

特集 進化神経行動学

神経行動学に流れる 二大理念“比較と進化”

——日本人にさかのぼるルーツ

ロナルド・R. ホイ Ronald R. Hoy (Cornell University)

翻訳：西野浩史 にしの ひろし (北海道大学電子科学研究所)

まず、今回の『科学』特集に進化神経行動学について記事を書かせていただけることは大きな喜びであり、名誉なことである。とりわけ、神経生物学や行動学において進化や比較の観点をもち込むことがいかに重要かということを示す機会が与えられたことに感謝したい。この記事の中で私は外国人という立場から日本人の神経科学者が“比較”神経生物学、つまり神経行動学(ニューロエソロジー)の発展にいかにか大きな足跡を残してきたかについて、指摘したいと思う。私はつねづね比較神経科学の萌芽は実は日本にあるのではないかと思ってきた。比較神経生物学は1950年代から60年代に花開くことになるが、その黄金期の数ある研究の中でもとりわけ傑出した萌芽的研究は、日本人神経科学者の手によって成し遂げられたものなのである。私のこの見解はおもに1960年代に恩師から受けた教え、そして当時学生だった私自身の実体験にもとづくものである。したがって、本エッセイは神経行動学の歴史すべてを包括するものではないことをお許しいただきたい。もし私の説明から漏れる方がいれば、それはひとえに私の日本の神経科学の歴史認識の乏しさによるものであることをご理解いただきたい。

I

進化神経行動学は、自然選択/進化の中で洗練されてきた動物の自然な行動を神経系の仕組みのもとに解き明かすことをねらいとしている。このアプローチは比較および統合生物学の理論と戦略なしには成り立たない。すなわち神経行動学自体が進化の原理に立脚しているのである。比較生物学者は、最も顕著な発見は表現型の機能における極端な部分に着目して研究することで得られることを知っている。それは形態学、生理学、行動学であろうと同じである。私はデンマークのニューボー(Nyborg)で開催された国際神経行動学会において、神経行動学の創設について発表する機会に恵まれた。そこで私は20世紀半ばの最も有名な生物学者のうちの2人(もっとも彼らは神経行動学者ではないが)、テオドシウス・ドブジャンスキー(Theodosius Dobzhansky)とオーガスト・クロー(August Krogh)の功績を紹介した。進化集団遺伝学者であるドブジャンスキーは、「進化的な見方を排した生物学は生物学ではない」と言い切った。1920年にノーベル生理学・医学賞を受賞したクローは、「生理学の諸問題を解決するためには問題解決に最も適した動物を厳選するこ

とが重要だ」と言った。われわれ神経行動学者はこれらを疑うことなく自明の理として受け入れ、研究対象を選ぶときには明らかにクローの理念を取り入れている。そして、この理念は『科学』の本特集号に掲載されている解説にも脈々と受け継がれている。私は近年の神経生物学がこの多様な動物を用いた知的探究の開拓者精神を離れ、その焦点が生物医学への奉仕の目的のみへと狭まってきていることに強い懸念を感じている。これが神経行動学の分野の発展を妨げていることは間違いなく、私はこのことに警鐘を鳴らすべくこのエッセイの筆をとったのである。

神経行動学者は他の神経生物学者とどう違うのだろうか？ われわれ神経行動学者はオーガスト・クローの提唱した理念のもとで熱心にその歩を進めてきた。われわれは神経行動のパズルを解くために最良の動物を追求める。するとおのずと、感覚能力や運動能力が他の動物とは大きく異なる動物を研究対象とすることになる。そう、われわれ神経行動学者は“極端を愛する人”なのである。たとえば聴覚がどう視覚の代用になりえるのかを理解するために、われわれはコウモリを研究する。動物の音源定位を理解するためにはフクロウや寄生バエを用いる。動物が紫外線波長域でどのようなものを見ているのかを理解するために昆虫を用いる。これらはいずれも極端な適応進化をとげた動物である。クローの言うところの“理想の動物”の探求にはまず、行動や生理のレベルの生物多様性の理解が必須である。そして、このことはおのずと比較の観点からの研究に深く入り込んでいくことを意味する。私はこの点を指摘するため、ここでは数多い例の中から数例を紹介したい。私はここでとくに日本の神経生物学者がどれだけ大きな貢献をしてきたのかを示したい。なぜなら彼らは歴史的にみても今なお最も傑出した比較神経生理学者であり、神経行動学者だからである。

II

まずは田崎一^{たさきいちじ}二(1910~2009)から始めよう。

田崎は神経生理学の世界で長きにわたって多大な貢献をしてきた。彼の研究者としてのキャリアの始まりは1930年代にまでさかのぼる。彼の功績には脊椎動物(カエル)のミエリン神経における跳躍伝導の実験的検証がある。また、彼は最初にモルモットから蝸牛マイクロフォン電位を記録し、蝸牛における進行波説の電気的な証拠を得た。また彼は二重カニューレ法によりイカの巨大軸索内のイオン組成を自由に変化させつつ、電気活動を記録することにも成功した。彼は分子生物学の勃興よりもはるか以前に、細胞や分子レベルで神経生理学の最も基礎的な課題に取り組んだのである。田崎は様々な世代を訓練し、竹内昭^{はぎわらすずむ}、萩原生長、渡辺明、岩浅邦彦、松本元、寺川進など高名な神経科学者を多く育てた。田崎のランビエ絞輪での跳躍伝導の仕事は神経生理の教科書で欠くことのできない不朽の業績となり、彼のガラス管微小電極を用いたニューロンの活動記録法(これは彼の妻であり共同研究者でもあった信子によって発展させられた)は今日に至るまで細胞内記録のための最良の方法となっている。田崎は神経科学の最も基本的なレベル、すなわち単一神経細胞の機能を研究するためにイカの巨大軸索を用いた。そしてこの仕事が契機となって、イカの巨大軸索がイオン電流を調べるための最適の研究モデルとして利用されるようになったのである。そして彼のイカの巨大シナプスにおける研究はその後、神経伝達物質の放出や再とりこみなどといったシナプスにおける基本機能の解明へと発展していったのである。

萩原生長(1922~1989)は比較神経科学の分野では比肩する者のいない人物である。アメリカで“ハギ”と親しみを込めて呼ばれた彼は神経機能における最も緊急で根本的な問いに答えるために最良の動物を選択し、それが解決するとまた別の動物で次なる問題の解決にいそしんだ(ドナルド・ケネディーとの私信による)。じつに、萩原は50以上の異なる動物についての研究を論文にまとめている！彼の最も知られる仕事として生体膜の生物物理学的研究がある。彼はTEA(テト

ラメチルアンモニウム：カリウムチャネル阻害剤)を初めて適用し、カリウムイオンチャネルによって運ばれるA電流を発見した。そして彼はさまざまな阻害剤を用いてカルシウムチャネルについての基本的な研究を行い、カルシウムが神経機能に果たす多様な作用を明らかにした。これら2つの発見は彼の研究経歴を彩るには十分であったが、彼はこれだけでは飽きたらなかつた。彼の初期の仕事はまさに神経行動学そのものである。彼はセミの発音器官の筋肉やハチドリ^{ハチドリ}の速飛翔筋から最初の細胞内記録を行い、非常に速い収縮を示すこれら筋肉の電気的な性質がいかにして速い行動反応を引き起こすのかを明らかにした。萩原は神経行動学の重要な伝統、“生息環境下でありのままにふるまう動物を研究すること”を守り抜いた。彼は電気魚の研究とあればアマゾンに飛び、フジツボの光受容器の機能を明らかにするために北大西洋に漕ぎ出で、ダイオウイカの巨大シナプスにおけるイオン電流を研究するためにチリに飛んだ。彼はさらにロブスター、ヒトデ、海産環形動物、ナメクジウオの基本的な神経機能を研究し、その研究対象は医学研究のモデルとなるようなハツカネズミの腫瘍細胞、ラットのクロム親和性細胞(内分泌細胞)に、さらには免疫系を調べるためにヒトのT細胞にまで及んだ。萩原は米国科学アカデミー会員にも選ばれた偉大な人物であり、彼の死後には日本政府から旭日章も授与されている。しかし、私が何にもまして重要だと思うのは、萩原は今でも最も独創的な神経科学者の1人として認められていることである。彼は神経と筋肉系における極端な適応例について研究することにより、比較的手法を適用することの無限の可能性を示したのである。萩原は典型的な“極端を愛する人”であり、今日の学生にとっても彼から学ぶべきところは大きいはずである。もしクローが生きていたら萩原を大絶賛したに違いない。

萩原はまだ神経行動学の時代が始まる前の1960年代、70年代に優れた仕事で国際的な名声を得た。神経行動学は1980年代になると神経科学の1領域として明確に区別されるようになる。

神経行動学を進化という観点からみたときの最も進展著しい研究分野のひとつが生物音響学と聴覚コミュニケーションであろう。ここで私は2人の神経行動学の巨人の仕事にふれておきたい。それが菅乃武男^{すがのぶお}と小西正一^{こにしまさかず}である。菅は聴覚系研究の偉大なる開拓者、勝木保次^{かつきやすじ}(1905~1994. 東京医科歯科大学の学長を務めた)の学生であった。菅は勝木とともに昆虫の神経系からの最初の細胞内記録を行い、ギリギリスから聴覚介在ニューロン(Tニューロン: 現在ではオメガニューロンとして知られる)を生理学的に同定した。それはヨーロッパやアメリカの実験室で昆虫の聴覚神経からの細胞内記録が盛んに行われるようになる15年も前のことである。菅はそのあとすぐにコウモリの音響定位における聴覚機能の研究に移り、そこでヒゲコウモリの聴覚皮質における情報処理について先駆的な研究を行い、大きな名声を得た。コウモリの音響定位は今でも現在の神経行動学の好適かつ不朽の研究モデルとして受け継がれているのである。

小西正一はそのメンフクロウの聴覚系における卓越した研究でアメリカにおいて最も著名な神経行動学者の一人である。彼と彼の学生はメンフクロウの脳の聴覚野において音源情報がどういう計算理論のもとにマッピングされているのかを明らかにした。小西の仕事は動物の自然な行動を理解するには動物の脳に深く踏み込む手法が重要であることを示した。視覚と聴覚の相互作用について調べた研究においては真に協調的な行動の理解には異なる感覚システムがどのように協調的に働くのかを研究することが重要であることを示した。カリフォルニア工科大学にある彼の研究室は鳥の歌の認知研究においては世界的にみても中心的な役割を果たしている。小西の研究室は長きにわたって学生教育にも力を入れ、その何人かは今や著名な大学の教授として世界各国で活躍している。神経行動学は菅や小西の貢献なしには語れないのである。

III

今度は見方を変えて、異なる動物を用いた研究が神経系の構造や機能における基本課題の解明にどう寄与してきたかということについて振り返ってみよう。私はここで現代の神経科学に大きく寄与した動物の1例を挙げることにする。ここでも重要な発見のどの局面においても日本の神経科学者が深く関わっていることにお気づきになるであろう。

十脚目の甲殻類(ロブスターやザリガニ)は神経生物学の黎明期に多くの貢献をしてきた。これは神経筋システムの機能的構築が比較的単純だったことによる。運動を引き起こす骨格筋系はせいぜい数十の筋肉を駆動する数十の運動ニューロンによって構成されているにすぎない。したがって、運動制御を調べるのに甲殻類はうってつけなのである。たとえばザリガニの腹部の屈筋は、細かい姿勢がどのように保持され、また制御されるのかを解明するためのすぐれたモデルとなる。その先駆的な仕事はスタンフォード大学のドナルド・ケネディー(Donald Kennedy)と彼のポストドクであった竹田^{たけだ きみひろ}久久によって成し遂げられた。ケネディーと竹田のザリガニの腹部屈筋についての仕事は、姿勢位置がいわゆる“司令介在ニューロン(command interneuron)”の活動によってどのように決定されるのかという1つの運動制御モデルを提示した。これらの高次ニューロンは階層的な神経回路網の一部をなすが、当時はそれが動物における運動制御の一般的モデルと考えられていた。この司令介在ニューロンの概念が最初に示されたのも、ザリガニにおける研究であったことにも触れておくべきであろう。その鍵となった論文で司令の概念を最初に提唱したのは、カリフォルニア工科大学のウィルスマ(C. A. G. Wiersma)の共同研究者として日本からやってきた池田^{いけだ かずお}和夫なのである。すべての後感覚、前運動介在ニューロンが電気刺激されると適応的な行動反応にも似た完全な行動出力を生み出せるのではないかというアイデアはそれまでにもずっとあったものの、これを

実証できた者はいなかった。そのアイデアは1960年代になってから池田の超絶技巧とも言うべき手技によりみごとに証明されたのである。司令介在ニューロンの概念はその後20年にわたって比較神経科学の作業仮説の中に取り入れられ、神経行動学創設の礎となった。これは“おばあさん細胞”の概念(集団ではなく1つの神経細胞がおばあさんを認識するという考え方が感覚神経科学の分野に多大な影響を及ぼしたのと同じくらい重要な発見であった。どちらの考え方(司令ニューロンとおばあさん細胞)も、並列ならびに分散回路の原理によってつくられる神経ネットワーク理論に取って代わられはしたものの、いまだ計算理論に関わる神経科学の領域においては、それなりの影響力をもっている。池田はアメリカにとどまり、のちにショウジョウバエを用いた神経遺伝学の先駆的な仕事で知られることになる。池田は田崎によって発明されたガラス管微小電極を用いてショウジョウバエの介在ニューロンから最初の細胞内記録を行った。これは今でもきわめて困難な技術である。十脚目の甲殻類は、とりわけ神経回路網の神経薬理学的解析においてはなおも重要な実験モデルである。今日、神経系(たとえば人間の脳)の抑制性伝達物質がガンマアミノ酪酸(GABA)であることは誰も疑わないだろう。しかし、GABAが実際に抑制性の神経伝達物質として神経系で働くことがロブスターの腹部神経節を用いて実証されたことはあまり知られていない。この仕事はハーバード大学のエドワード・クラビッツ(Edward Kravitz)、デイビッド・ポター(David Potter)、スティーブン・クフラー(Stephen Kuffler)のGABAにおける初期の仕事に引き続いて、大塚^{おおつか まさのり}政則、クラビッツ、ポターによって1967年に成し遂げられた。ロブスターを用いた研究の利点は、特定の行動を引き起こす神経回路網を構成する個々のニューロンを、生理作用(興奮もしくは抑制)や細胞形態にもとづいて同定できる点にある。大塚らが成し遂げたことはじつに離れ業であった。彼らはロブスターの神経系を解剖して1個のニューロンを単離し、実際のGABA

のレベルを定量したのだから、この仕事はGABAが抑制性の作用を及ぼすのに必要十分であることを示す上で、決定的な証拠となったのである。

神経行動学で好まれるもうひとつの研究モデルは、南アメリカとアフリカで個別の進化を遂げた弱電気魚の電気交信であろう。これらの魚はどちらも特殊化した筋組織によって弱電流を発生し、またこれを知覚する。これは自然選択を通じた極端な適応の一例であり、この特集の川崎とホプキンスの原稿で示されるように、電気魚は今や神経情報処理を研究するための好適な研究モデルのひとつとなっている。私は学部学生だったころ、弱電気魚の電気受容器における符号化様式について詳述された論文を読んで興奮したことを覚えている。その論文は神経生物学の偉大な国際人、セオドア・パロック(Theodore Bullock)のラボから出されたものであった。その論文の共著者は秩父志行^{ちちふ しき}であり、その符号化問題の大筋は30年後の計算理論的神経科学で扱われる問題の先駆けとなった。特筆すべきはここでも萩原生長がしばしばパロックと共同研究をし、電気魚の最初の神経生理学的研究における先駆者の一人であったことである。パロックは70年にも及ぶ研究歴の中で世界中に共同研究者の網を張り巡らした。これには多くの著名な日本の神経科学者も含まれる。彼は数ある研究対象の中でも電気魚には特別な愛着を示し、ホプキンスと川崎は彼の知的系譜に連なっている。

残念なことに私は神経行動学の歴史における視覚神経系についての知識は多いとは言えない。それでも私は学生だった頃から^{なかけんいち}中研一^{なかけんいち}の先駆的な仕事には気づいていた。彼は実験を1960年代から始め、脊椎動物の網膜における情報処理の礎を築いた。スティーブン・クフラーが空間情報を網膜神経節細胞がどう符号化しているのかを明らかにしたのに対し、中は網膜の個々の細胞のレベルでの視覚情報の時間的符号化様式を解明した。だから、彼の業績は網膜における視覚情報の時空間的符号化について語るときには欠くことができない

のである。中は生理学的発見と解剖学的所見を関連づけるために、神経生理の古典的なテクニックである細胞内記録・染色法と免疫電顕法・ゴルジ染色をみごとに組み合わせた。さらに彼は電子工学の分野での洗練された信号解析技術を生理学的研究へ応用した。ウィナー・カーネルの計算のためにホワイトノイズ解析を適用することで、網膜の神経回路網がきわめて非線形に働くことを示したのである。また、細胞生理学を生物物理や工学の解析力と組み合わせた彼のアプローチは、“自然な光景”をどう網膜が解析しているのかという問題に視覚生物物理学者が挑む際の最良の方法として今でも利用されている。私がこのエッセイに中研一を含めた理由は、彼の研究が一般的な視覚研究のモデル動物であるネコやウサギやサルを用いて行われたものではなく、むしろなじみの薄い魚を用いた点にある。金魚やナマズの目や網膜は実験的に扱いやすいのである。中の仕事はまさにクローの理念を具現化したものであった。そして彼の仕事が神経行動学とも密接に関係していることは本特集の蟻川、ツァイルとヘンミの解説からもみてとれる。私が学生だった頃、脊椎動物の網膜の神経網の構造と機能はようやく明らかになったところであった。これもフランク・ワー布林(Frank Werblin)がアフリカツメガエルを、そして金子章道^{かみこ あきみち}が金魚を使うことで達成されたのである。このブレイクスルーは冷血脊椎動物(魚類・両生類)を実験動物として選択したところが大きい。冷血脊椎動物は大きな網膜細胞をもつため、細胞内染色が非常に容易なのである。脳や神経系中におけるニューロンの大きさは神経科学者にとって好適な研究動物を選択するときの重要な判断基準となる。神経行動学においてはこれにさらに動物自体のもつ適応的行動の面白さが重要な基準として加わる。

IV

私の目的は決して神経行動学の歴史について書き記すことではない。まして自分の個人的な経験

についてなど言わずもがなである。しかし、私にはこのエッセイを書く目的が明確にある。近年の神経科学は西洋諸国にならい、生物医学を強く指向するようになり、使用される動物モデルはヒトの神経科学に大きく寄与するものだけに狭められてきている。ヒトゲノムの全解読が成功して以来、神経科学は遺伝学的理解を助けるような動物モデルを用いた研究を指向するようになりつつある。とりわけ4つの動物、すなわち、線虫(*Caenorhabditis elegans*)、ショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)、ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)、ハツカネズミ(*Mus musculus*)が生物医学に好適な動物として脚光を浴びるようになった。これらの動物の遺伝子配列はいずれもよく理解されている。しかし、ここに出てこない動物モデルについても注意を払うべきだ。本特集では鳥をモデルとした神経行動学のすぐれた研究(松島・川森、伊澤)が2つも紹介されている。そして、この特集の筆者誰一人としてこれら生物医学のモデル動物を用いた研究をしていないのである。もし、神経科学のゴールが医学への寄与ということであれば、確かにこれらモデル動物が他の動物よりも好まれることはいくらか正当化できよう。そして遺伝学に指向したアプローチも理解できる。なぜなら通常の脳機能や脳機能障害における遺伝的要素を同定することは医学における優先事項だからである。こうなると、これら4種のモデル動物以外の動物を用いた研究への援助が少なくなることは避けられないだろう。

では、そうなると何が失われるのか？ 神経行動学者は神経生物学や行動学における極端な適応の例に強く引きつけられる。なぜなら生物学の歴史はクローの理念の正しさを明示しているからである。しかし、もし比較研究のための動物モデルが遺伝学的に扱いやすいという理由だけでたった

2,3の動物にまで狭められたなら、構造と機能についての基本的な原理の探究は著しく限定されてしまう。これは非常に愚かなことだ。何がこのような思慮の浅い戦略に駆り立てるのだろうか？ 科学の世界において研究財源の確保は非常に大きな問題で、とくに研究者を志す若い学生の進路決定に少なからざる影響を及ぼす。学生たちはもし、非モデル動物を用いた研究を行っている教官が政府の研究助成機関からの研究費を得るのに苦労している様子を見ると、間違いなく研究費を得やすい無難な路線を選択するだろう。アメリカの神経科学助成を行う最も大きな機関はNational Institute of Health(NIH)である。アメリカの神経行動学コミュニティは(NIHが明示しているわけではないが)、近年ショウジョウバエ、ネズミ、ゼブラフィッシュ以外の動物を用いた研究では助成が受けにくくなっていることを薄々感じている。

私は昨2008年に神奈川県葉山で行われたシンポジウム「行動神経科学における進化研究」に参加したことで、ぜひこの記事を書きたいと奮い立った。私はシンポジウムで出会った日本の優秀な学生たちが神経行動学の分野に自然に関心を寄せていくのを見るにつけ、そしてそのシンポジウムが大学や政府機関によって寛大にサポートされていることを知り、わくわくするような感動を覚えたのである。私は神経行動学の重要性の認識が今後も日本で育まれていくことを強く望む。なぜなら、神経行動学の開拓者の多くが日本人だったように、日本はこの分野の“育ての母”だからである。私は日本の神経科学コミュニティがこの歴史をよくふまえたうえで、神経行動学が今後も繁栄し、オーガスト・クローやテオドシウス・ドブジャンスキーの理念が生き続ける国際的中心としての役割を果たし続けることを願ってやまない。