記録法などを用いて単一ニューロン活動の基盤となる各種イオンチャネル、レセプター、神経連絡、伝達物質、薬物感受性、活動電位などを解

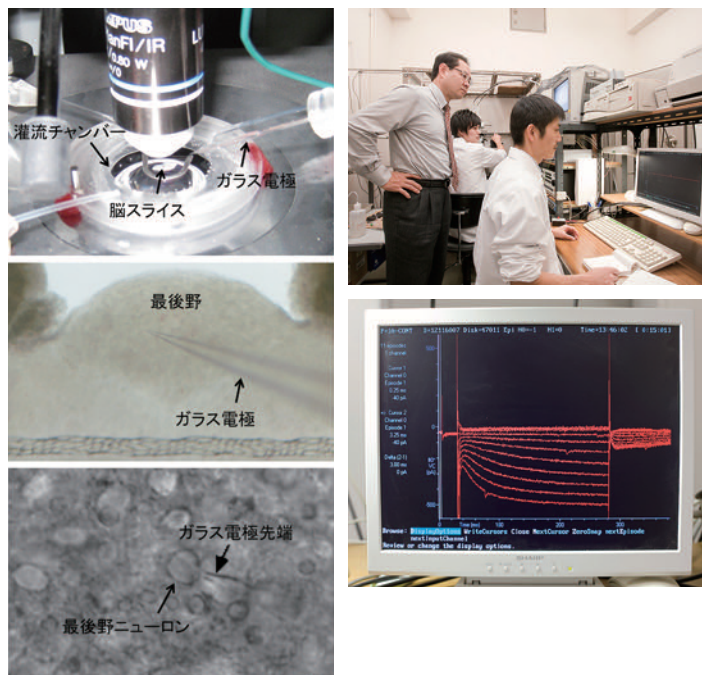
析する。2) 免疫組織化学的研究法：神経活動に伴って発現する c-Fos タンパクを定量化することにより、中枢神経活動を解析する。3) 行動科学的研究法：自由行動下の動物を用いて摂食行動、情動行動、記憶学習機能の相互連関について解析する。

化学受容性嘔吐誘発域である延髄最後野の単一ニューロンレベルでの解析を進め、膜特性、活動様式、シナプス伝達、化学受容性、細胞形態等について明らかにしてきた。最近の研究により H チャネル活性を示す最後野ニューロンが悪心・嘔吐誘発に深く関わっていることが明らかになってきている。

最後野ニューロン活動解析の基盤となる膜特性の相違



最後野ニューロン活動解析の基盤となる膜特性の相違
 Funahashi et al., Brain Res, 2002



スライスパッチクランプ法による神経活動記録

過去5年間（2007～2011）の業績

- 1) Kodama N, Funahashi M, Mitoh Y, Minagi S, Matsuo R, Purinergic modulation of area postrema neuronal excitability in rat brain slices. Brain Research 1165: 50-59, 2007
- 2) 船橋誠, 松尾龍二, 前シナプスセロトニン受容体を介するグルタミン酸作動性シナプスの変調, 連載講座「中枢神経系におけるモジュレーション」, 生体の科学 59(1): 59-65, 2008
- 3) Ishio T, Hirai Y, Inoue N, Funahashi M, Effects of polyethylene glycol on the vitality of central neurons in rat brainstem slices. Hokkaido J. Dent. Sci., 32: 25-34, 2011



松島 俊也

所属・職名 大学院理学研究院・生命理学部門・教授

略 歴 昭和 56 年 東京大学理学部卒業

昭和 61 年 東京大学大学院理学系研究科卒業・
理学博士

平成 19 年 北海道大学理学研究院教授

【意思決定の神経機構と進化】

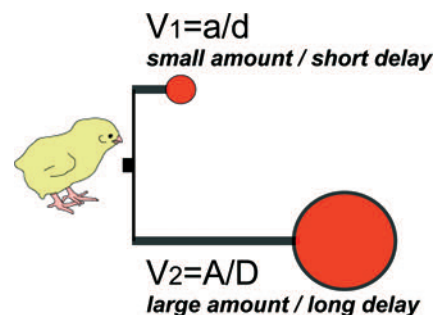
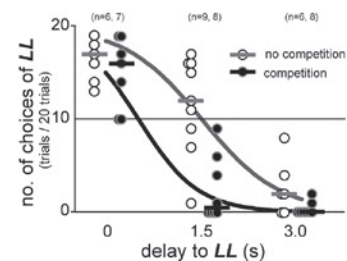
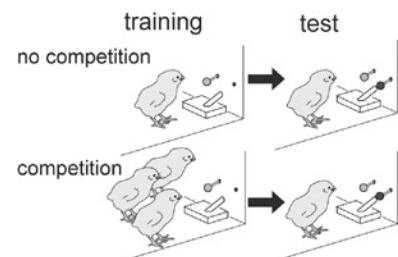
脳は心の器官 (organ) である。他の器官と同様、脳もまた進化の産物である。個体間で大きく変異し、適応度 (繁殖成功度) に寄与する形質を備えた個体が選択された結果、今の脳がある。だから脳と心の進化を問うためには、何であれその行動形質を担う神経機構を腑わけし、その適応度への寄与を定量的に扱うことが不可欠となる。特に経済的意思決定は、適応度につながる重要な行動形質である。より高い採餌効率により早い性成熟と、より長い繁殖期間を実現するからである。私はこの点に着目し、採餌選択の決定に関わる神経機構とその進化について研究してきた。

具体的には鳥を対象とし、遅延報酬によって強化された色弁別オペラント課題における行動を解析している。特に孵化直後から2週齢のニワトリ雛 (ヒヨコ) を用いる。ヒヨコは孵化直後から自立して採餌し、優れた色知覚を備えるとともに速やかな色記憶を行う。また、粟・稗など利潤率の小さな餌を対象として長期間にわたって採餌を繰り返すため、行動データの再現性が高く定量性も良い。さらに出生後のすべての経験を実験的に統制することが可能な、稀有なモデルである。脳の局所破壊、遺伝子発現、単一ニューロン活動の解析、in vivo 脳内微小透析法などラット・マウスで標準的に採用されている実験方法を用いている。

これまでに次のような成果を得た。直ちに得られる小さな餌 (small/short-delay reward: SS) と待って得られる大きな餌 (large/long-delay reward: LL) の二者択一選択に置いて、SS をより多く選ぶ形質を「衝動性」と呼ぶ。これはヒトの行為形質としては非適応的であると考えられる。しかし、自然な環境では祭事には常にリスクと競争が伴う。このため、適切な水準の衝動性を環境依存的に発現する必要がある。これまでの研究によって、鳥の脳連合野 (弓外套皮質)・側坐核系が、予期報酬の時間的近さと随伴するコストの推定にあずかることが、明らかにになった。さらに最近、採



餌時に競争を知覚することによって衝動性が長期にわたって亢進することを見出し、現在、その機構を遺伝子発現とニューロン活動の二つの側面から追及している。



過去 5 年間 (2007 ~ 2011) の業績

1. Matsushima, T., Kawamori, A., and Bem-Sojka T. (2008) Neuroeconomics in chicks: foraging choices based on delay, cost and risk. *Brain Research Bulletin*, 76: 245-252.
2. Kawamori, A., Matsushima, T. (2010) Subjective value of risky foods for individual domestic chicks: a hierarchical Bayesian model. *Animal Cognition*, 13: 431-441
3. Amita, H., Kawamori, A., Matsushima, T. (2010) Social influences of competition on impulsive choices in domestic chicks. *Biology Letters*, 6: 183-186



小川 宏人

所属・職名 大学院理学研究院・生物科学分野・准教授

略 歴 昭和 62 年 岡山大学理学部卒業

平成 4 年 岡山大学大学院自然科学研究科修了・博士(理学)

平成 20 年 北海道大学大学院理学研究院准教授

【光学イメージングによる感覚情報の脳内表現と抽出・変換機構の解明】

研究の背景：動物が行動する場合、多くの感覚入力からいろいろな情報を抽出・統合し、その結果をもとに特定の運動出力を決定する。様々な感覚入力の情報や運動出力情報は、個々のニューロンの活動だけではなく複数のニューロンの集団的な活動の時空間パターンによって表現されていることが明らかになってきた。我々は特に遠隔性（非接触性）刺激の“方向”情報に注目し、その情報がニューロン活動の時空間パターンによって脳内でどのように表現されているか（コーディング・パターン）、それらから入力を受ける上位介在ニューロンはどのように情報を抽出するのか（デコーディング・アルゴリズム）という課題について研究を行っている。

研究方法、内容：我々は比較的単純な神経系を持つ昆虫を材料として用い、上記の研究課題に取り組んでいる。具体的にはコオロギの気流感覚・逃避運動系をモデルとして、神経節内における気流刺激方向の表現様式と、そこからシナプス入力を受ける介在ニューロンが方向情報を抽出して特定の刺激方向感受性を形成する過程を、*in vivo* カルシウムイメージングと電気生理学的計測によって解析している。

これまでの成果：200Hz 以下の遅い空気流振動はコオロギの尾部に存在する尾葉と呼ばれる感覚器官で受容される（図 1 上）。尾葉には 1000 本に及ぶ機械感覚毛が存在し、わずかな空気流変位も感知する。尾葉の感覚ニューロン群は最終腹部神経節内に投射し、巨大介在ニューロンへシナプスする（図 1 下）。我々は尾葉感覚ニューロンの集団活動のカルシウムイメージングによって、最終腹部神経節内において解剖学的に予想されていた気流方向に関するトポグラフィック・マップが実際の活動パ

ターンマップ（図 2）と一致することを明らかにした。また、単一の巨大介在ニューロン樹状突起と感覚ニューロンの軸索終末の集団活動の同時カルシウムイメージング（図 3）に成功し、個々の巨大介在ニューロンが感覚地図から方向情報を抽出するアルゴリズムを明らかにした。

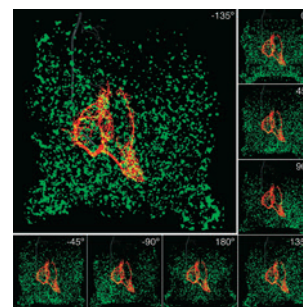


図2 刺激方向を表現する感覚ニューロン終末の活動パターンマップ（緑）と巨大介在ニューロンの樹状突起（赤）

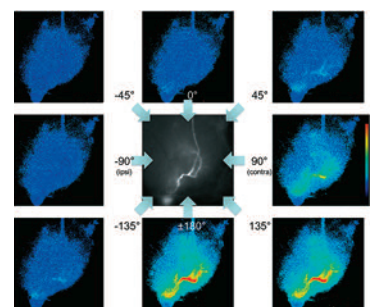


図3 各方向からの気流刺激に対する巨大介在ニューロンの樹状突起カルシウム応答

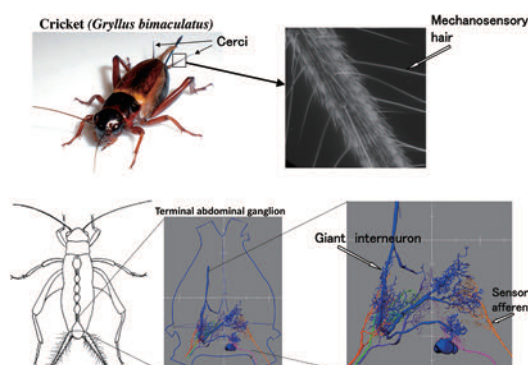
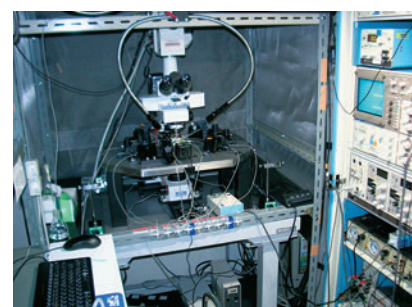


図 1 コオロギの気流感覚システム

過去 5 年間（2007～2011）の業績

- 1) Ogawa, H., Kawakami, Z. and Yamaguchi, T.
Proprioceptors involved in stinging response of the honeybee, *Apis mellifera*. *J Insect Physiol* 57: 1358-1367, 2011
- 2) Ogawa, H., Kagaya, K., Saito, M. and Yamaguchi, T.
Neural mechanism for generating and switching motor patterns of rhythmic movements of ovipositor valves in the cricket. *J Insect Physiol* 57: 326-338, 2011
- 3) Ogawa, H., Cummins, G. I., Jacobs, G. A. and Oka, K.
Dendritic design implements algorithm for extraction of sensory information. *J Neurosci* 28: 4592-4603, 2008



金城 政孝

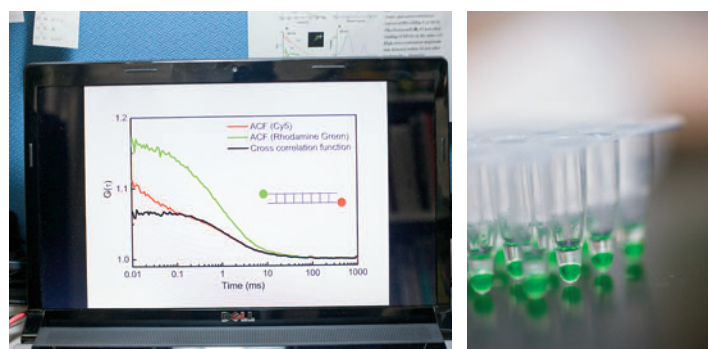
所属・職名 大学院先端生命科学研究院 先端細胞機能科学分野・教授
 略 歴 昭和 54 年 宇都宮大学農学部農芸化学科卒業
 昭和 60 年 自治医科大学大学院 博士課程終了・医学博士
 平成 19 年 北海道大学大学院先端生命科学研究院教授

【細胞内分子動態の解析】

個体の生理機能の基礎は細胞内に存在する機能分子が担っている。それらの機能分子は多くの場合タンパク質であるが、単独で存在するのではなく、多くのタンパク質がダイナミックに相互作用し、時間的空間的に離合集散を繰り返し、細胞機能を発現維持している。生きている細胞内で局所的に、また一過的に起こる現象はこれまでの生化学の手法のように集団平均で捕らえることはできず、個々の細胞で直接観察することが必要である。このような分子間相互作用がさらには、複雑な細胞間コミュニケーションを形作り、生体機能の時間的秩序の維持、そして個々の細胞の機能統合に重要な役割をもっている。



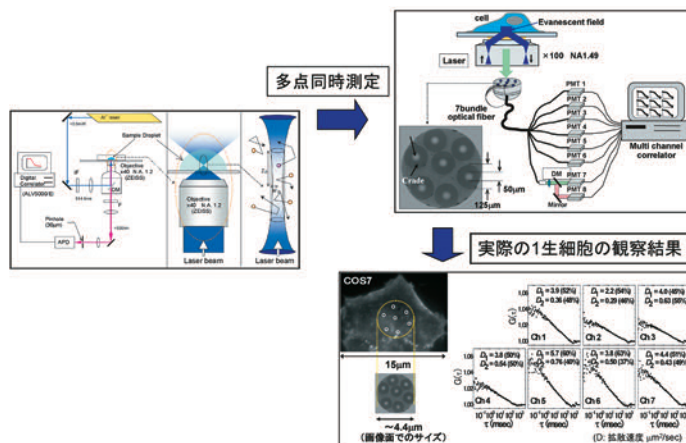
主に培養細胞を用い、対象とするタンパク質に各種蛍光標識を行い、生細胞内におけるタンパク質相互作用の直接解析を行う。タンパク質相互作用の解析は主に蛍光相関分光法を中心に、各種蛍光イメージング法を組み合わせる。また、細胞、臓器、個体における蛍光測定に必要な機器の開発も行う。



生細胞内におけるタンパク質相互作用は分子の拡散速度を用いることで解析可能であることが分かった。さらに、タンパク

質相互作用の検出感度を上げる方法として、蛍光相互相関分光法が有効であることが分かった。また蛍光相関分光法は単1分子検出感度を有するものの、生細胞内では同時に一箇所の測定しかできなかった。そこで蛍光相関測定に全反射光源を導入し、かつ検出器の感度を上げ、生きた単1細胞について7点同時測定を可能にした。これにより、『空間相互相関解析』が可能となり細胞膜における蛋白質の輸送の『速さ』と『方向』の同時解析が可能となった。

新規多点全反射型蛍光相関装置の開発



過去5年間（2007～2011）の業績

- Ohsugi Y and Kinjo M. 'Multipoint fluorescence correlation spectroscopy with total internal reflection fluorescence microscope.' *J. Biomed. Opt.*, 14(1): 014030, 2009.
- Sasaki A and Kinjo M. 'Monitoring intracellular degradation of exogenous DNA using diffusion properties.' *J. Control Release*, 143 (1): 104-111, 2010.
- Terada S, Kinjo M, Aihara M, Takei Y, Hirokawa N. 'Kinesin-1/Hsc70-dependent mechanism of slow axonal transport and its relation to fast axonal transport.' *EMBO J.*, 29: 843-854, 2010.
- Matsumura S, et al. 'Two distinct amyloid β -protein ($A\beta$) assembly pathways leading to oligomers and fibrils identified by combined fluorescence correlation spectroscopy, morphology and toxicity analyses.' *J Biol Chem*, 286(13): 11555-62, 2011.
- Sadamoto H, Saito K, Muto H, Kinjo M, Ito E. 'Direct observation of dimerization between different CREB1 isoforms in a living cell.' *PLoS One*, 6(6): e20285, 2011.



福島 順子

所属・職名 大学院保健科学研究院・機能回復学分野・教授
 略 歴 昭和 48 年 北海道大学医学部卒業
 昭和 62 年 医学博士
 平成 9 年 北海道大学医療技術短期大学部教授
 (平成 20 年に保健科学研究院教授)

【前頭葉の追跡眼球運動のメカニズム及び眼球運動の個体発達と発達障害】

滑動性追跡眼球運動は動く対象からの視覚情報を正確に捉えるために用いられる。このためには、対象がどの方向に動いたという判断に基づき、それを記憶し、適切な運動を選択し準備しなければならない。このそれぞれの局面に対して、大脳皮質の前頭眼野、補足眼野、MST 野、小脳虫部、片葉がどのような役割を果たしているかを調べている。単一ニューロン活動の実験では、追跡眼球運動の動きの判断、記憶、運動選択、運動の準備と実行について、前頭眼野と補足眼野の違いが明らかになった (Shichinohe et al, 2009, Fukushima et al. 2010)。

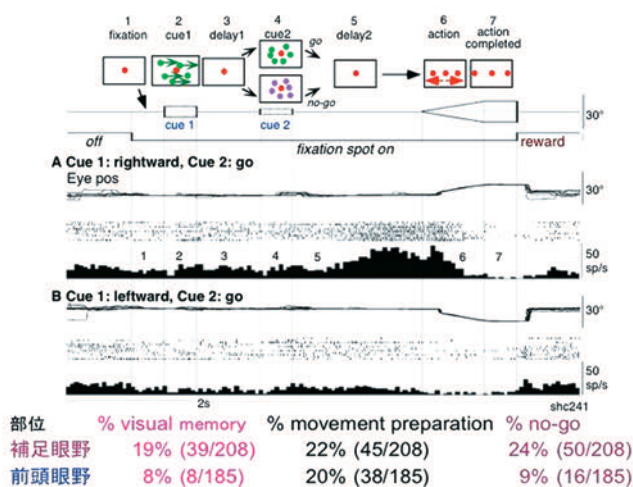


図 1

また、脳によってコントロールされている眼球運動の発達を調べることは、神経機構を知る上で有用であるばかりではなく、臨床的に種々の発達障害の原因を知るためにも重要である。現在、典型発達の小児の眼球運動、自閉症、アスペルガーなどの広汎性発達障害の眼球運動について調べている。この結果、小児の眼球運動の発達には、前頭葉眼球運動関連領域の発達が重要であり、自閉性障害の眼球運動障害が確認された。

さらにこの病因について詳しく調べるために、視線解析、fMRI を用いた表情認知の実験を行っている。

自閉性障害・アスペルガー障害においては、fMRI により、前頭葉眼球運動関連領域の他、ミラーニューロン領域、表情認知に関わる側頭葉の領域の賦活の差が対照群との間で見られた。



Infrared system を用いた滑動性追跡眼球運動 (smooth pursuit) の神経路

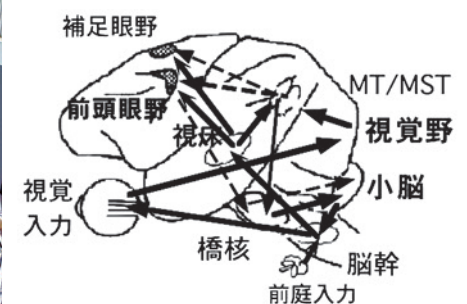
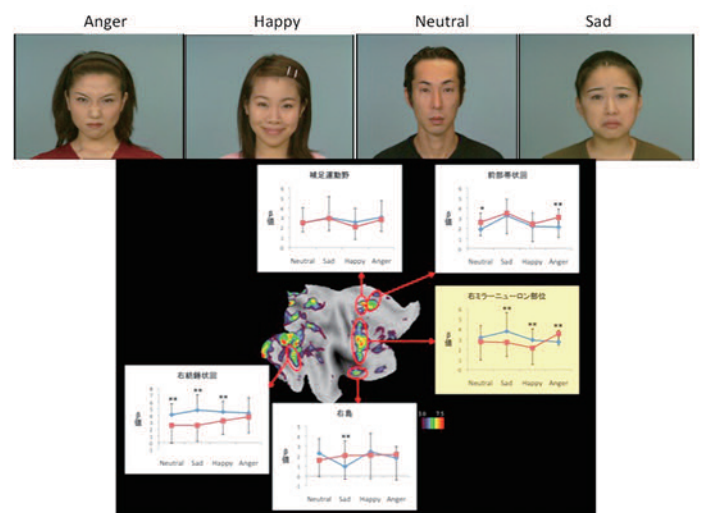


図 2



過去 5 年間 (2007 ~ 2011) の業績

- 1) Fukushima J, Akao T, Shichinohe N, Kurkin S, Kaneko CRS, Fukushima K. (2011) Neuronal activity in the caudal frontal eye fields of monkeys during memory-based smooth-pursuit eye movements: comparison with the supplementary eye fields. *Cerebral Cortex* 21: 1910-1924.
- 2) Fukushima K, Akao T, Saito H, Kurkin S, Fukushima J, Peterson BW (2010) Representation of neck velocity and neck-vestibular interactions in pursuit neurons in the simian frontal eye fields. *Cerebral Cortex* 20: 1195-1207
- 3) Shichinohe N, Akao T, Kurkin S, Fukushima J, Kaneko CRS, Fukushima K (2009) memory and decision making in the frontal cortex during visual motion processing for smooth pursuit eye movements. *Neuron* 62: 1-16.



山本 徹

所属・職名 大学院保健科学研究院・医用生体理工学分野・教授
 略 歴 昭和 54 年 北海道大学理学部卒業
 昭和 59 年 東京大学大学院工学系研究科修了・工学博士
 平成 15 年 北海道大学医学教授
 (平成 20 年に保健科学研究院教授)

【賦活領域の微細構造解析】

ファンクショナル MRI (fMRI) を用いて描出される領域は、実際に神経が賦活する部位よりも広く描出されてしまい、そのため、神経活動が増加したのか、賦活部位が増大したのかの区別がつかないなどの課題が残存している。現状の fMRI による脳機能研究では、さまざまなタスク（刺激や課題）に關与する領域が数多く描出されているが、神経活動の定量性が不確かなために、各領域の詳細機能解析は進まずに神経ネットワーク機能を統合的に理解できないままである。

毛細血管内赤血球の磁化率に依存した磁気共鳴信号などを利用し、真に神経が賦活する領域を局在化する撮像法（微小循環強調法）を確立し（図 1）、fMRI 賦活強度から神経活動を定量化する方法を探る。次に、発語や計算など異なるタスクで共通に賦活される言語野などを詳細に解析する。

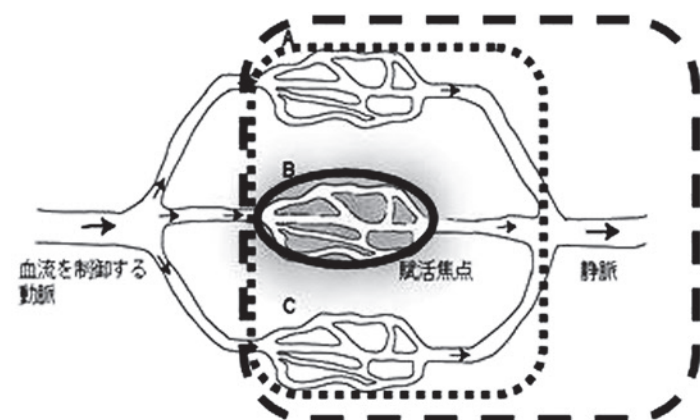


図 1 大脳皮質血管系模式図

賦活焦点 B が賦活したとき、それ以外の領域 A、C も支配する動脈が拡張し血流が増加する。GRE 法で強調される領域（破線領域）、SE 法で強調される領域（点線領域）、微小循環強調法で描出される領域（実線領域）

描出される最大賦活部位が、その領野の静脈の MRI の静磁場に対する走行性に依存することを明らかにした（図 2）。また、毛細血管における赤血球による磁場歪み（図 3A）に着目し、この磁場歪みによる速い横緩和現象の存在を明らかにした。一方、賦活時（図 3B）には、その磁場歪みが著しく減少し、かつ、この変化は毛細血管領域に局限されるため、神経賦活領域を局在化して描出できることを示した。さらに、体性感覚野の

fMRI 信号強度変化の積分値および事象関連電位の総和の間に、いかなる電気刺激強度（電流、周波数）でも成り立つ定量的比例関係があることを発見した。

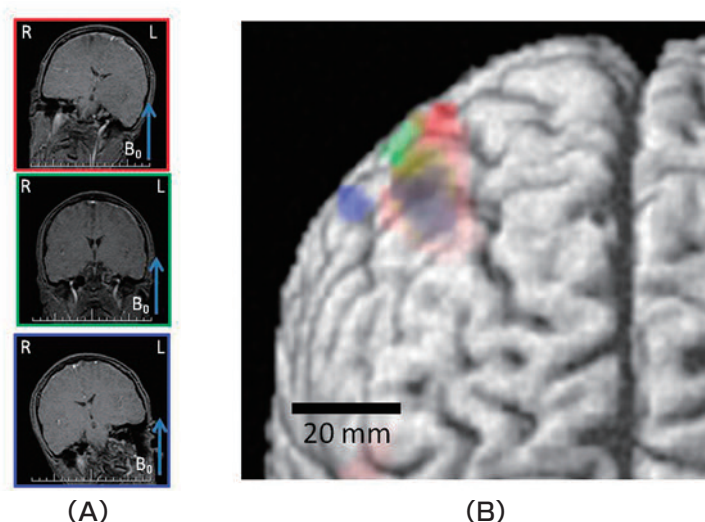


図 2 静磁場に対する賦活領野静脈走行性に依存した賦活描出の変位

(A) 3 種類の頭の傾け方で同一タスク（左手指タッピング）の fMRI 実験を行った。
 (B) 頭の向きが右側（青）、正常（緑）、左側（赤）のときの描出された賦活位置。

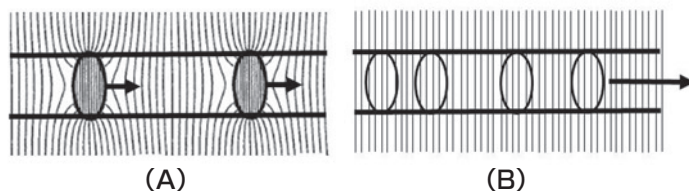
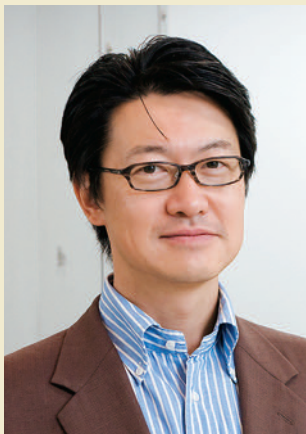


図 3 毛細血管内赤血球（楕円）による動的微細磁場歪み

過去 5 年間（2007～2011）の業績

- 1) Toyomaki A. and T. Yamamoto, Observation of changes in neural activity due to the static magnetic field of an MRI scanner. *J Magn Reson Imaging*, 26: 1216-1221, 2007.
- 2) Kida I. and T. Yamamoto, Stimulus frequency dependence of blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging signals in the somatosensory cortex of rats. *Neurosci Res*, 62: 25-31, 2008.
- 3) Kida I. and T. Yamamoto, Comprehensive correlation between neuronal activity and spin-echo blood oxygenation level-dependent signals in the rat somatosensory cortex evoked by short electrical stimulations at various frequencies and currents. *Brain Res*, 1317: 116-123, 2010.



横澤 宏一

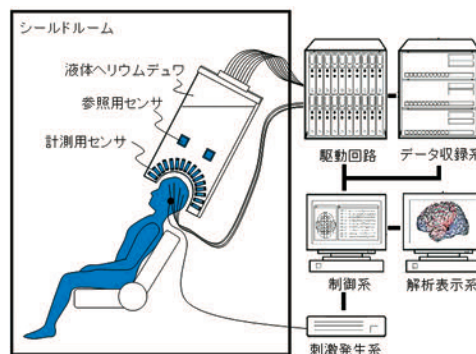
所属・職名	大学院保健科学研究院・健康科学分野・教授
略歴	昭和 59 年 北海道大学理学部卒業
	昭和 61 年 北海道大学大学院理学研究科修了 (株) 日立製作所に入社
	平成 10 年 北海道大学大学院工学研究科 (社会人特別選抜) 修了・博士(工学)
	平成 19 年 北海道大学医学部教授 (平成 20 年に保健科学研究院教授)

【脳機能計測、特に認知的脳情報や精神状態の読み出し】

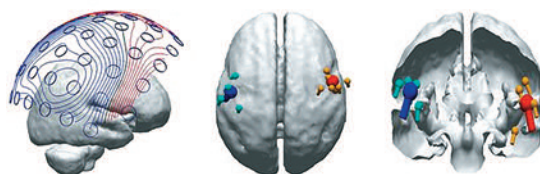
健康科学の基盤技術として健康状態の定量化が望まれる。「ストレス」「快、不快」「期待」「注意」といった高次な認知的脳情報を計測し、定量化できれば、精神の健康状態の指標となり、精神疾患の初期診断や薬効の客観的評価につながる事が期待できる。また医工学的な応用先として脳情報を直接コンピュータに入出力するブレイン-マシン-インターフェースに脳情報を活用できる可能性もある。末梢から受けた刺激に対する脳内処理がボトムアップ処理と呼ばれるのに対して、脳から末梢に対する処理はトップダウン処理と呼ばれる。ボトムアップ処理は外因性の脳活動、トップダウン処理は内因性の脳活動ということもできる。認知的脳情報の読み出しでは、本人が意識しない(かもしれない)内因性の脳活動をも計測対象とする。

研究には脳機能が無侵襲で計測できる脳磁計(MEG)を主に用いている。脳磁計はミリ秒レベルの高い時間分解能を持つとともに、脳内の活動部位を推定できるのが特徴である。主に健康成人を対象として、特徴的な視覚刺激(例えば物体の急接近を模倣した動画像を見せる、など)や聴覚刺激(例えば心地よい音と不快な音をランダムな順番で聞かせる、左右の耳に違う音を聞かせて一方の音だけを聞き取る、など)を呈示して内因性の脳活動を誘起し、脳が発生する信号(磁場)の変化を計測したりその源となる活動部位を推定したりする。これにより認知的脳情報や精神状態の読み出しを試みる。

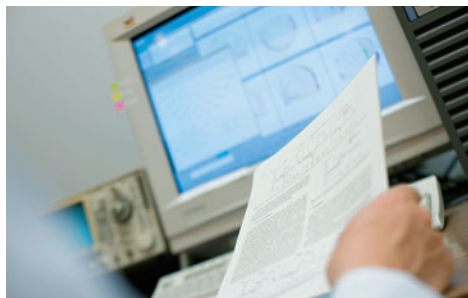
大学に移籍するまでは主に生体計測用センサ(超伝導、半導体、圧電体)や計測システムの研究開発を行ってきた。大学移籍後に着手した本研究では、衝突や不快音などネガティブな刺激を予測可能な状態で呈示し、刺激の予測に伴う準備的な脳活動を脳磁計で読み出すなどの結果を得ている。



脳磁計(MEG)の構成

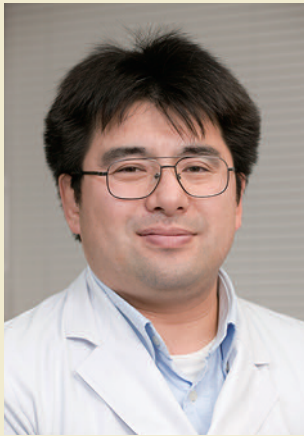


音を聞かせた時の信号(脳磁場)分布と脳活動部位の推定の例



過去5年間(2007～2011)の業績

- 1) Kakigi R., Yokosawa K., and Kuriki S. (Eds). Biomagnetism: Interdisciplinary Research and Exploration. ISBN 978-4-8329-0355-5, Hokkaido University Press, 2008.
- 2) 横澤宏一、栗城真也. 脳磁図(MEG)計測システム 非侵襲・可視化技術ハンドブッカーナノ・バイオ・医療から情報システムまで— 小川誠二・上野照剛監修(株)エヌ・ティー・エス, 418-427, 2007.



白石 秀明

所属・職名 北海道大学病院・小児科・助教

略 歴 平成 4 年 北海道大学医学部卒業

平成 13 年 医学博士（北海道大学）

平成 20 年 北海道大学病院・小児科・助教

【脳磁図を用いたてんかん発現機構の解析】

てんかんは、大脳皮質が過剰に興奮することによって起こる疾患で、小児期では0.7%の有病率を持つ。また、全年齢では日本国内に100万人以上の患者が存在すると言われている。てんかんの適切な治療の為に、てんかん発作が発現する様式を適切に判断し、その発作症状に合った薬物を使用することが必要である。てんかんを起こす大脳皮質からは、過剰な電気活動が生じており、これらの活動は脳波の異常活動として捕らえられる。この異常活動・棘波を詳細に検討することにより、大脳におけるてんかん活動の発現様式、その伝搬などが解明され、適切な治療戦略の構築が可能になると考えられる。

てんかん症例より生じる、てんかん性異常電気活動を、脳波、脳磁図計測を用いて解析し、てんかん外科手術を含めた、適切な治療計画を立案する解析手法の研究開発を行っている。これまで、等価電流双極子推定に加え、空間フィルター法を用いた、動的なてんかん活動の解析、及び、律動性活動に対する、周波数解析を用いて、てんかん原性領域の発現様式、てんかん発作のメカニズムを研究している。

強いてんかん原性を持つとされている、皮質形成異常より出現する脳磁図活動に対し、電流源の拡がり、脳磁棘の形態、脳

磁棘の発現・消退様式を検討し、皮質形成異常に特有の脳磁棘を同定できた。MRIにて病変を特定できない症例において、脳磁図棘の解析により、皮質形成異常の存在を予見することが可能で、このような症例においては外科切除にて発作が消失した。神経画像診断に加えて、脳磁図のような機能的な解析を追加することにより、適切な治療戦略を構築することが可能になることが見込まれる。



脳磁計全景

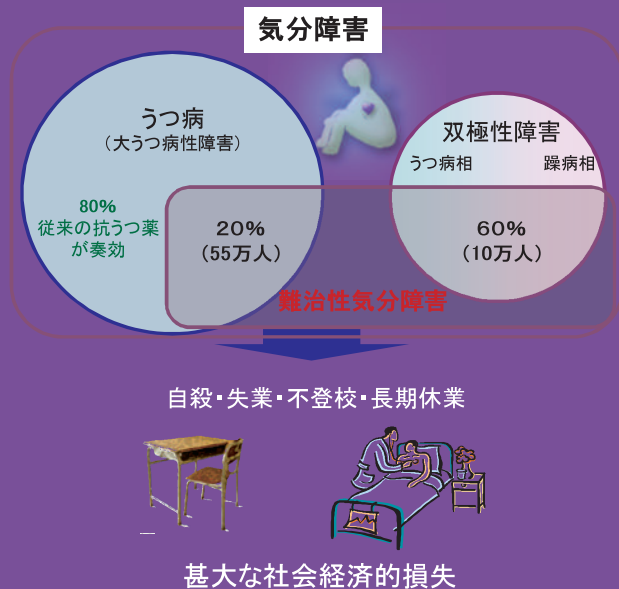


脳磁場解析画面

過去5年間（2007～2011）の業績

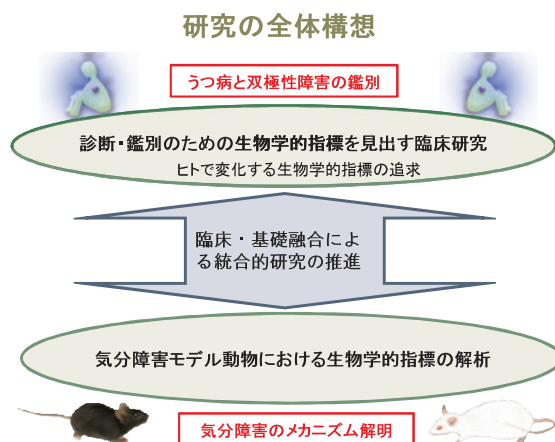
- 1) Hideaki Shiraishi, Seppo P. Ahlfors, Steven M. Stufflebeam, Susanne Knake, Pål G. Larsson, Matti S. Hämäläinen, Kyoko Takano, Maki Okajima, Keisaku Hatanaka, Shinji Saitoh, Anders M. Dale, Eric Halgren. Comparison of Three Methods for Localizing Interictal Epileptiform Discharges With Magnetoencephalography. J Clin Neurophysiol. 2011; 28: 431-40.
- 2) Hideaki Shiraishi, Magnetoencephalography findings in medial temporal lobe epilepsy. In The Mesial Temporal Lobe Epilepsies, ed. Felix Rosenow, Philippe Ryvlin and Hans Luders, pp. 135-144 (2011) Surrey: John Libbey Eurotext.
- 3) Shiraishi H. Source localization in magnetoencephalography to identify epileptogenic foci. Brain Dev. 2011; 33(3): 276-81

イントロダクション INTRODUCTION



うつ病と双極性障害を合わせた気分障害は高い生涯有病率を有し、患者個人のみならず家庭・社会に大きな影響を及ぼしています。これまでも多くの治療薬(抗うつ薬・気分安定薬)が承認され治療に用いられていますが、うつ病の約20%(55万人)、双極性障害の約60%(10万人)は難治性で、症状が数年以上にわたって持続し、自殺・長期休業・失業など社会経済的損失は甚大です。セロトニン・ノルアドレナリン神経系に作用する従来の抗うつ薬やリチウムなどの気分安定薬が効かないこれら難治性気分障害の治療に、新たな作用を有する薬物の開発が求められています。本研究では、ドパミン神経系と生体リズムに着目し、うつ病と双極性障害の鑑別やドパミン神経系作用薬が有効な症例の鑑別を可能とする生物学的指標を見出すとともに、それらの裏付けとなるエビデンスを得ることを目的とした臨床および基礎研究を統合的に推進します。

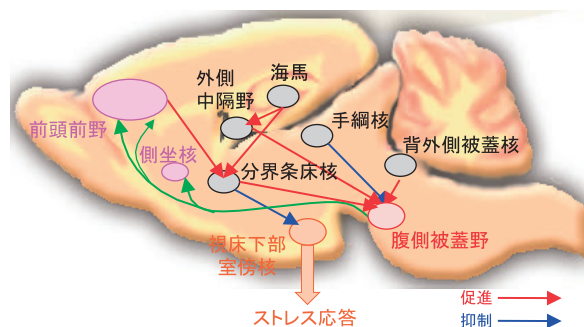
この研究の意義



難治性気分障害の患者さんは既存の抗うつ薬や気分安定薬が奏効せず治療から取り残されており、新規作用機序にもとづく薬物の開発は急務の課題となっています。本研究は、難治性うつ病にドパミン神経系作用薬による増強療法が有効であることを明らかにした本研究グループの研究成果を基盤とし、ドパミン神経系と生体リズムに着目した臨床・基礎統合型の研究を行うところに意義があります。基礎研究においてもドパミン神経系に着目して研究を進めることにより、うつ病で問題となる概日リズム障害、無快感や意欲減退の神経機構の解明が進展するとともに難治性気分障害の新しいモデル動物を得ることが期待できます。さらに、気分障害における睡眠・リズム異常や報酬系障害のメカニズム解明につながるものが期待されます。

研究方法

うつ病、双極性障害、健常者の比較検討を行い、うつ病と双極性障害を鑑別する生物学的指標を得ます。さらに、臨床での治療過程においてドパミン増強療法が有効であった症例群と効果が確認できなかった症例群についても生物学的指標を比較検討し、ドパミン作用薬が有効な症例の指標、薬効予測あるいは薬効評価因子を明らかにします。

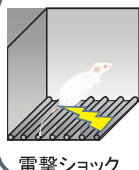


これまでにわかったこと RESULTS

ドパミンD2受容体作用薬（プラミペキソール）による増強療法の難治性うつ病に対して、有効であることを本研究グループの井上らが報告しました。ドパミン神経系は快・不快情動や嗜好性・嫌悪性行動に関与することが知られており、これらの脳機能の異常が、うつ病における無快感や意欲減退の原因となっていることが想定されます。以上から、難治性気分障害の治療・診断法の開発と病態生理の解明に、ドパミン神経系が重要であることが想定されるわけです。また、最近の臨床研究から、精神疾患においては「遺伝要因あるいは幼若期ストレス」と「成人期ストレス」の2つが原因となり発症するとする「two-hit仮説」が有力です。本研究では幼若期に電気ショックストレスあるいは母子分離ストレスを負荷し、成獣期に社会的敗北ストレスを負荷する複合ストレスモデルを「うつ病のtwo-hitモデル」として用います。

難治性うつ病の“Two-hit”モデル

幼若期ストレス



社会的敗北ストレス



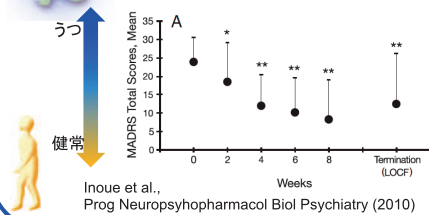
遺伝的要因
幼若期ストレス

成人期ストレス

発症

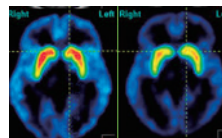
オープン臨床治療試験

ドパミンD₂作用薬Pramipexole増強療法が難治性うつ病に効果



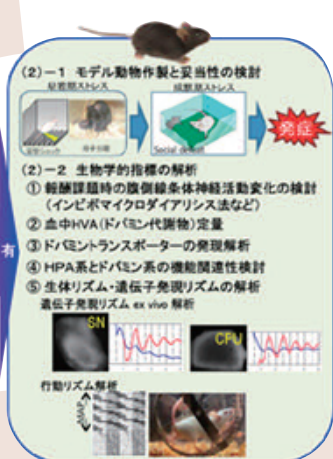
うつ病患者におけるドパミン神経活動の低下

健康人 うつ病患者



Cannon et al., Neuropsychopharmacology. (2009)

METHODS



うつ病モデルとして幼若期ストレスと成獣期ストレスの複合ストレスモデルを作製し、これらモデル動物の妥当性を、スクロース嗜好性試験や強制水泳試験などを用いた行動試験、生体リズム解析、ドパミン神経機能に関連する脳部位における遺伝子・タンパク質発現解析、ドパミン神経のシナプス可塑性やネットワーク構築変化に関する分子解剖学的解析などにより検討します。

今後の展望 FUTURE

うつ病と双極性障害との鑑別やドパミン神経系作用薬が有効な症例群の識別における有用性が示された生物学的指標は、精神科臨床に応用しつつ、さらに詳細なデータを蓄積し診断方法としての確立を目指します。基礎研究の成果については、引き続き研究を推進し、難治性気分障害の発症・病態のメカニズムとドパミン神経系作用薬作用機序を明らかにすることにより、新しい治療薬の創製につなげます。



◆センターシンポジウムと研修会

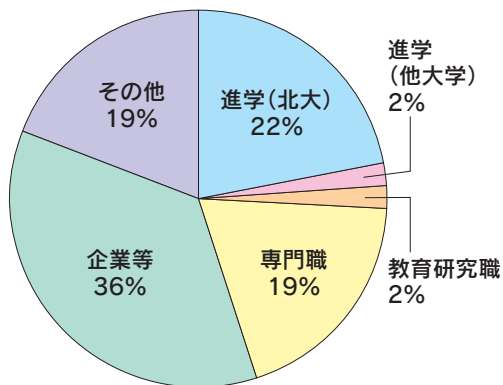
平成 15 年 12 月	脳科学研究教育センター設立記念シンポジウム
平成 16 年 11 月	第 1 回センター合宿研修会（会場：北海道青少年会館）
平成 17 年 3 月	第 2 回センターシンポジウム「ストレスと脳機能」
平成 17 年 10 月	第 2 回センター合宿研修会（会場：大滝セミナーハウス）
平成 17 年 12 月	第 3 回センターシンポジウム「命」
平成 18 年 10 月	第 3 回センター研修会（会場：本学学術交流会館）
平成 18 年 12 月	第 4 回センターシンポジウム「脳可塑性研究の最前線」
平成 19 年 11 月	第 5 回センターシンポジウム「脳と心の探求」
平成 19 年 11 月－ 12 月	第 4 回センター研修会（研究室訪問）
平成 20 年 10 月	第 5 回センター合宿研修会（会場：大滝セミナーハウス）
平成 20 年 12 月	第 6 回センターシンポジウム 「ひとりひとり脳を育てる…発達障害のユニークな特性を活かすために」
平成 21 年 11 月	第 6 回センター合宿研修会（会場：大滝セミナーハウス）
平成 21 年 12 月	第 7 回センターシンポジウム「遺伝子と環境がつくる脳の力」
平成 22 年 10 月	第 7 回センター合宿研修会（会場：大滝セミナーハウス）
平成 22 年 12 月	第 8 回センターシンポジウム「グリアの生理と病態」
平成 23 年 11 月	第 8 回センター合宿研修会（会場：大滝セミナーハウス）
平成 23 年 12 月	第 9 回センターシンポジウム「高次脳機能のメカニズム」

◆主な就職先

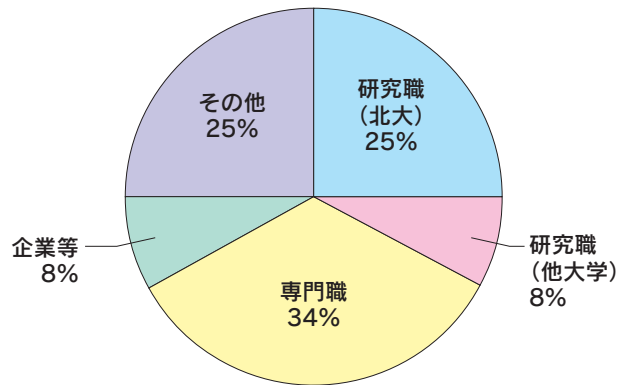
北海道大学、弘前大学、名古屋大学、島根大学、NTT 東日本、全日空、いすゞ自動車、北海道電力、北海道大学病院、北海道厚生連病院、市立札幌病院、磯子脳神経外科病院、本田技研工業、デンソー、植物情報物質研究センター、新日本ソリューション、テクノスジャパン、大原医療福祉専門学校、フクダ電子、Morehouse School of Medicine、東洋ビジネスエンジニアリング、キャノン、ニコン、ノースメディア、新潟大学脳研究所、特別支援学校 など

◆修了者進路について

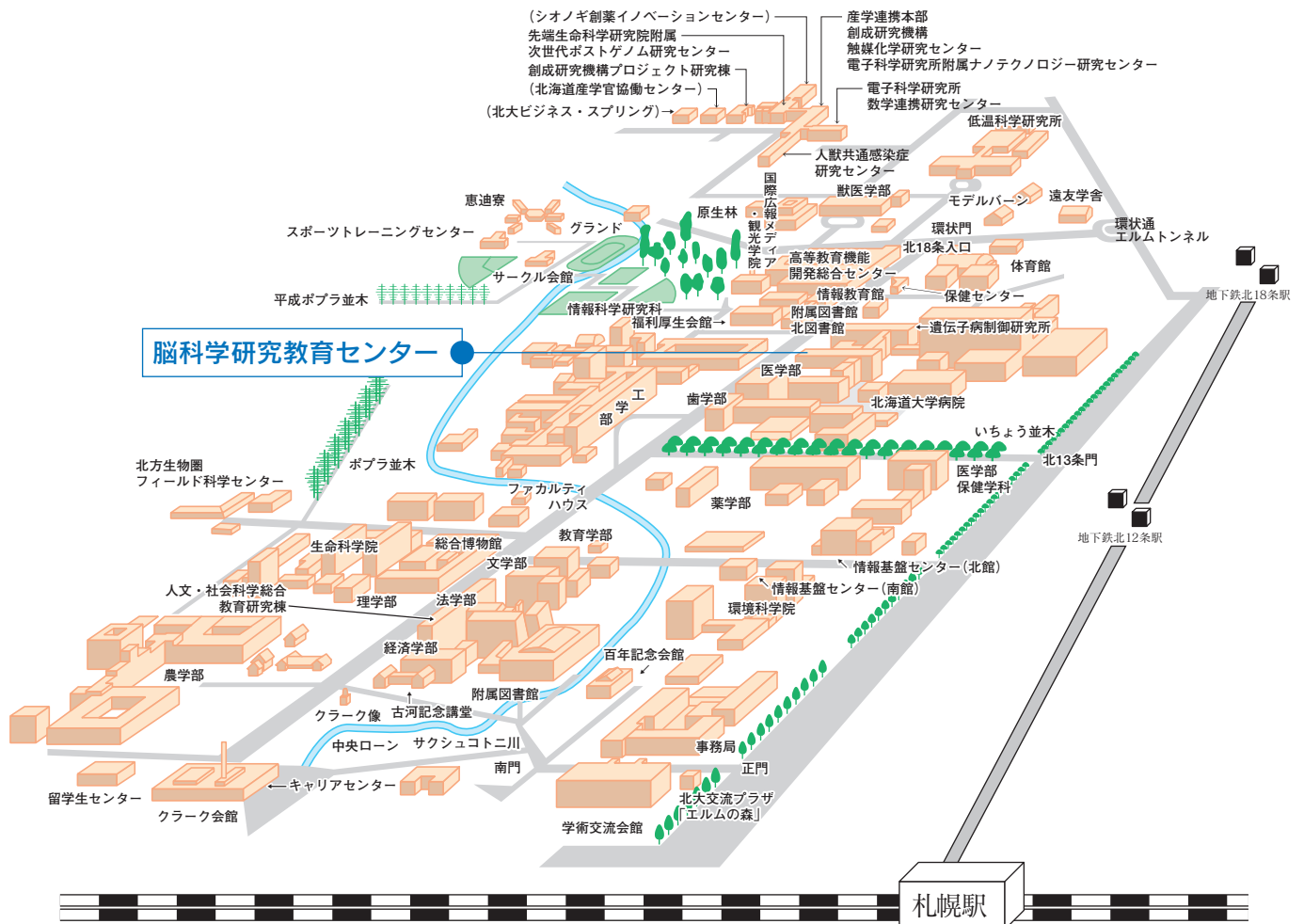
修士課程修了者進路（平成 16 年度～平成 22 年度）



博士課程修了者進路（平成 16 年度～平成 22 年度）



Campus Map of Hokkaido University



北海道大学脳科学研究教育センター概要 2012

平成24年3月改訂

脳科学研究教育センター

Research and Education Center for Brain Science (RECBS)
Hokkaido University

〒060-0815 札幌市北区北15条西7丁目 医学系事務部内 電話(011)707-5022

URL : <http://www.hokudai.ac.jp/recbs/>



北海道大学
脳科学研究教育センター概要

2012