

わたしの研究 Neuroscience-oriented psychiatrist をめざして

澤頭 亮

北海道大学大学院医学研究院 神経病態学分野精神医学教室

北海道大学大学院医学研究院 神経病態学分野精神医学教室の澤頭亮と申します。医師になってから12年が経ちますが、「わたしの研究」の執筆依頼が自分に来るとは夢にも思いませんでした。このコーナーといえば、海外留学を終えたばかりの先生方や、華々しい業績を積み重ねているライジングスターたちが登場する場という印象が強く、地味に研究を続けてきた私に何が語れるのだろうかと思惑しております。きっと、編集委員長の中川伸先生（現、山口大学）が、「澤頭は何をしているのだろうか？」と気にかけてご依頼くださったに違いないと思いつつ、筆を執ることにしました。中川伸先生には、私が医学部6年生のころから大変お世話になっております。当時、中川先生は北大精神科の講師を務めておられ、精神科志望の学生を焼鳥屋に誘ってくださいました。同席された井上猛先生（現、東京医科大学）は当時准教授で、美唄焼き鳥の名店「鳥源」で精神医学の魅力と研究の面白さについて語ってくださったのを今でも鮮明に覚えています。一串で鶏のさまざまな部位を味わえる美唄焼き鳥を楽しみながら、お二方が精神医学の多様性と奥深さを語るその姿に心を奪われ、精神科医の道を志すことを決意しました。

卒後5年目、私は研究の道を早く歩みたいという思いから、田中真樹教授が主宰する北海道大学医学研究院 神経生理学教室の門を叩きました。そこで行われていたのは、ヒトに近い脳をもつニホンザルにさまざまな心理実験課題を行わせ、その際に脳各部で処理される情報を電気生理学の手法を用いて、神経細胞レベルで捉えるというものです。当時、「自我障害の神経基盤」を解明したいという私の希望を元に、田中教授とディスカッションを重ねましたが、サルの実験系に落とし込むことは容易ではなく、断念しました。それならばと、人が人たる所以である前頭連合野の機能をテーマにした研究計画を練り上げていきました。最終的に、神経科学の一大テーマである「前頭連合野とワーキングメモリ」を

研究テーマに決めました。博士課程の研究は、N-back 課題中の前頭連合野の神経活動を解析する実験と、視覚探索課題を用いたワーキングメモリの定量化という2つのテーマに絞りました。前者は、ヒトを対象とした心理実験でよく用いられる N-back 課題をサル用に改変し、短期記憶の更新にかかわる神経活動を発見することを目論んだ研究です。実験自体はとても骨の折れる作業で、課題に関連した活動を示すニューロンを探し出すのは至難の技でした。それでも粘り強く試行錯誤を続けた結果、記憶消去に関連するニューロン群を発見するという重要な成果を得ることができました³⁾。一方、後者の研究は比較的順調に進みました。単純な視覚探索課題（トランプゲームの神経衰弱のような課題）を用いて、ワーキングメモリを簡単に定量化できるという研究です。動物の眼球運動を詳細に解析し、計算論的に解釈する内容を評価していただき、種々の学会賞や関連する英文原著2報を発表することができました^{1, 2)}。学位取得後は、アンビシャス特別助教というなんとも強そうな名前の特任ポストに就くことができ、さらに研究を進めていきました。このポストは、私の所属する医学部のポストではなく、全学のポストであったため、学内の異分野の研究者と数多く知り合うことができ、ネットワークを構築する機会に恵まれました。学位取得後の2年間で、前者の研究のデータをなんとか取り終え、論文を書き始め、2024年初頭にようやく投稿できる段階に漕ぎ着けました。初手は意気揚々と Science 誌へ投稿しましたが、もちろん editor kick。次に PNAS 誌へ投稿し、major revision で手応えを感じつつも、掲載には至りませんでした。続いて、Current Biology 誌に投稿するもコメント付き reject。残念ながら本稿執筆時点（2024年末）では、未だ掲載先が決まっておりませんが、これまでいただいた査読コメントをすべて見直し、論文構成をゼロから練り直しながら年の瀬を迎えています。

サル研究を選んだ理由についても少し触れておき

ます。大学院入学当時は「自我障害の神経基盤」を研究テーマとして希望していたこともあり、サルで自我障害の疾患モデルを作れるかもしれない？と安易に考えていました。しかし、それは複数の理由できわめてハードルが高いことがいまではわかっています。1つ目は、自我障害の神経基盤がヒトを対象とした研究でも神経回路レベルで未だに解明されていないこと、2つ目は、(仮に神経回路レベルでわかっていたとしても)、optogenetics や chemogenetics といった神経回路を特異的に操作する技術が未だ不十分であること。3つ目は、臨床症状として我々が観察する自我障害は、実験室レベルでどのような表現系を示すのかはっきりしていないこと、などが挙げられます。また、サルは成体になるまで時間がかかるため、マウスと異なりトランスジェニックなモデルを作成するのも困難であるという側面もあります。自我障害に限らず、精神疾患の病態研究を動物実験と並行して進めるうえで、上記のハードルを1つずつクリアしていかなければなりません。そうしたい思いに至り、2024 年度から私は久しぶりに臨床の現場に戻ってきました。

臨床現場に戻ってからは、外来診療、病棟業務が中心の忙しい日々を送っています。臨床業務と並行して少しずつ研究の時間を確保しつつあります。北大精神科が長年取りためてきた豊富な神経認知データを機械学習のアプローチで解析したり、クロザピンによる脳波や眼球運動の変化を調べたり、専攻医の症例報告執筆をサポートしたりと新しい観点での研究が動き出しています。2024 年 12 月には、アメリカ神経精神薬理学会の global fellowship に採択され、念願の初参加を果たしました。サルの行動薬

理実験の内容をポスター発表し、さまざまなバックグラウンドの参加者とディスカッションでき、有意義な時間を過ごせました。ここで得た新しい視点やつながりは、基礎研究を行っていたころには得られなかった貴重な財産です。特に留学先の候補となる研究室を見つけることもでき、諦めかけていた留学が再び現実味を帯びてきました。

最後に、「わたしの研究」というタイトルのもとでこれまでの道りを振り返り、こうして書き残す機会をいただけたことに深く感謝しています。基礎研究と臨床の狭間で試行錯誤を続けるなか、挫折や停滞を経験するたびに、サポートしてくださった多くの方々のおかげで一步步前進することができました。まだまだ研究者として道なかばですが、あっと驚くような研究成果を出せるように日々精進していきたいと思います。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Sawagashira R and Tanaka M (2021) Ketamine-induced alteration of working memory utility during oculomotor foraging task in monkeys. *eNeuro*, 8 : ENEURO. 0403-20. 2021.
- 2) Sawagashira R and Tanaka M (2022) Nicotine promotes the utility of short-term memory during visual search in macaque monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*, 239 : 3019-3029.
- 3) Sawagashira R and Tanaka M (2025) Neural correlates of memory updating in the primate prefrontal cortex. *bioRxiv*, doi : 10.1101/2025.01.29.635458.