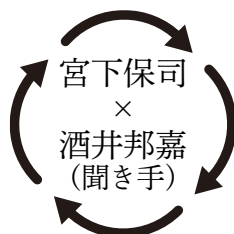


第11回

現代神経科学の源流



伊藤 正 男【中 編】



(9月号からのつづき)

伊藤研究室の隆盛

酒井 伊藤先生が1962年に帰国されてからのご研究は、どのようにして実ったのでしょうか。

宮下 1964年から、日本での研究の論文が出始めます。記念碑的な論文が1つありまして、『Experientia』というジャーナルに出た1964年の論文¹⁾です。小脳を刺激すると、ダイテルス核の細胞に抑制性のシナプス後電位が出たという発見です。その

電位が単シナプスに対応する短い潜時で出たので、小脳の主要な出力が抑制性ということになり、これは予想外の結果でした。

酒井 東京オリンピックの頃、伊藤研究室ではちょうど研究が佳境だったのですね。

宮下 だから東京オリンピック中も実験をやっていたという話〔前編²⁾参照]も、さもありなんと思います。

酒井 「研究を最優先する」という教えを、私も宮下先生のところで叩き込まれました。学生時代ですと、いろいろなことに興味を持ってしまって、研究以外のことにふらふらと行ってしまいうこともあるでしょ

う。そういった誘惑に負けず、脇目も振らず研究に没頭することが肝心だと。

宮下 この1964年の記念碑的な論文以降、小脳の出力系を徹底して研究しまくっています。たくさんの若い方がどんどん集まって来て、ガンガンやるという感じです。私の印象ですが、これはエックルス流なのではないかと思います。つまりシステムティック（組織的）に徹底してやり抜く。実験セットの数はキャンベラほどたくさんなかったと思いますが、そのぶん、日本的な人海戦術で、徹夜で実験を続けられたのかもしれない。

酒井 伊藤先生は、その寸暇を惜しんで、『The Cerebellum as a Neuronal Machine』という本³⁾の執筆を進められたのですね。

宮下 その小脳に関する本は、本当に記念碑的なモノグラフでした。3部構成になっていて、それぞれエックルス先生、伊藤先生、センタゴタイ（János Szentágothai：1912-1994）先生が分担して書かれています。小脳皮質の回路はエックルス先生、小脳の形態学はセンタゴタイ先生、そして小脳からの出力系は伊藤先生というように、それぞれが徹底して研究の成果をまとめられたんですね。このお三方の共同研究は、数年ほどだったにもかかわらず、こんなにすごい本ができてしまった。

酒井 小脳からの主要な出力が抑制性だというのは、当時、かなりの驚きをもって受け入れられたのでしょうか。

宮下 この「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⁴⁾で伊藤先生がおっしゃっていますが、「大きい細胞であれば興奮性」という「エックルス・ドクトリン（基本原則）」に反する結果でした。小脳のプルキンエ細胞のように、非常に長い軸索を持つ神経細胞が抑制性だというのは、当時の常識とはまったくかけ離れた、すごい発見だったのです。そうした投射型のニューロンが抑制性であり得るというのは、誰も想像していなかったことでしょう。

その発見もさることながら、研究の対象を徹底的に攻めまくるという日本人離れた集中力が素晴らしかった。それが同時に

魅力になって若手の研究者がどんどん集まってきたのだと思います。

酒井 そうした研究者の方々が、次世代の脳研究を担われ、そこにまたお弟子さんが集うことで、日本の神経科学が確立していったのですね。宮下先生はどのようにして脳研究の世界に入られたのでしょうか。

宮下 僕が最初に伊藤先生のお仕事に興味を持ったのは高校の終わりの頃でした。当時、伊藤先生は東大医学部の第二生理にいらして、そこでずいぶんいろいろな話をうかがいました。

伊藤先生が1972年に出された『ニューロンの生理学』⁵⁾という単行本が有名ですが、実はその前に、岩波書店の『科学』という雑誌に同じタイトルで連載されていて、その原稿を中心にまとめられたのだと思います。すごく面白い連載で、僕は愛読者だったんです。

実際にはその連載の前から、伊藤先生が「ニューロン網（神経回路網）」という考えの重要性をおっしゃっていました。僕が最初に読んだのは忘れもしない1967年ですが、吉岡書店の『生物物理学講座』⁶⁾の中にあった「ニューロン回路」という考えが衝撃的で、「へえー！ ニューロン回路ねえ」と思いましたね。

酒井 実際、『ニューロンの生理学』の第1章は、「ニューロン網と脳」から始まっていますね。

宮下 『科学』の連載時には、ちょうどそうした考えを整理していたんだと思います。伊藤先生の頭の中には、その頃から既に「ニューロン網」という概念があったわけです。すごい先見の明ですね。

そういう意味で、伊藤先生の本には大きな力があつたのです。伊藤先生には、もちろん研究上の素晴らしい業績がありますが、こうした本を一般向けに書かれたということでも非常に功績が大きい。

伊藤研究室の転換点

宮下 ところで、その頃の重要な研究協力者に、ハイシュタイン（Stephen M. Highstein：

1939-2014) 先生がいらっしゃいます。Ito, Highstein, Tsuchiya による 1970 年の論文⁷⁾ は、記念碑的な仕事の 1 つです。これは、眼球運動神経回路を伊藤研究室で初めて扱った論文であり、その次の仕事につながる大きな転換点だったのだらうと想像しています。

先ほど紹介した『The Cerebellum as a Neuronal Machine』³⁾ を伊藤先生が書かれた頃からは、延髄にある前庭神経核からさらに投射していくニューロン回路の研究が始まり、かなりのペースで進みました。その一部は下降路で、前庭外側核にある巨大細胞、すなわちダイテルス核から脊髄へと降りていくものです。この経路は有働正夫先生が詳しく調べられ、これがのちの有働先生の歩行の研究につながったのです。

その一方、上行路の一部は前庭神経核から中脳に至り、外眼筋の運動神経核へ投射するものです。そうした上行性投射に関する一連の論文のほとんどには、ハイシュタイン先生のお名前が入っています。

酒井 小脳学習のメカニズムを解明するうえで突破口となった「前庭動眼反射」の研究に対して、上行性投射の論文が先鞭をつけたわけですね。

ところで、ハイシュタイン先生はどちらからいらっしゃったのですか。

宮下 アメリカからです。僕が初めてハイシュタイン先生に会ったのはウッズホールでした。ハイシュタイン先生は、夏になるとウッズホールの海洋研究所で研究をやっていて、それ以外の季節は自分の本拠地でネコの急性実験（麻酔下の動物実験）をやっていました。彼はヨットを持っていて、乗せてもらったのを覚えています、楽しかったですね。夏だけ沖縄に行って研究するみたいな感じですが、日本では珍しいでしょう。

ハイシュタイン先生と伊藤先生たちの共同研究は、1970 年ぐらいいかなり徹底して行われていて、それから眼球運動の研究に移っていかれました。それが 1970 年代の大きな仕事に発展していったのだと思います。こういう展開は本当に勉強になりま

した。

酒井 伊藤先生にとって、ちょうどその頃が研究の転換点だったのですね。

宮下 そうだと思います。その頃に海外からいらっしゃった研究者には、シンプソン (John I. Simpson) 先生もいらっしゃいます。前川 杏二先生とシンプソン先生の共著論文⁸⁾ が特に有名です。

この論文で扱われているのは、小脳のブルキンエ細胞に投射する「^{とじょう}登上线維」です。登上线維は延髄にある「^か下オリーブ核」の興奮性出力ですが、下オリーブ核が視蓋前域を介して網膜からの信号 — これがおそらく誤差信号であるとの仮説を伊藤先生はすでにお持ちだった — を受け取ることが、この研究で示されたのです。

そもそも下オリーブ核への入力というのは、脊髄からしか来ないと当時思われていました。それが、網膜からの入力を受け取り、さらに登上线維によって小脳に出力するというのですから、皆が驚いたわけです。そして、「そういう回路があるのなら」ということで、小脳の機能を直接調べるという突破口が開けて、1970 年代の研究につながりました。そういう意味で、前川先生とシンプソン先生の功績が大きい。

この論文もまた、仕事のクレジットに対する伊藤先生の潔癖さから、伊藤先生は共著者に入っていません。しかしこれは、伊藤先生の研究室でなければできなかったように思います。

伊藤先生ご自身は、その後、前庭系から眼球運動系につながる回路の解析に携わります。Ito, Nisimaru, Yamamoto による一連の論文⁹⁻¹¹⁾ が 1973 年に出ましたが、非常に重要な仕事です。ユニークなのは、前庭系を電気刺激して — しかも半規管ごとの特異的に刺激して —、眼球運動系で筋電図を取る実験です。

酒井 眼筋で筋電図を取るのですね。

宮下 外眼筋の筋電図を取るのです。前庭系からの入力に対して、本当に特異的な出力が測れるのです。共著者の西丸直子先生と山本三幸先生はどちらも女性で、僕が研究室に入った頃、とても精力的に実験をされ

ていて、強い印象を受けました。西丸先生は広島のご出身で、お父様が基礎医学の方ということでした。山本三幸先生は、眼科の研究者です。

酒井 お二人の協力が役立ったのですね。

宮下 そう、二人のコンビネーションが非常によかった。

酒井 眼科などを専門とする先生方が自然と伊藤研究室に集まって、各人の専門を生かせるというのもすごいことですね。

宮下 ほかに、前川先生は精神科のご出身ですし、吉田充男先生は自治医科大学の神経内科の教授になりました。

酒井 分野間のバリアなどはなかったのですね。

宮下 まったくありません。ことさら異分野融合などと言わなくとも、自然にそうなっていました。

海外からの研究者で僕が直接会ったことのある人だけでも、ハイシュタイン、シンブソン、ゲラルドゥッチ (B. Ghelarducci)、デュフォセ (M. Dufossé)、ヤストゥレボフ (P. J. Jastreboff)、バッティーニ (C. Batini)、オルロフ (I. Orlov)、ケイドウ (R. T. Kado)、バラバン (C. D. Balaban)、トングローチ (P. Tongroach)、チャン・ペイリー (V. Chan-Palay)、カラショ (L. Karachot)、ヘンシュ (T. K. Hensch) がいます。最後のヘンシュさんあたりは、ご存知の人も多いでしょう。中でも僕と一緒に実験をしたことがあるのは、ゲラルドゥッチ、デュフォセ、ヤストゥレボフ、バッティーニです。そういう人たちが入れ替わりで来ていたんです。

酒井 それだけ多様な研究者のバックグラウンドやアプローチ、そして価値観が混ざり合った結果、研究の裾野が広がっていったのでしょうね。それは本当に素晴らしいことです。

新しいものに飛びつく力

酒井 そうした共同研究の中で、宮下先生ご自身の初期の研究が生まれたのですね。

宮下 ちなみにその時代は、伊藤研究室について私が一番よく知っている時代でもあ

るのです。僕が伊藤先生と共著で書かせていただいた最初の論文¹²⁾は、1975年の発表です。これは下オリーブ核の破壊実験です。僕はどちらかというと、下オリーブ核担当、もしくは破壊実験担当みたいな感じでした(笑)。もちろん神経活動の記録もやっていましたが。私の前に八木伸也先生^{のぶや}がいらっしやって、その方から微小電極による記録法を引き継ぎました。

先ほどの Ito, Nisimaru, Yamamoto による一連の論文⁹⁻¹¹⁾までは急性実験でしたが、その後1974年に出た論文¹³⁾が、最初の慢性実験(麻酔なしの行動実験)でした。

僕が伊藤先生の研究室でやっと実験ができるようになったのは、ちょうどこの論文が出た頃です。それまでも、伊藤先生のところにかがって議論させていただいたり、いろいろな本を読んで質問させていただいたりしていたのですが、実験に参加するようになったのは、この慢性実験が始まった頃なのです。

酒井 宮下先生が理学部の物理学専攻から医学部の大学院に移られた頃ですね。

宮下 もうちょっと早く実験をやりたいかっただけです。この時代で印象的なのは、それまでは麻酔下の急性実験ばかりやられていたのが、麻酔なしの慢性実験へと新たに切り替わったことです。

酒井 どちらもウサギを用いた実験が中心ですね。

宮下 はい。いま思い返しても印象的なのは、伊藤先生が新しい技術に取り組むのに躊躇しなかったということです。それまで伊藤研究室になかったような新しい技術を、どんどん取り入れてやっていたという感じがします。

それまで慢性実験なんてまったくやっていなかったんですよ。ところが1970年代には慢性実験が伊藤研究室の主流になっていくんです。覚醒下で神経活動を記録するというのも、たぶん、やったことがなかったでしょう。

このシリーズのエックルス先生の回¹⁴⁾で伊藤先生がおっしゃっていますが、エックルス先生もガラス管微小電極という新し

い技術をいち早く導入しましたね。新しい技術が出てきたときに、それに進んで乗って行く人と、乗らずにとどまってしまう人との両方がいるものです。伊藤先生ご自身は間違いなく、そういう新しい技術が現れたときには、積極的に乗って行って、使えるものは使うという感じでした。もちろん、ご自分でも新しい技術をつくるんだけど、自分がつくったものでなくとも、新しいものはどんどん積極的に試してみるという面をお持ちでした。

伊藤先生を見ていて、確かにそうだなあと思いますし、僕自身も、実は積極的に乗るほうでして、わりと気軽に試してみるほうです。酒井さんも同じだと思いますが、functional MRI（機能的MRI）が出てきたときには、すぐに飛びつきましたよね（笑）。あのときに飛びついたのは、日本では私と酒井さん以外にいなかった。

酒井 1992年から1993年にかけてのことでしたが、私は宮下研究室の助手になったばかりで、猿の慢性実験をやっていたのに、

functional MRIに飛びついてしまいました（笑）。周りの研究者の反応は冷ややかなもので、「お手並み拝見」という感じでした。

宮下 そこで酒井さんは、日立製作所の中央研究所へ通うようになったわけだ。

酒井 EPI（echo-planar imaging）という超高速シーケンスが使えたのはよかったのですが、当時の日本の技術では水平断面が1枚しか撮れなかったのです。そのため、MRI装置の中で頭の位置を数ミリ単位で動かさないといけませんでした（笑）。

宮下 今みたいに、たくさんのスライス断面が同時に取れるなんていうのは、夢のようです。

僕は、基本的に新しいものに積極的に飛びついていくほうがいいんじゃないかと思うんですね。やってみてダメだったらやめればいいわけです。70年代の伊藤先生の研究室には、そういうものがジャンジャン出ていましたね。面白かったなあ。

（次号へつづく）

宮下保司……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。

酒井邦嘉（聞き手）……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

文献

- 1) Ito M, Yoshida M: The cerebellar-evoked monosynaptic inhibition of Deiters' neurones. *Experientia* **20**: 515-516, 1964
- 2) 宮下保司, 酒井邦嘉: 現代神経科学の源流 第10回 伊藤正男【前編】. *Brain Nerve* **70**: 1013-1018, 2019
- 3) Eccles JC, Ito M, Szentágothai J: The Cerebellum as a Neuronal Machine. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1967
- 4) 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
- 5) 伊藤正男: ニューロンの生理学. 岩波書店, 東京, 1972
- 6) 伊藤正男: ニューロン回路. 日本生物物理学会（編）: 生物物理学講座 第10（神経の生物物理）. 吉岡書店, 京都, 1966
- 7) Ito M, Highstein SM, Tsuchiya T: The postsynaptic inhibition of rabbit oculomotor neurones by secondary vestibular impulses and its blockage by picrotoxin. *Brain Res* **17**: 520-523, 1970
- 8) Maekawa K, Simposon JI: Climbing fiber activation of Purkinje cells in the flocculus by impulses transferred through the visual pathway. *Brain Res* **39**: 245-251, 1972
- 9) Ito M, Nisimaru N, Yamamoto M: The neural pathways mediating reflex contraction of extraocular muscles during semicircular canal stimulation in rabbits. *Brain Res* **55**: 183-188, 1973
- 10) Ito M, Nisimaru N, Yamamoto M: The neural pathways relaying reflex inhibition from semicircular canals to extraocular muscles of rabbits. *Brain Res* **55**: 189-193, 1973
- 11) Ito M, Nisimaru N, Yamamoto M: Specific neural connections for the cerebellar control of vestibulo-ocular reflexes. *Brain Res* **60**: 238-243, 1973
- 12) Ito M, Miyashita Y: The Effects of Chronic Destruction of the Inferior Olive upon Visual Modification of the Horizontal Vestibulo-Ocular Reflex of Rabbits. *Proc Jpn Acad* **51**: 716-720, 1975
- 13) Ito M, Shiida T, Yagi N, Yamamoto M: The Cerebellar Modification of Rabbit's Horizontal Vestibulo-Ocular Reflex Induced by Sustained Head Rotation Combined with Visual Stimulation. *Proc Jpn Acad* **50**: 85-89, 1974
- 14) 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