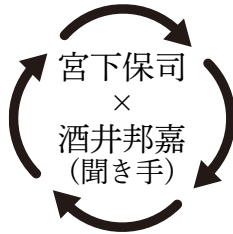
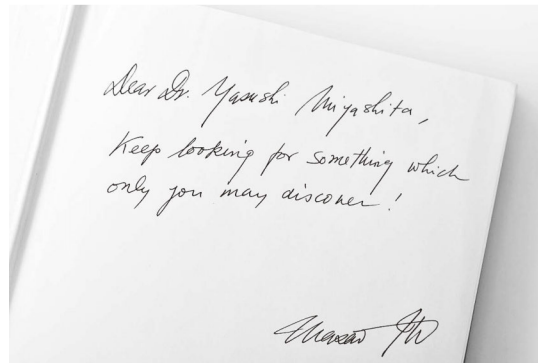
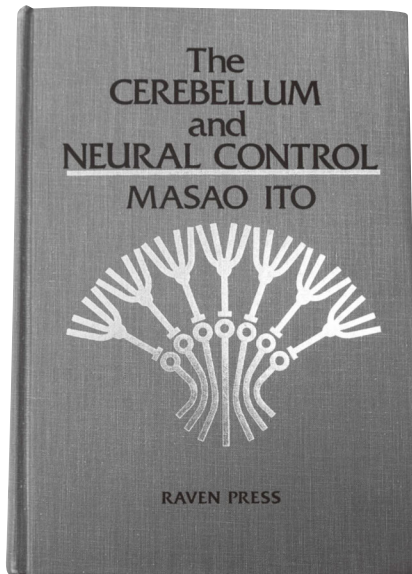


第12回

# 現代神経科学の源流



## 伊藤正男【後編】



伊藤正男氏の著作

左は1984年刊の“The Cerebellum and Neural Control”。同書出版の際、伊藤正男氏から宮下保司氏に贈られた言葉。いずれも宮下保司氏所蔵。

(前号からのつづき)

### 技術の進歩で変わる研究

**酒井** 宮下先生の最初の論文<sup>1)</sup>に発表された伊藤研究室での実験において、特にご苦労されたのはどのあたりでしょうか。

**宮下** やはり破壊実験 (lesion study) 特有の難しさでしょう。

**酒井** 脳領域の真の機能を明らかにするためには、その一部が破壊されたときに特定の機能が落ちることを実証する必要があります。動物実験では、脳の一部に人工的な損傷を作るわけですから、倫理的な配慮も

必要ですね。

**宮下** 当時とはとにかく前人未踏の研究だったので、多少荒削りでも強い証拠を出す方法をとりました。それでうまくいかないことが多くて、夜中の12時を過ぎてもやっていたですね。それは1970年代半ば～1980年の始めくらいですけれども、伊藤研究室をはじめとして、世界中で破壊実験が行われていました。そのあと実験手法も多様になりましたが。

最近で言えば、利根川 進先生 (1939-) らが、神経活動記録のような相関解析 (correlational analysis) だけではなくて因果的な証拠 (causal evidence) が必要だと非常に強く



## 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。

言うようになって、破壊実験の重要性が増しています。因果的な結論が出るのは、やはり破壊実験なんですよ。免疫学のほうでノックアウトマウスが盛んに使われていたからかもしれませんが、ノックアウトマウスはある種の破壊実験だと言えます。

そこで最近僕も破壊実験に戻ってきています。2017年に『Science』に出した論文<sup>2)</sup>は、ある意味1975年にやっていたことの復活なんですね。ただ、研究対象は小脳ではなくて前頭葉最前部（ブロードマン10野/9野）になりましたし、調べる機能も運動学習ではなくて、メタ認知になりましたが。しかも、方法論的にも、MRIで損傷ターゲット部位を絞り込んでから実験をするという、非常に現代的でスマートな手法になっています。

**酒井** 損傷部位を外すと大変でしょうね。

**宮下** そう、対象部位から外れるといろんなことが起こるんです。実際、伊藤研究室での実験のときも、延髄の下オリブ核のすぐそばに血圧制御中枢がありますからね。それで、間違ったところが損傷されると、血圧が大きく変わってしまうんです。

このように、最初から因果的な論理を詰めるということを叩き込まれたことが、何十年か経っても生きていますね。相関解析だけでは学問の論理として弱いというのが、染みついています。

**酒井** 確かに、functional MRI（機能的MRI）などの脳機能イメージングでも、予想される脳機能と脳活動の相関関係しか明らかにできません。因果関係を明らかにするには、脳損傷からの知見がどうしても必要となりますね。私の言語研究でも、functional MRIによるに加えて、ブローカ野の周辺に脳腫瘍がある患者が文型に特異的な文法障害を示すという証拠<sup>3)</sup>が重要でした。私も宮下先生の影響を受けていたのだと思います。

**宮下** 技術の進歩は、直線的に進むとは限りません。紆余曲折を経て進歩していくことが多いわけです。

それでも、functional MRIやPET（陽電子放射断層撮影）というのは本当にすごいもの

だと思うんですね。1980年代までの相関解析の代表は、僕自身の研究でもそうだったように、single-unit recording（単一ニューロン記録法）でした。これはとても強力なんですけれども、記録しているところの近傍しか見えず、脳全体は見えません。脳はどこを見たらいいかわからないと、single-unit recordingはかなり辛いものがあります。それを克服して、全脳の働きを見えるようにしたのがMRIの技術です。因果関係を調べる技術としてもオプトジェネティクス（光遺伝学）が出てきたのが近年の大きな進歩ですね。僕も最近『Science』に論文を出しましたが<sup>4)</sup>、サルでやるのはまだ難しく論文の数も少ないです。

**酒井** そうした技術の進歩で研究も変わっていくわけですね。

## 論敵との闘い

**宮下** 伊藤先生の研究はあまりにもオリジナルで先進的なので、山ほどの論争が引き起こされたことも事実です。

**酒井** 伊藤先生は、「激しい国際競争にさらされ、ディフェンスに大わらわでした。持っているエネルギーはすべて使い果たしたとの思いがあります」と書かれています<sup>5)</sup>。

**宮下** 小脳のプルキンエ細胞が抑制作用を持つことを見つけたときも、エックルス先生とかなりの確執があったと聞いています<sup>6)</sup>。

1970年代には、前庭動眼反射に関して、学習機械としての小脳の役割を明らかにした研究が進められていましたが、海外にロビンソン（D. A. Robinson）をはじめ、たくさんの論敵がいて、伊藤先生はいつも闘っていました。

1980年代に入って、小脳で長期抑圧型（long-term depression : LTD）のシナプス可塑性を発見されたときも、リーナス（R. R. Llinas）をはじめたくさんの論敵がいました。傑出した結果に対しては、反発も当然大きくなるわけです。相手方も一歩も引かずという感じでした。僕らが伊藤先生の代理で参加

したシンポジウムでも論争に明け暮れていましたから、本当によくわかるんですね。

僕がよく覚えているのは1980年代後半ですが、1人でリスバーガー (S. G. Lisberger) の本拠地に出かけて行ったことがありました。僕が口角泡を飛ばして議論するのを見た川人光男先生に、「なんであそこまでやるんですか」と言われましたね (笑)。論敵とギャンギャンやり合うのは、もしかしたら伊藤研究室の特徴なのかもしれません。そのとき周りの人たちは、「おもしろい、もっとやれ」と言っていました (笑)。真剣に言い合うわけなんですけど、どこかで議論を楽しんでいるところがアメリカの文化のようでもあり、僕はわりとそういうのが好きです。食うか食われるかみたいな論争であっても、けっこう面白いんですよ。

伊藤先生は長年にわたって、そうした厳しい論争をやってこられたわけで、すごいことだと思います。日本で、そういうトレーニングを受けたことのある人は、それほど多くはないんじゃないのかなあ。

**酒井** その伊藤先生をもってしても、「エネルギーはすべて使い果たしたとの思い」とおっしゃるくらいですから。

**宮下** それだけ大変だった。それだけ大きな、オリジナルの仕事がされたということですね。

## 試行錯誤と結実

**酒井** 小脳が学習機械だとすると、その回路のどこかに可塑性があるはずだということは、マー (D. Marr) とアルブス (J. S. Albus) によって理論的に予言されていましたが、それを1980年代はじめに実証したのが伊藤先生でした。平行線維 (顆粒細胞からの線維) がプルキンエ細胞上につくるシナプスに、小脳回路のメモリー素子となる「長期抑圧」が生じることを明らかにしたわけです。この予言から実証までの10年にわたる研究は、いかがでしたか。

**宮下** 伊藤先生は、いろいろと試されては「ああ、うまくいかん」みたいに思っていたのかもしれないですね。可塑性の研究

に本格的に取り組まれたのは、1970年代の終わり頃になってからだと思います。それまでは、前庭動眼反射の小脳学習に集中していらっしやいました。特に下オリブ核の役割がはっきりしてきて、Marr-Albus-Ito モデルが大筋では正しいだろうという証拠が出てきたあたりから、「残るは長期抑圧の実証だね」、と考えていたようです。証拠として欠けているのは、それだと思われたのでしょうか。

コロンブスの卵ではないですが、誰でも思いついて実証できるなら、すぐに論文になったはずですが、とにかく世界中で実験がうまくいっていなかった。マーによる一連の論文<sup>7-9)</sup>は1969年から出始めていて、小脳だけでなく海馬と大脳新皮質の理論化も行っています。その可塑性に対する実証は海馬がいちばん早く、1970年代前半には長期増強 (long-term potentiation : LTP) の証拠が出ているわけです。そうすると、小脳にも理論に対応した可塑性があるに違いないと思った人は、たくさんいるはずですよ。ところが少なくとも10年近くは、まったくそういう論文が出なかったのです。

**酒井** 10年やっても誰も成功しなかったので、多くの人が懐疑的になってしまったのですね。伊藤先生が成功した原因はどこにあるのでしょうか。

**宮下** おそらく、直接的な方法ではなくて、間接的な手法に移行したからでしょう。

海馬の場合は、可塑シナプスの入力になっている神経線維を直接的に電気刺激して、電場電位 (フィールドポテンシャル) を記録するというやり方です。それで長期増強が見つかったわけですね。当然たいていの人は同じことをやろうとして、小脳の平行線維などを直接刺激しようとしたはずですよ。

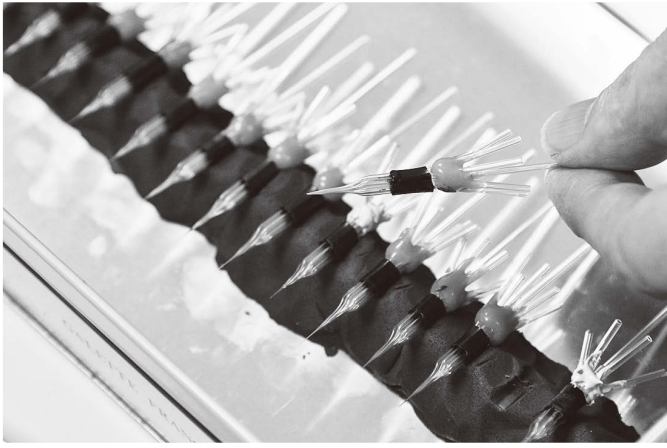
それが小脳では難しく、なかなかうまくいかなかった。伊藤先生は、平行線維の直接刺激実験自体に成功されていたが、論敵との論争のせいで論文発表は簡単ではなかった<sup>10)</sup>。そうした方法を改善したのがエケロット先生 (C. F. Ekerot) と狩野方伸先生で、それが1987年の狩野先生と加藤 誠



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





実際に使用していたマルチバレル電極（宮下保司氏所蔵）。神経細胞からの電位記録に加えて、作動薬や拮抗薬を電気泳動的に投与できる。

先生の論文<sup>11)</sup>に結実したわけですが、本当に難しかったわけです。

そこで伊藤先生は少し迂回して、平行線維を直接的に刺激するのではなくて、前庭神経を刺激するという方法をとりました。つまり、小脳片葉では前庭神経が苔状線維(mossy fiber)として顆粒細胞を興奮させることで、顆粒細胞の活動が平行線維を伝わりますから、それでプルキンエ細胞の細胞外記録をしたのです。なぜシナプスを1つ余分に介するような間接的な刺激をしたのか不思議に思われたことでしょうか、たぶんそうしないと最初はうまくいかなかった。

しかしこれは間接的な手法ですから、証拠としては少し弱くなります。でもまあ、押し込めたら、ちょっと引いてみるというのも、伊藤先生の流儀の1つでしょう。

**酒井** 伊藤先生が「名將は兵を引く」と仰っていましたね<sup>6)</sup>。

**宮下** それにはいろんな意味があって、完全に撤退するというのではなく、ちょっと引くというやり方も大事なんですね。

それにしても、平行線維と登上線維の両方を同時に刺激するというアイデアはあっても、実際にやるのは簡単ではない。技術的な課題もいろいろあったから、腕の悪い人だったらできなかったよね(笑)。

**酒井** 腕が悪いと、電極の先をどこかにぶつけただけで終わりですから(写真)。

**宮下** だから、うまくいかない理由は山ほどあるんです。最初からすべて見えているわけではないので、最後にうまくいって初

めて、それでよかったとわかる。これはたぶんあらゆる研究に通じる問題だと僕は思いますね。

**酒井** そこに伊藤先生の研究者魂を感じます。そうやって小脳で長期抑圧型のシナプス可塑性を証明して、さらにその分子過程の解明に向かわれたのですね。そういう意味では、ノーベル賞が2つ、3つ出てもおかしくないと思います。

**宮下** まったくそうだと思いますね。マルチバレル電極を使った長期抑圧の記念碑的論文<sup>12)</sup>は1982年に出了たが、その発見もプルキンエ細胞の抑制作用の発見に匹敵しますから。

長期抑圧はとにかく反論が強かったので、それを説得するという実験がとても大変だった。いま、この対談を読んでいらっしゃる読者にも、おそらく想像できないかもしれませんが、とにかく大変だった。伊藤先生は、いろいろな形で、手を変え品を変えやっていましたね。in vivo(生体内)の方向を追究したのが狩野先生ですし、同時にex vivo(生体外)で小脳のスライス標本を使った実験も伊藤研究室で桜井正樹先生が中心になってやっていた。

ex vivoでの分子メカニズム研究が進んだのは、やはり伊藤先生が理研に移られてからですが、実はずっと前から伊藤先生はスライスに注目していたんですよ。僕は伊藤先生に言われて、金沢大学にいらっしゃった山本長三郎先生のところへスライス標本の作り方を習いに行ったことがあります。当時は、山本先生のところでは、スライス標本がうまくつくれなかった。「なんで長三郎さんのところでやるとうまくいくのか習ってこい」ということで金沢大学へ行ったのです。面白かったな。

今でこそ、スライス標本で電気生理学的記録や蛍光記録などを組み合わせてやるのが当たり前になってますけど、40年近くさかのぼると、たいていの人が苦労していたんです。山本先生がやると、海馬の電場電位がピシッと出て、長期増強もバッチリ出る。それにしても、なんでほかの人が行かなくて僕だったんだろう(笑)。習ったと

おりにやってみたけれど、なかなかうまくできませんでした。その後、桜井先生がスライス技術をものにされてよい論文を書かれました<sup>13)</sup>。

**酒井** 研究が実を結ぶためにも、そうした試行錯誤が大切なのですね。

**宮下** 1980年代後半でしたが、僕は東北大学の松沢大樹先生のところへPETを習いに行っていたことがあります。僕がオックスフォード大学から帰ってきた頃で、PETによって全脳のスキャンができるんだけど、日本では松沢先生あたりしかやっていないというので、「ちょっと行って見てこい」と伊藤先生に言われました。

松沢先生のところには、井戸達雄先生という放射化学 (radiochemistry, 放射性物質を扱う化学) の優れた専門家がいらっしゃいました。PETの装置自体は方々にあったけれども、当時は放射性同位体を安定して精製するのが難しかった。そういう経緯もあったので、1990年代にfunctional MRIが出たときには、「これは絶対にやらないといかん」と思いましたね。もし伊藤先生が僕を東北大学に一時的にでも放り出してくれなかったら、たぶんfunctional MRIはやらなかったでしょう。

**酒井** もし先生がそうした経験をされなかったら、私もfunctional MRIをやり放り出してはもらえなかったかもしれません(笑)。さらに私は自ら志願して、functional MRIの発祥地ボストンのマサチューセッツ総合病院(MGH)まで放り出されることになりました。

**宮下** そうだったね(笑)。その経験も、大変だったでしょう。

## 社会の中で営まれる学問

**酒井** 伊藤先生は1980年代の終わり頃から、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提唱されました<sup>14)</sup>。この仮説は、大脳皮質に学習が生じると、その内部モデル(予測制御などのシミュレーターモデル)が小脳に形成されるというものでした。小

脳の研究対象が運動学習から、思考などの認知的な制御にまで広がって、学問的な進歩にさらに貢献したと言えるでしょう。

そうした研究の広がりとは並行して、伊藤先生は科学的研究をさらに社会にまで広げるお仕事を精力的に展開されましたね。

**宮下** もちろん学問それ自体は重要で、この対談のほとんどの時間はそちらに費やしましたが、学問というのは宙に浮いているわけではなくて、社会の中であって営まれるわけです。伊藤先生は、例えばヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム(HFSP)やブレインサイエンス振興財団、そしてNPO「脳の世紀推進会議」を立ち上げたり、理研でも「脳を知る・創る・守る・育む」というキャッチフレーズをつくったりと、社会の中で営まれる神経科学という観点が非常に重要だということを、身をもってお示しになっています。

また、例えば伊藤先生の本『ニューロンの生理学』<sup>15)</sup>といった本は、すごい力があるんですよ。伊藤先生の業績の1つに、こういう本を一般読者に向けて書かれて、学問の発展に大きなインパクトを残されたという点がまた大きいのです。そういう本を若い人が読んで、これはすごいと思って集まるといことがないと、学問はなかなか発展しないのではないかと思いますね。

ただ、僕が目から見ても伊藤先生のすべてを引き継ぐようなお弟子さんはいなくて、弟子筋のそれぞれが、学問の一部分だったり、政治的な取組みだったり、本を書いたり、といったことを少しずつ引き継いできたのだと思います。

僕がつくづく思うのは、オリジナルな研究のほうは伊藤先生からそれなりに引き継いだという自負があるけれど、本を書くというほうは引き継いでいないんですよ。ある意味、それをちゃんと引き継いだのが酒井さんで、たぶん直系の貢献者かな(笑)。

**酒井** すると私が本を書くのは、隔世遺伝でしたか(笑)。

伊藤先生はほかにも、『脳の設計図』<sup>16)</sup> 『脳のメカニズム』<sup>17)</sup> 『脳の不思議』<sup>18)</sup> と

いった数々の名著を書かれていますし、“The Cerebellum and Neural Control”<sup>19)</sup>や“Cerebellum: The Brain for an Implicit Self”<sup>20)</sup>という英語の本も出版されました。

**宮下** 伊藤先生がつくられたこと、もしくはなされたことが、今後そのまま生き続けるとは限らないかもしれませんが、一番根本的な精神みたいなものが引き継がれて、いまの時代に合った形でいろいろな方が引き継いでくださっているのだと思います。その意味では、私もその弟子の1人として、伊藤先生がなされたことが現代的にさらに敷衍されているということ、いま私とともに担ってくださっている先生方にも感謝したいと思っています。

**酒井** 最後に、伊藤先生の何か印象的なお言葉を紹介いただけますか。

**宮下** 伊藤先生が“The Cerebellum and Neural Control”<sup>19)</sup>を出版されたときに、伊藤先生が書いてくださったのは、“Keep looking for something which only you may

discover.”（「あなただけが発見できるかもしれないものを探し続けなさい」）。これは学問的な教えとして、私の座右の銘になりました。

ほかにもいろいろありますが、「初心忘るべからず」というのも、伊藤先生からの教えですね。日々、学問の営みをやっていると、確かにそう思いますよね。最初にこういう研究をやりたいなあと思って飛び込んでいったときの思いは、日々実験をやっていたり、論文を書いていたりと忘れがちですが、やはり初心に立ち戻らなければいけないときがよくあります。研究はすごく面白くて楽しいけれども、しんどいものですよ。そういうときにこそ、ちゃんと学問への興味を持続させないといけませんね。

**酒井** それも伊藤先生のレガシーであると心に刻みました。長時間にわたって貴重なお話をいただき、どうもありがとうございました。

(了)

## 文献

- 1) 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
- 2) Miyamoto K, Osada T, Setsuie R, Takeda M, Tamura K, et al: Causal neural network of metamemory for retrospection in primates. *Science* **355**: 188-193, 2017
- 3) Kinno R, Ohta S, Muragaki Y, Maruyama T, Sakai KL: Differential reorganization of three syntax-related networks induced by a left frontal glioma. *Brain* **137**: 1193-1212, 2014
- 4) Tamura K, Takeda M, Setsuie R, Tsubota T, Hirabayashi T, et al: Conversion of object identity to object-general semantic value in the primate temporal cortex. *Science* **357**: 687-692, 2017
- 5) 宮下保司教授 東京大学退職記念誌. 2015, pp62-63
- 6) 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
- 7) Marr D: A theory of cerebellar cortex. *J Physiol* **202**: 437-470, 1969
- 8) Marr D: A theory for cerebral neocortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **176**: 161-234, 1970
- 9) Marr D: Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **262**: 23-81, 1971
- 10) Ito M, Kano M: Long-lasting depression of parallel fiber-Purkinje cell transmission induced by conjunctive stimulation of parallel fibers and climbing fibers in the cerebellar cortex. *Neurosci Lett* **33**: 253-258, 1982
- 11) Kano M, Kato M: Quisqualate receptors are specifically involved in cerebellar synaptic plasticity. *Nature* **325**: 276-279, 1987
- 12) Ito M, Sakurai M, Tongroach P: Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. *J Physiol* **324**: 113-134, 1982
- 13) Sakurai M: Synaptic modification of parallel fibre-Purkinje cell transmission in in vitro guinea-pig cerebellar slices. *J Physiol* **394**: 463-480, 1987
- 14) Ito M: Movement and thought: identical control mechanisms by the cerebellum. *Trends Neurosci* **16**: 448-450, 1993
- 15) 伊藤正男: ニューロンの生理学. 岩波書店, 東京, 1972
- 16) 伊藤正男: 脳の設計図. 中央公論新社, 東京, 1980
- 17) 伊藤正男: 脳のメカニズム — 頭はどうはたらくか. 岩波書店, 東京, 1986
- 18) 伊藤正男: 脳の不思議. 岩波書店, 東京, 1998
- 19) Ito M: *Cerebellum and Neural Control*. Raven Press, New York, 1984
- 20) Ito M: *The Cerebellum: Brain for an Implicit Self*. FT Press, New York, 2011