

第1回

ジョン・C・エックルス

【前編】



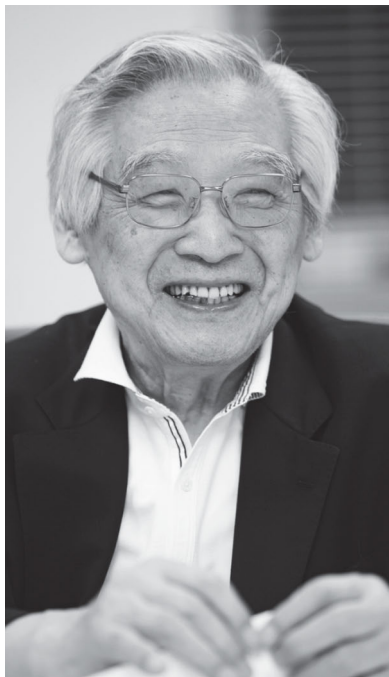
Sir John Carew Eccles (1903-1997)。1903年、オーストラリアのメルボルンに生まれる。1925年、メルボルン大学医学部卒業後に渡英し、オックスフォード大学において、脊髄反射学の創始者で「シナプス」の命名でも有名なチャールズ・シェリントンのもとで学ぶ。1937年にシドニー病院の兼松記念病理学研究所所長(1937-1943)、ニュージーランドのオタゴ医科大学教授(1944-1951)、オーストラリア国立大学教授(1952-1966)を歴任する。その後米国に渡り、シカゴの米国医師会研究所員、バッファローのニューヨーク州立大学教授を歴任後、引退してスイスに居を移し、文筆活動と講演活動に励んだ。脳・脊髄の神経機序を研究テーマとし、神経細胞間のシナプス接続に抑制性のものがあることを発見した功績により、1963年ノーベル医学生理学賞を受賞した(同賞はエックルスの師シェリントンも1932年に受賞している)。複雑な脳・脊髄の神経機序を神経細胞のレベルにおいて解明しようとする神経生理学の開拓者であり、現代の神経生理学の源流に位置する人物といえる。生理学での功績のほか、「脳と心」の問題に深い関心を持っており、1977年に哲学者カール・ポパーとの共著で『自我と脳』を出版した。来日歴5回。1986年11月、多くの日本人研究者を育成した功績により、勲二等旭日重光賞を受賞している。1997年5月2日、スイスのテネロ=コントラにて死去。

現代神経科学の源流とは……

現代神経科学には、それぞれの領域を切り拓いた「源流」と呼べる人物が存在します。その偉大な先駆者が行った研究の内容と歴史的意義を、その人物の下で直接学んだことのある方に語っていただきました。新しい分野を開拓することになった経緯や、研究に対する信念、研究を離れたところでの意外な一面など、さまざまなエピソードを通して、神経科学の魅力を再発見するための連載シリーズです。

伊藤正男
×
酒井邦嘉
(聞き手)

現代神経科学の源流



伊藤正男 氏

東京大学名誉教授

東京大学第一生理学教室教授，日本学術会議会長，理化学研究所脳科学総合研究センター所長を歴任。1959～1962年の約3年間，オーストラリア国立大学のエックルスの下に留学。

シェリントン^{a,b)}

1857年にロンドン北部イズリントンで生まれる。バビンスキー徴候で有名なジョセフ・ジュール・バビンスキーと同学年で誕生日も10日違うだけである。

幼少期に医師であった父親を亡くし，継父に育てられる。この継父も医師であったが，幅広く文学に精通していた。このことも影響し，シェリントンは古代ギリシア，ローマ時代の古典文学に没頭した後，科学や医学に興味を持つ。また学生時代の恩師に詩や文学，旅行の重要性を教え込まれる。

1879年にケンブリッジ大学に入学し，イギリス生理学の父ミカエルフォスターとその弟子ラングリーとガスケルの影響を強く受ける。医学部卒業後は解剖学の助手となる。そこで研究を始めるが同時に旅行好きの生活も始まる。スペインに旅行中，神経解剖学の父ラモニ・カハールと出会い，感銘を受けたり，ドイツ旅行中には，細菌学の父ロバート・コッホとも面会し，そのままそこで研究の助手をする。若い頃，これらの巨匠に直接会い，研究の精神を学んだのであろう。

エイドリアン^{c)}

1889年にロンドン北部のハムステッドで生まれる。ウエ

酒井 今回は第1回ということで，伊藤正男先生においでいただき，ジョン・エックルス先生について伺います。

シェリントン学派として出発 — 興奮と抑制

酒井 エックルス先生はオーストラリアのメルボルンの出身でメルボルン大学医学部の卒業です。特に神経生理学と電気生理学の分野を大きく発展させました。まずはエックルス以前の状況からお話しいただけますか。

伊藤 神経生理学には，2つの大きな流れがあります。1つはシェリントン（Charles Scott Sherrington；1857-1952）による反射学からの流れで，『The Integrative Action of the Nervous System』¹⁾に象徴されるような，反射というものを基軸にして脊髄の中の仕組みを推定していくというものです。

もう1つは，脳の中から信号を採る流れです。初めて人間の脳から脳波が採られたのは1924年²⁾ですが，その歴史的な発見は，10年ぐらい捨ておかれたんです。その後，ケンブリッジにいたエイドリアン

（Edgar Douglas Adrian；1889-1977）が，感覚器を刺激すると神経にインパルス信号がバーッと出てくるというのを記録して，いろいろな刺激が神経の信号に転換される様子を調べた。

シェリントンとエイドリアンは1932年にノーベル医学生理学賞を同時に受賞していますが，神経生理学はこの2つの考え方で始まったといえます。

エックルスは，メルボルン大学を卒業後，オックスフォードの大学院でシェリントンの教室に入って，大学院が終わってからもしばらくいました。ちなみに，エックルスはいずれものちに有名になるグラニット（Ragnar Arthur Granit；1900-1991）とヤング（John Zachary Young；1907-1997）と同期で，同じ頃に研究室にいました。

エックルスは，シェリントンが反射学で，例えば「この後根（dorsal root）の神経（求心性の感覚神経）を刺激すると，その前根（ventral root）の神経（遠心性の運動神経）にこういう信号が出てくる」ということを徹底的に調べたのを受け継いで，そういう反射の起こる内部の仕組みを知りたいと思っていた。そのためグラニットやヤングと一緒に，脊髄に太い電極を刺し入れてはいわゆる電場電位（field potential）を拾っていました。それはたくさん神経細胞が出す集合電位ですので，細かいことはあまりよくわからないんですけれども，とにかく信号が脊髄の中を伝わり，広がって前根に出てくる様子を調べていました。

技術が発展途上のため，あまりはっきりしたことがわからず，ずいぶん我慢の時代じゃなかったかと思うんですけれども，シェリントン学派が発見したことの中で一番素晴らしいのは，信号の作用に「興奮」と「抑制」の2つの種類があるということです。後根を刺激すると，前根にドカンと大きな反応が出てくる。これは興奮性の中枢を通過して出てきたもの。ところが，別の後根の神経を前もって刺激すると，反応が出なくなってしまう。だからこれは抑制

を起こして、興奮を打ち消していると考えられる。こうして、興奮と抑制と2つの現象が脊髄で起こるということを確認したんですね。これは非常に大きい。

エックルスは電場電位を記録して、興奮のときにどうなるのか、抑制のときにどうなるのかについて、いろいろと中の仕組みを考えたわけですね。これは歴史的にみての話ですが、そこで彼は1つ間違いを犯した。今なら、興奮性のシナプスと抑制性のシナプスの2種類の違ったシナプスがあるということを皆が知っていますが、当時はまだわかっていなくて、興奮は神経を刺激すると筋肉がピクツとなるのと同じ原理で、筋肉で起こっているのと同じような現象が脊髄の中でも起こっているのだらうという理解だった。しかも、これは細胞膜で「脱分極」が起こったせいだろうと考えていたんです。

当時、また別の流れで、神経細胞や筋細胞の膜というのは、70 mV ぐらいの電位差は持っているんですが、それを減らす方向に電位を変える脱分極をかけると、スパイク（活動電位）が出て伝わっていくということはわかっていました。ところが、膜外のイオン濃度を変えてこの電位差を大きくした「過分極」の状態にしておくと、今度は同じ脱分極をかけても、なかなか閾値に達しないので興奮しない。

ということで、エックルスは脱分極と過分極の考えから興奮と抑制を説明しようとしたんです。ではどうして膜の脱分極が起こるかということですが、当時神経組織で起こることが確認されていたのは、活動電位とそれによって流れる活動電流だけでした。エックルスはこの活動電流が膜を内から外へ流れると脱分極が起こり興奮になるが、外から内へ流れると過分極が起こり抑制になると考えました。この考えは基本的には間違っていないのですが、化学的な興奮性・抑制性シナプスの働きを電気だけで説明するのは間違っています。ただ、電氣的興奮を起こす電気シナプスが一部の組織で見つかったので、まったくの間違いではなくなったのですが、通常のシナプス

酒井邦嘉 氏

東京大学大学院総合文化研究科教授／
本誌編集委員



ではエックルスの電気説はヘンリー・デール（Henry Hallett Dale; 1875-1968）の化学説に破れました。

興奮と抑制というのは、シェリントンが確立してくれて、さて細胞中でどうなっているかを問う時代になって、まずエックルスが考えたのが、活動電流の流れで脱分極を起こしたり、過分極を起こしたりして、それが興奮と抑制なのだろうと推定したんですね。

オーストラリア帰国から IPSP 発見まで

伊藤 ところが、こういう状況で、エックルスに転機が訪れます。1936年にシェリントンがオックスフォード大学を定年で退職するんです。その後、エックルスの上にいた、リーデル（Edward George Tandy Liddell; 1895-1981）という反射学分野の人が、シェリントンの後を継ぎます。それで、エックルスは大ショックを受けて（笑）、「もう、国へ帰る」と。それで羊毛の輸入をしていた兼松商事がつくったシドニー病院兼松記念病理学研究所（Kane-matsu Memorial Institute of Pathology）

ストミンスタースクール、ケンブリッジ大学と進んだ後、医師を志す。1915年に医学部を卒業するが、その年は第一次世界大戦の真っ只中であつた。セントバーソロミュー病院で当時 shell shock と呼ばれていた戦争神経症の治療にあたる。終戦後ケンブリッジ大学に戻り、1925年から神経インパルスの研究にとりかかり、刺激応答性を初めて明らかにした。Royal Society 会長やケンブリッジ大学総長、レスター大学総長を歴任する。また科学への貢献が認められ、Baron（男爵）の称号が与えられる。

グラニット⁴⁾

1900年にフィンランド・ヘルシンキで生まれる。ヘルシンキ大学に入学するのが学生時代に興味を持ったのは実験精神医学であつた。卒業前後に生理学でやっていこうと決心する。1927年に学位を取得するが、シェリントンの教室には1928年に半年だけ在籍した。その後、ペンシルベニア大学でも研究し、1935年にヘルシンキ大学の教授となる。1939年にフィンランドがソ連の侵攻のターゲットとなった際には隣国スウェーデンに避難する。その後は避難先のスウェーデンで研究を続け、

日本から多くの留学生を受け入れているカロリンスカ研究所の教授となる。スウェーデンの市民権を得るが、その後もフィンランドへの愛国心は忘れなかった。

シドニー病院兼松記念病理学研究所

兼松は兼松房治郎が創立した日本の商社である。この房治郎はオーストラリアとの羊毛貿易に注目し、日本で初めて日豪直接貿易を行う。そのほか社会貢献にも積極的で、国内はもとよりシドニーに兼松記念病理学研究所を寄贈する。

本文にもあるが、帰るあてのなかったエックルスを兼松は研究所所長として迎える。このことも影響してかエックルスは親日家で、また自分の研究室に日本人研究者を多く受け入れた。

ホジキン⁶⁾

1914年にイングランド中部バンベリーで生まれる。祖父と叔父は歴史家で、ホジキン本人も自然史に強い興味を抱くが、生物科学を専攻する。ケンブリッジ学生時代からカエルの神経の実験を始めている。当時ケンブリッジにいたトムソン、ラザフォード、エジントン、ホブキンス、ハーディ、エイドリアンら錚々たる顔ぶれに面会し、アドバイスを求めた。生理学教室でティモシー・ラシュトンからケーブル理論について学び、ブライアン・マシューからはアンプについて学んだ。1938年からハックスレーと共同研究を行うが、第二次世界大戦中は別れてイングランド国内のさまざまな場所で航空医学を研究する。戦後、ハックスレーと共同研究を再開する。ホジキン病に名を残すトーマス・ホジキンとは別人である。

ハックスレー⁷⁾

1917年にエイドリアンと同じロンドン北部ハムステッドで生まれる。祖父は19世紀イングランドを代表する科学者兼作家トーマス・ハックスレーで、兄弟は生物学者、作家とまさに華麗なる一族である。ウエストミンスタースクール、ケンブリッジ大学とエイドリアンと同じ学舎をたどるが、興味があったのは古典

の所長に迎えられます。それからしばらくして1944年にニュージーランドのオタゴ大学の教授になり、第二次世界大戦後にキャンベラに国立大学ができて、その教授に招かれました。

オタゴ大学の教授になる頃に、ガラス管微小電極という技術が登場します。それは、先端の太さ1ミクロン以下の細いガラス管ですが、普通に溶液を満たして電極にするとものすごく電気抵抗が高くなってしまふ。塩化カリウムの飽和溶液を入れても10メガオームぐらいあって、昔の測定技術だと10メガオームという絶縁抵抗とほとんど同じことでした。

だから、はじめは速い電気変化は導き出せなかったのですが、戦時中レーダーの技師に徴用されていた研究者たちが、レーダーの技術の「カソード・フォロワー (cathode follower)」という増幅回路を応用しようと考えたんです。ものすごいパワーのある電波を発射するのに使うカソード・フォロワーをつなぐと、非常に高い入力抵抗を低い出力抵抗に転換できるんですが、それを微小電極に適用して、その10メガオームという高い抵抗を通してでも、非常にきれいに、ひずみのない電位変化をピックアップできる技術を開発したんです。神経細胞の内部にワイヤ電極を挿入して膜電位差を測定するようなことは**ホジキン** (Alan Lloyd Hodgkin; 1914-1998)、**ハックスレー** (Andrew Fielding Huxley; 1917-2012) らが成功したように、ヤリイカの巨大軸索のような特殊な材料に対してだけ可能でした。ところがガラス管微小電極は大きめの神経細胞なら何にでも刺し入れて大した損傷なく維持できるということで、瞬く間に広く使われるようになりました。

エックルスはニュージーランドでその技術を耳にして、早速自分の実験にも取り入れます。ガラス管の微小電極をつくって、ネコの脊髄の運動ニューロンに刺して、反射経路を電気刺激して、何が起こるか見たのです。そうすると、興奮のときに実際に脱分極を起こすことがわかった。そして、

抑制のときには過分極が起こることも確かめました。この2つがちょうど鏡映対称みたいにかかるんです。

過分極も脱分極も、最初に考えたときには活動電流の流れで起こるはずで、刺激で起こした活動電流と同時に出るはずなのですが、そうではなかった。過分極や脱分極は、刺激をしてから、いつも少し遅れる。「シナプス遅延 (synaptic delay)」と呼ばれる、0.5ミリ秒程度の潜時が生じます。この遅れは、活動電流としてはおかしい。そここのところが、電流説では説明できないのです。エックルスは電気説を直ちに撤回して、化学説に切り換え、抑制性のほうを抑制性シナプス後電位 (IPSP)、興奮性のほうを興奮性シナプス後電位 (EPSP) と名づけました。EPSPは筋肉のエンドプレート (終板) で出ているのとだいたい同じように考えれば、シナプス遅延も神経伝達物質 (neurotransmitter) の分泌にかかる時間として理解できたんですが、IPSPはエックルスが初めて見つけたものです。そのことで、エックルスはノーベル賞を受けました。

酒井 そうですね。**カツツ** (Bernhard Katz; 1911-2003) はロンドンにいて、カエルの神経筋標本で終板電位 (end-plate potential) の計測を既に始めていた。実際に脳脊髄中の神経細胞の中に電極を刺したのはエックルスが最初ということです。エックルスは先端径0.5ミクロンのガラス・ピペットを微小電極として使って、最初の細胞内記録に成功しています (1951年)。そもそも運動ニューロン (motor neuron) を使ったのが幸運だったようですね。そういう意味では、難しい対象に最初から挑戦したんでしょうか。

伊藤 うーん、だけど反射学の研究では何十年もやられていて、脊髄のことはよくわかっていたんです。何番目の後根を刺激したら興奮が出てきて、何番目を刺激すると抑制が出てくるかということは。シェリントンの時代には、それを central excitatory states (中枢性興奮状態)、central inhibitory states (中枢性抑制状態) とい

う名前と呼んでいたんですよ。それをエックルスが、EPSP、IPSPに還元してしまった。そして神経細胞のつながりが、(+)と(-)の2種類あり、それで神経回路網ができていたのだという話につながってきたわけです。

酒井 そもそも「シナプス」という名前を付けたのはシェリントンですよ。そのシェリントンの流れで神経伝達を考えるとすれば、次はシナプスの解明しかない。そういう流れに自然となっていたわけですね。

伊藤 そうですね。

酒井 しかも計測技術として、電気生理学がちょうどよいタイミングで誕生していた。それならば、細胞内に電極を刺すしかないわけで、これも自然な流れですね。そして、運動ニューロンは大きいので、標本としては有利だったということがあるでしょう。そういう意味では、細胞内記録をしてからIPSPを見つけるまで、あまり時間は経っていないんですね。

伊藤 ほとんど同時だね。

酒井 先ほどのお話では、どこに電極を刺したらIPSPが見つかるというのがわかっていたということですね。

伊藤 そうですね。だから、抑制を起こすところを刺激しながら電極を入れていって、細胞内にポコッと入ったときにIPSPがわーっと現れたということなんです。

酒井 そうすると、すべて舞台装置が整っていて、エックルス先生が最後の一押しをしたという形ですね。

伊藤 そうです。微小電極を運動ニューロンに導入したということで、今まで外から電場電位を記録してあれこれ想像していたことを、目の前に大きく見えるようにしてIPSPを発見したということが、大きな業績ですね。

世界一の研究室

伊藤 その後、EPSPとIPSP研究の時代がずいぶん長く続きましたね。僕が行っていた頃が、その終わりなのかなあ。僕は

1959～1962年までキャンベラのオーストラリア国立大学にいたんですけども。

酒井 最初にエックルス先生とお会いになったのは、いつごろでしょうか。

伊藤 留学するまで会ったことはないんです。手紙のやりとりだけでした。ある日、エックルスに「よかったら来ないか」という手紙をもらって、それでノコノコ行つて、1959年から3年間いたわけ。僕が帰国してから、エックルスは何度か来日しています。

初めは日本麻酔科学会に呼ばれて、次は1965年の国際生理学会(IUPS)にやって来たんです。この学会には、ホジキン、ハックスレー、カツツ、エックルスと皆揃って日本に来た。すごい会ですね。

酒井 それは、ノーベル賞受賞(1963年)のすぐ後ですね。

伊藤 エックルスの研究室では、その頃までEPSPやIPSPで食ってたようなもんですよ。弟子も大勢いて、研究費をたくさんもらっていて、いまから考えたら世界一の研究室ですね。電気生理用に重装備した実験室が3つあって、ローテーションで使っていくわけです。ネコのケージが300くらいあったかな。技師がいつも5～6人いて実験器械を調整しているし、すごい研究室でしたよ。僕は日本から行って、感激した。本当の実験室って、こういうものかと思った。

朝になると、ちゃんと麻酔されたネコが配られてくるしね(笑)。日本へ帰ってきたら、ネコは、たも網を持って追いかけて自分で捕まえないといけない(笑)。

それから、当時はフィルムで写真をジャンジャン撮った。映画のフィルムみたいので何巻も撮るの。それも、翌朝にはちゃんと現像されて机の上に置いてあるんです。「すぐ解析にかかれっ」という感じです。そのへんの組織立ては、やっぱりすごいなあと思いましたね。

酒井 エックルス先生ご自身が、そういうことが大事だと思っていたことの反映ですか。

伊藤 そうでしょうね。それと、オースト

学であった。ケンブリッジ在籍中に旧友バーンズの勧めもあり、科学研究に転向する。ホジキンと合流後、イカの神経から電気記録を採ることに成功する。終戦後ホジキンと再合流した。

カツツ

1911年にドイツ・ライプチヒで生まれる。ライプチヒ大学で医学を学ぶ。1934年に医師免許を取得後、ユニバーシティカレッジオブロンドンに留学する。そこでヒル教授により学位を授与される。その後1939年からシドニー病院でエックルスと共同研究を行う。1941年にオーストラリアに帰化し、戦時中の主な任務はレーダー操作だった。終戦後はロンドンのヒル研究所に戻り、1952年教授となる。

クフラー

1913年にハンガリー・タッブ村で大地主の息子として生まれる。5歳で母を亡くし、その後は家庭教師に育てられるが、実家の大農園を走り回ったり、馬に乗るのが楽しみで経済的には裕福に育つ。1932年の学生時代に父親を亡くす。生活は途端に貧しくなり、オーストラリアに移住する。オーストラリアのテニスコートでエックルスと運命的な出会いをし、そこから実験科学者としての輝かしい人生が始まる。

注文献

- a) Haymaker W: The founders of neurology, 267-272, 1970
- b) Biography of Charles Scott Sherrington at the Nobel Foundation site
- c) Biography of Edgar Douglas Adrian at the Nobel Foundation site
- d) Biography of Ragnar Granit at the Nobel Foundation site
- e) Biography of Alan Lloyd Hodgkin at the Nobel Foundation site
- f) Biography of Andrew Fielding Huxley at the Nobel Foundation site

注作成

菊池雷太 (汐田総合病院 神経内科)

ラリアは戦勝国だったから、すごく景気がよかったですよね。そのお金で新しい大学を気張ってつくった。オーストラリア国立大学はいわゆる大学院大学なんです。学部学生がいなくて、大学院生しかいない。贅沢な大学で、宿舎もホテル並みだといふので、新聞で叩かれるぐらいだった(笑)。

エックルスから聞いた「伝説」

酒井 シドニー病院時代に遡りますが、エックルス先生の研究室には、カツや**クフラー** (Stephen William Kuffler; 1913-1980) がいましたよね。

伊藤 そうそう。カツは奨学金を得て、エックルスのいるシドニーにやってきた。

それから、クフラーはハンガリー出身ですよ。彼はナチスの手を逃れて、親戚を頼ってオーストラリアへ渡ってきた。ある日、エックルスがテニスをしていると、道端でしょんぼりと柵にもたれている若者がいたそう。それで、「おまえは何をしているんだ?」と聞いたたら、ハンガリーから来て、やることがないといふので、「それなら俺のところへ来い」と言って、実験を手伝わせたら、ものすごく手先が器用だった。エックルスが神経を切り出してくれと頼むと、見事に切り出してくれる。神経を間違っただ半分にちょん切っちゃったのを、またくっつけたという伝説があるんだって(笑)。

酒井 本当に伝説みたいな話ですね。

伊藤 オタゴ大学時代は、マッキンタイア (Archie McIntyre; 1913-2002) が主任教授で、エックルスはあまり優遇されていない。装置もあまり持っていないので、よくマッキンタイアのところへ行っただ服の下に隠して持ち出してきたって(笑)。だから、何か神代の話みたいで面白いんだ。

酒井 エックルス先生はよくシェリントンの話をした、と伊藤先生の『ニューロンの生理学』³⁾の中にも書かれていたんですが、例えばどういうお話をされたんでしょう

か。

伊藤 シェリントンは、オックスフォードの自宅へよく学生を招いていた……といふか、午後のお茶の時間に自分の家を開放していて、学生たちは、押しかけてはお茶を飲んでいたそうです。そういう昔式のうらやましいようなコミュニケーションのやり方をとっていたらしい。エックルスもその感じを引き継いでいますね。

エックルスから聞いた話にはいろいろ伝説的なものもあってね。シェリントンは、周りから「脊髄なんかやって、脳のことがわかるか」って悪口を言われていたらしい。それに対してシェリントンは、「末梢からだんだん統合して脳まで上がるんだ」と答えていたわけだ。エックルスが晩年のシェリントンをお見舞いに行ったら、シェリントンがそのことを言いだして、「やっぱり心の問題には到達できない……」と言ったとか(笑)。「脊髄のことを研究しているのは、これを積み上げていって脳までいって、最後は心に達するためだ、とそう言って自分を鼓舞してきたんだけど、どうもそれは難しいぞ」と死ぬ前に言っていたそうです。

エックルスはシェリントンのそういう考え方をとても意識していて、だから、「(シェリントンが実現できなかったことを)自分はどうしてもやるんだ」、「俺の80年は、そのためのものだ」とか、ものすごいことを言っていました。

でもエックルスが到達した最後は……。あとで話しますが、今の神経科学ではとても受け入れられるものではなかった。

(次号へつづく)

文 献

- 1) Sherrington CS: The Integrative Action of the Nervous System. Yale University Press, Yale, 1906
- 2) Berger H: Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. Arch Psychiatr Nervenkr **87**: 527-570, 1929
- 3) 伊藤正男: ニューロンの生理学. 岩波書店, 東京, 1972