

## 第3章

# 心と脳のしくみを解明する

### 《脳科学総合研究センター》

理化学研究所の脳科学総合研究センター（以下、脳センター）は、1997（平成9）年10月発足し、理研の創立100周年にあたる2017年に設立20周年という記念すべき年を迎えた。

当初、「脳を知る」、「脳を守る」、「脳を創る」の3領域22研究チームで発足した脳センターは、2004年に55チーム、2008年には58チームの大研究センターになったが、2009年に就任した利根川進センター長の下で研究体制の大改革を行ったことと、理研の運営費交付金縮減により、2016年現在には38研究チームとなるに至っている。

脳科学の総合的かつ強力な推進に使命感を持って挑む脳センターは、脳科学研究の先端技術を結集し、若手研究者の活力に満ちた、世界最大規模の研究拠点である。

未知なる脳のメカニズムを解き明かし、数々の輝かしい成果を上げている精鋭集団が目指す究極的な目標は、心の本質に迫り未来社会の発展を支えることである。

脳センターは、国際フロンティア研究システム（FRS）から生まれ、理研の任期制研究者からなる「センター」体制の原型となった。その特色は、日本の基礎科学分野における達成目標を明示し、研究者を結集して行う研究プログラムのモデルとなったところにある。それは、わが国の基礎研究重視の政策と、1990年代における世界的な科学技術強化の趨勢を背景に、初めて実現したものである。

なお、「第1節 脳センターの設立」、および「第2節 脳科学総合研究センターの体制」については、**88年史**に詳述されているので、要点のみを述べる。

## 第1節 脳センターの設立まで

### 東西冷戦後「脳科学研究」に世界がシフト

1989（平成元）年、ベルリンの壁の崩壊に象徴される東西冷戦の終結後、軍事費の重圧を逃れた先進各国は、次に来るものは科学技術を基盤とする産業の大競争時代であると予見し、科学技術の研究体制の大掛かりな再編成に乗り出した。

この時期の世界的な潮流として目立ったのは、従来、国による大きな助成を必要とした原子力、宇宙などの集中的なメガサイエンスに加えて、情報、生命、環境を研究課題とし、理学、工学、農学、医学などの伝統的な科学分野を横断する広域的な研究の重要性が認識されたことである。このような伝統的な科学分野の枠を超えた、科学における融合の流れは大きく進行し、現在も進行し続けている。

脳科学は、1970年ごろからそのような融合分野として成長してきた。1970年に会員数500で発足したアメリカの神経科学学会は、1990年には約2万人の会員を擁する大きな学会に成長した（2017年には3万7000人）。

### 国内の状況

日本国内においても、脳科学の重要性は、科学技術政策の当事者にはよく認識されていた。1987年8月にまとめられた科学技術会議の「脳・神経系科学技術の基本方策に関する意見」、続いて1994年6月30日に行われた航空・電子等技術審議会の第19号答申「脳・神経系機能解明促進のための基盤形成に関する総合的な研究開発の推進方策について」（諮問1993年1月29日）において、脳科学研究推進の重要性が強調された。

1988年、当時の中曽根康弘総理大臣の主導で発足した国際的な研究助成組織「ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム」でも、その主要なテーマに脳機能の基礎的研究が取り上げられた。1995年11月、尾身幸次自由民主党議員らが中心となって議員立法によって提案された日本の「科学技術基本法」が、全党の賛成を得て制定された。

日本学術会議は、日本の学術政策を学者の立場から審議する210名の会員を擁する組織であり、直接政府に対して勧告や要望を行う重要な権限を与えられている。当時、理研の国際フロンティア研究システムにいた伊藤正男は、1994年から1997年の3年間、日本学術会議会長を務めたが、1994年に団長として訪れたロンドンで、英国における科学技術行政の激しい流れに目を見張った。派遣団の帰国後、学術会議の中で議論し、日本に高度な研究体制を早急に実現するよう政府に要望した。

基礎研究に優れながらも応用研究に乏しい英国と、逆に応用研究に優れながら基礎研究に乏しい日本では事情が違った。しかし両者の中間に戦略研究を位置付けてこれを強化し、基礎研究と応用研究のバランスの取れた推進を狙うという戦略研究の意義について、日本学術会議での議論は、当時の政府の科学技術政策に少なからぬ影響を与えた。日本学術会議ではさらに、大熊輝雄会員を委員長として、「脳とこころの問題」特別委員会を設置し、その報告書に基づいて、戦略研究の典型例として脳科学を取り上げ、特段の推進を図るよう政府に対し勧告を行った。

その後、科学技術庁研究開発局に、当時の間宮馨審議官の肝いりで「脳科学の推進に関する研究会」が設けられ、伊藤正男が委員長を務めた。1996年8月に発表した研究会の報告書「脳科学の時代—脳科学推進計画の提言—」は、20年間で2兆円を投入する破格の国家研究プロジェクトとして新聞報道され反響をよんだ。

こうして策定された研究計画には、「脳を知る」、「脳を守る」、「脳を創る」の三つの研究領域にわたって脳科学を推進する方策として、日本全体の脳関連の研究機関の活動を促進することと、その中核として大型の研究所を新設することが盛り込まれた。この研究所が、次項のようにそのための準備が進み、成功の要件

を備えた理研に置かれ、脳センターになったのである。初めからそう決まっていたわけではないが、詰めていくと結局、置くところは理研のほかにはないということになった。

また、1998年度、科学技術振興事業団の戦略的基礎研究推進事業に「脳を知る」、2年遅れて「脳を守る」、「脳を創る」の分野が設定され、年額約50億円の研究助成が行われた。

一方、1997年3月、文部省の学術審議会・特定研究領域推進分科会・バイオサイエンス部会報告「大学等における脳研究の推進について」が出され、それに基づいて、1998年、文部省科学研究費の特定領域研究として自由発想型の「総合脳」研究が発足した（「総合脳」は2002年度で終了したが、2004年度からは「統合脳」研究が新たに発足）。これらの計画の実施については、科学技術会議ライフサイエンス部会に脳科学委員会が置かれ、全体的な問題に対処した。1997年、「脳に関する研究開発についての長期的な考え方」を発表し、上記の戦略タイムテーブルの設定を行った。科学技術振興調整費からは年間約10億円から25億円が脳研究に向けられ、その審査も同委員会に任された。2001年の省庁統合で同委員会は廃止され、文部科学省の審議会にその任務の一部が引き継がれた。

このような政府レベルでの進展と並行して、草の根的な活動をした「脳の世紀推進会議」についても言及しておく必要がある。事務局長を務めた外山敬介京都府立医大教授の献身的な努力のおかげで、脳の世紀シンポジウムを毎年開催し、季刊のニュースを発行した。第1回の脳の世紀シンポジウムには、当時の細川護熙総理大臣のメッセージが寄せられ、作家の立花隆が特別講演を行った。上記の「脳科学の時代」報告書で謳った「脳を知る」、「脳を守る」「脳を創る」の3つのスローガンは、脳の世紀推進会議の集まりで議論しているうちにまとまったもので、脳の基礎的な研究の重要性と、その健康と情報の二つの面における未来社会への大きなインパクトを分かりやすく表現した秀逸なスローガンとして広く一般に知られるようになった。

### 理研における準備

理研が脳の研究を始めたのはかなり早く、創立60周年のころである。1977年から1987年の10年間にわたって展開した理研のライフサイエンス研究の中に、東京大学工学部の南雲仁一教授が主査を務める「思考機能を持つ知能機械の研究」プロジェクトが含まれ、当時、東大医学部教授であった伊藤が副主査を務めた。

研究は東京女子医科大学の桜井靖久教授と京都大学霊長類研究所の久保田競教授が実施した。これが理研の脳科学研究の始まりである。

1986年10月、宮島龍興理事長時代に国際フロンティア研究システムが久保亮五をシステム長として創立され、生体ホメオスタシスとフロンティア・マテリアルの2研究グループが発足した。1988年には「思考機能研究グループ」を発足させることになり、伊藤が計画を立案した。

そこで理研に初めて脳科学の3チームが置かれることになった。チームリー

ダーには、当時、NHK放送科学基礎研究所にいた田中啓治を「思考電流研究チーム」に、「アルゴリズム研究チーム」には、当時、カリフォルニア大学アーバイン校にいたエドワード・ジョンス教授を兼任で招いた。「思考ネットワーク研究チーム」は、伊藤自身がチームリーダーを務めることになり、東大を定年退官した後、小脳の記憶学習過程の研究を続けることになった。国際フロンティア研究システムの時代の、1992年には皇太子殿下の理研行啓、1995年には天皇陛下の理研行幸があり、いずれも脳の思考機能グループの研究室をご覧いただいた。

このように、1990年代の前半、理研に脳科学推進の機運が高まった。

このような状況を踏まえて、小田稔理事長は、理研の所員有志とこの問題を議論するための「脳科学懇談会」を数度催した。この論議において、伊藤は脳科学は一つの大艦巨砲（脳科学研究所）の建設で済む問題ではなく、日本全体の研究機関を巻き込んで進めなければならないが、その一方、日本では1カ所に多数の研究者が集まって生じる「クリティカルマス効果」に乏しいので、思考機能研究グループに脳情報処理、ニューロン機能、発生・分化、先端技術開発を新たに加えた5研究グループのマスをまず作る構想を提案した。

そのような情勢下で長柄喜一郎理事の努力もあって、当時の中島衛科学技術庁長官は、1993年1月29日に航空・電子等技術審議会（梅沢邦臣会長）に諮問し、上記の1994年の答申第19号「脳・神経系機能解明促進のための基盤形成に関する総合的な研究開発の推進方策について」が出された。

これを背景として理研は、1997年度概算要求に新規事業として脳センターの案を提出した。

こうして、国内外の大きな動きの中で、未来を展望した理研の強い希望に沿って、脳科学総合研究センターが実現することとなった。そのため、1995年から1996年にかけてフロンティア研究システムの中に、甘利俊一をディレクターとする「情報処理研究グループ」と、森憲作をディレクターとする「ニューロン機能研究グループ」を新設し、「思考機能研究グループ」と合わせて10チームの集団を作った。これを準備組織として、1997年にはさらに10チームを新設し、計20チームで「脳科学総合研究センター」が発足した。

## 第2節 脳科学総合研究センター開所時の体制



開所記念式典での伊藤正男所長

1997（平成9）年10月1日に脳科学総合研究センターが開所した。同年11月11日、東京・芝公園の東京プリンスホテルで開いた開所記念シンポジウムにはフランスのパスツール研究所のジャンピエール・シャンジュー教授や英国・エジンバラ大学のリチャード・モリス教授らが記念講演を行った。伊藤は当時の有馬朗理事長から、初代センター所長（センター所長の名称は1997-2002年の間だけ用いられ、その後はセ

ンター長と呼称することになった)の辞令を受けた。

脳センターは、国際性、学際性、人的流動性など、国際フロンティア研究システムの試みを下敷きにして、それに多くの要素を付け加えてきた。次の諸点で、理研のためはもちろん、日本全体のためにも貴重な実験をしてきたといえるので、その主な点を紹介する。



開所記念シンポジウム

### 契約雇用

脳センターを作るにあたっては、全員が年俸制の契約雇用ということになった。国際フロンティア研究システムのプログラムを時限的に実行するための期限を限定して、理研に来て研究してもらうという意味で、従来の定年制下の研究者とは違う契約雇用と位置付け、研究者の総数を拡大したのである。これはまた、国際的に優れた人材を機動的に集めることにもなる。

最初は1年間の契約を繰り返す方式で、それを5年までは繰り返すことができる。

脳センターでは、契約雇用の研究者を数百人という数に拡大して適用することに踏み切った。しかし、5年ごとに全員入れ替えていたのでは、研究所が成り立たないことから、チームリーダーには5年ごとに厳格な評価をし、評価に耐える研究はさらに新たに5年間続けられる方式にした。研究員には当初は厳格に5年の任期を適用したが、その後は内部評価をパスした約3分の1の人は、さらに5年間に限って続行できるようになった。

脳センターの研究者の平均年齢は、設立以来33歳前後で一定しており、契約雇用制度が研究者の可動性を高めるのに有効なことを示している。最も創造性の高い時期にある30歳代のポストドクの研究者が数年間、全力で研究に没頭するために適した制度といえる。だが、40歳代から50歳代の研究者を獲得するためには、これが隘路になることが少なくない。この問題を解決するため、チームリーダーを対象に抜群の業績を上げた場合に限り、1年ごとの契約を5回繰り返すのではなくて、5年間まとめて契約する「長期在職権付研究員制度」が2004年度に発足した。

### 国際化

脳センターの開所にあたって、所員の少なくとも30%は外国人を採用するというのが目標であったが、実際には20-25%にとどまっている。しかしそれでも、16カ国から100名近くが参加し、理研の中でも国際化が一番進んだセンターとなった。しかも、40名のチームリーダーのうち8名が外国人であった。そのため、

公用語は英語と日本語を併用し、事務文書は和文と英文の両方で作成するバイリンガル方式が採られている。センター内でのセミナーは全て英語で行われている。脳センターの国際化にあたっては、外国人を特別扱いしないことが基本であるが、外国人の社会的、文化的な困難を軽減するため、推進部の中に国際関係セクションを設け、外国人3名のスタッフを置いた。子弟の教育への支援にも配慮している。女性研究者の存在も国際化の一つの要件になると思われるが、チームリーダーの10%を女性が占めた。

1998年10月、アメリカのマサチューセッツ工科大学（MIT）の利根川進教授のグループとの間に共同研究室を設け、理研-MIT脳科学研究センターを発足さ



1998年第1回BSIリトリート



2015年第18回BSIリトリート

せた。理研-MIT脳科学研究センターは2009年にリニューアルして、理研-MIT神経回路遺伝学研究センターとして現在に至っている。

カリフォルニア大学サンフランシスコ校との間でも、毎年リトリートに講師の相互派遣を続けていた。ハーバード大学からは、毎年サマープログラムにインターンを受け入れている。そのほか、国外の研究機関との共同研究も頻繁に行われている。アジアの諸国、例えば、中国・上海の神経科学研究所や、インド・ニューデリー郊外の国立脳科学センターやカラグプールのインド工科大学とも交流している。

### 学際的構成

脳センターでは、「脳を知る、守る、創る」のスローガンに対応して三つの研究領域を設け、生物学、医学、情報学各分野の研究者を同じようなウエイトで集め、それらの間の学際的な相互作用に力を入れた。生物医学系と情報系の研究者が、これほどの規模で共存する例は世界を通じてまれで、脳センターのユニークさがきわ立つ強さでもある。

経済協力開発機構（OECD）の教育改革委員会が「脳研究と教育科学の融合」を標榜する世界的な研究プロジェクトを提案し、2000年から第1期として理研を含む3カ所で国際シンポジウムを開いた。2003年からは第2期として「脳の読む力」、「脳の計算する力」、「生涯を通じての脳の学習機能」（理研が組織を担当）の3テーマで国際研究ネットワークを作り、研究を実施した。

国内においては、文部科学省に「脳科学と教育」研究に関する検討会が設けられ、2002年に中間取りまとめを、2003年には検討会報告『「脳科学と教育」研究に関する推進方策について』を発表した。これに基づき、2004年度には科学技術振興機構の社会技術研究システムにおける新規研究「心身や言葉の健やかな発達と脳の成長」が発足した。脳センターでは、2002年度に既設の研究室の再編成と新たな研究室をもって「脳を育む」研究領域を新設した。基礎的な発達神経科学の分野では、人、特に小児の脳科学に及ぶ広い学際研究分野として、発展が期待された。

そのほか、脳科学の進歩には研究技術の開発が重要とする観点から、先端技術開発センター（その後グループとして再編成）を置いた（後述）。

### 共通インフラ

最先端の生物学研究を進めるためには、個々の研究室を充実するだけでなく、その共通の必要性を満たすためのインフラ（基本的な設備）が大事になる。初期には先端技術開発センターとよび、研究技術の開発を目指す4研究室と組み合わせたのが、脳センターの体制が確立した段階で、研究室は先端技術開発グループとして独立した。現在のリサーチリソースセンターは、加藤忠史センター長の下、多数の研究室共通のプラッ



2000年に完成したBSI中央研究棟

トフォームとして有効に機能している。難度の高い研究技術の使用を助け、所内の共同研究を容易にする重要な役割を担っている。情報センターも重要なインフラで、主に雑誌等資料の管理とインターネットの維持管理を使命とし、インターネットへの攻撃に対する防御などにも有効に働いている。

### マネジメント

脳センターのマネジメントはトップダウンで、センター長のリーダーシップを発揮させる運営を行うため、センター長を補佐する形でグループディレクター全員を含む運営会議が設けられた。脳センターは、年俸制による契約雇用、大幅な国際化、徹底した評価システムの採用など、これまでの理研にも大学にもない方式で運営されるため、既存のプロトコルはどこにもなく、運営会議で一つ一つ議論して積み上げていかなければならなかった。開所以来、5年たつて研究面のマニュアルができたが、これも流動的な状況の中で常に見直す必要があった。

従来の大学の教授会のようなしくみでは、研究室間の利害の衝突により、一人でも承服しない人がいればいつまでも決断できなくなることが起こりかねないが、脳センターの運営会議では、全体の利益を優先し、十分な議論をすることで建設的な結論に至るのが常であった。運営会議のメンバーはグループの利益代表者ではなく、センター全体のために積極的に計画し行動することが自然な形で定着した。マネジメントの実務を行う推進部も優秀であった。設立時の運営会議と、抜群の行動力を持つ当時の三木義郎推進部長との呼吸がぴったり合ったことが、脳センターの急速な拡充を可能にした大きな要因であった。このようなマネジメントの体制は、2003年4月以降、甘利センター長が引き継ぎ2009年の利根川センター長就任まで続いた。

## 第3節 特殊法人時代の規模拡大

前節までは[88年史]で詳述されている部分を一部割愛し加筆訂正した上で再録した。それ以後の展開を本節以降で述べる。

2003（平成15）年に、理研は、独立行政法人となり、理事長に野依良治を迎えた。脳センターでは、開所後5年を経過し、開所時のセンター所長の伊藤正男がセンター長を退き、甘利俊一が第2代センター長に就任した。

脳センターは、甘利センター長就任後の2年間で39研究室に加えて、新たに16研究室が増設された。2007年には58研究室を擁するまでになった。

「脳を知る」領域では、伊藤をグループディレクターとする神経回路メカニズム研究グループは、4チーム（伊藤、永雄総一、Thomas Knopfel、田中繁）と7ユニット（平林義雄、平瀬肇、Niall Murphy、小幡邦彦、林康紀、Alexey Semyanov、津本忠治）に拡充された。

「脳を守る」領域では、病因遺伝子研究グループは、2チーム（貫名、山川和弘）と5ユニット（元山純、山田真久、Adrian Moore、田中元雅、山中宏二）



に拡充された（グループディレクター：貫名信行）。さらに、4チーム（西道隆臣、加藤忠史、高島明彦、吉川武男）からなる老化・精神疾患研究グループ（グループディレクター（兼任）：伊藤〈後に加藤〉）が、4チーム（岡本仁、三浦正幸、上口裕之、見学美根子）からなる神経分化修復機構研究グループ（グループディレクター：岡本）が、それぞれ新たに創設された。

「脳を創る」領域は再編され、新たに迎えられた深井朋樹がグループディレクターとして、3チーム（深井、山口陽子、Ceese van Leeuwen）と2ユニット（Markus Diesmann、Sonja Gruen）からなる計算論的神経科学研究グループを率いた。甘利も、グループ名を脳型計算論研究グループに改変して、2チーム（Andrzej Cichocki、谷淳）と2ユニット（甘利、中原裕之）を率いた。

当時の政府の脳科学委員会では、脳科学の新しい基本方針を策定するにあたって、脳と社会との関わりが重要視された。脳センターでは、この政策に沿って、これまでの脳を知る、守る、創る、基盤技術開発の4領域の研究に加えて、脳を育む、を標榜する新しい領域が創設された。

この新しい領域では、御子柴克彦が、3チーム（御子柴、古市貞一、有賀純）と2ユニット（近藤隆、武藤悦子）からなる発生発達研究グループを率いた。Takao Henschは、3チーム（Hensch、吉原良浩、Neal Hessler）と3ユニット（細谷俊彦、橋本光広、下郡智美）からなる臨界機構研究グループを率いた。さらに入来篤史が新たに加わり、3チーム（入来、岡ノ谷一夫、馬塚れい子）からなる知的脳機能研究グループを率いた。

## 第4節 独立行政法人時代の大改革

2008（平成20）年に、甘利はセンター長を退き、田中がセンター長代行を務め、1年後の利根川進のセンター長への就任に向けた、体制の改変に着手した。

脳センターの設立当初から用いられていた、脳を知る、脳を守る、脳を創る、脳を育む、先端技術開発、という領域の分け方は、脳が、分子→細胞→回路→システム→社会的相互作用という階層性を持っており、階層が一段上がるごとに、その下の階層の機能の単なる合算ではなくて、新たな機能が生まれるという、独特の特性に十分配慮したものではなかった。さらに、脳科学は、それまではさまざまな条件下に実験対象を置いて、その際に脳や神経細胞の反応を計測するという観測主体の科学であったが、遺伝子操作技術の発達によって、マウスなどのモデル実験動物を使って、積極的に脳の分子や神経回路に擾乱を加え、脳機能や行動への影響を調べることが可能になってきた。また、人間を対象とした研究においても、機能的核磁気共鳴（functional magnetic resonance imaging：fMRI）等の諸技術の発展によって、さまざまな脳機能に関わる部位の同定が可能となり、動物実験の結果と比較しながら研究を進めることが可能になってきた。すなわち、脳科学は、その研究手法において、大きな変革期を迎えつつあった。このような状況下で、実験と理論、疾患研究と基礎機能研究の間などの壁を超えて、脳セン

ターの研究者たちが、階層と領域を超えた新しい研究という変革に向かっていくには、それまでの領域分けは障壁となるのではないかという懸念があった。

そこで、田中は、利根川と密接に相談した上で、これまでの、4領域を廃止して、心と知性への挑戦コア、回路機能メカニズムコア、疾患メカニズムコア、先端基盤技術コアからなる四つの研究コアを創設し、研究グループに所属していた研究チームやユニットを再配属した。

特徴的なのは、理論研究のチーム・ユニットの扱いで、実験研究者とのより密接な交流の促進を重視して、理論研究者は各コアに分散して所属することとした。心と知性への挑戦コアには、山口、van Leuwen、谷の3研究チームと、中原の研究ユニットが所属した。回路機能メカニズムコアには、深井チームが所属した。先端基盤技術コアには、Cichockiチームと、甘利、Diesmann、Gruenの3ユニットが属した。これらの理論研究グループを、深井がGDとして統括した。

心と知性への挑戦コアは、田中をコア長とし、認知科学研究グループ（田中GD）、知的脳機能研究グループ（入来GD）が所属し、新たに藤井直敬がチームリーダー、黒田公美がユニットリーダーとして、それぞれ知的脳機能研究グループと認知科学研究グループに加わった。

回路機能メカニズムコアは、岡本をコア長とし、神経回路メカニズム研究グループ（伊藤GD）、臨界機構研究グループ（Hensch GD）、機能的回路構築研究グループ（神経分化修復機構研究グループから改名、岡本GD）が所属した。

疾患メカニズムコアは、加藤をコア長とし、病因遺伝子研究グループ（貫名GD）と発生発達研究グループ（御子柴GD）に加えて、新たに創設された老化・精神疾患研究グループ（加藤GD）、神経代謝機構研究グループ（西道GD）が属した。

先端基盤技術コアは、宮脇敦史をコア長とし、先端技術開発グループ（宮脇GD）と神経回路遺伝学研究的技術開発を目的として、行動遺伝学技術開発チーム（糸原重美TL）が属した。

### 利根川進の改革への構想

2009年当時、脳センターは58の研究室を擁し、総予算規模も90億円に達していた。一方で、*Nature*、*Science*、*Cell*およびその姉妹誌（*Neuron*、*Nature Neuroscience*など）などのHigh Profile Journalでの研究論文発表の推移で見ると、脳センターは、2003年から2009年までの間は、年平均4.8報を発表しており、それ以前の5年間の6報／年と比べても低迷傾向にあった。脳センター設立当時は、政府によるトップダウンの研究（目標達成型脳研究）、科学技術振興財団の戦略的創造研究推進事業である「CREST」や「さきがけ」、科学研究費での「包括脳」など、脳科学に手厚い財政的支援があったが、その後これらの予算措置がなくなり、日本全体での脳科学研究は、困難に直面していた。このような状況下で、脳科学者の研究コミュニティの中では、脳センターへの継続した財政的支援に疑問を投げかける声も、ささやかれていた。

当時理研理事長であった野依は、脳センターの現状を打開し、さらなるレベル

アップを狙い、MIT (Massachusetts Institute of Technology) 教授の利根川進を、脳センターの第3代センター長として招聘した。野依が利根川に託したミッションは、人のターンオーバーを促進することによって、脳センターを適正な規模に再編した上で、世界的に真にトップの研究水準を誇る研究所に仕上げることであった。

利根川は、就任2年前から構想を練り、就任後直ちに改革に着手した。利根川は、脳センターに、アメリカで一流の研究所の基準に合った運営規則を導入した。具体的には以下のようなものである。

### 利根川による運営規則の導入

(1) 研究組織形態をフラットな構造とするために、階層的な運営を前提としたコア長やグループディレクターを廃止する

(2) センター長を補佐するために、副センター長を設ける

当初、研究者側から田中、岡本、宮脇が、就任し、これに後に津本忠治が加わった。事務側から、大河内眞が就任した。センター運営の基本方針は、センター長と副センター長によって構成されるExecutive会議で論じられた上で、さらに特別顧問である伊藤正男、甘利俊一が加わるボード会議において決定される。2015年4月からは、副センター長は、田中と津本が退き、新たに加藤と合田裕紀子が加わった。

(3) チームリーダーの評価と、シニアチームリーダーへの昇格

チームリーダーは、採用後5年から8年の間に、国際的メールレビューと所内審査によって、厳格な評価を受ける。評価に通れば、シニアチームリーダーに昇格する。シニアチームリーダーには、脳センターが存続する限り、65歳までの雇用を保障する。ただし、センター長は、その裁量によって、状況によっては、資格審査をあらためて行うことができる。卓越した研究業績を持つシニアチームリーダーは、65歳を過ぎても、シニアインヴェスティゲーターとして研究を継続でき、3年ごとに審査を受ける。

これまで脳センターのPI (研究室主宰者) は、5年ごとに開催される外部委員による評価委員会で審査を受け、次期5年の雇用が延長されるかどうかが決まっていた。これは、グループディレクター、チームリーダー、ユニットリーダーなど、脳センター内での資格にかかわらず適用されていた。このような雇用の不安定性は、研究費の保障の代償として、研究のレベルを維持する上で必要という考えに基づいていたが、若く有能な研究者をPIとして世界中から引き寄せるには弱みであった。シニアチームリーダー制度の導入は、アメリカの研究機関で一般的なテニュアトラック制度の導入といえる。

(4) 新たな優秀なチームリーダーを積極的に採用する

脳センターでは、それまで比較的若手の研究者に独立したポジションを与えるため、ユニットリーダーというポジションを用意していた。ユニットリーダーの研究室は、予算も占有面積も、チームリーダーの研究室の3分の1のサイズで、多くの場合PI以外は、研究員1名、テクニカルスタッフ1名という構成であった。

この制度は、30代前半の研究者に、小規模であるが独立したポジションを与えるという意味で、脳センター発足当時としては画期的であった。しかし、アメリカでは、同世代の研究者が、一流の研究機関にアシスタントプロフェッサーとして採用される場合、研究室設立の準備金として100万ドル以上を与えられる。したがって、同世代の世界的にトップクラスの人材をPIとして招聘するには、ユニットリーダー制度では、到底対抗できない。また、研究員が一人しかいない研究室に、優秀な研究員をリクルートするのも困難である。このような理由から、新しいPIは、その年齢が若くても、原則的にチームリーダーとして採用することとした。

新しいチームリーダーの公募に、できるだけ優秀な人材が応募してもらえるように、脳センターから欧米の主要な大学や研究機関を巡る人材リクルートキャラバンを派遣し、脳センターの周知を図った。この結果、チームリーダー・ポジションへの応募件数は、利根川センター長就任後、量と質ともに、飛躍的に向上した。

チームリーダーの採用に際しては、センター長と5人程度のチームリーダー以上のPIからなるサーチ委員会を設置し、応募者の書類選考を行う。まず候補を数人の規模に絞った段階で候補を招待し、公開でのセミナーと、サーチ委員に対するClosed Seminarを行う。さらにサーチ委員や関係する分野のチームリーダーとの個別インタビューを行う。サーチ委員会は、これらを元に議論し、最終候補をチームリーダーとシニアチームリーダーからなるPIの全体会議に推薦する。さらに、この全体会議で、ほぼ満場一致の支持が得られた場合のみ、センター長の最終判断によって、採用を決定する。

このような方針の下で、2010年に、いずれも採用当時32歳であった村山正宜と風間北斗が、新しいチームリーダーとして採用された。その後も、2011年に豊泉太郎とJoshua Johansenが、2013年に藤澤茂義とAndrea Benucciが新たに採用された。

また、戦略的に脳センターとして特に取り組むべき研究分野については、すでに地位を確立した研究者を、脳センター外からシニアチームリーダーとして招聘することによって強化を図った。この方針に従って、2011年にシナプス機構研究の強化のために合田を英国Medical Research Councilから、2012年に自閉症スペクトラム障害の研究の強化のため内匠透を広島大学から、招聘した。

(5)ユニットリーダーを漸次廃止し、審査によって一部をチームリーダーに昇格させる

これによって2010年には下郡と細谷が、2012年にはMooreが、2013年には田中啓治とJustin Gardnerが、2014年にはThomas Launeyと黒田公美が、チームリーダーに昇格した。

(6)若いPIの援助のため、メンターを付ける

研究主宰者となったばかりのPIには、本人が希望するシニアチームリーダーをメンターとして配し、研究や研究室運営についてさまざまな助言を受けられるようにした。

(7)センター長室を新設し、センター長を強力に補佐するとともに、チームリーダーの論文執筆指導体制を整える

良い仕事が広く知られるためには、少しでも良い雑誌に発表することが重要である。これを行いやすくするために、論文の構成計画や執筆の指導のために、Cell Pressから雑誌*Neuron*のSenior EditorであったCharles Yokoyamaを招聘し、その後の脳センターからのHigh Profile Journalへの発表数は飛躍的に増加した。

(8)チームリーダーによるアカデミック・カウンシルを設立

アカデミック・カウンシルは、チームリーダーの互選によって選ばれた委員によって構成される。脳センターでの研究活動を通じて生じるさまざまな問題について、センター長に問題提起し、その解決案をセンター長に提案する機能を持つ。

(9)ポストドク研究員によるPostdoctoral Fellow Association (PDFA) を設立

ポストドク研究員の自立を促すために、Postdoctoral Fellow Association (PDFA) を設立し、キャリアパスセミナー、研究費獲得セミナー等の企画を行う。センター長はPDFAの自主的運営を財政的に援助する。

(10)大学院連携の強化

科学者のキャリアとして最も重要な段階は、独自の研究課題を定めて、その結果を最善な形で発表し、研究者として自他共に認められる研究領域を確保することである。若く優秀なアシスタント・プロフェッサーの下で研究することによって、単に研究技術を手取り足取りで教えてもらえるだけでなく、独立した研究者がどのようにして自己を確立していくのかをリアルタイムで見ることができる。また学生自身も、その過程に運命共同体として参加できる。このような体験は、学生が将来独立し、自分で研究室を運営する立場となった時のために、貴重な糧となる。アメリカで、独自性の高い研究を行う伝統が、世代を超えて受け継がれている背景には、このような体験を通じた創造的チャレンジ精神の伝承がある。

脳センターの若手チームリーダーは、アメリカの一流研究機関のアシスタント・プロフェッサーと同等であり、まさに、このような「創造的チャレンジ精神の伝承」に携われる立場にある。

このことから利根川は、若手のチームリーダーが、大学院生を指導できる機会が増えることの重要性を痛感していた。しかし、理研は教育機関ではないことから、脳センター自身が独自の大学院コースを持つことはできない。そこで脳センターと大学との連携を深め、若手チームリーダーが客員准教授として、大学院生の指導に当たることができる機会を増やすべきだと考えた。

この方針に基づき、国内外の大学との連携強化を図り、現在ではほとんどのチームリーダーが、何らかの形で大学院生の指導に当たれるようになった。

理研には、連携協定を結んでいる海外の大学院の学生を、長期に研修生として引き受ける制度がある (IPA: International Program Associate)。脳センターでも、この制度を活用し、学生を受け入れている。

(11)大学院生のトレーニング体制の整備

脳センターには、さまざまな大学の多様な学科の大学院から、大学院生が研修



2016年BSIサマープログラム

生となって研究活動に参加している。その主目的は、すでに述べたように、若いPIからマンツーマンで濃密な指導を受けることである。しかしながら、脳センターで研修を受ける大学院生のほとんどは、大学で神経科学の系統的な講義を受けていない。そこで、大学院研究生等が、幅広い脳科学の知識を身につけるためのトレーニングコースを開設し、通称「脳科学塾」として脳センターに定着している。

大学院生は、脳科学塾に参加して得た基礎知識をもとに、さらに、リトリートへの参加、脳センターによって開かれるサマープログラムのレクチャーコース、招待セミナーシリーズ等の聴講によって、脳科学全般にわたる幅広い知識を身につけることができるようになっていく。

### PIのターンオーバー

脳センターのPIは、さまざまな理由で入れ替わっている。

前述のように、昇進のための評価に成功しなければ、2年以内に去らなければならない。また、このような評価や昇進とは別に、脳センターのPIは、世界のアカデミアにおける人材市場の中で、常に勧誘の対象となっている。実際これまでにBSIのPIは、東京大学、京都大学、名古屋大学、金沢大学など、国内の多数の大学だけでなく、ハーバード大学、スタンフォード大学、ロンドン大学、フライブルグ大学など、世界の有数な大学からもスカウトされて、転出している。

その結果、利根川センター長が就任した2009年当時に在籍した58人のPIのうちで、2016年までに、約半数近くの26人が脳センターを去っている。その間新たに6人がリクルートされ、脳センターのPIの総数は38人（約3分の2）まで、減少した。

### 脳センターの予算大幅削減への対応

2006年以後、理研全体の予算減と、ライフ系重点政策の見直しにより、脳センターの予算は減り続けてきた。2012年度までは毎年5%以内の減少であったが、2013年から2015年までは、毎年10%以上の大幅な削減となった。その結果、予算規模は、利根川センター長就任の2009年の90億円と比べて、2015年には約半分に縮小した。そのため、各研究チームの研究費の縮減、リクルート活動の凍結等、厳しい運営を強いられることとなった。

## 第5節 脳センターの発展と研究体制

### 企業との連携研究の強化

わが国初の、脳科学研究の中核拠点としての脳センターについては、企業も大きな関心を持ってきており、研究チーム単位の共同研究等が増えていった。

その中で、イメージング研究で大きな成果を上げていた宮脇敦史グループディレクターとオリンパス株式会社とが、共同でバイオイメージングに関する革新的な技術開発を目指すプロジェクトを行う「理研BSI-オリンパス連携センター」が、2007（平成19）年6月1日に理研の産業界との連携センター制度での第1号として発足した。初代センター長には、連携センターの生みの親である板倉智敏RRCセンター長が就任し、2代目センター長は宮脇が引き継ぎ、現在に至っている。

続いて、トヨタ自動車との連携研究が提案されて、2008年4月に、こころ・知能・機械における脳科学と技術の融合を目的に「理研BSI-トヨタ連携センター」が発足した。

さらに、日本発の創薬、創薬技術開発という難関に挑む目的で、武田薬品工業との連携センター「理研BSI-タケダ連携センター」が2012年5月に発足した。

また、2016年4月には、「感性の脳科学」の解明を目指す、「理研BSI-花王連携センター」が発足し、2017年6月発足した「理研BSI-オムロン連携センター」を含めて脳センターには、五つの産業界との連携センターが存在することになった。

これは、脳センターがいかに産業界から期待されているかを証明するものである。

### アドバイザー・カウンシル

脳センターには設立当初からセンター長の運営について助言するアドバイザー・カウンシル（BSAC）が設けられている。その後、設立された研究センターもこれにならってアドバイザー・カウンシル制度を採用した。

1997年から第1期5年間は、「ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム」の前事務局長を務めたスイスのミシェル・クエノを委員長に、19名に委員（うち9名は外国人）を委嘱した。このカウンシルは毎年、3日間の会合のため全委員が集まり、過去1年間に起こったことの報告を受け、所員のプレゼンテーションを聴き、研究室を訪問して、会議の終了までに報告をまと



1998年第1回BSAC

めるのが常であった。報告書には、不十分な事態の改善のための勧告が含まれ、勧告の実施が次回への宿題となった。脳センターが毎年勧告を真剣に受け止めて、勧告の実現に努力するのを見て、アドバイザー・カウンシルの審議も真剣そのものであった。

ちなみに、毎年集まるのは大変だからと遠慮して会合を1年おきにするよう脳センター側から提案したところ、当分は毎年開くようカウンシル側から申し入れがあった。その後、2000年以降の理研の発展に伴って、アドバイザー・カウンシルは理研全体のカウンシルとシンクロさせることになり、現在は約2-3年ごとに開催されている。

カウンシルと脳センターの見事な連携作業によって、脳センターのマネジメントに世界的な観点が盛り込まれたことの意義は極めて大きい。

### 国際交流と人材育成を目指した脳センターの全体行事

脳科学に特化した40もの研究室を1カ所に集めるのは、いわゆるクリティカルマスを作り上げるためのものだが、同時に、センター全体としての相乗効果を上げるいろいろなしくみが重要である。

年に1回行うリトリートは、当初は全員が泊まりがけで研究発表と交流を行う場であった。3日間にわたり口頭発表と300件ものポスター発表を行うので、センター内部の交流は大いに深まった（その後、予算減により、宿泊なしで1日のみとなった）。日常化したものでは、外部の講師を招いたセミナーが毎日のように開かれ、特に優れた研究者を月に1回招聘して講演してもらい、ラボを巡って討論してもらう制度もある。このほか、グループごとにセンター内部の人々に研究室を1日公開するオープンラボラトリー行事を始めた。

毎年行うサマープログラムは、約50名の受講生を国内外から集め、国際的な講師団により行う2週間（後に予算減により1週間となった）のレクチャーコース、うち15名に2カ月間、実験室での生活をさせるインターンコースから成っている。毎年、魅力的なテーマを掲げ、世界の一流の研究者を多数招いて講師団を組織し、世界中から優秀な若手受講生が参加している。

リトリート、招待講演シリーズ、サマープログラムの三つともHenschグループディレクターの発案と献身的な努力で始まり定着したものであるが、今やよく定着し、脳センターの国際的なステータスを上げる大きな要因にもなっている。

### 経済スパイ事件と知的所有権

2001年5月、米法務省は当時の岡本卓チームリーダー（神経変性シグナル研究チーム）に対する刑事訴訟を起こした。

岡本が理研に赴任する前に勤めていたクリーブランド財団の研究所から遺伝子が無断で持ち出し、あるいは破壊したことが経済スパイ法に抵触するとして告発したものである。しかも、それが理研の利益を図るためとして、理研の関与を示唆する内容の訴状であった。悪く発展すれば脳センターの存立を危うくしかねない大事件で、理研全体にも大変な迷惑をかけてしまった出来事であった。



当時の小林俊一理事長は、外部の専門家に依頼して徹底した調査を行った、その結果は、理研の関与を明確に否定する内容であった。これを受けて伊藤も所長として、米法務省に対し、この告発は理研の名誉を不当に傷つけるものであると抗議する声明をインターネット上で発表し、米科学アカデミーや英国王立協会の会長に送付した。2004年3月、アメリカから岡本引き渡しへの請求があったが、「被告には、試料を渡した先の理研の利益を図る意図はなく、経済スパイ法違反罪では無罪に該当する」ため、経済スパイ法の嫌疑でアメリカに引き渡すことはできないとする東京高等裁判所の判断が示された。

この事件は、脳センターにとっていまだに忘れ得ぬ悪夢のような出来事であったが、当時の大河内眞推進部長らの適切な対応により、センターは平衡を失わずに済んだ。外国人研究者や、サマープログラムに参加する外国人講師や受講生への影響が危惧されたが、それはまったく認められなかった。この事件は職員を雇用する際のチェック体制の強化と、技術や材料の移転についての手続きを確立するという重要な副産物をもたらした。知的所有権についての社会の理解が大きく変化していることへの対応が遅れている、わが国の現状に警鐘を鳴らす事件でもあった。また、これを契機に、研究材料やノウハウについての意識も高まった。

この事件を教訓として理研は、研究者などの採用時に、採用前の所属研究機関から研究材料などの持ち出しについて同意を得ることを証明する書面（MTA）の提出を義務付け、同種事件の再発を防止することとした。

## 研究倫理

脳科学が進歩すればするほど種々の倫理問題が生じてくる。動物を使用するにあたっては、良好な飼育条件を整え、動物に無用の苦痛を与えないこと、使用する動物の数を実験計画に必要最小限にとどめることが鉄則であるが、理研では研究計画の審査を通じてこのことを徹底している。野生の動物を実験に用いることも制限される。人間の脳活動についての測定を行ったり、血液などの人体材料を研究に用いたりするときは、個人情報漏洩のないよう、被験者に過重な負荷がかからぬよう十分に留意して計画を立て、倫理委員会の審査を受ける。

生命科学の他の分野と違って、脳科学の進歩は、心を読む、あるいは、心をコントロールすることを可能にするのではないかとの危惧をよび起こす場合もある。現在は、複雑な情報を人工的に脳に入れたり、脳から取り出したりすることは不可能であるが、遠い将来においては可能となるかも知れない。そのような可能性は常に倫理問題として社会に提示し、脳科学が乱用、悪用されることを防止しなければならない。研究の当事者である科学者だけでは研究倫理の問題を解決することはできない。科学者がなすべきことは、研究の進歩により生じる倫理上の問題を社会に明示し、行政、政治とともにその解決に当たることである。

## 第6節 脳科学の現在から未来へ

### 21世紀における脳科学の大転換

脳は、分子→神経細胞→神経回路→システムという階層性を持っており、階層が一段上がるごとに、その下の階層の機能の単なる合算ではなく、新たな機能が生まれる。脳科学は、このような階層性を持つ脳という「有形」の存在が、どのようにして「無形」の存在である「心」を生み出せるのかを解き明かすための研究分野だといえる。この有形から無形への転換を可能にしているのは、分子や神経細胞の集団によって行われるさまざまな情報処理である。

したがって、脳科学では、他の分野の生命科学と同じように、対象である脳を物質的に解析することに努力を注ぐだけでなく、脳のシステムとしての情報処理のしくみを解明するための不断の努力を、理論と実験の両面から続ける必要がある。

物質と物質の相互作用の法則を明らかにすることを目的とする物理学では、16世紀から17世紀にかけて、天体の運行の様式を経験的に明らかにしたコペルニクス、実験的手法によって運動の法則を探ったガリレオ、運行のしくみを理論的に明らかにしたニュートンらによって、自然科学の研究には、自然観察、自然のモデル系での実験、理論の構築という三つの要素が必須であることが示された。

脳機能の研究では、さまざまな状況下での神経細胞の活動と行動との関連を論じることはできても、実際に対象となる脳において、神経細胞を特異的に操作することができなかつたため、対象に擾乱を加えた上でシステム全体への影響を観察するという、物理学等で用いられている研究手法を用いることができなかった。この意味で、脳科学は長い間、物理学におけるガリレオ以前の状況にあった。

21世紀を迎えて、脳科学は大きな転換期を迎えた。光遺伝学とよばれる一連の技術では、特定の神経細胞やその軸索に、チャンネルロドプシンやハロロドプシンといった藻類由来の光感受性イオンチャンネルを発現させることによって、光線の照射により神経細胞の活動を活性化したり、抑制できるようになった。また、これまでの遺伝子操作技術の多くは、マウスのみにも適用が可能で、目的とする系統を樹立するためには数カ月から数年を要した。新しいCRSPR/Cas9技術の登場によって、原則的にはどのような動物の遺伝子の操作も可能となり、神経科学でこれまでに使われてきたマウス以外のさまざまな実験動物にも、遺伝子操作技術を適用することが可能になってきた。さらに、さまざまなウイルスベクターが開発され、時間、労力、資金を要する遺伝子操作を行わなくても、特定の神経細胞に任意の遺伝子を導入することが可能になった。

また脳科学では、多くの神経細胞の活動を同時に計測できる技術の開発が、長く望まれてきた。細胞内カルシウム濃度の変化を放出蛍光の強度の変化によって検知できるGCaMPなどの蛍光標識タンパクの開発と、2光子レーザー顕微鏡をはじめとするさまざまな光学イメージング技術の発展によって、生きた動物が、さまざまな動作を行っている最中に、脳の特定の領域について神経細胞群の活動

を計測することが可能となった。

このように、実験動物では、脳内における任意の神経細胞の活動を人為的に操作することによって、その結果行動がどのように変化するかを調べ、脳の神経細胞群のシステムとしての挙動にどのような変化が引き起こされるのかを、直接観察することが可能となった。

### 脳科学における実験と理論の共鳴関係

伊藤正男は、1967（昭和42）年にJohn EcclesとJanos Szentagothaiと共に、*The Cerebellum as a Neuronal Machine*（1967）を出版し、その中で、小脳の神経回路の解剖と電気生理学的特徴を示した上で、小脳の神経回路が学習機械として働いているに違いないと唱えた。これに呼応して、2年後、当時24歳であったDavid Marrが、“A theory of cerebellar cortex”を*Journal of Physiology*（1969）（*Nature*, 1970も参照）に発表し、登上線維の入力が教師信号として働き、平行線維とプルキンエ細胞との間のシナプス結合の強度を変化させれば、小脳の神経回路は、パーセプトロンとよばれる学習機械として働く可能性を指摘した。さらに、この論文に触発され、伊藤は1982年に、顆粒細胞からの平行線維とプルキンエ細胞との間で、登上線維の入力によって長期抑制が誘発されることを発見した（*J. Physiol.*, 1982）。



1965年東京にて 伊藤正男とJohn Eccles

この一連の研究は、脳が学習機械であることを強く印象付けたが、論理的思考や意思決定などいわゆる脳の高次機能を担っている大脳皮質については、どのような機械なのか、ある程度根拠を持った推測ができるようになるまでには、さらに年月を要した。1996年に、理論家のRead MontagueとPeter Dayanは、動物（サル）が報酬を得た時の腹側被蓋野のドーパミン神経細胞の応答が、1980年代の前半に、Richard SuttonとAndrew Bartoらによって発展されていた、TD（Temporal Difference）学習とよばれる強化学習の理論の中で中心的な役割を担う、報酬予測誤差にふさわしい振る舞いをすることに気づいた（*J. Neurosci.*, 1996；*Nature*, 1997）。この発見を契機として、ドーパミン神経細胞とそれが支配する大脳皮質と大脳基底核から成る神経回路が、TD学習によって最大の報酬を得るための行動プログラムを習得できる学習機械だと考えられるようになった。この考えはその後、fMRIを用いた人間の脳活動のイメージング結果を解読する上でも利用されるようになり、Neuro-economyやNeuro-marketingなどとよばれる、新しい研究分野の発展をもたらした。

このような背景から、実験家と理論家との密接な意見交換によって、脳科学は

さらなる変革の時代に突入するだろうという世界的期待が高まっていた1997年、理研の脳センターは誕生した。

脳の理論に関しては、伊藤に次いで2代目のセンター長を務めた甘利俊一が先覚者として世界的に尊敬されている。まだ脳科学が揺籃期であった時代に、神経集団の統計神経力学、振動回路網理論、学習と自己組織化の理論をいち早く確立し、その後の計算論的神経科学の基礎を築いた。特に神経場の力学は、作業記憶のモデルとして注目を集め、連想記憶のしくみの解明などに用いられた。

近年（2016年）注目されている深層学習（Deep Learning）は、かつて甘利によって創始された確率降下学習法を、世界で初めて多層の神経回路に適用することによって発展された学習理論に基づいている。これは、一度はほとんど忘れられかけていたが、現代のコンピュータによる高い計算能力を利用することによって、高い汎用性を持つことが実証され、復活を遂げた。しかしDeep Learningには人間なら間違えようがない間違いを冒す例も知られており（Adversarial examples）、学習方法に起因すると思われる未解決の問題が多く残っている。そのため、現代の人工知能を開発していく上でも、脳科学の成果は、重要な手掛かりを与え続けることができる。人類が、真にヒト型の知性を持つ人工知能を持てるようになるためには、脳科学者とエンジニアとの間の、密接な交流が不可欠である（*Nature*, 2016）。

### ヒトの脳は外界の因果律を予測する並列コンピュータ？

扁桃体の基底部を介した情動的価値判断の情報と、海馬を介した周囲の状況に関する情報は、それぞれ分界条、脳弓という経路を介して、大脳基底核（以下、基底核）の一部である側坐核に入力される。側坐核は、腹側線条体に属し、大脳皮質、腹側淡蒼球、視床との間で、大脳皮質・基底核・視床ループを構成する。海馬や扁桃体を介した、情動的価値判断付きの状況情報が、大脳皮質・基底核・視床ループに蓄えられた行動プログラムから、その時々状況にふさわしい物を選択できるためには、このようなしくみが働いているのではないかと考えられている。

このように、情動に関わる行動のプログラムは、大脳皮質・基底核・視床ループのうちで、大脳皮質の前帯状回や眼窩前野とよばれる部分、基底核の側坐核と腹側淡蒼球、視床の内背側核からなる情動系ループに蓄えられると考えられる。

一方単純にボールを投げたり歩行したりする動作では、皮質の運動野や前運動野、基底核の一部である被殻と淡蒼球、視床の腹外側核からなる運動系ループによって制御されている。

このような見地からは、ヒトの脳は、異なった種類の情報に対処するための行動プログラムを蓄えるために、異なる複数の大脳皮質・基底核・視床ループを持つ、並列コンピュータであると見なすことが可能である。

大脳の一次感覚野に入力された感覚情報は、大脳皮質の他の領域において、さまざまな高次情報へと加工される。従来、このように脳における情報の流れは、ボトムアップな一方通行のものであると考えられてきた。最近、高次情報の処理

に当たる脳領域から、より単純な領域へのトップダウンな情報があることが明らかになってきている。このような情報の流れは、脳が、予測符号化 (Predictive Coding) とよばれる情報処理を行っていることを示唆している。このような仮説では、階層的構造を持った脳において、より高次の領域が低次の領域へと予測情報を提供し、低次の領域で実際の情報と照合し、予測と実際とのズレを、予測誤差情報として高次領域に送り返す。脳の高次領域は、この情報をもとに、より良い予測ができるように改良される。また最近、小脳も、意識下の思考を行う際の内部モデルの貯蔵庫として、重要な役割を果たしている可能性が指摘されている。

このような状態で脳は、外界で起きるさまざまな出来事 (結果) に関して、それぞれが何が原因で起きたのかに関して、最適の推定ができるようになる。すなわち、脳は、外部世界の出来事の因果律を (確率論的に) 模倣した「内部モデル」を構築できることになる。

#### 内部モデルと社会脳：自己同一性、共感

脳は、外界の出来事に関して内部モデルを作るだけでなく、自分の体の内部状態に対しても内部モデルを作ることができる。体の内臓に張り巡らされている自律神経系からは血管や内臓の活動情報がボトムアップに刻々と脳に送られている。また、脳からはこれらの器官に、刻々とトップダウンな信号が送られている。

島皮質 (Insula) は、内臓や筋肉などの体内情報を集約し、予測誤差に応じた活動を示し、不快感や恐怖といった感情が意識に上るのに、重要な働きをしていると考えられている。脳は、無意識下で内的状況に関しても内部モデルを作り、実際の内部状態と照合していると考えられる。逆にいえば、脳によって、内部状態と内部モデルの誤差がゼロになるように調整できる範囲が、自分の体だと定義することもできる。自己の体が、同一の自我によって統一されていると感じられるのは、このようなしくみによるのではないかと、考えられ始めている。

さらに、脳は、他人の脳内での思考における因果律を予測する内部モデルを作ることにもできる。他者との共感には、このような内部モデルの構築によって、相手の行動や思考を予知できるようになることが欠かせない。

逆に、自分の予測と違う行動をするものとして他者を識別し、自他の区別をするにも、内部モデルの構築が必要である。

#### 脳から心を知る脳科学研究のための2段階戦略

これまで述べたように、脳の構造に関するこれまでの研究は、神経細胞同士がランダムにつながった回路から脳ができているのではなく、高度な規則性に従って階層的に作られた演算器であることを明らかにしてきた。生命の進化の過程では、一度大成功を取めた生物学的機能は、その後保存され、繰り返し使われ続けるといった性質がある。人の脳に至る、脊椎動物の進化の過程では、その初期段階で発明された皮質・基底核・視床ループを重複させ、これらを階層的に連結することによって、より複雑な外部状況の変化を予測できる内部モデルを構築する機

能が、創発的に生み出されたと考えられる。

このような考察を踏まえて、今後、心を解明していくために、以下に述べる2段階戦略を提唱したい。

#### レベル1：基本単位となる神経回路の動作機構の解明

海馬は、過去に起こった出来事の記憶に関わる。扁桃核は、経験した出来事の記憶に情動的価値（愉快だったのか恐ろしかったか等）を付与する。そして、大脳皮質・基底核・視床によって構成されるループ状神経回路は、入力情報をもとに、最大の報酬を得られるように、行動出力を選択する。これら3者は、互いに相互作用する基本的神経回路を構成し、意思決定、価値判断などさまざまな心の営みを制御している。したがって、心の神経科学的解明には、この基本神経回路の動作機構を解明することが何よりも重要である。

このような基本神経回路は、ヤツメウナギのような無顎類からサルやヒトなどの脳まで、共通して存在することが明らかになってきた。

したがって、マウス、サカナなど単純だが基本構造を持つモデル動物を使って解析し、遺伝子操作技術、イメージング技術、光遺伝学などを駆使して、記憶、情動、意思決定、価値判断、などの心の基本的機能の解明を目指す。

#### レベル2：繰り返される基本単位同士の並列的かつ階層的な相互作用によって生み出される、心の創発的高次機能の解明

高等な脊椎動物の脳は、全脊椎動物で保存されているこのような基本神経回路の高度な繰り返しによって構成されている。異なる大脳皮質部位を起点とするループ型神経回路は、異なる認知機能に特化し、情報を並列的に処理する。これらの並列的神経回路は、互いに双方向的に連結しており階層的構造を作っている。このような並列的かつ階層的な基本神経回路は、創発的相互作用によって、計画性、先読みなど、将来にわたって何通りにも分岐する可能性を踏まえた予測を行える「外界の内部モデル」を構築できる。他者の心の動きを疑似する内部モデルを自己の脳内に構築することによって、社会性や思いやりなど、いわゆる「人間らしい」といわれる心の機能も可能となる。また、内部モデルは、体の内的な状態のモニタリングにも使われ、自分が自分であるという認識（自己同一性）の獲得などにも重要な役割を果たしている。

脳内モデルの演算加工処理によって生み出される心の動きのしくみを解明するために、実験動物を使った介入的操作によって、内部モデル構築に関わる神経回路の実態を明らかにする必要がある。さらに得られた結果を、ヒトに対してfMRIやPETなどで得られたデータと照合し、ヒトに至る脳の進化的複雑化の過程を考慮した数理モデルを構築し、そこから新たな作業仮説を導く必要がある。この作業仮説に基づく新たな実験を動物とヒトで行い、実験、理論、作業仮説の間を循環することによって、ヒトの心の脳科学的基盤が明らかになっていくはずである。

また、ヒトの脳活動をより精密に計測するために、まったく新しい計測技術の開発も、強く期待される。物理、化学、情報科学の最先端の研究者が集積する理研は、このような革新的技術を生み出す可能性を持つ、世界でも有数の研究機関

であることを自覚し、このための努力を注ぐ必要がある。

### 疾患治療への努力の必要性

脳は、高度な規則性を持った演算器であるとするに述べたが、一方で脳は、生きている神経細胞から成り立っていることを忘れてはいけない。精神や神経の疾患は、構成要素である神経細胞やグリア細胞自身や、それら同士を結合するシナプスの異常によって引き起こされる。そのしくみを明らかにし、予防や修復（治療）を行うための研究には、今後とも一層努力を注ぐ必要がある。また、いわゆる自律神経失調症など、脳を起因として体全体に不調を来す疾患は、自律神経系から得られる体の内部情報のモニタリングに基づく内部モデルの作動異常に、起因する可能性がある。このような脳と体が一体化となったシステムの異常によって引き起こされると考えられる疾患の原因究明にも、脳科学は努力を注ぐ必要がある。

### 脳科学からAIへ：機械に心を組み込む

共感や反感、すなわち相手がどう感じているのかを慮り、それに同意したり拒絶したりすることは、ヒトの心の重要な機能の一つであるが、すでに述べたように、階層的かつ並列的に連結された皮質・基底核・視床ループが、内部モデルの構築によって、この機能を遂行している可能性は高い。

逆にいえば、このような神経回路の構造とその作動原理を解明し、その成果を機械（またはAI）に移転すれば、ヒトと同じような自我や、ヒトに対して共感能（思いやり）のあるAIを作ることが可能なはずである。

脳センターを含めて、世界の科学者が発展に力を注いでいる脳科学の研究による脳の神経回路に関する知見を、AIに取り込むことによって、AIはまったく新しい次元へと発展を遂げるであろう。

### 研究者コミュニティのハブ機関としての脳センターへ

脳科学には、分子・細胞神経科学、システムレベルでの神経科学、人類遺伝学、計算機科学、精神疾患・神経疾患医学など、さまざまな異なる専門分野の研究者が従事している。これら異分野の研究者が一堂に会し、いわば四六時中会える環境を提供することによって、異分野の垣根を超えた新しい脳科学研究が展開されるはずだ、という期待が、脳センター設立の根底にあった。

脳センターのような、理研でのいわゆるセンター型研究所は、当初新幹線型研究所ともいわれた。これは、当時の社会的情勢の中では、大学等の旧来の研究システムでは実現が困難なことを、柔軟な組織運営によっていち早く達成することが、これらのセンター群に期待されていたからである。その意味で、脳科学における異分野の融合の実現も、脳センターに課せられた大きな使命であった。

最近の脳センターから発表される論文の多くが、脳センター内での連携研究に基づくものであることから分かるように、設立当初の目標であった異分野間の融合は、少なくとも脳センター内では着実に進み、実を結んでいるといえる。今

後は、脳センターだけでなく、脳センター内で芽生えた異分野を融合する輪を、研究者コミュニティー全体に広げていく責務を負っている。

すでに述べたように、脳科学には、生命科学や医学だけでなく、物理学、化学、工学、数理科学、心理学、人文社会科学まで、広範囲にわたる専門家が寄与している。大学等の中では、これらの研究者を横につなげる組織を作ることは、必ずしも容易ではない。脳センターは、これらの研究者が互いに交流できるハブとして場所や機会を提供し、日本全体での異分野融合に貢献する努力を払う必要がある。

世界では、アメリカのBrain InitiativeやEUのHuman Brain Projectにおいて、脳の作動原理を包括的に理解しようとする国家的プロジェクトが進行している。脳センターは現在、国家的プロジェクトである脳機能ネットワークの包括的解明プロジェクト（革新脳）の中核拠点を担い、研究の推進に貢献している。本プロジェクトは、マーマセツを新しい霊長類モデル実験動物として開発し、その脳の機能マッピングを行うことを主たる目的としている。日本においても将来、現行の革新脳から、さらに幅を広げた包括的プロジェクトの実施が望まれている。理研脳センターは、このようなプロジェクトにおいても、重要なハブ機関として機能することが期待される。

## 第7節 成果の発表方法を改善

### 脳科学における成果の評価

すでに述べたように、脳科学は極めて多様な専門分野からなっており、分野ごとに研究者の平均的論文発表数が異なっている。その結果、引用件数も分野ごとに大きく異なる。また、若い研究者の場合、論文の発表後あまり時間を経過していないケースが多く、論文の引用件数は低くなる。脳センターは、脳科学という多専門分野からなる研究者を抱えており、研究者の入れ替えが著しく、在籍PIの年齢が比較的若い場合、引用件数は研究所の現状を評価する指標としては適さない。

これに対していわゆるHigh Profile Journalとよばれる雑誌は、審査過程で、論文の学問的価値が世界の主導的な研究者によって評価されるため、発表後も、分野ごとに長年にわたって影響を及ぼす論文が掲載される場合が多い。その意味で、脳センターのようなPIの構成について研究所の評価の一つの方法として、HPJでの発表件数を使うことには合理性がある。

利根川センター長が就任した2009（平成21）年以後では、震災によって研究活動が大きく影響を受けた2011年の翌年の2012年を除いて、脳センターからのHPJでの発表は、着実に増加している（図1）。これは、各PIに、高い水準であって大きな影響力のある研究成果を、大きな論文として有名な雑誌に発表することを強く奨励したことの影響が大きい。利根川センター長は、より良い論文発表を達成するため、自身が大きな研究成果を続々と発表して模範となっているだけで



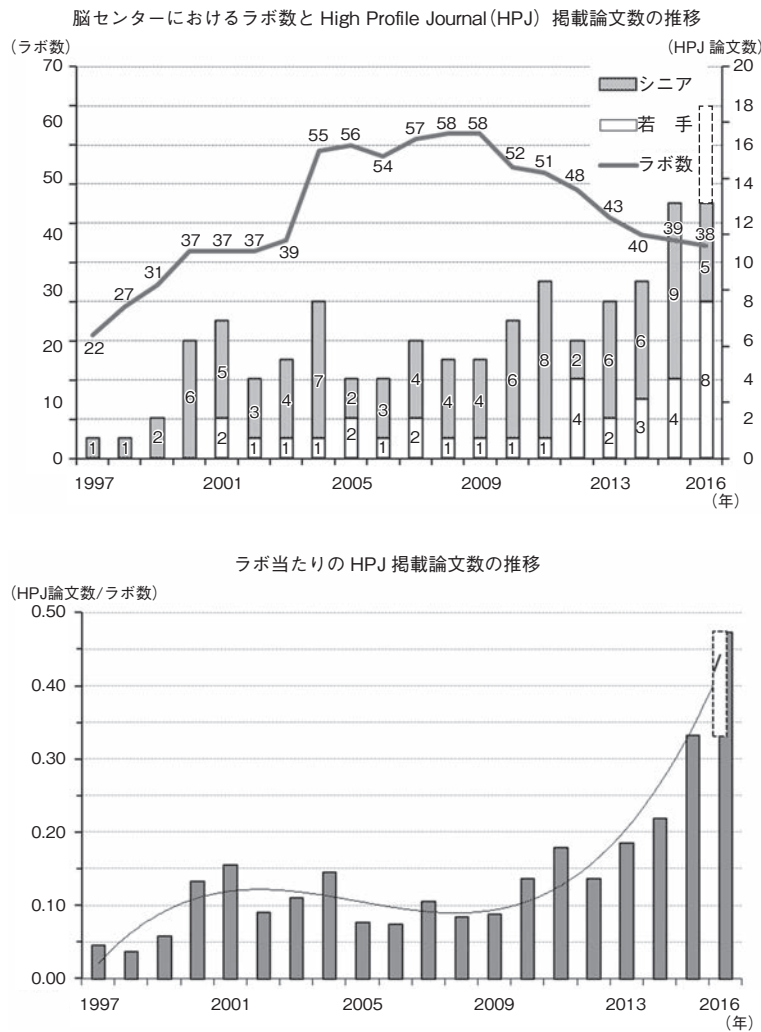


図1 脳センターのプロダクティビティの推移  
 上：ラボ数は設立後2008-9年をピークに増加し、利根川第3代センター長による改革を経て、38ラボに落ち着いたが、HPJ掲載論文数は増加の一途をたどった。特に若手PIによる成果が目覚ましい。2016年の点線は2016年時点で掲載がほぼ確定している論文数を考慮した推定値（下図も同）。  
 下：一時期停滞していたラボ当たりのHPJ掲載論文数も、2010年ごろから急速に増加した。

なく、優秀な若いPIを新たに雇用し、研究成果の実績と展望に基づいた審査によって研究資源の分配を行い、論文執筆に際してもCharles Yokoyamaをはじめとするコーチを配置するなど、さまざまな方策を実行しており、このような努力が功を奏したといえる。

Nature Indexは、自然科学の全分野での主要60雑誌における掲載歴を基にして作られている。2015年3月から2016年の2月までの発表歴を基にしたNature Indexは、生命科学の分野では、理研が東京大学（247、99.46）に次いで、日本の中では2位で（177、49.69）、理研の中では、脳センターが全てのセンター群の中で1位の座を占めている（39、15.21）。この値は、脳センターとほぼ同規模の研究室（39研究室）を持つアメリカのNational Institute of Mental Healthの（44、15.63）に匹敵する。

## 第8節 脳センターの学問的成果

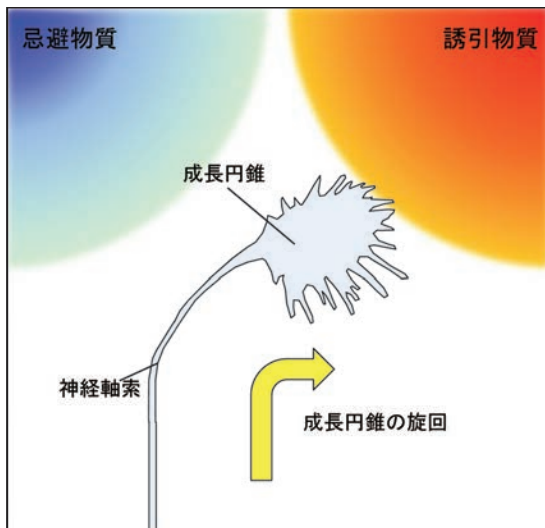


図2 神経細胞の軸索伸展のメカニズム

伸展する軸索の先端の成長円錐とよばれる構造が、誘引物質の方向へ伸展し、忌避物質を避けるように伸展方向を変えることによって、正しいルートで標的の領域へたどり着くことができる。

## 神経細胞の発生と発達

上口裕之は、神経軸索が伸展する際の先端の手のひらのような構造（成長円錐）が、誘引物質の方向に伸展し、忌避物質を避けるように伸展方向を変えるしくみを、最先端の細胞生物学的手法を駆使して研究した（図2）。まず、成長円錐の伸展の原動力となるアクチン分子の重合体の、先端での重合と後端での脱重合による前進によるメカニズムについて検討し、Ankyrin分子がアクチンと接着分子のつなぎ役となることによって、成長円錐の前進への駆動力となることを発見した（*J. Cell Biol.*, 2003）。また、誘引物質と忌避物質が、それぞれ小胞体と細胞膜付近という異なる細胞内分画でのカルシウムイオン濃度の上昇を来し、成長円錐の伸展と縮退を制御していることを発見した（*Neuron*, 2010; *Nat Rev Neurosci*, 2011）。さらに、

平林義雄との共同で、糖脂質分子lyso-phosphatidyl- $\beta$ -D-glucoside (LysoPtdGlc) が、まったく新規の神経忌避因子であることを発見した。哺乳類の脊髄は、一度切断されると神経が再生してつながることはない。この新規因子は、このような再生阻害因子の一つと考えられ、脊髄損傷治療法の開発に大きな手掛かりを与えた（*Science*, 2015）。

脊髄の末端から伸び出て、足の指を動かす筋肉を制御する運動神経の軸索は、大人では1m近くの長さを持っている。神経細胞体で産生されたタンパクは、神経軸索の先端まで、チューブリンの重合体からなる神経軸索内の微小管に沿って、キネシン・モータータンパクによって運ばれる。また、軸索末端のタンパクは、逆行性に細胞体へとダイニン・モータータンパクによって運ばれる。これまで、モータータンパクの機能は、さまざまな研究者によって詳細に研究されてきたが、チューブリンに関しては、単なるレールだとして、深く研究されていなかった。武藤は、チューブリンを大量生産して生成する独自の方法を開発し、試験管内で突然変異チューブリンと、モータータンパクの相互作用を再現する実験系を作ることに成功した。これによって、チューブリンタンパク内で、キネシンとの相互作用や、その活性化に必須なアミノ酸を特定することに成功した（*EMBO J*, 2006, 2010）。さらに先天性外眼筋線維症の患者が、チューブリン遺伝子の中で、キネシンとの相互作用部位をコードする領域に突然変異を持つことを発見するとともに、同じ部位に突然変異を持つモデルマウスにおいて、チューブリンとの相互作用を回復するような突然変異をキネシン遺伝子の側に導入することによって、症状が治ることを示した（*Nat Commun*, 2016）。

神経細胞は、細胞外からのさまざまなシグナルに応じて、神経細胞内でのカル

シウム濃度を変化させ、その挙動を変える。細胞内でカルシウムは、小胞体の内部に蓄えられており、inositol 1, 4, 5-triphosphate (IP<sub>3</sub>) を介した細胞内シグナルによって放出される。御子柴克彦は、IP<sub>3</sub>の受容体を世界で初めて同定し、その構造を明らかにしたことで、この分野で世界を先導してきた。細胞内カルシウムの役割は極めて多様なことから、IP<sub>3</sub>受容体も、極めて多彩な機能に関わっている。御子柴は、自らその機能解明に取り組むだけでなく、脳センターの他のPIとの共同研究も精力的に展開してきた (*Neuron*, 1999 ; *Science*, 2005)。上口は、御子柴との共同研究で、IP<sub>3</sub>の成長円錐内での局所濃度上昇が、成長円錐の伸展方向の変化を引き起こすことを示した (*Sci Signal*, 2009)。平瀬は、御子柴との共同研究で、アセチルコリンの入力によって引き起こされる大脳皮質の可塑性に、シナプスを取り囲むアストロサイトでの細胞内カルシウム濃度の上昇が必須であることを示した (*J. Neurosci*, 2011)。

小川正晴は、2001 (平成13) 年当時、大脳皮質の発生過程で、脳室の近くで新たに生まれた神経細胞が、皮質の表層に向かって移動する際に、足場として機能すると考えられていた放射状グリアが、実は大脳皮質における神経幹細胞そのものであることを突き止め、当時の大脳皮質の発生に関する常識を根底から覆した (*Neuron*, 2001)。

胚発生の過程で神経細胞は、それぞれが異なる標的とつながり、それぞれに特有の形態を持つ樹状突起を形成し、他の神経細胞からの入力を受けるシナプスを形成する。大脳皮質の錐体神経細胞から脊髄に運動出力を伝える神経軸索は、途中で一度だけ脳を中心線を乗り越えて反対側の脊髄の運動神経を制御する。糸原は、このような正中交叉を制御する細胞内信号伝達分子を同定した (*Cell*, 2007)。Adrian Mooreは、ショウジョウバエの胚の皮膚で、異なる感覚神経細胞が、それぞれ特徴的な枝分かれパターンを持つために必要な転写制御因子の同定に成功した (*Neuron*, 2007 ; *Nat Neurosci*, 2015)。岡本は、ゼブラフィッシュを使って、光線照射によって遺伝子発現を操作する方法など、ゼブラフィッシュを神経研究の新しいモデル実験動物として定着させるのに大きく貢献してきた。岡本は、世界で初めて大規模な神経系発生の突然変異系統のスクリーニングを行い、異なる運動神経細胞が、異なる標的筋とつながるなどの異なる特性を持つしくみを明らかにした (*Nat. Genet*, 2001 ; *Neuron*, 2001, 2011)。

### 学習を支えるシナプスと神経回路の可塑性

脳は経験によって刻々と機能を変化させる。この変化は、神経細胞同士のつながり目であるシナプスの機能的変化によっている。さらに、最近、自閉症スペクトラム障害など多くの精神疾患の発症と、シナプスの機能不全とが関連していることが明らかになってきた。シナプス制御の分子機構の解明は、単に記憶など脳の生理的機能の解明にとって重要なだけでなく、精神疾患の病因解明や治療法の開発においても、重要性を増している。

海馬では、記憶に伴ってシナプスにおける信号伝達の効率が増強される。この時に、記憶に関わるシナプスでは、受け手側の神経細胞の樹状突起に分布するシ

ナプス棘とよばれる構造が、拡大する。林康紀は、学習に伴うシナプス棘の形態と機能の変化を分子レベルで研究し、世界をリードしてきた。シナプス棘内のアクチンが、単体の時と重合した時で区別してイメージングできる技術を開発し、シナプス棘の拡大が、アクチンの重合によることを明らかにした (*Nat Neurosci*, 2004)。さらに、棘の拡大に伴って、棘内外にどのような分子が出入りするのかを系統的に明らかにした (*Neuron*, 2014)。さらに、HomerとShankタンパクで作られる格子状のメッシュワークが、棘内でシナプス後膜を支える足場として働いていることを明らかにした (*Cell*, 2009)。

小脳では、出力信号を送り出すプルキンエ細胞が、顆粒細胞由来の平行線維と登上線維という2種類の入力を受ける、非常に規則だった構造を持っている。この規則的構造は、パーセプトロンとよばれる機械学習装置と極めて類似しており、理論的に、平行線維からプルキンエ細胞へのシナプス結合の強さが、教師信号を伝える登上線維の入力に応じて、可塑的に変化するのではないかと予測されていた。伊藤正男は、この部分のシナプスで長期抑制 (Long Term Depression) が起きることを発見し (*J. Physiol*, 1982)、さらに細胞内分子カスケードを明らかにした (*Nat Rev Neurosci*, 2001)。小脳は、動物が一定の目標を達成するための運動を行う際に、実際に行う運動のお手本となる内部モデルを提供していると考えられる。伊藤は、この考えをさらに深めて、人間が無意識に意思決定する際にも、無意識のうちに小脳が蓄えられた内部モデルを参照しているのではないかという仮説を持った (*Nat Rev Neurosci*, 2008)。このような考えから、熟達したプロの棋士等が、先の手を読む際に、小脳が使われているのではないかという仮説が生まれた。脳センターと富士通との共同の将棋プロジェクトは、このような伊藤のアイデアから始まった。将棋での先読みにおける小脳の関与の研究は、現在も継続中である。

言語の習得には若いほど有利であるとよくいわれる。このような説の背景には、脳の神経回路が、その年齢帯の間でしか改編できないという臨界期が存在するからだといわれてきた。ネズミの大脳皮質の視覚野では一部の神経細胞は、右眼と左眼の両方から視覚情報を受け取っているが、誕生後の一定の時期に片眼だけを遮蔽すると、その後に遮蔽を取り除いても、遮蔽を受けなかった方の眼から優先的に入力を受けられるようになる。この実験系は、臨界期がどのような制御を受けて始まり終了するのかを調べるための優れたモデルとして研究に使われてきた。Henschは、この臨界期の開始には、特定の種類の介在神経細胞から、皮質錐体細胞への抑制性入力確立することが重要であることを発見した (*Science*, 1989, 2004)。さらに、この抑制性入力の発達には、網膜の活動依存性に、網膜の神経節細胞で産生された転写因子Otx2が、複数のシナプスを経て大脳皮質まで輸送されることが必要であるという、これまでの常識を覆す驚くべき発見を行った (*Cell*, 2008)。さらに理論研究に携わる深井との共同研究により、可塑性発現に関わる神経回路変動の理論化を行った (*Nature*, 2009)。Henschは現在、アメリカのハーバード (Harvard) 大学の教授として活躍している。

ネズミの顔のヒゲ一本一本の根元には、感覚神経細胞があり、ものが触れてヒ

ゲが倒れると、その触覚情報を脳の体性感覚野に伝える。対応する体性感覚野では、顔に一定の間隔を置いて格子状に並んでいる毛根の一つ一つに対応する領域が、ヒゲの並びとまったく同じように配置されている(図3)。顔のヒゲを一本だけ抜くと、体性感覚野の対応する一つの領域だけが消失する。隣り合ったヒゲを接着すると、体性感覚野の対応する隣接した二つの領域が融合する。このように、脳の領域を分けている神経回路は、末梢からの感覚入力に応じて、ダイナミックに変化することが知られている。この実験系は、活動入力依存的な脳の神経回路の可塑性を調べる優れたモデルとして、多くの研究者に使われてきた。糸原は、この可塑性には、大脳皮質の神経細胞でのNMDA型グルタミン酸受容体が重要な働きを持つことを示した(*Nature*, 2000)。さらに、下郡は、感覚性入力によって皮質の神経細胞が形態を変化させるのに必須の分子の同定に成功し、これを足掛かりに細胞内のシグナルカスケードの解明へと向かっている(*Science*, 2013)。

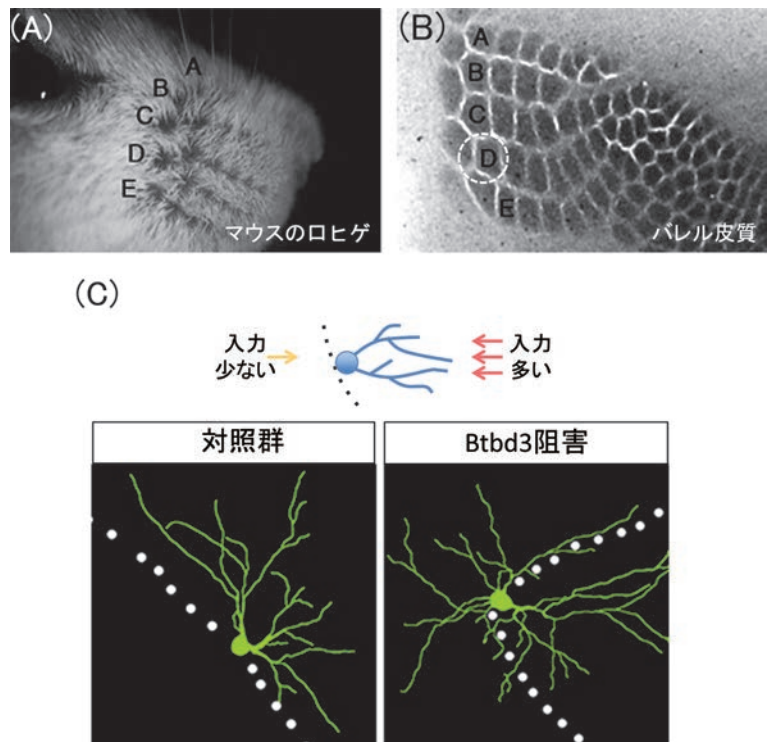


図3 マウスのバレル皮質における神経細胞の形態変化

(A) マウスの口ヒゲ (B) マウスの脳内のバレル皮質

(A) のA-Eのヒゲからの入力が、それぞれ (B) のバレル皮質のA-Eの区画に伝わる。ヒゲAが除去されると、対応するバレル皮質領域Aが消失する。

(C) バレル皮質の神経細胞は、他の神経細胞からの入力を受け取る樹状突起の形態が、入力に応じて刈り込まれ、非対称になる。Btd3遺伝子の働きを阻害すると、入力に応じた刈り込みが阻害され、樹状突起は対称となる。

### 記憶の神経回路

脳が担う心の働きの中でも、記憶は最も重要な役割の一つである。いつ、どこで、何が起こったのか、という出来事の記憶には、海馬が重要な役割を果たす。利根川進は、脳の中で、海馬だけで神経回路を自由に操るためのさまざまな遺伝子操作技術を開発し、海馬を中心とした記憶のしくみの解明において、圧倒的に世界をリードしてきた。このような技術を使って、海馬の中のCA3領域の反回神経回路が、一部の手掛かりをきっかけに出来事の全貌を思い出す(記憶の補完)のに重要な役割を果たすことを明らかにした(*Science*, 2002, 2008)。また逆に、歯状回の神経細胞は、一つひとつの出来事を区別して覚えるのに必要であることを示した(*Science*, 2007; *Cell*, 2012)。

記憶は、海馬において同時に発火する神経細胞の集団が、記憶痕跡として働くことによって蓄えられると長い間考えられていたが、そのような記憶痕跡が本当にあるのか実証されていなかった。利根川は、恐怖を伴う出来事を学習する際に興奮する神経細胞群(記憶痕跡細胞群)を特異的に標識し、一定の波長の光線を

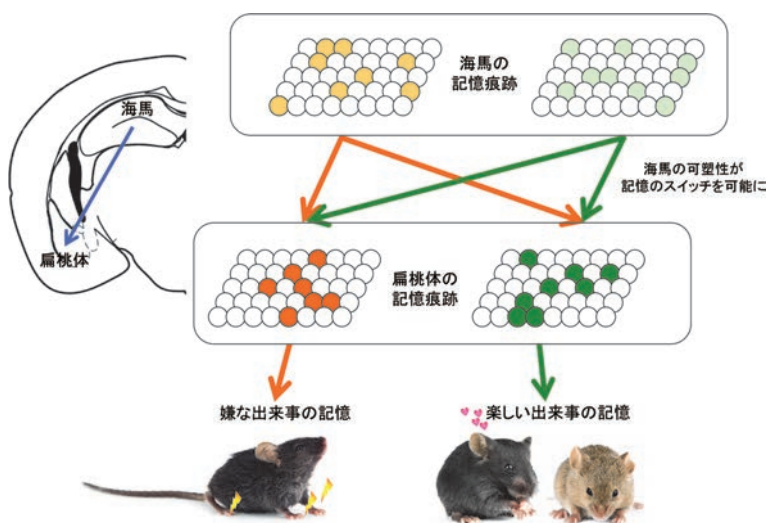


図4 記憶痕跡の人為操作による記憶の書き換え

記憶は海馬において同時に発火する神経細胞集団が、記憶痕跡として働くことによって蓄えられる。利根川らは、この記憶痕跡細胞群（図の色付けされている細胞集団）を、元々の記憶とは異なる状況下で人為的に興奮させ、嫌な出来事の記憶と楽しい出来事の記憶を書き換えることに成功した。

照射することによって、標識された神経細胞群だけを人為的に興奮させることができる技術を開発し、この技術を使って、恐怖を体験した状況にマウスを置かなくても、記憶痕跡細胞群を人為的に興奮させるだけで、恐怖行動を誘発できることを示した (*Nature*, 2012)。また、元々恐怖と結び付いていなかった状況に関する記憶痕跡が、よび戻される時に嫌な体験と重なると、元の記憶が嫌なものであったと書き換えられることを示した (*Science*, 2013)。逆に、このようにして恐怖体験に伴う記憶痕跡細胞を活動させている時に、マウスに楽しい体験をさせると、本来

恐怖をよび起こす記憶が、喜びを引き起こす記憶に書き換えられることも示した (*Nature*, 2014)。

このような一連の研究成果は、将来うつ病などの患者の治療法を開発するための重要な糸口となる可能性がある (*Nature*, 2015) 一方で、記憶に人為的操作の可能性を開いたものとして、社会的にも大きな反響を起こしている (図4)。

利根川は、遺伝子操作により神経回路を改変することによって、その機能を明らかにしていこうという研究 (神経回路遺伝学) の世界的パイオニアの一人である。このような現役の先駆者が隣にいることによる波及効果には、絶大なものがある。利根川に触発され、脳センターの多くのPIが、神経回路遺伝学的手法を用いることで、総じて心を構成するさまざまな脳の重要な機能が、脳のどのような神経回路によって生み出されているのかの解明に挑み、大きな成果を上げてきた。

海馬は、歯状回、CA3、CA2、CA1、の4領域からなる。CA1領域の神経細胞は場所細胞とよばれ、動物がエサの獲得を目指して、ある地点から別の地点まで走る時、経路の途中の特定の地点で特異的に最高の活動状態を示すことが知られている。経路の走行過程では、異なる場所細胞が順番に活動する。走行中には、CA1の領域では、シータ波という7Hz程度の緩やかな周波数で、局所の電場が変化しているが、シータ波の各周期の中で、場所細胞が走行経路に沿って発火する時と同じ順番で、極めて短時間の間に (最高の強度ではないが)、発火することが知られている。すなわち、数十秒かかる経路の走行に伴って起きた場所細胞の順序を追った発火が、数十ミリ秒の間に、圧縮されて再現されている。神経結合が、可塑的变化によって連合できるのは、数ミリ秒程度の時間差の入力までである。海馬では、シータ波を利用したこのような時間的圧縮によって、どこをどの順番で走ったのかを記憶できるようになると、考えられている。

Tom McHughは、CA3領域からCA1領域への神経入力を遮断すると、時間圧縮によるシータ波内での場所細胞の発火の順番を保った、時間の圧縮ができなくなることを発見した (*Nat Neurosci*, 2016)。また、歯状回、CA3、CA1、の3領域は、利根川をはじめとする多くの研究者によって、記憶における役割が明らかになってきた。一方CA2の役割は、まったく未知であった。McHughは、CA2領域が、これまで蓄えられた記憶と微妙に異なる状況に動物が置かれた時に、記憶を微調整し直すのに役立つことを示した (*J. Neurosci*, 2014)。

### 睡眠と記憶

睡眠中は、深い眠りといわれるノンレム睡眠と、夢を見る浅い睡眠といわれるレム睡眠を繰り返している。このどちらの睡眠も、記憶と密接に関わっていることが知られてきたが、それぞれを特異的に操作する方法がなく、記憶との関わりを厳密に調べることができなかった。糸原重美は、遺伝子操作技術を駆使して、橋被蓋のグルタミン酸作動性神経細胞が、レム睡眠を促進し、ノンレム睡眠を抑える働きがあることを示した (*Science*, 2015)。村山正宜は、ザラザラ、スベスベといった触感を識別できる感性は、先天的に備わっているのではなく、訓練によって獲得されることを示した。さらに村山は、この識別能が記憶として定着するには、感覚野と運動前野との間の相互連絡回路が、ノンレム睡眠中に活性化されていることが必須であることを明らかにし、知覚の発達における睡眠の役割を明らかにした (*Neuron*, 2015; *Science*, 2016)。

### 意思決定と予測

行動の高次制御には前頭前野が中心的働きをすることは脳損傷患者の研究から指摘されてきたが、霊長類の前頭前野に幾つもある領野の間の機能分化についての知見はほとんどなかった。田中啓治はサルを使った破壊行動実験と行動課題遂行中のサルからの神経細胞活動記録実験を組み合わせた一連の研究から、前頭前野の領野の間の機能分化について幾つかの重要な発見をした。一つの発見は内側前頭前野の目的志向的行動における働きに関するものである。ヒトを含めた動物は目的を目指した一貫した行動をする。反射的な行動では、環境刺激が特定の行為を引き起こすが、目的志向的行動では、目的を思い続け、これを実現する行為を、過去の行為と結果を関連付けた記憶から思い出して行う。田中は、このような行為-結果連関による行為選択に関わる神経細胞活動が内側前頭前野にあることを見だし (*Science*, 2003)、目的志向的行動における内側前頭前野の働きを示した。

われわれは、過ちを犯しながら行動を修正し、最終的に最大の報酬を得るための正しい行動規則が何かを学ぶ。このような行動規則の習得には、報酬の予測と、報酬の予測と実際の報酬との差である報酬予測誤差が重要な役割を果たす。すなわち、ある行動をした時、予測以上の報酬が得られれば、この行動を起こすのに関わった神経回路が再び活性化されやすくなるように強化され、動物は次第に最大の報酬を得る行動規則を習得できる。このように、脳科学において、報酬期待

値や報酬予測誤差がどこでどのように計算されているのかを明らかにすることは、最も重要な課題の一つといえる。田中は、内側前頭前野には行為の結果についての正の予測誤差、負の予測誤差、予測誤差の絶対値をそれぞれ表す3種の神経細胞が存在することを見いだした (*Nat Neurosci*, 2007)。3種の予測誤差を区別して表現することにより、内側前頭前野は素早い学習を可能にしていると思われる。

一方、外側前頭前野は行動規則を短期的に維持し (*Science*, 2009)、複数ある行動規則の間の葛藤をモニターして行動規則への注意のレベルを調節する働きを果たしていることを見いだした (*Science*, 2007)。これらの研究により、内側前頭前野と外側前頭前野の機能の違いが明らかになった。

田中啓治はヒトでの意思決定の研究についても機能的MRIを用いて研究を行った。日本将棋連盟と協力して行った将棋プロジェクトでは、プロの棋士が実践的な将棋の盤面を知覚する時には頭頂葉の後部内側にある楔前部<sup>けつぜんぶ</sup>とよばれる大脳皮質の領域の活動が高まること、また直観的に素早く次の一手を決める時には、大脳皮質連合野に加えて大脳基底核の尾状核頭部が働くことを見いだした (図5)。

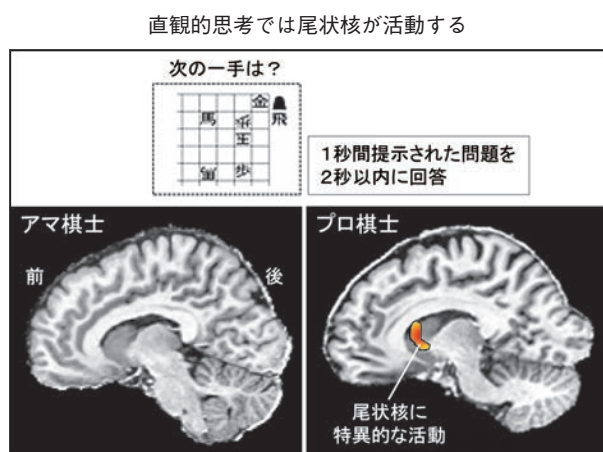


図5 プロ棋士の直観的思考に特異的な脳活動の同定

プロ棋士、アマ棋士それぞれに、1秒間だけ提示した詰め将棋等の幾つかの課題を2秒以内で回答してもらい、その時の脳活動を、機能的MRIを用いて計測したところ、プロ棋士の直観的思考に特異的な尾状核の活動が観察された。

サルでの研究により楔前部から尾状核頭部には、強い直接の神経投射のあることが分かっており、楔前部と尾状核頭部を通る神経経路がプロ棋士の優れた直観思考を担っていることを示唆した (*Science*, 2011)。さらに、将棋の対局の過程では、与えられた盤面で守るべきか攻めるべきかを決定する必要がある。田中は、大脳の内側に広がる帯状皮質の後方と前方に、与えられた盤面における攻めと守りの価値がそれぞれ表現されることを見いだした。攻め/守りの指示のもとに具体手を考える場合には、これらの帯状皮質の部位は活動しないので、帯状皮質は具体的な手の精査とは無関係に攻めと守りの価値を表すことが示唆された (*Nat Neurosci*, 2015)。

## 視覚認知

谷藤学は光計測法をサルに適用して下側頭葉皮質における物体像の表現を研究し、下側頭葉皮質のコラム領域 (皮質表面に沿って0.5mm程度の幅を持ち皮質の全ての層を含む細長い領域) が中程度に複雑な図形特徴の組み合わせを表すこと、特徴の組み合わせには複数の特徴の和を表す場合と、ある特徴は持っているが別の特徴は持たないという差を表す場合があることを見いだした (*Nat Neurosci*, 2001)。

Justin Gardnerは初期視覚におけるトップダウン注意の影響を理論的解析と機能的MRI計測を組み合わせる研究し、トップダウン注意は課題に関係した刺激への初期視覚野の神経反応を選択的に増強することを見いだした (*Neuron*,



2011)。

Kang Chengは機能的MRIの空間分解能を高める技術開発とその技術を用いたヒト被験者での研究を行い、ヒトの第一次視覚野における眼優位性コラムのイメージングに世界に先駆けて成功した (*Neuron*, 2001)。この研究は今でも高空間分解脳での機能的MRIの一里塚として世界的に高く評価されている。この技術により、ヒトの第一次視覚野の時間周波数に関するコラム構造を新たに見いだした (*Nat Neurosci*, 2007)。また、研究員であったGardnerとともに、視覚刺激のパラメータをゆっくりと循環させながらイメージングすることにより、脳活動の刺激選択性を高い感度で検出する撮像法を開発した (*Neuron*, 2005)。

### 言語発達

馬塚は乳幼児における言語発達を心理学およびNIRSなどのイメージング法を使って調べてきた。特にイントネーションやリズムなどの韻律が言語理解の発達に与える影響を調べてきた。例えば、日本人の幼児とフランス人の幼児を比較した研究により、日本語にない「子音が連続する言葉」の聞き分けの能力は、8カ月齢の幼児では日仏間に差がないが、14カ月の幼児では明確に存在することを示した。母国語に合わせた聞き取り能力の変化が、従来の理解よりもずっと早い14カ月齢ですでに起こっていることを示した (*Dev Sci*, 2011)。

### 神経細胞の変性によって脳機能に障害をもたらす病気の研究

#### 認知症

アルツハイマー病の病因と治療法の開発において、西道隆臣が果たしてきた役割は、非常に大きい。アミロイド $\beta$ ペプチドの脳内蓄積は、アルツハイマー病の病因として重要視されてきた。西道は、脳においてこのタンパクを分解・代謝する酵素タンパクとして、ネプリライシンの同定に成功した (*Nat Med*, 2000 ; *J. Biochem*, 2000)。さらにこの分解酵素の遺伝子を欠損するマウスでは、アミロイド $\beta$ タンパクの脳内蓄積が著明に上昇することを示した。西道は、ホルモンの一つであるソマトスタチンが、神経細胞でのネプリライシンの産生を促し、アミロイド $\beta$ ペプチドの除去に関与していることを示し、薬物の全身投与によるソマトスタチン受容体の刺激が、アルツハイマー病の治療に役立つ可能性を示した (*Nat Med*, 2005)。これまでアミロイド $\beta$ 42ペプチドがアルツハイマー病の病因・因子として重要視されてきたが、アミロイド前駆タンパク (Amyloid Precursor Protein : APP) の別の分解産物であるアミロイド $\beta$ 43ペプチドが、それ以上に有毒であることを示した (*Nat Neurosci*, 2011)。

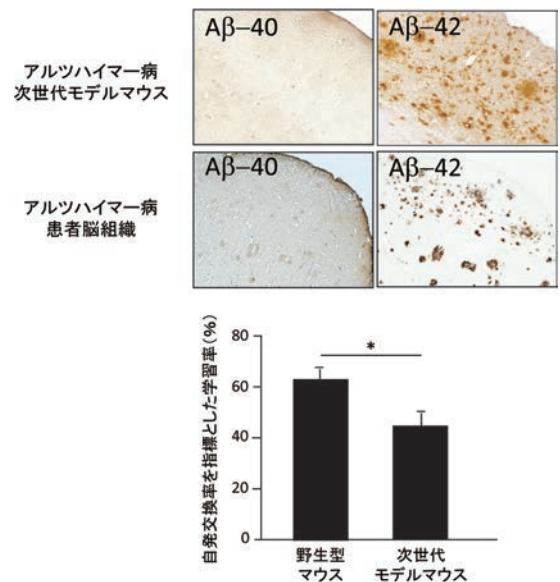


図6 新しいアルツハイマー病モデルマウスの開発

アルツハイマー病次世代モデルマウスとアルツハイマー病患者死後脳組織の比較。ヒトのアルツハイマー病患者では、アミロイド前駆タンパクの分解産物のうち $A\beta$ x-40は蓄積せず、 $A\beta$ x-42、 $A\beta$ x-43が蓄積することが知られている。西道らが開発した次世代モデルマウスは、類似した組織変性を示し、ヒトの病理をより忠実に反映したモデルマウスとして世界中で使用されている。

さらに、遺伝的にアルツハイマー病を発症する家系から発見されたAPP遺伝子の突然変異と同じ変異を、正確に導入したアルツハイマー病モデルマウスを作成し、アルツハイマー病研究の新しい標準マウスとして、世界に供給している (*Nat Neurosci*, 2014) (図6)。また、 $A\beta$ ペプチドの蓄積によるアミロイド・プラークに結合する放射性同位元素フッ素19を含む分子を開発し、MRIイメージングによってプラーク形成の状況を、アルツハイマー病の発症の前に調べられる可能性を開いた (*Nat Neurosci*, 2005)。

#### パーキンソン病

パーキンソン病は、脳のドーパミン神経細胞が減少し、運動障害を引き起こす変性疾患である。高橋良輔は、この疾患の病因解明に大きく貢献した。常染色体劣性遺伝性で若年で発症するパーキンソン病の家系の解析から、すでにParkin遺伝子の突然変異がその原因の一つであることが分かっていた。高橋は、Parkinがユビキチン・リガーゼとして機能し、細胞中の正しい立体構造を取り損ねたタンパクを、ユビキチン・プロテアソーム系を通して除去するのに役立つことを示した。さらに、Parkinが作用する標的になるタンパクとしてPael受容体という新規のタンパクを同定し、ドーパミン神経細胞の中で、Parkinの欠損によって、正しい立体構造を取り損ねたPael受容体が凝集し、小胞体ストレスによってドーパミン神経細胞が細胞死を引き起こすことを示した (*Cell*, 2001)。

#### 筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では、運動神経細胞が細胞死を起こす。superoxide dimutase1の突然変異が、優性遺伝でこの病気を発症する家系の遺伝解析から同定されていた。山中宏二は、この突然変異を持つモデルマウスに、さらに遺伝子操作を加えて、運動神経細胞を取り巻くアストロ・グリア細胞だけは正常な遺伝子を持つようにしたところ、炎症反応が弱まり、症状の進行が有意に遅くなった。このことから、ALSの進行には、グリア細胞を介した免疫系の活性化が有用な役割を果たしていると考えられ、ALSの新たな治療ターゲットとして注目されている (*Nat Neurosci*, 2008)。

#### ハンチントン病

ハンチントン病は、突然変異によって、Huntingtinタンパクのアミノ末端側のグルタミン酸が連なった部分 (ポリグルタミン酸鎖) が長くなることによって起きる。ポリグルタミン酸鎖は、DNA上ではCAGという塩基配列の繰り返し (CAGリピート) によってコードされるが、患者のゲノムではこの繰り返しが長くなっている。このような変異タンパクは、細胞内で凝集し、神経細胞死を引き起こす。ポリグルタミン鎖の伸長によって起きる神経変性疾患はほかにも多くあり、一括してポリグルタミン病とよばれる。貫名信行は、このような変異タンパクの凝集を防ぐ働きを持つ低分子量の分子を系統的にスクリーニングをし、2糖体であるトレハロースが有効であることを発見し、ハンチントン病のモデルマウスへの経口投与によって、トレハロースが、発症を遅らせる働きを持つことを確認した (*Nat Med*, 2004)。さらに、この異常タンパク質をシャペロン・タンパクと結合させる機能を持つペプチドを細胞内に発現させ、シャペロン介在性オー

トファジーというタンパク質分解系を利用して分解するという方法を使う遺伝子治療法を開発し、モデルマウス実験で、治療効果を確認した (*Nat Biotechnol*, 2010)。さらに、その分子メカニズムを明らかにした (*Mol Cell*, 2011)。

#### プリオン病

人間のクロイツフェルト-ヤコブ病や牛の狂牛病などは、プリオンによって起こる。プリオンタンパクは、1分子が構造を変化させると、その中のベータシートとよばれる立体構造を介して、他のプリオン分子に構造変化を促し、互いに重合し、繊維状の凝集体を形成し、神経細胞死を引き起こす。ハンチントン病などの神経変性疾患でも、細胞死が実際に起きる前に、認知症などの症状が見られることがある。このような状態で、変異タンパクがプリオン様の異常機能を持ち、シナプスなどで微小な凝集体を形成することによって、脳機能に障害を引き起こしているのではないかと、疑われてきた。したがって、プリオンの研究は、比較的古いプリオン病の研究だけでなく、さまざまな神経変性疾患の発症を未然に防ぐためにも重要な意味を持つ。田中元雅は、酵母のプリオン様タンパクをモデルとした、プリオンの研究での世界の若きリーダーである。プリオン様タンパクを細胞が持つことに、どのような進化的利点があるのか、まったく知られていなかったが、田中は、酵母では、与えられるストレスが増加すると、プリオン様タンパクが構造変化し凝集体の形成が促進された結果、ストレス耐性が増すことを発見した (*Science*, 2012; *Mol Cell*, 2015)。

#### てんかん

てんかんは、さまざまな原因によって脳の神経細胞に大規模な異常興奮が起こり、全身のけいれんや硬直、ミオクロヌス（筋肉のびくつき）、あるいは感情や感覚の変化などの発作を引き起こす病気の総称である。山川和弘は、遺伝性で大発作を引き起こすてんかんとして最も頻度の高い、若年性ミオクロヌステんかんの原因が、EFHC1とよばれるカルシウム結合タンパクの遺伝子の変異によって起こることを発見した (*Nat Genet*, 2004)。

#### 新しい視点からの精神疾患研究

いわゆる精神疾患には、統合失調症、自閉スペクトラム症や注意欠如多動症などの神経発達障害、うつ病や双極性障害などの気分障害、などのさまざまな病気が含まれる。自閉スペクトラム症、統合失調症などでは、家系の解析により、シナプスの構造やその可塑性に関わる遺伝子や神経回路の発生に関わる遺伝子の変異が多く見られることから、近年これらの精神疾患の原因は、脳の神経回路の機能的発達の障害によると考えられるようになってきた。精神疾患の研究においても、分子や遺伝子のレベルで、原因を究明し、治療法を開発する時代が到来している。

#### 統合失調症

統合失調症は、幻聴・妄想などを主症状とすることから、動物モデルの作成が課題となっている。驚愕刺激（パルス）の直前に微弱な刺激（プレパルス）が先

行することにより、驚愕反応が大幅に抑制される現象（プレパルス抑制）の低下は、患者でもモデル動物でも同様に見られるため、統合失調症のモデル動物の指標として使われている。吉川武男は、プレパルス抑制が強いマウスの系統を、弱い別の系統と掛け合わせ、プレパルス抑制試験を行うとともに、ゲノム全体の遺伝子多型を解析（quantitative trait analysis、QTL解析）することによって、プレパルス抑制試験の強弱と強く関わる染色体領域を同定した。さらに、それぞれの領域を精査することによって、FABP7（fatty acid binding protein 7）をコードする遺伝子領域の多型が重要であることを発見した（*PLoS Biol*, 2007）。FABP7は、DHA（docosahexaenoic acid）など長鎖不飽和脂肪酸に結合するタンパクで、脳に豊富に存在する。DHAは、脳の発達や、その欠乏と統合失調症との関連が指摘されている。栄養失調と、精神疾患の発症頻度の上昇は疫学的に指摘されていたが、吉川の研究は、精神疾患の発症機序と発症予防を進めていく上で、新しい視点を提供している。

### 感情とうつ病

うつ病では、喜びの著しい減退、睡眠障害、精神運動制止や焦燥、無価値観、思考力減退、自殺願望などが見られる。うつ病の発症には、遺伝的要因と環境的要因の相互作用が考えられているが、その原因は分かっていない。

岡本仁は、視床の背側に位置する手綱核<sup>たづなかく</sup>に着目して研究を行った。手綱核は、進化的に保存されていることから、ゼブラフィッシュとげっ歯類（マウス、ラット）の両方を使って研究を進めている。別のグループの研究で、うつ病モデルマウスでは、ゼブラフィッシュの腹側手綱核に相当する外側手綱核の活動が異常亢進していることが知られていた。岡本は、深井、吉原らと共同で研究を進め、最先端の遺伝子操作技術と理論的考察を適用して、ゼブラフィッシュの腹側手綱核から正中縫線核のセロトニン神経細胞に至る神経経路を、人為的に遮断したり興奮させたりすることによって、この経路が、「将来受ける罰（災難）の予測値」に比例して活動することを明らかにした。また、遮断ゼブラフィッシュでは、災難が来ると分かっているにもかかわらず、それに対する適切な回避行動を習得できないで、いつもパニック状態に陥ることが示された（*Neuron*, 2014）。

さらにゼブラフィッシュの終脳の神経活動をイメージングすることによって、危険回避行動のプログラムを思い出す時に、哺乳類の大脳皮質に相当する終脳の一部の神経細胞群が特異的に興奮することを発見した（*Neuron*, 2013）。

またラットで、外側手綱核の障害が、睡眠中のレム睡眠を著しく減少させることを示した。うつ病患者でしばしば見られるレム睡眠の異常亢進が、うつ病に伴う外側手綱核の興奮性の異常亢進による可能性が示唆された（*Front Human Neurosci*, 2013）。

利根川は、過度なストレスを経験することによってうつ病様の行動異常を示すようになったマウスの海馬の歯状回で、かつて経験した楽しい出来事の記憶の痕跡をコードする神経細胞群を、光遺伝学技術を使って人為的に興奮させることを繰り返すことによって、うつ病様の症状を改善することに成功し、海馬の歯状回

が、うつ病治療の新しい標的となる可能性を示した (*Nature*, 2015)。

記憶には、怖いとか楽しいとかいった価値判断の記憶が伴っている。価値判断の記憶には扁桃体が関与している。また、楽しい、怖い、といった感情に応じて、脳内のモノアミン神経細胞の活動が変化する。ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンといったモノアミンを分泌する神経細胞の細胞体は脳幹部に位置し、その神経軸索は、大脳皮質や脳幹部などの領域に枝分かれしながら広範囲に分布している。Joshua Johansenは、腹側被蓋野のドーパミン神経細胞や、青斑核のノルアドレナリン神経細胞の役割を研究し、前頭前野と扁桃体に軸索を送る神経細胞は異なっており、前者が恐怖記憶の消去に、後者が恐怖記憶の獲得に重要であることを発見した (*Learn Mem*, 2015)。

動物が、手掛かりと罰とをつなげる学習をする場合、手掛かりが必ずしも罰に結び付くとは限らない場合がある。また、複数の手掛かりが競い合うような状況にも遭遇する。このような状況では、動物は「総合的」な配慮から、恐怖行動をとるかどうかを決める。Johansenは、扁桃体の外側部自身が、総合的判断に関わっていることを示した (*Nat Neurosci*, 2016)。

加藤忠史は、遺伝性の疾患である慢性進行性外眼筋麻痺 (chronic progressive exophthalmoplegia : CPEO) の患者が、しばしば双極性障害やうつ病を発症することに着目した。細胞のエネルギー源であるATPの製造装置であるミトコンドリアは、細胞の核にあるゲノムDNAとは別に、独自のDNAを持っているが、CPEOの患者ではミトコンドリアDNAに欠失が見られる。この病気の原因の一つに、ミトコンドリアDNA複製酵素 (POLG) の変異が報告されていた。加藤は、この遺伝子に変異を持つマウスを作成し行動を長期間観察したところ、平均して半年に1回、2週間ほど活動が極度に低下する時期があることを発見した。また、このマウスは双極性障害患者で躁転を引き起こす三環系抗うつ薬で躁状態様の行動変化を示した。POLGマウスは、反復性うつ病あるいは双極性障害の新しいモデルマウスとなる可能性がある。加藤はさらに、このマウスの脳では、視床室傍核で特にミトコンドリアDNAの欠失が顕著に見られることから、この部位の神経細胞からの出力を特異的に障害させたマウスを作成し、このマウスが同様に間欠的な活動低下を示すことを確認したことから、視床室傍核がうつ病や双極性障害の新たな候補部位と考えられると提唱した (*Mol Psychiatry*, 2016)。

### 刺激への反応

動物は、外部からさまざまな刺激を与えられると、好きか嫌いかの判断に基づいて、刺激に向かって誘引されるか、刺激を避けるかの行動選択を行う。さまざまな匂いは、動物ごとに先天的な好き嫌いがあり、感覚入力から行動の出力までに神経回路の全貌を明らかにするには、極めて適した研究対象だといえる。とりわけ、遺伝子操作が可能であり、脳が小さく、全神経系の一つ一つの神経細胞の活動を、2光子レーザー顕微鏡などを使って、生きたままの個体の中で観察できるゼブラフィッシュやショウジョウバエは、このような研究に適している。

脊椎動物では、匂いの情報は、鼻の嗅覚神経細胞で検知され、嗅球の嗅糸球体

を経て終脳に伝わる。吉原良浩は、ゼブラフィッシュを用いて、全ての糸球体について、各々がどのように終脳に投射するのかの全貌を明らかにするというプロジェクトーム解析を行った (*Nat Commun*, 2014)。さらに、メスのフェロモンに反応してオスが求愛行動を引き起こすためのフェロモン受容体を同定した。これを足掛かりに、フェロモン検知から、求愛行動に至るまでの神経回路の全貌を明らかにしようとしている (*Nat Neurosci*, 2016)。

ショウジョウバエの脳はさらに小さく、観察に適している。風間北斗は、生きたハエの頭だけを固定し、体や羽は自由に動けるような標本を作成し、ハエの羽のはばたきに応じて景色も変化できるような、仮想空間システムを確立した。このような実験系で、ハエにさまざまな匂いを嗅がせて、誘引や忌避行動を示すときの糸球体の活動を、2光子レーザー顕微鏡を使って観察した。その結果、それぞれの匂いに対する誘引か忌避かの意思決定には、特定のわずかな糸球体が関与しているのではなく、複数の糸球体がそれぞれに異なる貢献度で関わっていることを明らかにした (*Neuron*, 2016)。

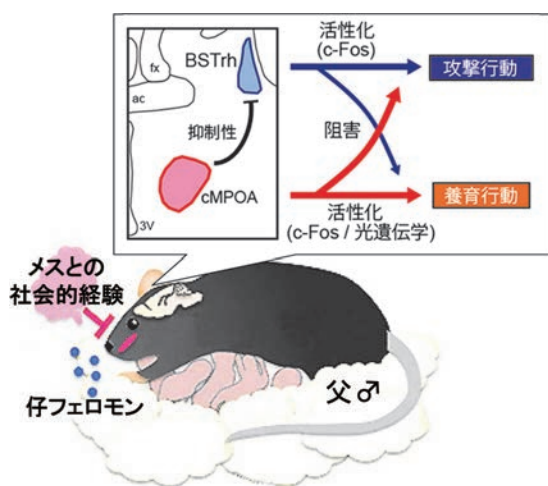


図7 マウスの子育て回路

オスマウスはメスとの交尾や共同生活などの社会的経験を経ると、攻撃行動に関わる神経回路が、養育行動に関わる神経回路によって抑えられ、オスは養育行動をとるようになる。また、仔のフェロモン検知に関わる鋤鼻器(じょびき)の嗅覚受容細胞の応答性も変化する。

### 社会性の脳科学：父性行動

ある種の動物のオスは、メスと交尾する前は子殺しをするのに対して、メスとの交尾後は子育てをするようになる。黒田公美は、内側視索前野の中心部と分界条床核という脳の中で、隣接する二つの神経核が、それぞれ子育て行動と子殺し行動の促進に関わることを明らかにした (*Mol Cell Neurosci*, 2007; *EMBO J*, 2015) (図7)。さらに、吉原良浩と共同で研究を行い、メスとの交尾前のオスマウスでは、仔の匂いに対して、フェロモン検知に関わる鋤鼻器(じょびき)の嗅覚受容細胞が敏感に反応するのに対して、メスと交尾した後のオスでは、この神経細胞の応答が減弱することを発見した (*J. Neurosci*, 2013)。

### 心と心の相互作用

霊長類や人間は、自分以外の個体の行動を観察し、相手が正しい行動をしているかどうかを判断し、相手がどのような行動をするのかを予測することができる。

入来篤史は磯田昌岐と共同で、2匹のサルA、Bが対峙し合って、どちらか1匹(A)が報酬を求める行動をしている時に、そのサルが誤った行動をした場合、もう1匹のサル(B)の内側前頭葉で、相手の誤った行動に特異的に興奮する神経細胞があることを発見した (*Nat Neurosci*, 2012)。

中原裕之は、ほかの人の報酬を求める行動を推察しようとする場合、脳のどこが関与しているのかを明らかにした。すなわち、相手の行動の結果もたらされる報酬を参考に、相手がどう行動したかに関係なく、自分が行動を学習する時に、

報酬の予測誤差に応じて活性化される脳の領域（腹内側前頭前野）と、相手がどのように行動するかに関する予測と現実の乖離に応じて活性化される領域（背内側と背外側の前頭前野）との二つの領域が関わっていることを明らかにした（*Neuron*, 2012）。

### 闘争での勝利と敗北

岡本仁は、ゼブラフィッシュにおいて視床の背側に位置する手綱核に着目した研究を行った。その背側領域の外側と内側の大きさの比率が、垂核の左右非対称であることを発見した。これは、脊椎動物の脳の左右非対称性を研究するモデル系となっている（*Curr Biol*, 2005；*Dev Cell*, 2007）。背側手綱核の外側垂核と内側垂核は、それぞれが脚間核の背側と腹側に特異的につながっている。岡本は、ゼブラフィッシュに適用できるさまざまな遺伝子操作技術を独自に開発し、この隣接した二つの神経経路の行動制御における機能解析を行った。その結果、この二つの経路は、サカナが社会的優劣を決めるための闘争において、サカナの脳で外側垂核からの経路が遮断されると、降参しやすい敗者として振る舞うように、内側垂核からの経路が遮断されると、なかなか降参しない勝者として振る舞うようになることを発見し、この二つの経路が社会的闘争における勝敗を左右する「心構え」に大きく影響することを明らかにした（*Nat Neurosci*, 2010；*Science*, 2016）。また、危険回避学習に必須な手綱核の腹側の神経細胞が障害された魚は、いったん敗者となっても敗者らしく振る舞わず、いつまでも勝者に攻められ続けた。手綱核は、魚から人間まで進化的に保存されており、人間での社会的闘争や危険回避においても働いていると考えられ、うつ病やひきこもりといった、精神疾患との関わりが期待されている。

### 細胞機能の可視化技術

現代の神経科学の発展において、宮脇の果たした役割は極めて大きい。宮脇は、世界初の技術を数多く開発することによって、神経科学で利用される技術に革命の変革をもたらしてきた。

宮脇は、Roger Tsienと共に世界で初めて、細胞内のカルシウム濃度を蛍光イメージング手法によって測定できる蛍光タンパクCameleonを開発した（*Nature*, 1997）。脳センターで独立後には、より蛍光強度の強いさまざまな波長（色）を放つ蛍光タンパクを作るだけでなく（*Nat Biotechnol*, 2002）、光線照射によって放射光の色が変化するタンパクKaede（*Proc Natl Acad Sci USA*, 2002；*Mol Cell*, 2003）、光線照射の繰り返しによって、色が消えて回復するタンパクDronpa（*Science*, 2004）、細胞周期表示タンパクFucci（*Cell*, 2008）、細胞膜電位測定用蛍光タンパクMermaid（*Nat Methods*, 2008）など、その成果には枚挙に暇がない。Kaedeは、例えば特定の神経細胞の軸索がどこに伸びているのかを追跡したり、特定の細胞が分裂したり移動したりした後で、どのような細胞に分化していくのかを追跡するためなどに多用されている。Dronpaは、PALMやSTORMなどの超高解像度顕微鏡技術と組み合わせて、細胞内観察技

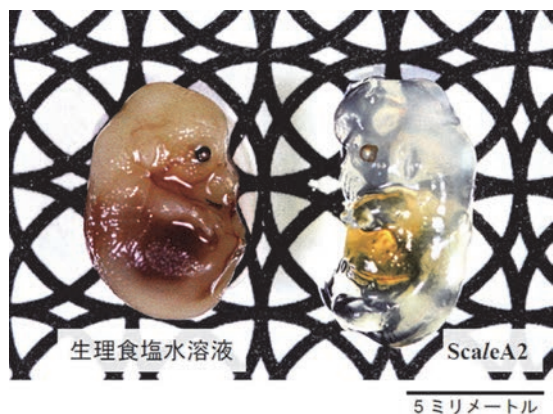


図8 組織透明化技術

透明化技術Scale法。左はホルマリン固定後、生理食塩水溶液に浸したマウス胎児。右は、同様の固定後ScaleA2法で透明化したマウス胎児。底面の模様が透けて見える。

術に革命をもたらした。Fucciは、細胞増殖の状態を、細胞ごとに可視化するための手段として、神経科学だけでなく、幹細胞研究やがん研究などで多用されている。神経細胞の活動の指標としては、細胞内カルシウムの上昇は、応答が遅く最適とはいえない。電気的興奮を可視化することが好ましいと考えられてきたが、これまで適切な蛍光タンパクがなかった。Mermaidは、その嚆矢であり、今後さまざまな改良によって、実用されることが期待される。

宮脇は、観察のための標識である蛍光タンパクの開発だけでなく、観察標本の作製法でも、化学的に固定された標本の体をまるごと透明化する技術を開発した(Scale法) (*Nat Neurosci*, 2011, 2015)。これに

よって、蛍光タンパクで標識された分子や細胞を、切片を作らなくても体まるごとの標本(whole-mount標本)を使って顕微鏡観察を行えるようになった(図8)。このような全身の透明化技術に関しては、その後、宮脇および他のグループから、さらなる改良法が発表されている。

### 理論研究の成果

甘利俊一は、中原裕之と共に、神経集団の確率的な発火において、ニューロン間の高次の相関が果たす役割を、情報幾何を用いて明らかにした。また、確率降下学習法において、集団のリーマン的な幾何構造を基に、学習を加速する方法を提唱した(*Neural Computation*, 1988)。これは現在、深層学習のみならず、強化学習においても強力な手法として用いられている。

Andrzej Cichockiは、神経回路網が信号を処理する機構に目を向け、甘利と共に独立成分分析の新しい手法を提案した。これはその後、脳波を用いて考えるだけで車椅子を制御するような、ブレインマシン・インターフェースの技術へと発展する。さらに、画像などの情報を解析する脳の機構を明らかにする非負行列分解法へと発展し、脳信号処理の分野で世界をリードしている(A. Cichocki, R. Zdunek, A. H. Phan and S. Amari, *Nonnegative Matrix Factorization*, Wiley, 2009)。

深井朋樹は同一研究室内で実験と理論が協力する体制を築き、運動野の6層神経回路の活動と運動生成との関係を、行動中の動物で明らかにすることに初めて成功した(*Nat Neurosci*, 2009)。また、大脳皮質神経回路の非ランダムな構造が持つ機能的役割やシナプス可塑性との関係を調べ、脳の自発発火の生成や、同期神経発火を利用する計算(例えばベイズ独立成分分析)に用い得ることを理論的に示した(*PLoS Comp Bio*, 2015)。

豊泉はTakao Henschチームと協力して、抑制性回路の可塑性が発達における臨界期の開始時期を制御することを、理論的モデルを用いて説明することに成功した(*Neuron*, 2013)。さらに、視覚野の実験結果から新しい学習理論を導き、



神経回路の可塑的变化によって、脳活動が不安定化しないためのメカニズムを提案した (*Neuron*, 2014)。豊泉はほかにも複数の国際共同研究を活発に推進している。

谷は、遅い時定数と速い時定数を持つ階層的な相互結合神経回路を用いて、見まねで作業手順と詳細な動作を同時に学習するロボットを構築した。最近、全脳モデルの研究において、前頭葉と運動野で数倍に及ぶ時定数の差が観察され、谷の階層的モデルには生物学的現実性があることも分かった。谷は現在、韓国のKAISTの教授として活躍している (*PLoS Comput Biol*, 2008)。

前述の深井や豊泉とHenschの共同研究に加え、他のBSIの理論と実験チーム間の共同研究も、重要な発見につながった。例えば深井は、岡本と手綱核神経活動の強化学習理論に基づく意味付けを行い (*Neuron*, 2014)、村山と大脳皮質領野間における情報の流れのグランジャー因果性を解析して明らかにした (*Science*, 2016)。また、中原はKang Chengと協力し、他人の選択行動をシミュレーションする脳活動を発見し、強化学習の枠組みを用いてしくみを説明することに成功した (*Neuron*, 2012)。

(以上の業績における文献の具体的な執筆者、論文名、掲載誌、掲載ページの詳細については、本書とは別の形で「アーカイブ」の中に収められている。別途参照されたい。)

