

AFTERNOON TEA

静岡県立大学大学院生活健康科学研究科/環境科学研究
所環境生理学研究室

唐木晋一郎

消化管の生理学に魅せられて

岐阜大学応用生物科学部獣医生理学研究室の椎名貴彦先生よりご紹介頂きました。椎名先生とは、第55回中部日本生理学会の一セッションで、共同で座長をさせていただきましたが、Afternoon Teaの執筆者にご推薦いただいて、大変恐縮しているところです。

私は、静岡県立大学の環境科学研究所で、消化管の生理機能制御の研究を行っていますが、このように自己紹介すると、「環境科学研究所で何故消化管の生理学？」と必ず疑問に思われます。そこで今回は、その疑問にどのように回答したらいいのか考えてみました。

まず、「環境」というのは、文字通り「環（わ、円）の境界」があって初めて存在してくる概念かと思えます。生物の構造は袋状ですので、外界と生体内を分ける界面があり、そこには生体内という内部環境と、生体外という外部環境という「環境」が存在します。そして腸管は、内部環境で囲まれた外部環境という構造をしており、そこはいわば「腸内環境」とも呼べる特殊な環境です。生物は、外部環境と内部環境の間にそのような「腸内環境」を作り出し、外界に存在する有害物質や微生物の侵入を避けながら必要な物質を内部環境に取り込むことができるように進化してきたのではないのでしょうか。生理学は生体の内部環境の恒常性—ホメオスタシスを維持するメカニズムについて研究する学問ですが、消化管を有する生物が、腸管の管腔にどのような「腸内環境」を作り出し、そして維持しているのか、そのメカニズムを研究することも生理学であり、ある種の「環境科学」であると言っていいと思います。特に大腸の管腔には100種100兆個以上ともいわれる腸内

細菌叢が存在しており、宿主である生体も加えたある種の「生態系」まで存在しているのです。

—以上が、私が「環境科学研究所」で「消化管の生理学」をやっていることの説明として考えたことです。次に、何故私がそのような消化管の生理学を志したかについても少々触れてみようと思います。

私は薬学部出身で、学部を卒業した後は、同じ大学ですが薬学部ではない現在の研究室に大学院生として進学しました。学部の頃は何となく神経系による生理機能制御についての研究がしたいと思っていたのですが、特に明確な研究テーマを持ってはいませんでした。現在の研究テーマの中心のひとつである腸管神経系 enteric nervous system (ENS) についても、消化管の副交感神経節、程度にしか考えていませんでした。「脳」は神経科学の中では花形かもしれませんが、私にとっては難しく掴み所の無いように感じられていたので、ENSのような末梢神経節とその支配臓器の機能制御の研究の方がとっつきやすそうだ、といった程度の認識でした。

しかし、消化管の研究を始めてみると、ENSが単なる副交感神経節ではなく、腸管の管腔の情報を処理し消化管の生理機能を制御している「第三の自律神経系」であり、「第二の脳」とか「小さな脳」とも呼ばれることもある、消化管にとっての中樞神経系であるということを知りました。ENSには、感覚神経細胞と運動・分泌作動性神経に加えて、中樞神経系と同様、介在神経が含まれており、ENSのみを介する反射作用（内反射）が存在します。このような神経系を持った臓器は他に存在しません。

腸管壁内に存在するENSは直に外界と接する粘膜上皮直下に存在しています。そして、ただ一

層の上皮細胞よりなる上皮膜には、ENSの感覚神経に情報を伝える感覚細胞でもあったと考えられる腸内分泌細胞が散在し、消化管ホルモンを分泌する腸内分泌系 enteric endocrine system (EES) を構成しています。さらに、上皮膜の向こう側—管腔—には大量の腸内細菌が存在するのですから、腸管粘膜は生体と外界の最前線であり、生体防御機構として、粘膜免疫系とか腸管免疫系 enteric immune system (EIS) と呼ばれる特殊な免疫系が発達しています。ENSはEESやEISと渾然一体として腸管壁内に存在しているのです。神経系、内分泌系、免疫系というと、全身の生理機能、ホ

メオスタシスを維持するための機構ですが、消化管ではそれらすべてが消化管壁内に押し込められて一体として機能しています。消化管は体内に存在するもう一つの独立した生命体のような存在なのです！

このことを知った私は、「消化管の神経—内分泌—免疫系による生理機能制御・生体防御機構」という研究テーマにすっかり魅せられて、はや十数年経過して今に至ります。今後も、そしておそらく一生、この研究テーマを追求して行きたい—行くことになるだろう—と感じながら今を過ごしています… (了)。

福島県立医科大学医学部神経生理学講座

岡本 正博

大阪大学大学院医学系研究科・適応生理学教室の河野史倫先生よりバトンをいただきました。私は去年の春まで、佐藤宏道教授が主宰する同研究科・認知行動科学教室で学生として視覚生理の研究に携わってきました。2つの教室は同じ建物内にあり、ともに生理学に携わるということもあり教室ぐるみで仲良くさせていただいておりました。阪大基礎工学部に入学した年の秋に、縁あって佐藤研究室の抄読会に参加するようになって以来ということですから、知り合って9年目を迎えています。その間、教室合同での新年会や、花見、暑気払い、夏合宿にソフトボール、忘年会など楽しい思い出がたくさんあります(2教室の一番の共通点は「酒好き」ということなのかもしれません…)。

学部・大学院では一貫して佐藤研究室で、麻酔非動化させたネコの外側膝状体および大脳皮質一次視覚野において単一ユニット記録を行ってきました。初めて見学した実験では、ネコの眼前モニタに映る視覚刺激に応じて活動電位が発生するのを目の当たりにして「これが脳の中で起こっていることなのだ」と感動したことを思い出します。同時に、実験者が視覚刺激のパターンを変えてやると、発火頻度がそれに依って規則的に変化していく様子に興奮を覚えました。百聞は一見にしか

ず。間近で見たニューロン応答はどの教科書よりも脳の中で起こっていることを雄弁に力強く物語っていたように思います。以来、そんな“説得力のある”データを求めて実験に携わってきました。実験がうまくいかないときでも「もしかしたら別の刺激パターンにはキレイに応答するかも」とか「次のニューロンこそははっきりと応答してくれるかも」という期待が実験を走らせ、電極を先へ先へと進めていきます。福島に移った今でも、「説得力のある”データに出会いたい」という気持ちが実験の大きなモチベーションです。

福島では自由行動下マウスの視床および大脳皮質でニューロンの聴覚性応答をユニット記録しています。ネコに比べて、マウスで苦勞させられるのは体の小ささです。実験を始めた当初は頭部固定すら満足にできませんでした。しっかり固定しようとしてイヤバーを強く押し当て過ぎると簡単に骨が割れてしまいますし、そうでなくても鼓膜を損傷して難聴マウスが出来上がってしまいます。「外耳道にイヤバーの先端をそっと当てていくと、頭蓋を固定できる点に当たる」と文章にすれば何でもないことを習得するのにずいぶん時間がかかってしまいました。今でも最も気を使うのは電極の埋め込み作業です。一旦埋め込んでしまえば、記録できるかどうかは実験当日の一発勝負

なのでこの作業の失敗は実験の失敗を意味しません。ターゲットとなる領域はせいぜい数百マイクロメートル程度と小さく、電極の針入位置や角度、固定した頭部の微妙なズレが、目的とする記録部位を外してしまう結果を招きます。脳の深部で記録を行う場合は特に気を使います。目的の場所に電極を埋め込んでも、電極の具合などでSN比が悪く、ユニット記録をできない場合もあります。決して効率の良い実験ではないですが、それでも労を惜しむことなく取り組むことができるのは、いつかみたような“説得力のある”データを自分でも見てみたいという思いがあるからです。そうして実験を重ねていると時折、「これは！」というデータに出会うことがあります。そんな体験は日々の苦労を吹き飛ばしてくれるのにあまりある力を持っていて、次の実験に向けてやるぞ！という活力をも与えてくれます。

最後に、私のもうひとつの活力を紹介します。色彩豊かな福島の自然です。福島医大から西を望むと吾妻連峰があり、春夏秋冬の季節の移ろいを眺めるだけでもちょっとした気分転換になります。とくに春先は、路傍の雑草の中からちょこんと頭を出すツクシと残雪を頂く吾妻連峰といった平野部と山地のコントラストがゆっくりとした春の足音を感じさせます。吾妻連峰を越えて磐梯山にまで足を伸ばすと、夏は裏磐梯の桧原湖や五色沼などの散策、冬はウィンタースポーツを楽しむ



磐梯山南側のスキー場。眼下に広がる猪苗代湖を一望しながら滑ることができます。

ことができます。この原稿を書いている現在（3月初旬）は、雪山の恩恵を受けるべくスキー場に通っています。下手の横好きで続けているスノーボード（アルペンスタイルといってカーヴィングがメイン）ですが、晴れた日に猪苗代湖を眼下に眺めながら真っ白い斜面を滑っていくのは実に良い気分転換になります。その雪面にカーヴィングターンで綺麗な弧を描くともっと気持ちいいだろうな、という思いで練習していますが、なかなか思うように上達してくれません。ごくまれに決まる納得のいくターンにひとり笑みをこぼしては、もう一度その感覚を味わうべく足繁くスキー場に赴いています。ここでもやはり「これは！」というものを追い求めてしまう性分は変わらないようです。

生理学研究所神経シグナル研究部門，総合研究大学院
大学生理科学

古江 秀昌

果報は寝て待て（？）

京都大学の久場博司先生からバトンを受けました。久場先生には生理学会の年会でシンポジウムに加えて頂いて以来、同じ感覚系を研究していることもあり、学会会場などで質問させて頂いては色々教えて頂いております。

さて、著者は主に *in vivo* パッチクランプ法という電気生理学的手法を用いて痛覚の研究を行って

います。学生時代は味細胞からパッチクランプ記録を行っていましたが、12年前に佐賀医科大学生理学（現、佐賀大学医学部神経生理学）の吉村恵先生のもとで、痛みの研究を始めました。着任直後、脊髄後角から *in vivo* パッチクランプ法を開発することになりました。著者の知る限り当時はパッチクランプ法を用いて *in vivo* でシナプス電流を測定する研究はなく、大脳皮質視覚野などからパッチ電極を利用して膜電位記録を行う研究が



写真1. *In vivo* パッチ成功記念. 左から、(後列)吉村、熊本、松本、中塚、伊藤、(前列)安宅、本人、楊。その夜、ドン・ペリで乾杯して頂きました。

あるだけでした。さっそく、準備して頂いていたマニピュレータなどの機器のアレンジ、脊椎の固定法など試行錯誤を繰り返しましたが、なかなか記録できません。標本を作っては脊椎に電極を刺し続けましたが、焦りもあってか、ギガシールができてパッチ膜をうまく開けることができずホールセル記録を成功できない日々が続きました。毎週行われる研究室のデータディスカッションでは見せるデータもなく、プレッシャーは高まるばかりでした。そんなある日ふと、脊椎の振動さえ抑えれば *vivo* の方が細胞の状態が良い！むしろ記録し易いはずだ！と考え、ギガシール形成後、何もせずにじっくり落ち着いて待つことを決意しました。そして盆明け、いつもと同じようにギガシールを形成後、ふと睡魔におそわれ実験台の前でうとうととしていると、目の前のオシロスコープからなんとシナプス応答が現れているではありませんか…！思わず教授室をノックし、夢ではないことがわかりました。培養細胞系やスライス標本で従来から使われているパッチクランプ法を単に模倣してもいけないことにも気づきました(写真1)。かくして開発できた手法を用いて、九州大学統合生理、昨年からは生理学研究所、神経シグナルにて研究を行っています(写真2)。最近、脳幹からの記録にも成功し、嬉しく思っているところです。じっくり落ち着いて何をやるべきかを

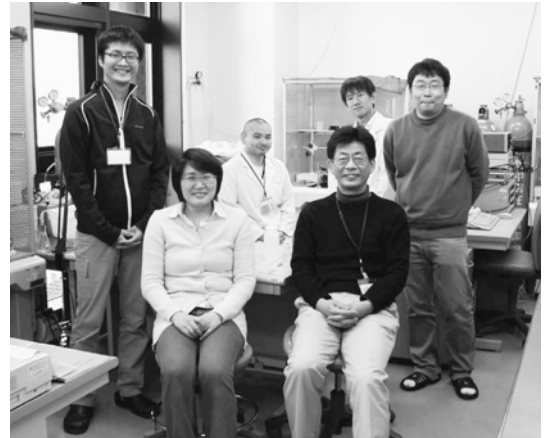


写真2. 生理研神経シグナルにて(2009年4月)。左から(後列)杉山、柳澤、歌、竹内、(前列)石原、井本。引っ越しのセットアップ完了後に蒲郡の温泉にも行きました。

考える事も研究には大切なことだと感じています。

生理的な刺激によって誘起される興奮性や抑制性のシナプス電流 (EPSC や IPSC) が電位固定下に、スライス標本と遜色なく記録・解析できる *in vivo* パッチクランプ法は、シナプスレベルでシステム一単位 (行動) の変化や異常を説明するのにとても有用な方法です。遺伝子改変動物を含めたラット・マウスに適用でき、ブラインド法なので脊椎や脳の表面だけでなく深部の細胞からも記録できます。また、高価な顕微鏡は必要ないため、“エコ”な研究手法でもあります。今年も *in vivo* パッチクランプ法を生理研のトレーニングコースとして夏に開催する予定です。ご興味のある方は生理研のホームページ (<http://www.nips.ac.jp/>) からご参照ください。

そういえば、生理研で研究ができることを井本教授からご連絡頂いた時も、*vivo* の実験後に仮眠をとっていたところでした。念のため、著者は決して昼寝が得意でないことを申し添えておきたいと思います。最後になりましたが、今までご指導頂いた諸先生方やラボの皆様へ厚くお礼申し上げます。今後ともどうぞ宜しくお願い致します。