

平成 27 年度 生理学研究所研究会

「行動システム脳科学の新展開」

プログラム・抄録集

平成 27 年 12 月 4 日（金） 13:00 ～ 5 日（土） 12:30

生理学研究所（明大寺） 1F 大会議室

平成27年度生理研研究会
「行動システム脳科学の新展開」

平成27年12月4日（金）13時～5日（土）12時30分

生理研研究所（明大寺地区）1階 大会議室

提案代表者：星 英司、生理研対応者：南部 篤

研究人生・哲学は研究成果と並んでサイエンスの重要な柱であるが、纏まった形で伺える機会は少ない。そこで、中堅からエスタブリッシュした演者の方々にこれらについてお話しいただきながら全体で議論することにより、*The Joys of Science* の再発見を目指す。

12月4日

13:00-13:10 開会の挨拶 南部 篤

セッション1（座長：筒井 健一郎）

13:10-13:50

Survive as a scientist.

伊佐 正（生理学研究所）

13:50-14:30

大脳皮質パルブアルブミン細胞の歴史と謎

川口 泰雄（生理学研究所）

14:30-14:50 休憩

セッション2（座長：中村 加枝）

14:50-15:30

脳研究および大学における生理学の動向

蔵田 潔（弘前大学）

15:30-16:10

線条体アセチルコリン神経伝達による行動柔軟性のコントロール

小林 和人（福島県立医科大学）

16:10-16:50

小脳の区画構造と機能局在の神経回路基盤

杉原 泉（東京医科歯科大学）

16:50-17:10 休憩

セッション3 (座長：藤山 文乃)

17:10-17:50

ニューオリンズのカフェにて

関 和彦 (国立精神・神経医療研究センター)

17:50-18:30

神経回路研究の変遷と今後の霊長類研究

高田 昌彦 (京都大学)

18:30- 懇親会

12月5日

セッション4 (座長：関 和彦)

8:40-9:20

眼球運動と高次機能

田中 真樹 (北海道大学)

9:20-10:00

脳活動の非侵襲的操作と大規模計測を組み合わせた行動システム脳科学の新たな展開

筒井 健一郎 (東北大学)

10:00-10:40

物質と脳

中村 加枝 (関西医科大学)

10:40-11:00 休憩

セッション5 (座長：田中 真樹)

11:00-11:40

システム神経科学がめざすもの

南部 篤 (生理学研究所)

11:40-12:20

いちめんなのはな

藤山 文乃 (同志社大学)

12:20-12:30 閉会の挨拶 高田 昌彦

Survive as a scientist.

自然科学研究機構生理学研究所

伊佐 正

何か大きな展望があって研究の道に入ったわけではなかった。医学生の頃、体育会のボート部をやめて、暇を持て余していた頃、たまたま講義で聞いて面白そうだった先生の研究室を訪ねて、東京都老人研の研究室で麻酔下のラットを使った電気生理実験をさせていただいた。それが面白くて足繁く通い、卒業1年前に、学生時代で一番面白かったことは何だったかと振り返った時に、この実験が面白かったと思った。大学院進学を決めたのは、そこまでは末梢を刺激して末梢から反射活動を記録する実験だけだったので、もう少し先（中枢神経系の中身）を知りたかっただけだった。将来を決めることを先延ばしにし（結婚はしていたけれど）、芽が出なかったら大学院だけ終えてまた臨床に行こうなどと考えていた。勉強不足もあって、大脳の連合野や高次脳機能なんていう難しそうなことは敬遠していた。それがその後、もう少し先が知りたいと思って背伸びを続けているうちに、あっという間に30年が過ぎ、今や、時には意識や注意、モチベーションや学習などと口走っている私がいる。勿論紆余曲折はあって、大学院から助手時代にかけて所属していた伝統ある研究室は姿を消し、イオンチャネルの分子生理学をやっていたこともある（今ならそれも自分にとっての重要な栄養源だったと自信をもって言えるけれど）。運良く20年前に生理研のポジションをいただけたことで今日の私があり、そうでなかったら今頃本当にどうなっていたかわからないと正直に思う。

ただ、何も考えていなかったわけではなくて、大学院の最初の師である島津浩先生の「流行は追うな、流行を作れ」という言葉は愚直に守ってきた。とにかく他人と同じことをするのが嫌で、他人とは少し違う考え方をし、他人がやっていないことで重要そうなことは何か？ということばかりを考えるようにした。その結果が、サルで脊髄損傷の研究をし、かつ脊髄だけではなく大脳皮質や辺縁系に着目する。視覚系も、一次視覚野ではなくて上丘。そして上丘が頑張る盲視の研究。健常な脳ではなく障害を受けた脳の大規模回路の可塑性を調べるという研究。最初のうちは世の中の流れと自分の間に強い違和感があったが、最近はその違和感が薄れ、自分と世の中の羅針盤の針の向きが少し揃ってきたかなと思う。自分の能力の範囲は限られていると割り切って、自分が知らないことを知っている人を採用するようにした。それでも足りない部分は国内外を問わず共同研究者を求める、という、システム神経科学者としてはやや節操のないスタイル。無駄を無くしてスマートに、というのとは対極の、無駄の多い人生だなと思うけれど、それはそれで楽しいし、色々あがくのも自分が生きている証かなと思う。定年まであと、ほぼ10年。今後も常に新しいことを考え、向上心と挑戦する心を持って過ごしたいと思う。

大脳皮質パルブアルブミン細胞の歴史と謎

自然科学研究機構生理学研究所
川口泰雄

Ramon y Cajal や Lorente de No が、大脳皮質の形態的に多様なニューロンタイプを記述して以来、それら多くの機能的役割については不明のままでした。1970年代後半から視覚野では、ハーバード大学などのグループが、視覚刺激応答性を調べた皮質細胞を細胞内染色し、その軸索・樹状突起を立体構築した上で、そのシナプス標的を電子顕微鏡で調べる試みを始めました。これは、現在のコネクトミクスに通じる研究ですが、当時の大規模データ処理には限界があり、次第に行われなくなりました。

1986年にカルシウム結合蛋白質の一つであるパルブアルブミンが、新皮質のGABA作動性細胞に発現することが、Marco Celioによって報告されました。非常に面白い所見ですが、新皮質の回路・機能を調べている研究者は、当時は殆ど興味を持たなかったようです。今から思うと、この発見が皮質回路研究の大きな転機の一つなのかもしれません。

その後、皮質パルブアルブミン細胞の形態的・電気生理学的特徴が明らかにされ、この抑制性細胞が、臨界期の決定や、成熟動物の可塑性を制御している可能性が、Takao Henschらにより示されました。パルブアルブミンという特定の分子を発現していることで、最近では細胞種特異的な操作が遺伝子操作により可能になり、その結果、皮質細胞間の発火同期性に関与すると考えられるガンマ振動の生成に本質的であることも次第に明らかになりつつあります。さらに、この細胞またはパルブアルブミン発現の異常が統合失調症や自閉症と深くむすびついている事も示されています。

私は新皮質の回路構造規則性を見つけることが、この分野に大きく貢献するのではないかと考えて、皮質回路構造を、形態的手法を主体に解析してきました。上のような重要な機能をするパルブアルブミン細胞にはどのような結合規則性があるのでしょうか。これらの細胞は一見ランダムな回路結合を作っているように見えますが、最近、私たちは少しだけ法則性を見つけたので、それを紹介したいです。

脳研究および大学における生理学の動向

弘前大学
蔵田 潔

システム脳科学の今後を語るにあたり、本研究会の目的とするところとは方向性がやや異なることは承知しているが、この機会に大学における生理学教室の動向と特に若手の今後のキャリアパスを含めて言及したい。

Evartsによって1960年代初頭に開発された行動下における生体脳からのニューロン活動記録法を用いた数多くの研究によって、脳のほぼ全領域の機能の多くが明らかにされてきた。当初は1本での電極によって記録されてきた個々のニューロン活動の行動との関連性は、最近ではイメージングや108本もの電極によって多数の大脳皮質領域からのニューロン活動同時記録、さらに光遺伝学的手法の導入によって領域間の情報連絡が解明されつつある。

しかしながら、これらの方法をもってしても脳という超複雑システムの全貌を明らかにするには十分とはいえない。これを解明するためには全く新しい脳機能計測法の開発が必須であろう。一例として、最新の素粒子理論を背景にするなどした脳内微細局所のイオン流計測や、近年大いに話題になっている腸内細菌の発生する物質と脳をはじめとする全身臓器との相互関連性を細胞レベルでリアルタイムイメージングするなど、日本の有する技術による世界に先駆けたイノベーションが必要と思われる。

一方で、特にシステム脳科学を研究する場合は、生理研や理研などの研究所を除けば、大学の医学部にほぼ限定されているといえよう。その中でも、これまで生理学教室の果たしてきた役割は極めて大きいといえるが、特に地方大学においては生理学教室の存続そのものが脅かされていると言っても過言ではない。国立大学では法人化前には教室と人員の配置が定まっていたが、法人化後にはそのような枠が撤廃された一方、定員削減が進み、基礎のみならず臨床の教室でも人員不足に悩まされている。そのため、従来2つあった生理学教室が1つに統合されてきたのみならず、教員の定員獲得を念頭に、学生への生理学講義は内科など臨床科が行えばよいとする臨床科からの意見も根強い。

今後、ますますこのような方向性は強まると思われる。それに対抗する方策は、生理学を志す者がどのようなアイデンティティを示せるかにかかっている。アイデンティティとは研究実績のみならず、人体の生理学における幅広い視野から、如何に医学に貢献できるかを示すかにかかっているといえよう。

線条体アセチルコリン神経伝達による行動柔軟性のコントロール

福島県立医科大学・医学部・生体機能研究部門

小林 和人

環境変化に対応して行動を柔軟に切り替える機能は、前頭前野皮質と線条体を連関する神経回路が重要な役割を持つ。行動柔軟性の障害は、統合失調症や注意欠陥/多動性障害などの精神神経疾患の病態と関係する。線条体に局在するコリン作動性介在ニューロンは、報酬予測、注意、認知に関係した刺激に応答し、行動を切り替える際、線条体のアセチルコリン放出が増加することが知られている。これまで行動薬理的な手法を用いて、行動柔軟性のひとつの課題である逆転学習について解析されたが、アセチルコリン受容体に対する薬物の量依存性や特異性の問題からコリン作動性細胞の機能については十分検討が進んでいない。

われわれは、細胞標的法を用いて遺伝子改変ラットにおける線条体コリン作動性介在ニューロンの選択的除去を行うとともに、ムスカリニック受容体サブタイプに対する遺伝子ノックダウンを行うことによって、行動柔軟性の制御に線条体アセチルコリン伝達が担う役割について解析した。コリン作動性ニューロンにおいて組換え体イムノトキシンの受容体を発現する遺伝子改変ラットを利用して、コリン作動性ニューロンを標的化した。コリン作動性ニューロンを欠損するラットは、空間認識に基づく逆転学習課題のテストにおいて、コントロールラットと同様に初期の学習を正常に獲得したが、逆転学習フェーズにおいてコントロールよりもより迅速に行動を切り替えることが判明した。逆転学習の初期に認められる固執性の誤反応には影響せず、学習の中期に認められる退行性の誤反応が減少することが特徴的であった。このラットは、消去学習も亢進していることが明らかとなり、少なくとも消去学習の亢進が逆転学習の増強に結びついている可能性がある。次に、行動柔軟性を媒介する線条体に存在するムスカリン性アセチルコリン受容体を同定するために、ポストシナプスに局在することの知られている M1 と M4 受容体について、それぞれの遺伝子ノックダウンにより逆転学習に与える影響を解析した。M1 と M4 受容体 mRNA の発現を選択的に抑制する single hairpin RNA (shRNA) をコードするレンチウイルスベクターをラットの線条体に注入し、空間認識に基づく逆転学習のテストを行った。M4 shRNA ベクターを注入した場合にのみ、コントロールに比較して、有意に逆転学習のパフォーマンスが向上し、コリン細胞を欠損するラットの行動と非常に類似したパターンを示した。これらの結果から、線条体アセチルコリン伝達による行動柔軟性は、主に M4 受容体によって媒介されていることが示唆された。

以上の研究から、DMS コリン作動性介在ニューロンは、行動の切り替えに抑制的な役割を持ち、この作用はムスカリン性 M4 受容体によって主に媒介されていることが明らかとなった。行動柔軟性は、前頭前野皮質と線条体を結ぶ神経回路が重要であり、線条体のアセチルコリン伝達はこの回路における情報処理に働きかけることによって、環境要因の変化に対する行動の切り替えを調節しているものと推測される。

小脳の区画構造と機能局在の神経回路基盤

東京医科歯科大学 システム神経生理学分野
杉原泉

小脳は横に伸びる多数の襞構造によって前から後へ第 I~X の 10 小葉に区分される。それに対して、外見上からは認めにくい区画構造として、分子発現パターンによって区分される縞模様状も小脳皮質には存在する。例えば、アルドラーゼ C という酵素分子を発現する、あるいは発現しないプルキンエ細胞は左右それぞれ 20 本ほどの縦縞状の区画内に別々に分布している。小葉構造と分子発現縦縞構造という縦横に交差する構造で小脳皮質は多くの区画に区分される。

小脳入力線維（主として登上線維と苔状線維）と出力線維（プルキンエ細胞と小脳核ニューロン）の投射様式は小脳の区画構造に密接に関係し、その関係によって小脳に機能局在が形成されると考えられる。われわれは、主として齧歯類を用いて、入出力投射軸索の投射パターンを単一軸索のレベルで解析することで、小脳の区画構造と小脳機能局在との関連を考察してきた。

登上線維軸索とプルキンエ細胞の投射パターンは、小脳縦縞構造に正確に従っているが、小葉間での登上線維軸索の枝分かれ投射とプルキンエ細胞の収束性投射のパターンは、小葉間での機能的類似性をも反映している。齧歯類の第 I 脚と呼ばれる半球部の小葉は、ほとんどがアルドラーゼ C 陽性の縦縞によって占められる特異な小葉である。登上線維軸索とプルキンエ細胞の投射パターンから、齧歯類の第 I 脚は、ヒトで巨大化して非運動機能に関連しているとされる第 I 脚・第 II 脚の両小葉と相同であると考えられた。齧歯類において小脳非運動機能の解析が可能になると期待される。

われわれは、種類の豊富な苔状線維軸索、そして小脳核ニューロン軸索にも焦点をあてて解析を継続している。脊髄に由来する苔状線維軸索は、従来背側脊髄小脳路と腹側脊髄小脳路に分類されるが、さらに細かく、起始細胞の種類ごとに特有の投射パターンが見られた。仙髄灰白質にある Stilling 核は尾の深部感覚に応答するが、ここからの苔状線維投射は、第 VIII 小葉正中部縦縞に集中していた。第 VIII 小葉正中部縦縞領域には、尾の深部感覚応答が存在し、その微少破壊は、ロタロッドテストの点数を有意に低下させた。この部分が尾の感覚情報を利用して協調運動制御に関与する領域であることが示唆された。

発表の中では、企画の趣旨をふまえて、これまでの研究の上での苦勞と工夫、個人的感想、そして、指導者と共同研究者への感謝も交えてお話ししたいと思う。

ニューオリンズのカフェにて

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
モデル動物開発研究部
関 和彦

誰でもそうだと思うが、自分が行った実験や書いた論文のそれぞれには多少なりともこだわりがある。このような、研究に対するこだわりは研究者自身から創発される内発的で一貫した現象のように見える。しかし、私自身について考えてみると、そうとは言いがたい。その時々における、自分を取り巻く空気、時代（年齢）、ヒト、場所などに影響を受けてその時々のごだわりが形成されていたように思う。したがって、環境が変わればごだわりも変わり、一貫性に乏しい。時には真逆のごだわりを持っていたことに驚くこともある。ただ、研究者としての私自身の **building block** な何かと聞かれば、このような時には相反するごだわりの数々とそれらの相互作用の結果、という答えになろう。

今回の講演では、数少ない著作や研究成果のいくつかと、それにまつわるごだわり、そしてそのごだわりが形成された背景、影響を受けた事象について紹介したい。そして、それらが現在の自分や自分の研究にとって、どのような意味を持っているのかにつき、レトロスペクティブな考察を試みる。このような試みに何らかの生産性があるのか（ないのか）は聴衆の判断に委ねたい。

神経回路研究の変遷と今後の霊長類研究

京都大学霊長類研究所 統合脳システム分野
高田昌彦

私が神経解剖学の大学院に入学し、神経回路研究をスタートした1982年当時は、1960年代からおこなわれてきた鍍銀変性法やオートラジオグラフィ法から、より感度が高く解析が容易であるHRP (horseradish peroxidase) 法が登場、普及し始めた頃であった。免疫組織化学やハイブリダイゼーションなど、伝達物質や機能分子に関わる研究が我が国ではまだほとんど一般的ではなかった。私たちの研究室では、HRPに小麦胚芽凝集素であるWGA (wheat-germ agglutinin) を conjugate したWGA-HRPを独自に作製し、強力な順行性トレーサーとして利用していた。1984年末にカナダ・トロント大学に留学したが、留学先の研究室は蛍光色素のメッカであった。蛍光色素といっても現在のように「多重蛍光染色のための tool」として使用していたわけではなく、蛍光色素そのものを逆行性トレーサーして、特に軸索側枝を介して複数の脳領域に投射する単一ニューロンの同定に利用していた。True Blue、Fast Blue、Diamidino Yellow、Rhodamine など標識部位や励起波長の異なるさまざまな色素が用いられていたが、特にFluoro-Goldは溶液になるため注入や標識が安定するだけでなく、電荷を持つので電気泳動で微量注入できるという利点がある。Fluoro-Goldを使用した最初の論文は、実は私の論文であった。さらに、PhA-L、BDA、cholera toxinなどの順行性・逆行性トレーサーが登場し、私自身も用途に合わせて使い分けていた。また、実験動物については、大学院時代はネコを、海外(カナダ、アメリカ)ではラットやマウスを、そして日本に帰国後、生理研での南部先生、稲瀬先生、故徳野先生との共同研究においてサルを用いることになる。特にサルでは、電気生理学的に同定した複数の大脳皮質運動関連領域にWGA-HRPとBDAを注入し、大脳基底核(線条体および視床下核)における順行性ラベルの分布パターンを詳細に解析することにより、皮質線条体投射における運動情報処理様式を明らかにした。その後、東京都神経研に異動した後に霊長類専用の感染実験施設を立ち上げた。それには2つの理由がある。ひとつは、従来の単シナプス性トレーサーではなくシナプスを超えて多シナプス性の神経回路をラベルできる狂犬病ウイルスを使用するためである。狂犬病ウイルスを用いて大脳皮質-大脳基底核・小脳ループをはじめ、大脳皮質を巡るさまざまな神経回路の構築を解析しており、最近異なる蛍光色素を発現する狂犬病ウイルスベクターの開発にも成功した。もうひとつは、げっ歯類と同様に、霊長類、特に大型のマカクザルで遺伝子改変モデルを作出するためである。神経研の岡戸先生、福島医大の小林先生、日本医大の島田先生などに相談し、ウイルスベクターの脳内注入による外来遺伝子の導入技術を確認することができたが、ここでもキーワードは「神経回路」で、特定の神経路に選択的に遺伝子操作をおこなうことに成功し、高次脳機能の解明や精神・神経疾患モデルの開発を目指した研究を日々進めている。本セミナーでは、以上のような神経回路研究の変遷についてお話しするとともに、今後の霊長類研究の展望についても言及したい。

眼球運動と高次機能

北海道大学医学部・神経生理学分野
田中真樹

覚醒動物を用いたシステム神経生理学研究の大きな魅力は、ニューロンレベルの脳情報を目の当たりにできることにある。行動課題を工夫することで、サルが今まさに動き始めようとしていること、何かに注意を向けていること、内的にリズムを刻んでいることなど、ニューロン活動を通じて時にオンラインで知ることができる。そこに確かに情報があることを肌で感じ、その操作によってサルの意思を変化させることができれば、自分自身もまったく同じ原理で制御されているに違いないと確信することができる。こうした魅力にとりつかれて研究を始めて 20 年余りが過ぎ、後進にその魅力を伝える責任を多少なりとも意識するようになってきた。

これまで眼球運動を指標として、前頭葉皮質から始めて視床、基底核、小脳の信号を探ってきた。今回はそのいくつかを紹介し、皮質-皮質下ループによる時間知覚や注意、行動選択といった高次機能の制御機構について考える。また今後、覚醒サルを用いた研究にどのような可能性がありうるのか議論したい。

脳活動の非侵襲的操作と大規模計測を組み合わせた行動システム脳科学の新たな展開

東北大学大学院生命科学研究所
筒井健一郎

行動システム脳科学の趨勢は、分子生物学を応用した光遺伝学や化学遺伝学の導入により、従来の神経活動の計測を主とした相関的研究から、特定の神経細胞群や神経回路を操作する因果的研究に、大きくシフトしつつある。そのような背景のもと、われわれは最近、脳活動の非侵襲的操作法としての経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation; TMS) のポテンシャルに注目し、さらに PET/fMRI や ECoG などの大規模脳計測と組み合わせることによって、行動システム脳科学の新たな展開を模索している。

高次脳機能の中核たる前頭連合野は、注意・認知機能の上位中枢であるばかりでなく、これらの機能と情動・欲求との仲立ちを行うことによって、行動の統御を行っている。人生の大きな目標に向かって嫌なことを我慢して努力するなどということは、前頭連合野による高度な行動制御を必要とする。また、うつ病のために気分が塞ぐだけでなく、何事にも消極的な判断しかできなくなり、日常生活に支障をきたすようになるのは、前頭連合野の機能低下によるものであると考えられる。これまで、高次脳機能の研究では、もっぱら注意・認知機能の解明に重点が置かれてきたが、われわれは、情動・欲求の制御という観点から前頭連合野の機能を調べている。前頭連合野の特定部位の神経活動を、rTMS を用いて操作した結果、行動にどのようなバイアスがかかるのかを、自然観察や種々の行動プローブを使って調べている途上である。そのような局所的な脳活動の変化が、全脳のネットワークの活動バランスにどのような変化をもたらすのかを、PET/fMRI や ECoG の計測を通じて明らかにしていきたいと考えている。

これまでの成果としては、以下のようなものが得られている。rTMS のベンチマークテストとして、遅延反応課題を遂行中のサルの前頭連合野、運動前野、下頭頂皮質をそれぞれ抑制する実験を行い、前頭連合野においては、先行の破壊実験を再現する結果が得られたのに加えて、運動前野、下頭頂皮質との機能の対比を、同一個体・同一課題で行うことができた。これは、動物実験のツールとしての TMS の高い有効性を示すものであるとともに、注意・作業記憶にかかわる大脳皮質ネットワーク機能のさらなる解明に道を開くものであった。今後は、同課題を用いて、TMS と PET/fMRI や ECoG の同時計測を行う予定である。また、内側前頭葉皮質に対して、数日間の抑制操作を行っただけで、1か月以上の長期間にわたってサルが抑うつ状態になることを発見した。今後の研究の展開によって、うつ病の機序の解明につながるのではないかと期待している。

物質と脳

関西医科大学
中村加枝

脳の研究と他の生物学—例えば癌の研究—との違いは、研究の目標が細胞組織などの物体ではなく、形として見ることができない精神や運動機能であるということだと思います。したがって、神経科学の研究の中でも最終出入力に近い部分—すなわち、精神や行動に直結する回路を調べるシステム神経科学は、脳の研究をユニークな存在としていると思います。システム神経科学の醍醐味は一見科学研究の対象に到底のりそうもない漠然とした心の働きを、数理モデルにさえできる形にしてしまう可能性があることだと思います。現在はげっ歯類の光技術などを駆使した研究に推され気味ですが、霊長類の神経生理実験はデータの正確さの点で他に勝っており、脳のシステムの理解に大きく寄与し続けています。

私は、小学生の時から脳に興味があって、大学でも神経生理の授業が楽しみでした。さらに、臨床で6年働き、貴重な体験をしました。集中治療室では、血中酸素濃度などデータ上変化が気づかれる前に患者さんの話しぶり、つまり認知機能に変化があることを何度も経験しました。精神科では、抗うつ剤投与により一人の人が「別人」になる過程を何度も見ました。つまり、我々の一見漠然とした行動や考え方などが確かに（そして、しょせん）物質（血中のストレスホルモン？や神経伝達物質）によって制御されているのだということを実感しました。

そのようなわけで、現在私は、ラボのメンバーとともに、ストレス下での行動変化のメカニズムと、報酬や嫌悪情報処理に関与するセロトニン細胞が多くある背側縫線核における情報処理について明らかにしようとしています。まだ始まったばかりですが、その成果の一部を紹介したいと思います。

システム神経科学がめざすもの

生理学研究所 生体システム研究部門
南部 篤

私が神経生理学の分野に足を踏み入れた30年前は、麻酔下のネコから神経活動を記録する急性実験が主流である一方、覚醒下行動中のサルから神経活動を記録する慢性実験も行われていた。これらによって脳内の基本的な配線図や、脳の各領域がどのような情報を表現しているのかについて、多くのことがわかった。その後、スライス実験などによる局所神経回路の研究、分子生物学的方法、とくに遺伝子改変マウスによる実験などが隆盛し、脳の各領域の微細な情報処理機構、あるいはその物質的基盤について、多くの知見が蓄積されてきた。これからの神経科学の目指す方向のひとつは、詳細にわかった各領域の神経回路をもとに、脳全体として情報がどのように生成・伝達・処理され、例えば行動に結びつくのかという、情報の流れについての研究ではないかと思う。その戦略について考えてみたい。

- 1、最近発展してきた光遺伝学やウイルスベクターを用いた遺伝子導入などによるニューロン選択的、経路選択的な介入、例えば、あるニューロンや経路のみを活性化・不活性化したり、あるいは除去する方法が、強力な研究手段となるであろう。一方、電気刺激や（神経活動を記録しながらの）局所薬物注入による活性化・不活性化などの古典的方法も、場合によってはそれ以上に有効である。
- 2、記録するものとしては、S/N比が大きい、解釈に仮定が少ないなどから、依然として活動電位（ユニット記録）が優位と思う。多点同時記録（マルチユニット）、光計測（できれば活動電位、Na濃度が計測できれば理想的）も有望である。一方、脳深部のLFPは由来が不明である。また、ニューロン活動記録は、活性化・不活性化実験を評価する上においても重要である。
- 3、記録しているニューロンが入力に近いのか出力に近いのか、投射ニューロンか介在ニューロンかで、解釈が変わってくるので、どのようなニューロンから記録しているのか同定することが重要である。そのために、電気刺激による順行性・逆行性応答などの古典的な方法に加え、光遺伝学的手法によるラベリングなど分子生物学的手法が有望である。
- 4、脳のシステムが破綻した状態、即ち疾患モデルから神経活動を記録し、その病態生理を探ることは、疾患の病態理解、治療法開発という医学的・社会的要請であると同時に、正常な機能を深く知る上においても重要なアプローチでもある。また、ヒト患者からの直接記録も貴重な機会である。
- 5、神経解剖学者、数理神経科学者との共同研究も得るところが多い。
- 6、実験動物としてマカクサルに加え、遺伝子改変モデルが使えるげっ歯類やマーモセットも積極的に使うべきである。

いちめんなのはな

同志社大学大学院 脳科学研究科神経回路形態部門

藤山文乃

他の先生がたのお話はとても伺ってみたいけれど、私のは、、、誰が聞いてくださるの
だろう？ いつもの研究会以上にその思いが強い今回。でもやはり他の先生がたのお話
を伺えるこの会はとても楽しみです。

小岱山と有明海にかこまれた田舎町で育ちました。屈託の多い無口な子供だったので
ただただ時間が過ぎていくのをじっと待っているような日々でした。お題にいただいた研
究生活を支える人生と哲学。何が自分を支えているのかを考えてみると、情熱や信念と
いうよりは、自分のなかに茫洋とした時間の記憶があって、いつでもその静けさのなか
にもぐりこめる、研究を含め日々のあれこれは、それがあからこそどうにか続してい
るのではないかという気がします。この人でなければ、というほどの才能もなく、自分
がしたいことをさせていただいているに過ぎません。そのわがままを支えてくれる同僚
を含め身近な人たちに「いつも苦勞かけるねえ」と声にはださず思っています。

女性研究者として、とよく聞かれます。あるべき一つの姿などあるはずもなく、女性
たちはそれでも手探りで自分なりのエールを贈りあっているのではないのでしょうか。男
性になってみたことがないのでそのつらさも喜びも想像するしかありませんが、男性で
あれ女性であれ若い人には、理不尽なことや失礼なことに出会ったとしても潰れないで
ほしいと思います。あらゆる可能性を不本意に手放すことはしないでほしい。ここは確
かにお花畑ではないのかもしれませんが、獣道がつかないほどの沼地でもないはずです。これ
まで自分が多くの人たちに救われたことがあるように、いつか私もそんなふうに見える
ようにと思っています。

分かれ道や選択肢はあったようでなかったのかもかもしれません。後悔していることもあ
きらめたものももちろんたくさんあります。戻ってみたい瞬間はありますが、先がわか
らなかったからこそ乗り越えられたこともあつたらうと思うと、やり直す勇気はもて
ません。それでも今研究室にいて彼らや彼女たちと研究できる贅沢と責任に身の引き締
まる思いです。 がんばります。

ところでこれは抄録なのでしょう。Take-home Messageが何もないので、好きな詩
の一行をタイトルにしました。山村暮鳥の「風景 純銀もざいく」です。