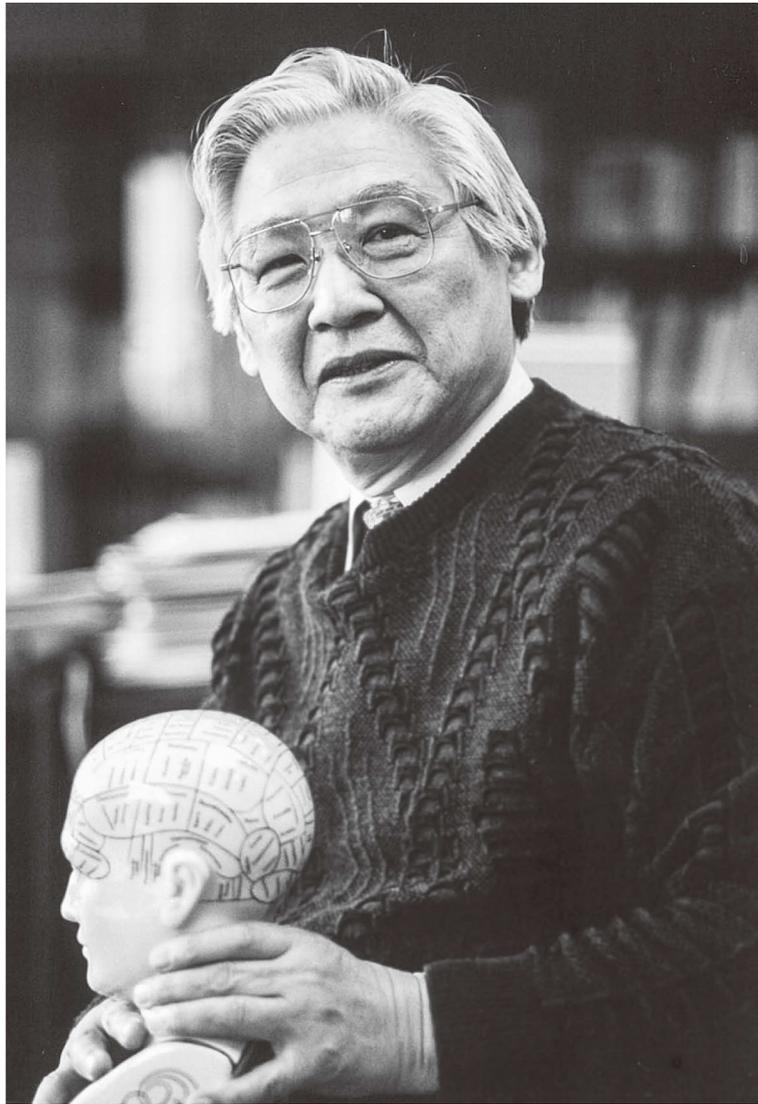


第10回

伊藤正男

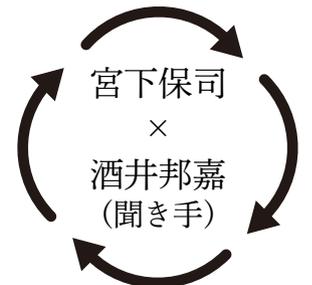
【前編】



撮影：大西成明／未知に挑戦する私の脳 伊藤正男, 季刊 生命誌 27 より

いとう まさお (1928-2018)。1928年12月4日、愛知県生まれ。旧制第八高等学校在学中の1946年、肺結核にて療養所へ入院。隣室へ入院していた医師の影響を受けて医学部への進学を決意。1949年、東京大学へ入学、1953年、同医学部卒業。1954年、熊本大学医学部生理学教室助手(佐藤昌康教授)として異動。1957年、日本歯科大学講師を経て、1958年、東京大学医学部第二生理学教室助手(若林 勲教授)。1959年、学位(医学博士)取得。学位論文は「The electrical activity of spinal ganglion cells investigated with intracellular microelectrodes (細胞内微小電極より調べた脊髄神経節細胞の電気的活動性)」。これを元に発表した論文を読んだジョン・C・エックルスより手紙をもらい、1959年1月よりオーストラリア国立大学のエックルスのもとへ留学。運動ニューロンの抑制性シナプス後電位の研究に従事。1963年、東京大学医学部第二生理学教室助教授、1970年、同第一生理学教室教授。1986年、同医学部長。1989年、理化学研究所国際フロンティア研究システムに移り、1997年、同研究所脳科学研究センター所長。2004年、国際科学技術財団会長。東京大学名誉教授。南カリフォルニア大学名誉博士。日本学士院会員、王立スウェーデン科学アカデミー外国人会員、英国王立協会(ロイヤルソサエティ)外国人会員、ロシア科学アカデミー外国人会員、フランス科学アカデミー外国人会員、米科学アカデミー外国人会員。1981年、藤原賞、1996年、日本国際賞、2006年グルーバー賞神経科学部門受賞。1996年、文化勲章受章。2018年12月18日、老衰のため死去。

現代神経科学の源流



1881-6096/19/紙：¥800/電子：¥1,200/論文/JCOPY



宮下保司 氏

理化学研究所脳神経科学研究センター・センター長

1972年東京大学理学部卒業，1977年東京大学大学院医学系研究科博士課程（生理学専攻）修了。1977～1983年東京大学医学部助手。1984～1985年オックスフォード大学客員講師，1985～1989年東京大学医学部講師，1989～2015年東京大学医学部生理学第一講座教授，2018年より現職。

——最近、神経科学にはある種の苛立ちが目立ってきました。研究技術の開発が目覚ましく進み、一昔前には考えられなかったような実験ができるようになりました。しかし、それでも「脳」は恐るべき堅壁です。

伊藤正男（2015年『宮下保司教授 東京大学退職記念誌』より）

酒井 今回は宮下保司先生にお越しいただき、伊藤正男先生が神経生理学に果たされた功績につきまして、伊藤先生のエピソードやお人柄なども交えつつ、広く脳研究の勘どころなどをうかがえたらと思います。

現在に至る功績

酒井 冒頭に、伊藤先生の最近のお言葉を掲げてみました。脳がいかに難しい研究対象であるかは、現在の神経科学においても、伊藤先生が活躍された頃から変わっていないと思います。研究技術の開発は進んでいるのですが、原理的な問題、例えば言語や思考において脳のどの領域が何をどのように計算しているのか、といった難問が、手つかずのまま残っています。

神経科学の草創期に伊藤先生が出されたさまざまなアイデアは、脳機能を解き明かす指針として100年後もきっと役立つことでしょう。具体的なお仕事をいくつか挙

げていただけますでしょうか。

宮下 今回は主に学術上の功績についてお話しすることになりますが、伊藤先生はご自身の研究を5つにまとめていらっしゃいます。詳しくはのちほど触れることにして、まず項目のみをお話しましょう。

1つ目は、運動神経細胞の抑制シナプスにおいて、陰イオンの透過性を決定したこと。2つ目は、小脳のプルキンエ細胞が抑制作用を持つことを発見したこと。3つ目が、前庭動眼反射において、小脳学習の機序を解明したこと。4つ目が、小脳で長期抑圧型のシナプス可塑性を発見し、その分子過程を解明したこと。5つ目は、随意運動および認知活動における小脳の学習機能が、内部モデルを参照するしくみであることを初めて指摘したことです。

この中の1つの功績、例えば小脳プルキンエ細胞の抑制作用の発見だけでも驚くべきことなのですが、これらすべてをひとりの研究人生で成し遂げられたということは、本当にすごいことだと思います。

研究以外の仕事でも、伊藤先生は非常にたくさんのごことを成し遂げられました。例えば日本神経科学学会（正確にはその前身）の設立（1974年）に尽力されましたし、国際的にはヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラムを1980年代に立ち上げています。また、日本学術会議の会長（第16期：1994年7月～1997年7月）を務められ、科学技術政策にも貢献されました。そうした業績は枚挙にいとまがありません。

酒井 研究以外のお仕事もまた、すべて現在につながっているということを見ると、本当に素晴らしい業績でしたね。お人柄についても教えていただけますか。

宮下 まずは類い稀な包容力でしょう。人を受け容れるだけでなく、どんな分野でも、どんなことをも受け容れる懐の深さをお持ちでした。

これはもちろんご自分で独自の考えがあつてのうえのことだと思いますが、さらに踏み込まれて、人や分野などを育てる。よく言われるのは、「伊藤正男は背も高いが人間も大きい」ということです。海外の

方々も同じように言っていましたね。

僕から見ると、「巨人」という言葉が非常に似合います。例えば新しい実験のシステムを作るときに、もちろん積極的でないと新しいことはできないけれども、「俺が、俺が」という強引な感じはほとんどないのです。そういう柔らかさみたいなものがありました。

昔、大鵬（納谷幸喜：1940-2013）という横綱がいましたが、「伊藤先生は大鵬みたいな感じだ」と言った人がいますね。伊藤先生も相撲がお好きでした。

新しいことをどんどんやるという積極性が、僕にとっては印象深いのですが、同時にたくさんの本を書かれています。昔風の言い方ですが、決して象牙の塔にこもるわけではなかったのです。

酒井 伊藤先生は王者の風格と気質を持ちながら、柔軟な包容力をお持ちだったのですね。また、お年を召してから、徹夜の実験を続けられたとお聞きしています。実験に集中していたら夜明けを迎える、というのを何度も経験されたということで、大変な体力と精神力の持ち主です。

宮下 そうですね。伊藤先生は徹夜実験が好きなタイプのサイエンティストだった（笑）。楽しんでやっているととも言えるけど、むしろ、やりたくて、やりたくて、しょうがないという感じでした。

1964年の東京オリンピックのときに、女子バレーボールで「東洋の魔女」の大活躍がありました。伊藤先生は、「東洋の魔女が出る決勝戦を見ないのは非国民だと言われた。そのときも、私たちは実験をやっていた」そうです（笑）。

電子回路を理解する

酒井 さて、伊藤先生の業績のお話をうかがいたいと思います。キャンベラに留学される前のエピソードはいかがでしょう。

宮下 伊藤先生の業績目録の1番目の論文は、1955年に『The Kumamoto Medical Journal』に出た、アンプについての論文¹⁾なのです。当時は実験装置がなかなか手に



酒井邦嘉 氏

東京大学大学院総合文化研究科相関基礎科学系教授／本誌編集委員

入らなかったの、オシロスコープやアンプなども、全部自分たちで手づくりしていました。

酒井 私も、宮下先生の研究室に入って最初にやるように言われたのが、アンプをつくる仕事でした（笑）。それは1989年のことでした。

宮下 そうでしたね。伊藤先生のこの伝統は、酒井さんのところまではちゃんとつながっているわけだ。

酒井 私も当時のことを印象深く覚えています。伊藤先生が「脳も原理的には電子回路なのだから、人間がつくった電子回路がわからないようでは、自然がつくった脳の回路は決してわからない」とおっしゃったとうかがいました。それで、まずは人工的な回路をしっかりと理解するように、と教わりました。

私は物理学科の学生だったときに脳科学へ入ったのですが、その出発点で物理学と生理学が直接結びつくことを知り、とても感動した覚えがあります。

宮下 これは私の想像ですが、伊藤先生が電子回路をつくることから実験を始めたのには、2つの意味があるでしょう。

1つ目に、当時はいまと違って市販されている装置がまったくなかった。そこで、

自分でつくれば、最先端の電子技術を用いた実験が可能になる。2つ目は、神経回路を電子回路の働きのように理解することで。回路から生まれてくる機能を理解することで、思想的展望や考え方を育むことができる。

つまり電子回路の作成は、技術革新の方向に向かう精神と、脳を神経回路の発現として理解しようとする思想と、その両方の源流になっているのだらうなと思います。伊藤先生の最初の論文が電子回路だったというのは、非常に示唆的な感じが僕にはします。

酒井 その源流は、伊藤先生のもののお仕事に発展していったわけですからね。物質的な基礎から生体機能を解明し、脳の構造から機能を推測するということは、脳科学の核心だと言えるでしょう。

私が実際にアンプを組み立てることで体験したのは、ハム(交流電源の振動)などのノイズと、回路自体の発振をいかに抑えるか、ということでした。微弱な信号を増幅するのがアンプの機能ですから、ノイズと発振を除去しない限り動作しなくなってしまう。電子回路を何度も丁寧に作り直すことで、やっとコツをつかんだという思い出があります。

脳の回路もまた、外界からの余分な光刺激や雑音などに常にさらされていますし、神経回路が発振して増幅してしまうと、てんかんの発作になり得ます。脳は、そうしたノイズや発振をうまく抑えこんで、必要な機能を発現させているわけです。そうしたことの不思議さや素晴らしさを体験させていただきました。宮下先生のおっしゃった2つの精神のどちらも、脳科学の新人教育として効果的だったわけですね。

伊藤先生のお仕事には、フィードバック制御などのような、神経回路の工学的なモデル化という視点が、縦横に生かされていました。そうしたアイデアの積み重ねが、小脳の奥深い理解につながっていったということを考えると、電子回路という源流からどんどん具体的に花開いていったという感じがしますね。研究者としての成長も、

まさに「梅檀は双葉より芳し」という感じでしょうか。

宮下 伊藤先生の「ニューロン回路」というコンセプトはたぶんその頃から始まっていて、実際、いろいろな本や論文で書かれています。国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)の戦略的創造研究推進事業(CREST)が、「脳神経回路機能の解明と制御技術の創出をめざして」という研究領域を最近になってつくったことも、神経回路の研究がいまなお重視されている証拠です。伊藤先生が最初にそういうことを考えられてから60年近く経っているわけで、伊藤先生の感度が高すぎたのか(笑)。60年近い先見の明というのは、本当に驚くべきことです。

酒井 半世紀を超える仕事というのは、どの分野でも数えるほどしかないですから、まさに神経科学における巨人ですね。

研究者との交流の広がり

酒井 次に、伊藤先生のキャンベラ時代に話を移しましょうか。オーストラリア国立大学に留学されたきっかけは、エックルス先生からの招聘だったのですね。

宮下 伊藤先生の論文の2~5番目が脊髄後根細胞に関するもので、『Japanese Journal of Physiology』などに掲載されています²⁻⁵⁾。脊髄神経節細胞の細胞内記録を扱ったこの論文が、エックルス(John C. Eccles: 1903-1997)先生の目に留まったわけです。

キャンベラ時代のことは、同じ「現代神経科学の源流」シリーズのエックルス先生のところ^{6,7)}で、伊藤先生が詳しくお話されているので、そちらをご覧くださいのほうがよいかもしれません。私が聞いていなかったこともそこで語られています。

私が付け加えるとすれば、キャンベラ時代に伊藤先生と一緒に過ごされた、論文の共著者の方々のことです。エックルス先生の娘さん(Rosamond Eccles)のことはそのシリーズに出てきますが、それ以外にオスカーソン(Olov Oscarsson)先生やコステュク(Platon G. Kostyuk)先生、日本からエックルス

のもとに行かれた大島知一先生、荒木辰之助先生がいらっしゃいました。オスカーソン先生、コステック先生とは、ずっと長くお付き合いをされていました。特にオスカーソン先生の脊髄グループは、非常に強力な伝統があって、そことの関係はずっと長く続いていました。

酒井 その後、具体的な共同研究に発展していったのでしょうか。

宮下 オスカーソン・スクールの若い方が1980年代に日本に来られて、教室内で共著論文が書かれています。そういう若い世代の行き来みたいな意味での交流は、ずっと続いていました。

酒井 逆に日本から留学された方もいらっしゃったのでしょうか？

宮下 近年だと伊佐 正先生が、オスカーソン先生の師であるルンドバーグ (Anders Lundberg) 先生のところに留学されています。ルンドバーグ研究室はスウェーデンのヨーテボリ大学にあって、その脊髄グループとの付き合いも長いですね。

酒井 そのきっかけも、伊藤先生がつくられたということですね。神経科学の源流という意味で、そうした国際的な共同研究は大きな仕事だと言えますね。

宮下 非常に大きいと思います。いまは研究と言えばアメリカ一辺倒の感じもありますけれども、広くいろいろな国の研究者との間で交流があったというのが、大きな特徴ですね。伊藤先生の研究室では、海外からの研究者が多かったです。

今でこそ海外からの研究員を受け入れようということで、理研のBSI (Brain Science Institute) では、その比率が30%となることを目指していました。研究員全体ではそれに近づいているけれども、主任研究員 (PI, principal investigator) ではないまなおそままでいきません。現在のそうした国際化の掛け声を、伊藤先生は何十年も先取りしていた感じですね。

酒井 研究室で使う言葉は、英語にしているのでしょうか。

宮下 無理して英語に決めなくても、自然とそうなるんですよ。学問をやっているう

ちに、自然にそうなる。何かを決めて進むということもあったかもしれないけれども、伊藤先生のお人柄の話と一致していると思います。「自然とそうなる」わけですよ。(笑)。

酒井 キャンベラ時代をまとめると、大きなお仕事としては運動ニューロンに関するものでしょうか。

宮下 それが冒頭で紹介した1つ目の功績です。脊髄の運動神経細胞で、抑制性シナプスにおける陰イオン透過性を系統的にしらべたもので、その論文⁹⁾は世界で広く引用されました。

伊藤研究室の船出と「コロブスの卵」

酒井 伊藤先生は1962年に帰国されて、東大の第二生理学教室の助教授に就任されました。

宮下 当時の東京大学医学部には、第一生理学教室と第二生理学教室があって、伊藤先生は第二生理に戻られたのです。

酒井 伊藤先生が教授になられたときは、第一生理でしたね。

宮下 そうです。東大の医学部1号館の2階が第二生理で、第一生理は3階にありました。僕が最初に伊藤先生にお会いした時は、伊藤研究室はまだ2階でした。

当時は外山敬介先生、塚原仲晃先生、吉田充男先生、小幡邦彦先生、本郷利憲先生、岡田安弘先生、川合述史先生、大地陸男先生、有働正夫先生、真野範一先生がいらっしゃった。このあたりの先生まで僕は直接お会いしていますが、ほかにもお会いしていない先生がいらっしゃいます。そのくらいの俊英が多く集っていたわけです。

皆さんは伊藤先生の業績やお人柄を慕って、集まってきたのだと思います。例えば外山先生はもともと名古屋にいらっやして、伊藤先生のお仕事を知り、伊藤先生が東大に戻ってこられるというので東京にいらっやした。

酒井 伊藤先生の最終講義(1989年3月7日)によると、集まった先生方が2つのグルー

ブに分かれ、それぞれ延髄のダイテルス核と、中脳の赤核を研究されたそうですね。

宮下 外山先生と塚原先生は赤核組だったと思います。伊藤先生たちはダイテルス核の担当でした。論文も赤核系と延髄-小脳系で分かれていて、たぶん重なりはほとんどなかったと思います。

酒井 伊藤先生が全体を統括されるというわけではなかったのですか。

宮下 全体はやはり伊藤先生がご覧になっていましたね。ただ、伊藤先生は論文のクレジット(論文著者の貢献の仕方)に関しても、現代的な感覚をお持ちでした。伊藤先生が全体を見なければあの実験室は実現できなかったはずなのに、ご自分が実験に直接手を下していない赤核グループの論文には、名前を連ねていらっしやらないのです。そういう点では、非常に潔癖な方でした。

典型的なので僕が非常によく覚えているのは1987年の狩野方伸先生の卒業論文⁹⁾です。当然、指導教員の貢献は大きいわけですが、伊藤先生は著者として入らなかった。

酒井 『Nature』の論文にもかかわらず、伊藤先生は共著者を辞退されたのですね。

宮下 仕事の内容からしても、誰もがこの論文は伊藤先生のチームのものだと思ったことでしょう。当時、伊藤先生は59歳でしたが、そうした潔癖さというのは一貫していました。そういう点では、まったくブレがないのです。

酒井 最終講義でも触れられていましたが、伊藤先生のグループが脳幹にある延髄や中脳を目指したのは、脊髄だけで満足せずに、さらに上を目指したいという動機

だったそうです。できるだけ大きな細胞が電気生理の対象として最適だと考えて調べてみたところ、延髄のダイテルス核に、抑制性のシナプス後電位が出た。その電位はどこからきたかを調べていくうちに、小脳のプルキンエ細胞が抑制性の信号を出すことを発見されたわけですね。これが先ほどの2つ目の功績ですが、神経回路に対する深い洞察が役立ったのでしょうか。

そうした延髄から小脳という研究の流れが、伊藤先生のライフワークである小脳研究につながったという理解でよろしいでしょうか。

宮下 あとから見ると、そのように思われるということはあると思うのですが、実際に1960年代初頭に戻ってみると、それはすごい卓見だったんじゃないかと改めて思いますね。

なぜかという、ほかにそんなことをやった人はいないからです。やはりこれはある種の「コロンブスの卵」なのでしょう。確かにいまなら、「脳幹の大きい細胞というのはダイテルス核と赤核だよ」と思いますが、その当時はエックルス先生を含めて誰もそのことに注目しておらず、実験の対象になっていなかったのです。

酒井 つまり、単なる論理的思考のなせる業ではないと。

宮下 ある種の「ジャンプ」ですよ。論理的に詰めて進められることであれば、もっとたくさんの人がやっていたことでしょう。そこに伊藤先生の大きさがあります。

(次号へつづく)

文献

- 1) Ito M: A direct coupled amplifier with H.T. and L.T. supplies from A.C. source. *Kumamoto Medical J* **8**: 17-22, 1955
- 2) Ito M: The electrical activity of spinal ganglion cells investigated with intracellular microelectrodes. *Jpn J Physiol* **7**: 297-323, 1957
- 3) Ito M: An analysis of potentials recorded intracellularly from the spinal ganglion cell. *Jpn J Physiol* **9**: 20-32, 1959
- 4) Ito M, Saiga M: The mode of impulse conduction through the spinal ganglion. *Jpn J Physiol* **9**: 33-42, 1959
- 5) Ito M, Takahashi I: Impulse conduction through spinal ganglion. Katsuki Y (ed): *Electrical Activity of Single Cells*. Igakushoin, Tokyo, 1960, pp159-179
- 6) 伊藤正男, 酒井邦嘉: 現代神経科学の源流 第1回 ジョン・C・エックルス【前編】. *Brain Nerve* **65**: 589-594, 2013
- 7) 伊藤正男, 酒井邦嘉: 現代神経科学の源流 第2回 ジョン・C・エックルス【中編】. *Brain Nerve* **65**: 711-717, 2013
- 8) Ito M, Kostyuk PG, Oshima T: Further study on anion permeability of inhibitory post-synaptic membrane of cat motoneurons. *J Physiol (Lond.)* **164**: 150-156, 1962
- 9) Kano M, Kato M: Quisqualate receptors are specifically involved in cerebellar synaptic plasticity. *Nature* **325**: 276-279, 1987