

# HELLO PSJ

## 日本発のコネクトームを

Harvard University Department of Molecular and Cellular Biology Jeff W. Lichtman Lab 岩崎 広英

2007年1月より、ハーバード大学の Center for Brain Science および Department of Molecular and Cellular Biology に属する Jeff W. Lichtman 研究室に留学しております。

昨年夏、Center for Brain Science の建物がケンブリッジのキャンパスによく完成し、それまで間借りしていた別の建物から引っ越しました。新しい建物はガラス張りの現代的な建築物ですが、建物を取り巻くハーバードヤードにはレンガ造りの建物が建ち並び、緑も多く落ち着いた雰囲気醸し出しています。

留学する前、私は東京大学医科学研究所の御子柴克彦教授（現・理化学研究所脳科学総合研究センター）の研究室で学位を取得し、さらにポスドクとして御子柴研に1年間在籍した後、生理学研究所の岡村康司教授（現・大阪大学医学部）の研究室に助教として採用されました。もともと神経回路網形成、とりわけ神経細胞の活動がどのようにシナプス形成・消失に影響するのかに興味を持っていたのですが、御子柴研ではカルシウムシグナリングの研究に、岡村研では電位センサー分子 Ci-VSP の研究に従事しておりました。これらの研究テーマは私にとって非常に面白かったのですが、やはり初心に立ち返って、神経回路ができる過程を実際に観察する研究に従事したくなりました。そこでそうした観点から留学先としていくつかの研究室にメールを送り、幸いにも Lichtman 研で研究する機会を得ることができました。

Lichtman 研究室メンバーの国籍は多彩で、内訳はアメリカが3人の他は、インド、中国、日本、韓国、台湾、チリ、キプロス島、イスラエルから

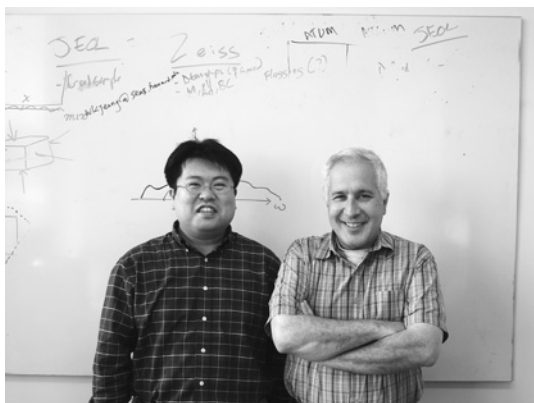
各1人ずつとなっています。この他に、その時々に応じて実験の手伝いをしてくれる学部生やテクニシャンなどがいますし、お隣の Joshua Sanes 研と両方に所属しているメンバーもいます。

ボスのジェフは温厚な性格で、人間的に大変魅力的な人物です。少しでもデータに近い所にいたいと思うのでしょうか、多忙な合間を縫っては、教授室にあるジェフ専用の蛍光顕微鏡で実際のスライドを見ながら、あれこれ議論することも少なくありません。ジェフがしばしば言うのは「悪いデータほど見せて欲しい」。一緒に問題解決に当たり、共に考えながら研究を進めていきたいのでしよう。一方で、ジェフはデータに関してとにかくシビアであり、決して妥協を許さず、常にチャレンジングな課題を突きつけてきます。会心のデータだと意気込んでジェフに見せ、即座に問題点を指摘されることは、もはや日常茶飯事です。同僚たちも素晴らしく綺麗な顕微鏡写真を私に見せながら、「これでジェフは、2日間位は満足するだろう」などと自嘲気味に言ったりします（そして実際、そうなる）。このため、論文が纏まるまでにかかる期間は平均して5年以上であり、必然的にラボ在籍期間が長くなってしまいます。これから職を得なくてはならないポスドク達にとっては頭の痛いところです。

これまで Lichtman 研では、主として神経筋接合部や顎下神経節などの末梢神経系を用い、初期発生段階で複数投射していた神経がどのように単一の投射へと変わっていくのかについて、生きたままの動物を用いて経時的に観察してきました。しかし最近、そこから発展して、少し異なる視

点からのアプローチをラボのメインテーマとしてつあります。今、ジェフが最も力を注いでいる研究テーマは「神経細胞の結合を個体まるごと網羅的に解析する」というもので、「コネクトーム」と呼ばれています。2年前の北米神経科学会でもMITのSebastian Seungが基調講演で話したのでご存知の方も多いかもかもしれません。

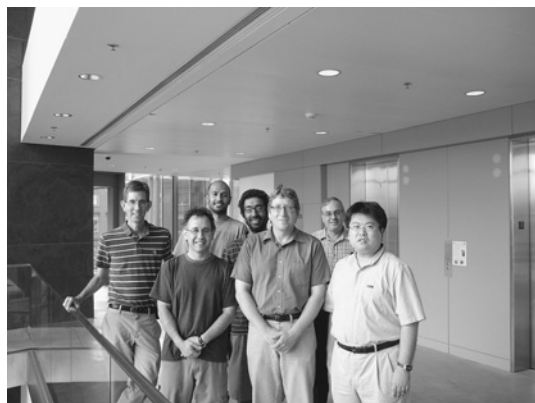
Lichtman ラボでは、コネクトームのためのいくつかのプロジェクトを推進しています。その一つとして挙げられるのが、2007年に発表されたbrainbowマウスの開発で、これにより個々の神経細胞の同定やそれらの結合を追跡することが容易となりました。一方、シナプス間隙の距離は光学顕微鏡の分解能以下であるため、近接している神経細胞同士がシナプスを作っているかどうかを通常の光学顕微鏡で見えることは不可能です。そこで、現在Lichtmanラボが最も力を入れているのは、電子顕微鏡用の連続切片作製機と、作製された連続切片の電子顕微鏡での観察技術開発です。Lichtman研で最近開発された連続切片作製機ATLUM (Automatic Tape-Collecting Lathe Ultramicrotome) では、テープの上にベルトコンベア的に切片を回収していくことで、自動的に連続切片を回収していきます。紙面の制約上、その詳細について触れることは不可能ですので、ご興味のある方は Nature **457**, 524-527 (2009) をご参照ください。



(写真1) Jeff Lichtman 教授 (右) と筆者 (左)

ちなみに私自身は、上述のBrainbowマウスとATLUMとを結び付けるべく、電子顕微鏡と光学顕微鏡とを併用する観察技術の開発に現在取り組んでいます。また同時に、光学顕微鏡で出来るだけ高解像度で観察するための技術開発にも取り組んでいます。これらの手法が確立すれば、神経科学だけにとどまらず、生物学全般に亘って有効な手法になるであろうと期待しています。

生物学的な疑問からスタートし、その疑問に対する仮説を用意し、しかるべき手法を用いてその仮説を証明するというのがサイエンスであると私は思っていましたし、今もそのような戦略が自然に感じられます。しかし、ジェフの考えは少し違うようです。“Progress in science depends on new techniques, new discoveries, and new ideas, probably in that order.”と言ったのは線虫の研究などで名高いシドニー・ブレナーだそうですが、おそらくジェフのポリシーはこの言葉に非常に近いのではないかと感じます。まず新しい技術を構築し、そこから新たな発見を模索していくのがジェフのスタイルであるようです。逆にhypothesis-drivenな研究をジェフはひどく嫌います。最初に仮説を立ててしまうことで、自分の観察がミスリードされることを避けたいのでしょう。同じようなことをハーバード大学Center for Brain Scienceの今年のリトリートでDavid Hubelも話していました。トークの中でHubel



(写真2) コネクトームプロジェクトに携わるラボメンバー達

は「自分達が、ある特定の傾きに反応する神経細胞を見つけた際、そのようなものがあると考えて見つけた訳ではない。あくまでも、調べた結果としてそういうものが見つかったのだ」と何度も繰り返し、「あくまでも自分の見たものを虚心坦懐に解析していくべきだ」と力説していました。この戦略は、何か新しいことが見つかるまでは非常にリスクであり、研究者にとって不安でもあるのですが、それだけに思いもかけない発見をもたらし、新しい概念を創出し得る大きなポテンシャルを秘めているのかもしれない。

Lichtman ラボに来るまで、私は電子顕微鏡を実際に扱ったことがありませんでした。このことを同僚達に話すと、同僚達は「お前は電子顕微鏡を作っている国から、わざわざ電子顕微鏡を作っ

ていない国に使い方を学びに来たのか」といって、私をからかいます。確かに日本には電子顕微鏡のメジャーなメーカーがありますが、アメリカにはありません。実際、Lichtman ラボでも日本のメーカーと協力し合いながら、技術開発を推進しています。日本には電子顕微鏡に限らず、様々な製品に対する優れたメーカーが数多くあります。そういう意味では、日本はコネクトーム研究を推進するのに非常に優れた環境であると言えるかもしれません。企業とアカデミアの垣根を越えることは決して容易ではないでしょうが、日本発の優れた技術がコネクトームを牽引し、ひいては神経科学の大きな発展に寄与できることを願って止みません。(E-mail : hiwasaki@mcb.harvard.edu)