

ゲノム時代の脳科学

[司会] 伊佐 正 総合研究大学院大学教授生理科学専攻／岡崎国立共同研究機構生理学研究所教授

[出席者] 堀田凱樹 総合研究大学院大学遺伝学専攻長／国立遺伝学研究所長

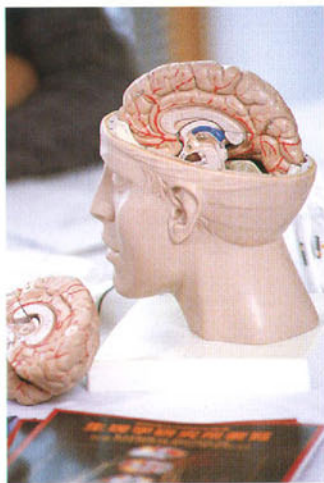
山森哲雄 総合研究大学院大学教授分子生物機構論専攻／岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所教授

総研大の脳研究を担う3つの基盤機関の研究者たちが語り合う脳科学の現在と未来。ゲノム科学やバイオインフォマティクスが隆盛だが、脳科学はそれらをどう取り込み統合していくのか。知的刺激に満ちたやりとりで新しいサイエンスの姿が浮かび上がる。

多様化する脳研究の手法

伊佐 脳科学研究の究極の目的はヒトの精神機能の解明だが、そこに至る道は実に多様だ。今行われている研究は、分子、細胞、神経回路、個体と、さまざまな階層にまたがり、研究手法も生理学や古典的な形態学だけではなく、分子遺伝学、細胞生物学、ヒトの脳機能の非侵襲的イメージング、計算機シミュレーションと、近年とみに多様化している。実験に使う動物も、サル、ネコ、ネズミなどの哺乳動物から、ショウジョウバエ、線虫、ゼブラフィッシュなど、目的に応じていろいろある。脳研究は実に多様な切り口が可能な大へん学際的な分野になっている。

3基盤機関をあわせると、総研大は脳の生物学的な基礎研究について日本有数の研究組織といえる。まず、各基盤機関の特徴をそれぞれお聞きしたい。



堀田 昔は遺伝学と脳なんてあまり関係がないように思われたものだが、私は遺伝学的手法で脳研究が可能ではないかと考え、ショウジョウバエを使って研究してきた。今日では遺伝学は電気生理学と並んで、脳研究の最も大事な道具の1つになっている。ことにショウジョウバエや線虫はゲノムがすべて解読済みなので、今や遺伝子に関連して徹底的な研究が可能だ。例えば、脳が形成される過程で細胞1つ1つがどう運命づけられるのか、そういう発生初期についてはほぼ完璧な知識が得られている。そこで働いていることが明らかにされた遺伝子の多くは、ショウジョウバエだけでなくヒトやマウスの脳の初期過程でも働くことがわかってきた。

現在の国立遺伝学研究所には、脳の発生や神経回路形成の遺伝学的解析をしている研究者が多数いる。神経細胞の個性と運命決定の遺伝子機構、その結果として神経回路が決まる分子機構などをショウジョウバエで研究している広海グループ・一色グループ、その結果、神経機能が行動をどのように決定していくかを線虫で研究している桂グループ、マウスなど脊椎動物で神経回路形成や行動の遺伝子基盤を研究している平田グループ・小出グループ、脳の遺伝子発現を進化の立場から研究しようとしている五條堀グループなどが活発な研究を展開している。私がこの分野の研究をはじめた35年前

に比べると隔世の感がある。

山森 基礎生物学研究所では、2つの専任部門で脳研究を行い、いずれも脳の領域形成や大脳皮質の領域形成とその機能に関心をもって研究を進めている。

私の研究室では、げっ歯類の学習や脳内情報処理を研究しており、例えば回転台に置いたラットについて、足場を変えて走らせると脳内にどんな変化がおこるかを解析している。また、霊長類の大脳皮質の領域形成のしくみがまだよくわかっていないので、視覚野、運動野、連合野に特異的に発現する遺伝子を解析して、大脳皮質機能を遺伝子発現から明らかにしたいと考えている。

野田グループの主要テーマの1つは、哺乳類の視覚野に相当するニワトリの視蓋への投射だ。網膜から視蓋にどのように神経が投射するか、それを遺伝子がどのように制御しているかを解明しようと試みている。また、5年期限の客員部門を設けて日本を代表する研究者に担当していただき、大変ユニークな成果をあげてきた。

基生研の脳研究のスタンスは、遺伝子を基盤としながら脳機能につながる実体を解明する、ということにあると言えるだろう。伊佐 生理学研究所は十数年前、江橋所長の頃から脳研究に重点を置くようになり、現在20専任部門の大半が脳科学研究に従事している。さまざまな階層を対象として研究する研究者群が1つの研究

所で刺激しあいながら多様な切り口の研究を進める、というのが生理研の特徴だろう。元来、生理学は機能を見ることを重視する学問なので、分子遺伝学に強い人材もだんだんそうしたスタンスに感化される傾向があるかもしれない。

遺伝子は脳研究のツール

山森 私のバックグラウンドは分子生物学や遺伝学だが、今は脳の高次機能に興味がある。私が研究を始めた頃の分子生物学は、遺伝子の実体がシークエンスレベルではわからなかったので、機能が重視された。研究対象はバクテリアやファージ。それがここ20-30年間で逆転し、遺伝子的な構造がわかってから機能を調べるようになってきた。私の手法は機能から切り込んで遺伝子に行き、遺伝子からまた機能に至るというように、遺伝子はいわば中間地点だ。機能-遺伝子-機能という連関がないとおもしろくない。

伊佐 今の若い人はそもそも遺伝子から始まる傾向がある。

堀田 遺伝子を研究することは脳研究の1つの手段だ。私はこういう仕事を始めた頃、「遺伝子工学は顕微鏡である」と言ったことがある。顕微鏡は生物学にとってきわめて重要な技術だが、それを使って生物学の最先端の仕事をする研究者は必ずしも顕微鏡の原理など知らなくてもすむ。同じように、遺伝子を道具として複雑な生命現象を解明することができる。脳に

興味がある人は遺伝子そのものに興味があるのではなく、少数の遺伝子でなぜこんなに複雑な脳ができるのか、それを知りたいわけだ。近い将来、原理を知らなくても遺伝子を手段として複雑な生命現象を研究することが当たり前になるだろう。今、そうなりつつあると思う。

山森 何を知りたいかというモチベーションが生理学者と私たちとは少し違う。生理学者が視覚野について立てるモデルだけでは私たちは本当にわかった気になれない。モデルの基盤には細胞や遺伝子がそれぞれの役割を担っているはずで、物質のレベルできちんと押さえておかないと納得できない。モデルだけでは仮定が変わるとすべてがひっくり返る可能性がある。システムとして分子のレベルから最もよくわかっているのは小脳だが、大脳皮質はまだその域に達していない。やりたいのはそこだ。

伊佐 私が研究生生活を始めた80年代には、まだ機能から構造に入っていく人が多かった。一方で計算論的神経科学が盛んになってきて、計算論的に脳の動作原理がわからないと脳はわからないという立場が盛んに主張された。実体軽視のきらいも無いとは言えなかった。それから十数年、脳研究に大きなインパクトをもたらしたのは構造を明らかにしていく分子遺伝学や細胞生物学だった。今やその知識抜きに脳の理解はあり得ない。現在は両方のアプローチが成熟しつつある段階だと思う。

山森 それに関連して。視覚野で眼優位性カラムを説明するモデルがあるが、それらのカラムは活動のバランスで決まるとする説と遺伝的に決定されているとする説がある。遺伝的に決まっているのなら、どんな論理で決まるのか。たぶん発生過程の一連のカスケードだろう。理屈としてどちらのモデルに整合性があるとしても、それ

が実際に起こっているかどうかとなるとなかなか簡単ではない。
堀田 かつては1個の遺伝子の働きが議論されたが、今は複数の遺伝子の関係が問題だ。その意味で分子生物学的な実験はひどく難しいものになってきた。組み合わせを網羅したうえで、その結果をどう整理したらよいか。「この遺伝子をこう変えたらこうなった。だからそのメカニズムはこうだ」

という結論は本当に正しいか。実は多数の別のモデルがありうる。数個以上の遺伝子が働く複雑なシステムに関する実験データから「正しいモデルはこれ」という結論を出すことはもはや人間の能力を超えている。しかし、脳そのものは、複雑な現象から1つのモデルを抽出し、それが正しいと直感的に判断できるように進化してきた。なぜそんなことができるか、

それこそが脳の理論だ。

一方、今やゲノム解析で遺伝的なデータベースが揃い、遺伝子間の複雑な相互作用もわかってきた。だが、そこから何が結論できるかは、脳が複雑な外界の現象からどういう結論を抽出するかと同質の問題だ。それを支える理論生物学が21世紀の脳科学の行方でもあり、遺伝子科学の行方でもある。つまり、1つ1つの分子や細



向かって左から山森哲雄、堀田凱樹、伊佐正。

胞から組み立てるのではない理論が求められており、それは両方に共通するものだろう。

過剰な情報から理論を

伊佐 これまでは脳のある領域のニューロン1個1個の活動を記録することで、この場所はこんな働きをするという理論が成立した。しかし、現在起こりつつあることは情報の爆発だ。たとえば探索行動をおこなっているマウスの海馬のニューロンの活動を百数十個同時に記録することが可能になっている。たくさん記録するのはよいが、そこから何を抽出すればよいのか。独自の理論と解析手法をもつカンのような研究者は記録されたものの意味をうまく抽出するのかもしれないが…。本当にそれだけでよいのか。カンの実体とはなんだろう。

堀田 人間の Канは進化の結果だから、あちらに食物がありそうだという種類の Канは非常に鋭敏だが、実験で複雑な細胞間相互作用を見たときに遺伝子を変えたらどうなるかを知るといような Канはまずほとんどない。だから理論に頼らざるを得ない。その理論をつくれないとすると、生命科学は

ここで終わりだ。遺伝子や細胞の現象について膨大なデータベースを手にしたが、全体としては何もわからない。ゲノム解析の現在はまだそんな段階だ。将来は解析的な研究の結果をデータベース化し、そこから知識を抽出、その知識に基づいて次の実験をする、そのプロセスをコンピューターが手伝う。そんな時代になると思う。その道をつけるのが次なる脳の理論であり、生命科学全体の理論だろう。

物理学はすでにそうになっている。理論が予言するから実験する。生命科学はまだ実験が主流で、その結果を整理するのが理論的研究だと思われる。だが、理論とは次の実験を予言するものでなければならぬ。生命科学もやがてそうなるだろう。そういう時代に活躍する若い研究者は、分子を扱う今の研究者とは違うタイプの科学者に違いない。そういう科学者を育てるのが私の夢だ。

山森 物理学者のファインマンは、「物理学は他の科学に比べてなぜそんなに正確なのか」と聞かれて、「物理学は計算できることしか研究しないからだ」と答えたそう。

伊佐 生物学は存在するものはすべて研究の対象にしなければならぬと思ってしまう。

山森 仮に世界は明日滅ぶと物理学が計算して予測しても、明日までに人間が何をやるか、その行動は予測できない。

堀田 だから生物学のほうが高級だと物理の人にたびたび言って辟易させた。実は理科のなかで一番やさしいのは物理学。数学は馬鹿のためにある、というのが私の持論。数学をつくる人はもちろん馬鹿じゃないが、頭が悪くても論理を正しくたどれるように助けるのが数学だ。

山森 小脳機能はだいぶ計算できるようになってきているが、大脳はどうか。基本的な方程式を立てればだいたい機能がわかるようになるのだろうか。

伊佐 大脳モデルは、これまで電気生理学的に最も記録しやすい5層の錐体細胞の活動をもとに組み立てていたが、そのなかで実は6層構造をなす他の大多数の神経細胞の役割は無視される傾向があった。そこでもう一度脳の神経回路の構造に立ち戻ってモデルを作り直すという段階にあると思う。特に抑制性介在ニューロンの機能に注目して大脳機能の局所回路を調べる研究が花盛りだ。このように実体のレベルに戻る動きが出てきているのが現状ではないか。

歓迎すべき方向と言えるが、その研究過程を見ていると、遺伝子を扱う分野は技術が整ってきたのに対して、脳の生理学的・解剖学的研究はいまだに実験に時間がかかるし、技術的にも要求度が高い。実験する研究者の教育・訓練にも手間ひまがかかる。それが現実のボトルネックになっている。

堀田 物理や化学では、分子や素粒子の運動を決めなくても全体についての正しい理解が得られる。同様に脳でも個々の細胞や分子の逐一の動きがわからなくても全体としての理解ができるようになら

なくてはならない。そのためには確かにクリアしなければならない技術的な問題はあろうと思う。最近発展してきたマクロな可視化の手法、機能的MRIや脳磁計などを遺伝子に関する知識と組み合わせ、いかにうまく使うかも重要だ。細かい解析も大切だが、マクロな切り口も展開しないといけない。しかも解析的に。

遺伝子の細かい話と同時にもう一度マクロな遺伝学に立ち戻ろうという動きもある。たとえば、言語能力は遺伝的にどう決まっているかという問題。言語に関わる重要な遺伝子はどれかわかってきて、それがどう働いているかも明らかになると、1つ1つの細胞の分化がわからなくても言語能力を遺伝子的に解析することができるようになるだろう。双生児を対象に、機能的MRIで比較解析し、それを言語能力と関連づけるといった研究もあり得る。

遺伝子の不確定性原理

伊佐 ヒトとチンパンジーを分けたものは何%かの遺伝子だとよく言われるが、機能を詳細に解析する仕事をしている生理学者はそれだけでは満足できない。言語の遺伝子についても同じことで、そのような遺伝子があるとして、それが言語機能を実現するためのどの過程に関わるのかわからないと安心できない。そうした理解がどこまで進めば言語の遺伝子というものが理解できるのだろうか。

山森 言語遺伝子の狭い意味での定義は、その遺伝子の変異によって、他の機能に影響を受けずに知覚性言語や音声性言語のどこかがおかしくなる、というもの。それがいくつあるかが問題だ。

堀田 言語の基盤的なことは遺伝子が決めている。遺伝子が決める脳言語があって、われわれは日本語を脳言語に翻訳して理解している。それが言語の装置だ。それは遺伝子によって決定論的につくら



堀田凱樹(ほった・よしき)

医学部に学ぶが、臨床のいいかげんさに幻滅して基礎医学に進む。江橋節郎教授に師事するも筋収縮よりは脳に興味を持つ。電気生理学のみでは限界があると考え、遺伝学的解析と組み合わせることを思い立ち、ショウジョウバエの「行動遺伝学」「行動突然変異」という新分野に挑戦を始める。クローニング、遺伝子導入の発展、ゲノムの完全解読という怒濤のような発展にもまれながら今に到ってみると、夢に見たことの大部分は現実のものとなった。でもまだ脳の秘密は深い。

れたものだが、どんな国の言語でも一定の文法に則っていれば自由に入れられる。「脳は自由に変化するものだが、遺伝子は決定論だ。決定論の装置を集めてこんなに柔軟なものができるはずがない」と言われることがよくある。しかし、決定していないことを決定しているのも遺伝子なのだ。そういう意味での決定論だ。物理学の不確定性原理は不確定なのはこの範囲と決めるもの。遺伝子も同じだ。決定論で決まる装置だが、外界の影響でどう変化するかもある範囲内で決定している。言語の話にはそのことが象徴的に現れるので、言語研究は脳と遺伝子の関係を説明するときによい材料になる。

伊佐 そういうイメージは脳研究者にもだんだん浸透してきていると思う。

山森 最近みんなコンピューターをやって、泥臭いことができなくなっているのは問題だ。例えばサル解剖ができる人が少なくなってきた。

伊佐 今、脳研究にはいろいろの分野から人が入ってくるようになっており、生理学をまったくやったことがない、工学、化学、心理学、教育学、体育学など出身の大

学院生などがいる。これは歓迎すべきことだが、彼らは生理学を学んできていないわけで、なんといっても基礎的な素養のレベルアップが切実に必要になっている。

脳科学はコアサイエンス

堀田 物理学科や情報学科で脳に興味をもっている人はかなりいる。だが、そういう人を教育する方法がない。「海馬」と言われてその場所や形をちゃんとイメージできるかどうかで論文を読むときの理解度がまったく違う。医学部で解剖を学んだ人の強みはそこだ。一方で、分子レベル、遺伝子レベルのことは理学部が担ってきた。その間をつなぐ大学院教育がほしいのだが、実現しない。

伊佐 堀田先生が昔から言われてきた「脳学部」が要る。

堀田 そうそう。脳神経の研究は結局基礎的な生物学だから、そこで広範な研究をし、物理学者や数学者も入って来られるというようなシステムが是非ほしい。

山森 アメリカでは70年代に neuroscience program とか department of neuroscience がかなりできて、既存の組織にずっと入ったが、日本ではそうならな

山森哲雄（やまもり・てつお）

大腸菌熱ショック現象とその遺伝的制御の研究で学位を取得してから、神経科学に転じた。80年代にカリフォルニア工科大学のパターソン博士のもとで、アドレナリン作働性培養交感神経をコリン作働性に転換する因子が白血病抑制因子（LIF）遺伝子産物であることをみつけた。その後、遺伝子発現を指標に脳の機能を解明しようとして、90年代ははじめから研究を行っている。



かった。

伊佐 そういう点から総研大で学生をシステムティックに教育できる場をつくれるといいと思う。脳科学は脳を調べるだけではなく、そこで得られた知識は、細胞生物学、ロボット工学、計算機科学、教育などに多方面にインパクトを与える可能性がある。今、総研大で生命科学研究科の5年一貫コースが検討されている。学生をはじめから各研究所に所属させるのではなく、共通のコースをつくって教育しようというアイデアだ。さらに、計算機科学や情報理論となると、現在の生命科学研究科だけでは限界があるので、総研大に参加している他の基盤機関、たとえば統計数理研究所や核融合研究所のシミュレーション研究者なども含めて、研究所の枠を越えた大学院コースをつくれるといいのだが。

山森 そもそも異なったディシプリンに入って3年では国際誌に通用する論文を書けるようになるのは少し難しい。やはり5年は必要だ。

堀田 総研大はヘテロな集団だから、もっとそのことを自覚して互いのコミュニケーションを成熟させていけばおもしろいことが起こ

りうる。

伊佐 そう、脳科学はコアになりうるポテンシャルをもつ分野だ。

堀田 大学院より前の段階の人のリクルートも大切だ。バイオインフォマティクスのような領域は大学に入って専門が固まってから学ぶのでは遅い。高校生も参加できるような教育はできないものか。将来、東京にインターネットカフェをつくって、毎週土曜日に専門家が手弁当でおもしろい講義をする、なんていう夢もある。

山森 理学系の学生には脳に興味のある人がたくさんいるが、放置されていることが問題だ。

堀田 物理や情報のトップクラスの学生がもっと脳研究をしなくてもいい。実際、生命科学は物理などの優秀な能力の持ち主が参入して活躍すべき精密科学になっている。

伊佐 総研大の基盤研究機関で、もっと知的刺激のあるブレイクストーム的な会議はできないだろうか。型とおりの研究会でなく。山森 放談ではなく、細部の議論でもなく、もっと知的刺激に満ちた会議ね。今日のような。

（6月12日、東京にて収録）

（構成：古郡悦子）



伊佐 正（いさ・ただし）

大学院時代から留学中、その後も含めて個体レベルから分子レベルまで、さまざまな分野で研究してきた。特定の遺伝子を改変すると個体の高次機能にどのような変化が現れるかという研究が多くあるが、私自身は異なるレベルの間をどのような新しいロジックでつなげるかに興味をもっている。脳研究でおもしろいのは、あらかじめ明確に設定された問題を解くのではなく、自分で問題を設定し、その解き方の切り口も自分で考えるところにあると思っている。