AFTERNOON TEA

名古屋大学大学院理学研究科脳機能構築学研究室
小橋　常彦

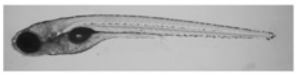
東京大学大学院医学系研究科の柏谷英樹先生よりバトンを渡されました．私は名古屋大学大学院理学研究科小田洋一教授のご指導の下，感覚運動統御を司る神経回路のはたらきについて，ゼブラフィッシュの逃避運動を駆動する回路を対象に研究してきました．ゼブラフィッシュ（*Danio rerio*）は，遺伝学や発生学のモデル生物としてこんにち確たる地位を得ていますが，生理学研究に用いられる例はまだそう多くはありません．事実，先日京都で開催されたIUPS2009においても，ゼブラフィッシュに関する演題は指折り数えられる程度の数でした．そこで本稿では，実験動物としてのゼブラフィッシュの特徴と，この約15年間で飛躍的に進んだ，ゼブラフィッシュを用いた神経生理学研究の動向について簡単にご紹介したいと思います．

ゼブラフィッシュは，観賞魚コーナーが設けてさえあればどこのホームセンターでも手に入るごくポピュラーな熱帯魚です．ところがこの認識は，別の縞のある熱帯魚（しばしばエンゼルフィッシュ）をゼブラフィッシュと混同する場合があるなど，研究者の間では意外に浸透していないようです．観賞魚としてのゼブラフィッシュは，ゼブラ・ダニオという異なる名前で呼ばれていることが，認識の浸透を妨げる大きな理由でしょう．また，学術論文で見るゼブラフィッシュの写真は稚魚のものが大半で，成魚の写真には滅多にお目にかかれないという事情も，無視できないと思います．

そもそもなぜゼブラフィッシュ，それも稚魚を実験に用いるのでしょう？ゼブラフィッシュの特徴としては，飼育スペースが小さくて済む（2リットル水槽で1系統が維持可能），ライフサイクルが短い（生後約3ヶ月で性成熟）といった遺伝学に有利な事項や，発生が体外で進行する，稚魚のからだが透明で皮膚ごしに体内を観察できるといった発生学に好都合な事項が挙げられます．なかでも，稚魚の光学的なアプローチのしやすさは，神経生理学にとって極めて有利に働きました．蛍光色素や蛍光タンパク発現を駆使することで，複雑に張り巡らされた神経回路を生きた稚魚の中で観察できるようになったのです．

ゼブラフィッシュ

成魚（体長～3cm）



稚魚（受精後6日、体長～4mm）

このような生体内での回路の可視化法が1990年代半ばに導入されて以来，ゼブラフィッシュの神経回路に関する生理学的な理解は急速に深まりました．その原動力となった手法の代表が，カルシウム感受性の色素やタンパクを利用した，*in vivo* カルシウムイメージング法です．この手法は，とりわけ運動制御に関わる回路の解析に威力を発揮しました．ニューロン活動を皮膚ごしに，すなわち回路に対して完全に非侵襲的に計測できるため，必要最小限の拘束だけ施せば，無麻酔で運動中の稚魚にも容易に適用できるのです．近年では，ニューロンイメージング用の高倍率の光学系と運動観察用の低倍率の光学系を対面に配置した顕微鏡を用いて脳幹や脊髄内の同定ニューロンの活動と運動との相関を調べた結果から，逃避や

遊泳といった運動の制御についての新たなモデルが提示されています.

カルシウム感受性などなくとも，ニューロンがただ体の外から蛍光観察できるだけで，研究の幅は一挙に広がりました．運動との有意な相関が見出されたニューロンは，次は蛍光を目印にレーザー照射によって破壊して（しかも，単一ニューロンの分解能で！），運動との因果関係を調べられます．感覚器を始めほぼ全ての組織が無傷で残されている稚魚からでも，皮膚に空けた小さな穴からガラス電極を刺入して蛍光を発する標的ニューロンから *in vivo* ホールセル記録を行い，ニューロンの入出力回路を決定するといったことまで，最近では可能になりました.

このように，神経系が感覚入力を処理して運動出力を生成するに至る回路とアルゴリズムを，途切れることなくとことんまで追跡できる技術がゼブラフィッシュでは出揃ってきました．子供の頃昆虫や魚を眺めながらぼんやり考えていた,「こいつ，なんでこんな動きをするんだろう？」という素朴な疑問に，自分が答えられるのではないか．そんな期待を抱きつつ，小さく，透明で，光る小魚と今日も格闘しています.

福岡大学医学部生理学

井上　隆司

留学の思い出

秋田大学医学部生理学の村上学先生からバトンを譲り受けた福岡大学医学部生理学の井上隆司です. 平成 17 年の春から当教室に赴任し今に至っています．よろしくお願いいたします．もともと薬理学畑で育ったため，生理学会については漠然とした印象しか持っていませんでした．しかし，地方部会や年会で様々な方々と出会い，更にアフター学会で飲み交わしながら個人的な交流を深めるにつれ，個性あふれる生理学者の生き生きとした（規格外はずれの）姿に大いに共感するようになりました．今，何を書くべきか迷っているところですが，先日の IUPS2009 における Meet-the-Lecturers プログラムのお世話を通して，各 Lecturer から研究を始めた動機などを伺う機会があり，私自身のはるか昔の思い出も蘇ってきましたので，留学中の記憶を手繰りながら，その頃に考えさせられたことについて少し述べさせていただきます.

私が留学の途についたのは 32 歳の時でした. 平滑筋研究で高名な故栗山熙教授のもとで学位を頂けることになった際に，そのご褒美（癒し？）として留学先を世話していただきました．もともと平滑筋の「受容体作動性 Ca^{2+}流入機構」を説明しうる分子実体をパッチクランプ法で明らかにすることを課題として取り組んでおりましたので，これを続けさせてもらえるラボということで，フンボルト財団の奨学金を得て，ケルン大学の生理学研究所（Isenberg 教授）にお世話になることになりました．今にしてみれば，学生時代に Männers Chor をやっていてドイツには格別の憧れがあったせいか，本当に軽いミーハー的な乗りで留学先を決めたような気がします．しかし，研究直前のドイツ語研修に始まり，ラボでの研究生活，私生活にいたるまで，自己主張とそれに対する説明や議論を基本とするドイツ人の文化，ものの考え方には，日本人とは相容れない正反対の面が多々あり，かなり閉口しました．特に，どんな些細な事においても，まず自分自身の希望や主張が 100% 実現されなければならないという立場からスタートし，激しい議論を重ねて次第に妥協点を見出すというやり方は，争いを好まない「傷つきやすい」日本人としての私には，とても受け入れられない過酷なものでした．ドイツ人同士が大声で激しく議論し，最後に“Alles klar”と唱和しながら肩を叩き合って食事に出かけていく姿は，情緒的にはかなり理解しがたいものでした．また，日本語では「嘘も方便」といって，相手を傷つけないためにわざと事実と異なることを言ったりすることが

ありますが，ドイツ人は飽くまでも原因を究明し解決策を探そうとします．例えば，学会前日のパーティーに家族が参加したくないがために子供の具合が悪いから遠慮したいといった時，いいドクターを紹介する，ベビーシッターを探してあげるなど，次々と善意の策を示されたときには，頼むからこちらの気持ちも察してくれよと言いたくなったことを思い出します．しかし，このような曖昧さを排除し自分の主張をぶつけながら納得しようとする姿勢は，科学を進める上で極めて有効であることは明らかです．ドイツ人の書いた科学論文を読むと，しばしば妥協のなさと論理の強さを感じますが，それは上述したような精神風土から必然的に生まれて来たのだと感じます．しかし他方，現在手元にある情報や考え方だけで，物事をそれほど明快に（単純化して）割り切って良いものかという思いは常に残りました．実際，生命科学では日常的に，多くの不確実な前提をアプリオリに受け入れ，複雑さを避けるためにかなり無理をした単純化を行っています．従って，ドイツ流の考え方を究極まで進めていくと，生命の持つ複雑性や多様性を極端な単純化によって歪めてしまう危険も孕んでいます．この点，（紙面の都合上詳しく説明できませんが），その後留学したイギリスで触れた経験（実践）主義は，あくまでも見たままを起点として，幾つもの可能性を併存させたまま理解を進めていこうとする姿勢であり，ドイツ流の観念主義の欠点を是正し補完するもう一つの重要な科学の潮流であると感じます．

かつて，私のイギリスのボス（Brading 教授）が，非常に示唆的に，“Science is Life, and Life is Science”（The がついていたかどうか思い出せませんが，ここで Life と言っているのは私たちの「生」一般を指します）と言っていたのを思い出します．状況や文脈によってどのようにでも取れますが，私はこの言葉から，「生」の感覚を閉じ込めて生命現象に対峙した時，何か極めて重要な真実が失われてしまう危険性を連想します．まとまらない話になりましたが，若い研究者の方々には，優れた論理性による仮説の検証も生命現象の解明にとって有効な手段ですが，それと同時に，注意深い観察と労を惜しまない実験を通して得られる「実感レベルのサイエンス」が，生命現象を解き明かしていくのに常に必要であることを是非とも思い出していただきたいと思います．

昭和大学医学部第一生理学教室

石川慎太郎

昭和大学の朝比奈先生よりバトンを受けとり，執筆させていただくことになりました．生理学会へのデビューは，平成 16 年の第 240 回　生理学東京談話会でした．初めての学会発表に大変緊張したことと，発表時間の 15 分間が非常に長く感じたことを記憶しています．

現在所属しております昭和大学医学部第一生理学教室は，昭和 46 年に中国で針麻酔が発表されたのをきっかけに，針麻酔誘起の機序の解明と動物催眠誘起の機序との異同性についての研究を開始しました．針麻酔の機序に関する研究が教室の主要テーマとなり，下行性疼痛抑制機構との関わりなどさまざまなメカニズムを解明してきました．現在でも「鍼灸の生体への作用メカニズム解明」が教室の研究テーマの一つであり，特に免疫系との関連に研究の重点を置いています．また，統合医学・統合医療を生理学的視点から解明することを目指していて，「血液流動性の変化の生理学的解明」，「痛みと免疫の関連」などについても研究が進められています．

日本獣医畜産大学（現：日本獣医生命科学大学）在学中に乳牛やペットの体調管理などに用いられる鍼灸や漢方薬に興味を抱き，卒業後，鍼灸を学ぶために東京医療専門学校に入学しました．その後，鍼灸学校で教鞭を執りながら研究をさせて頂いておりましたが，昭和大学第一生理学教室の久光正教授のご厚意で，当研究室の助教として研究を行う機会を得て現在に至っております．

鍼灸の教科書に記載されている実験動物を用いたさまざまな生理学的研究が，この教室から発信されているということで期待に胸ふくらませて飛び込んできました．鍼灸のような伝統医療は経験医療ともよばれ，現象論が先行してしまいます．それらの事象を西洋医学的な方法論でエビデンスを求めることは簡単なことではありません．―その一例として（？），我が家では，至陰という“ツボ”へのお灸の直後に骨盤位だった双子の子供たちが頭位に転位して無事に産まれてきました．Moxibustion for Correction of Breech Presentation. JAMA. 1998；**280**（18）：1580–1584 に掲載されていますが，足の小指の“至陰”という場所にお灸をすると胎動が増えて，頭位に変わる可能性が高まることが証明されています．―それはともかく，私にとってはこの教室で見るもの触るものが初めてのものばかりで，成果を形にしていく歩みはゆっくりですが，日々楽しく，新鮮な気持ちで研究させて頂いております．

補完代替医学（Complementary and Alternative Medicine：CAM）とよばれる世界中の伝統医学が注目されるようになってきています．漢方医学（漢方薬・鍼灸）もその一つです．漢方医学は慢性疾患や老人性疾患の免疫賦活，不定愁訴の改善など多岐にわたって期待されています．日本では医師の指示により西洋薬と漢方薬が併用されることがよくありますが，世界的にみると西洋医学と漢方医学を一人の医師が併用して用いることは珍しいのだそうです．ぜひこのような土場を生かして世界をリードしていけるような研究を進めていきたいと思っております．