生物物理 6
SEIBUTSU BUTSURI Vol.47
日本生物物理学会 THE BIOPHYSICAL SOCIETY OF JAPAN http://www.biophys.jp
2007 年 12 月 Vol.47 No.6（通巻 274 号）

巻頭言

349 地方私立大学における教育と研究について
桐野 豊

ミニ特集 脳における情報処理：時間構造の中に情報を埋め込む

352 ミニ特集に寄せて
Foreword to a Mini-Assembly of “Temporal Structure and Dynamics of Neural Activity: How They Relate to Information Processing in the Brain?”
谷藤 学 TANIFUJI, M.

355 神経細胞の同期発火と行動:カエルの逃避行動に網膜細胞の同期した周期発火が本質的な役割を果たす
Neuronal Synchronous Discharges and Behavior: Retinal Synchronous Discharges are Essential for Escape Behavior in Frogs
立花政夫 TACHIBANA, M.
視覚系において同期的・周期的スパイクが発生するが，その機能は不明であった．カエル網膜の神経節細胞群における同期した周期的スパイク発火を薬理学的に操作し，逃避行動との対応を検討した．その結果，網膜細胞の発火頻度ではなく，同期した周期的スパイク発火が逃避行動に必須な情報を符号化していることがわかった．

362 神経細胞の膜電位がもつ双安定性と状態遷移:その仕組みと情報処理における役割
Bistability and State Transition in Membrane Potential of a Neuron: Their Functional Roles in Information Processing and Underlying Mechanisms
内田 豪 UCHIDA, G.
最近，一部の神経細胞において，膜電位が 2 つの安定した状態（発火できる状態と発火できない状態）の間をゆらいでいることがわかった．脳内で情報が発火系列によって運ばれることを考えると，この状態間ゆらぎは重要である．本稿では状態間ゆらぎの機能と仕組みについて現状での理解をまとめ，将来の展望を議論する．

368 メモリーリプレイと記憶の固定化
Memory Replay and Memory Consolidation
龍野正実 TATSUNO, M.
記憶は脳の高次機能の基礎をなす重要な機能であり，その固定化メカニズムの解明は脳研究の重要課題の 1 つである．近年，覚醒時と類似の神経活動がその後の睡眠中に再生されるメモリーリプレイが注目を集めている．本総説では，海馬および皮質におけるメモリーリプレイと記憶の固定化の関係について議論する．

378 多義的知覚の心理物理計測から推測される離散的な脳内過程
Discrete Stochastic Process of the Brain Estimated by Psychophysical Measurement of Ambiguous Figure Perception
村田 勉 MURATA, T.
ネッカーの立方体などの多義図形知覚や両眼視野闘争といった現象では，意識される知覚像の自発的交替が起きる．これら多義的知覚に共通な仕組みとして，脳の離散的確率過程（ポアソン過程）が重要な役割を果たしていることがわかった．この知見に加え，多義的知覚と関連する脳部位に関する研究についても解説する．

次／号／予／告

ミトコンドリアタンパク質の交通……遠藤斗志也
光合成アンテナ複合体の単一分子分光……松下道雄
細菌べん毛繊維は分子間相互作用とフラストレーションを利用して超らせん構造の変化を制御する
……北尾彰朗，今田勝巳，難波啓一
PRE 法による複合体形成遷移中間体の解析……岩原淳二
原腸陥入運動とケモカインシグナル……福井彰雅
細菌の膜貫通型受容体の局在とそのメカニズム……塩見大輔，川岸郁朗
タンパク質の準安定構造……北原　亮

総説

384 ダイニンの構造とモーター活性の解析
Structure and Mechanochemical Cycle of Dynein
昆　隆英 KON, T.
ダイニンは，微小管上を滑り運動することで細胞内物質輸送や鞭毛・繊毛運動の駆動力を供給する，AAA+ 型分子モーターである．本稿では，ダイニンの運動メカニズムについて，構造および機能解析により得られた最新の知見を概説する．

総説

390 高分子物理化学における計算機シミュレーションの活用と生体分子への展開
Computer Simulation in Polymer Physical Chemistry and Its Application to Biomolecules
玉井良則 TAMAI, Y.
高分子物理化学における計算機シミュレーションの活用について，結晶化，低分子との相互作用，および，水和現象に焦点をあてて解説する．これらは，分子レベルの構造や相互作用がきわめて重要な役割を果たしており，全原子モデルによる研究が適した系である．これら，高分子科学の分野で進められている研究は，視点を変えれば，生物物理の諸問題，たとえば神経変性疾患の原因とされるタンパク質凝集体などの物理化学的な理解につながる．

談話室

397 高専型実践教育の可能性
Potentials of Practical Education in National Colleges of Technology
徳楽清孝 TOKURAKU, K.

談話室

402 ケンブリッジ大学化学部門ドブソン研究室の紹介
My Postdoctoral Stay at Prof. Dobson's Laboratory in Cambridge
廣田奈美 HIROTA, N.

408 **支部だより**
410 **若手の声**
412 **世界の生物物理学**
417 **日本生物物理学会ニュース**
本学会公告／共催・協賛・後援等行事／賞・助成／公募
420 **生物物理（2006–2007）索引**

地方私立大学における教育と研究について

巻／頭／言

2007年6月16日，生物物理学会四国支部創立大会が徳島文理大学香川キャンパス（さぬき市）で開催されました．大会には，本誌編集委員長・次期会長の曽我部教授においで頂き，そのスタートをご覧頂きました．そのご縁で巻頭言を書かせて頂くこととなりましたが，これは一地方私立大学からのレポートです．

会員の多くは，地方の私立大学では設備は貧弱で，教育に忙しく，研究はほとんどやれない（やっていない）のではないかと思われるかもしれません．しかしながら，地方大学は，地域の知的・文化的中核であり，地域の活力増大に寄与することが強く期待されています．私が現在勤務している徳島文理大学は，徳島キャンパス（徳島市，人口27万人）に6学部，香川キャンパス（さぬき市，人口5.7万人）に3学部をもつ総合大学です．幸い，本学は研究室スペースの広さや施設設備の充実度は日本の大学のトップクラスであり，実際，科研費獲得額は中四国の私立大学でトップです．大都市にはないきれいな空気と水，職住接近の環境にも恵まれています．特に，香川キャンパスは「街のはずれの丘の上の学校（19世紀後半，米国で理想とされた立地）」そのものです．香川薬学部は，19の講座（教授，准教授，助教＝1:1:2）と1つの寄付講座から構成されています．近くの香川大学医学部と学術交流協定を締結，また，製薬企業とも連携して活発な研究活動を展開しています．たまたま生物物理学と神経科学分野の教員が多く，大学附属の神経科学研究所にも現時点で総勢15名が属しています．若手会員の皆さん，キャリアパスの1つとして，このような大学である期間過ごしてみることを考えてみませんか．2年後には四国支部が担当して年会を徳島市で開催する予定です．年会参加の際には，本学の両キャンパスをもぜひご覧下さい．

ところで，最近経済界等から大学は競争せよと言われています．研究の競争はともあれ，教育の競争とはどういうことを意味するのでしょうか？

たとえば，物理化学担当の教員が最も力を注いでいることは，「エントロピーとは何か？」「分子の世界でエネルギーがとびとびの値をとるとはどういうことか？」を学生に理解させる過程で，学生がどこで引っかかっているのか，対話を通じて発見し，さらに適切な説明を行う，といったことでしょう．このような教育に熱心な教師がいる大学はよい大学と評価されるでしょうか？さらには，よい評価を得た大学が勝つような競争原理が働くでしょうか？　現在の競争は，多数の学生を入学させて経営基盤を強くすることに成功した大学を勝者とするものです．成功の最も大きい要因は，大学の立地（大都市か地方か），入学生の偏差値，卒業生の就職先等であり，優れた教員の努力が反映される余地はきわめて限られています．日本の大学を本当によくするためには，よい教育の「よい指標」と教育の「正しい競争ルール」を打ち立てる必要があると感じる毎日です．

桐野　豊，Yutaka Kirino
徳島文理大学学長・香川薬学部教授・神経科学研究所教授
生物物理学会四国支部長，東京大学名誉教授

生物物理 47（6），352-354（2007）

ミニ特集　脳における情報処理：時間構造の中に情報を埋め込む

ミニ特集に寄せて

谷藤　学　理化学研究所脳科学研究センター

脳は外界や身体の状態に関する情報（感覚情報）から必要なものを選択し，それをもとに行動を計画し，運動系に対して実行を指令する．いわば，感覚入力から運動情報への変換を行う多段の情報処理装置である．しかし，私たちの脳の働きは，「刺激–応答」の単純な連鎖だけでは説明できない．たとえば，この単純な枠組みで，1つの状態にとどまることのない私たちの意識や思考を説明できるとは思えない．脳の状態の時々刻々の変化，すなわち，神経活動のダイナミクスを考慮する必要がある．また，脳の活動状態はいろいろあって，それらの間を遷移するといい換えれば，物理学の問題としても面白い．そういうわけで神経活動のダイナミクスと情報表現の関係について考えてみたいのである．このミニ特集では，それを考える手がかりになるような神経科学の研究やそのレビューを4つ選んで特集する．なお，紙面の都合上取り上げることはできなかったが，物理学から見た脳における状態と遷移の問題についてはよい総説[1]があるのであわせて参照されたい．それぞれのトピックに入る前に，それぞれをどういう意図で取り上げたか少し解説しておこう．

1. 神経細胞の同期発火と行動：カエルの逃避行動に網膜細胞の同期した周期発火が本質的な役割を果たす（p. 355）

神経活動のダイナミクスという言葉から，神経細胞の同期発火現象を思い浮かべる人も多いに違いない．これまで同期発火に関しては多くの研究があるが，それが実際に機能的な役割をもっているかということについては議論がある．同期発火が脳における情報処理に本質的であるというためには，同期発火を観測するだけではだめで，同期発火を生成するメカニズムと下流にある細胞や最終的なアウトプットである行動に同期発火がどのような効果を及ぼすかまでを明らかにしなければならない．しかし，多くの場合，同期発火の観測はあっても，生成メカニズムとその効果については推測以上のものがなく，そのことが議論を引き起こす原因となっている．本特集では，カエルの逃避行動という系でこの3つの要素をきちんと扱った研究を取り上げた．

2. 神経細胞の膜電位がもつ双安定性と状態遷移：その仕組みと情報処理における役割（p. 362）

生きている動物（哺乳類）から単一細胞の膜電位を直接計測するという難しい実験が可能になって，静止状態にある細胞の膜電位がアップとダウンの2つの安定した状態をとることがだんだんわかってきた．アップは細胞が発火しやすい状態（脱分極電位で安定）で，ダウンは細胞が発火しにくい状態（過分極電位で安定）である．細胞レベルで起こるこの2つの状態の間のゆらぎは，情報表現と何か関係しているのだろうか？　私たちの認知的な行動には1つの安定な状態から別の安定な状態に遷移しているように見えるものがある．たとえば，1つのところに向けられた「注意」はしばらくそこにあって，突然，別のところに移る．もし細胞レベルのアップとダウンの状態間ゆらぎがこのような行動レベルの状態遷移と関連しているとしたらたいへん面白い．残念ながらその証拠は今のところなく，その生理学的な意味についてもまださまざまな議論がある．この新しいタイプの神経活動のダイナミ

Foreword to a Mini-Assembly of "Temporal Structure and Dynamics of Neural Activity: How They Relate to Information Processing in the Brain?"

Manabu TANIFUJI
RIKEN Brain Science Institute

クスについて何がどう問題になっているのか知っておく価値があると考えて取り上げた.

3. メモリーリプレイと記憶の固定化（p. 368）

記憶はいうまでもなく脳の重要な機能の1つである．その記憶をしっかり定着させるためには，行動中に海馬のシナプスレベルで起こる可塑的な変化だけでは不十分で，睡眠中に連合皮質にその記憶を定着させるプロセスが必要であると考えられている．さて，記憶される情報は，多くの場合，いくつかのイベントが時間的に並んだひとつながりのエピソードになっていることが多い．このような時間構造をもつエピソードを定着させるためのメカニズムとして，メモリーリプレイという考え方がある．まず，一連の行動を行って

いるときには，その行動の要素の順番にしたがって，海馬においてそれぞれの要素に関連する一連の神経細胞が順に活動し，その順番にしたがってシナプスの強化が起こる．次に，睡眠中自発的にこれらの神経細胞が活動すると，強化された順にしたがって，順番に神経細胞が活動するだろう．この一連の神経細胞の活動（メモリーリプレイ）が皮質連合野への指令となって，皮質連合野の可塑性を引き起こす．この仮説に対して，多くの研究者が挑戦しているが，まだ，確証を得るにはいたっていない．1つの難しさは，睡眠中に観測されるリプレイが偶然的に生じたものではなく，確かにリプレイであると確信することであろう．手がかりは，活動の順番が行動中に起こる活動の順番と一致しているということしかなく，また，睡眠中の自発的な活動のすべてが着目しているエピソードのリプレイではないからである．いわば稀現象の観測なのである．神経活動のダイナミクスが脳の機能とかかわる1つのあり方として，この問題がどこまで明らかになったのか取り上げてみたいと考えた．

4. 多義的知覚の心理物理計測から推測される離散的な脳内過程（p. 378）

さて最後は「意識」の問題である．客観的に計測することができないのでその脳内機構を解明することは一般的には難しいが，1つの切り口として着目されているのが視覚的意識の問題である．この視覚的意識の意味は本論文に譲るとして，興味深いのは，この視覚的意識の研究においては意識の時間的なゆらぎを定量的に計測できることである．視覚的意識のゆらぎのダイナミクスの定量的な解析からどこまで，その脳内メカニズムに迫れるだろうか？

以上がこの特集を企画した意図である．はじめに述べたように，4つのトピックは必ずしもリンクされてはいない．むしろこの特集を通して，生物物理の読者に，神経活動の時間構造と情報表現を考える一助にしてほしいと考えている．そのために，執筆はそれぞれのトピックに直接かかわっている優れた研究者にお願いした．しっかりとした議論が展開されているので役に立つものと思う．忙しい中，無理をいって執筆をお願いした著者の皆様にはこの場を借りて特にお礼を申し上げます．

文 献

1） 大沢文夫（2001）自主，自発と個体差，「複雑系のバイオフィジックス」，pp. 155-192，共立出版，東京．



谷藤 学

谷藤 学（たにふじ まなぶ）

理化学研究所脳科学総合研究センター チームリーダー

生理学研究所助手，福井大学助教授を経て1996年より理化学研究所に勤務．国際フロンティア研究システム副チームリーダー，チームリーダーを経て97年より現職．

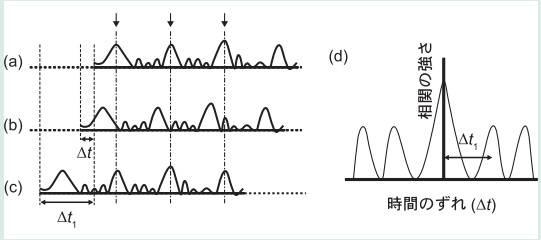
研究内容：視野に入ってくる物体像の脳内表現，処理，そして，物体像の認識にいたる過程を研究している．よい研究にはよい計測法が必要だと思っているので，脳表面の活動の空間パターンを捉えるための内因性信号のイメージング法，空間ばかりでなく時間パターンを計測できる高密度電極アレイ，脳表面の下にあって隠れた機能構造を捉える技術である機能的オプティカル・コヒーレンス・トモグラフィなどの技術を必要に応じて開発してきた．最近は，物体像の認識にもかかわってくる注意の機構や意識にも関心をもっている．

連絡先：〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1

E-mail: tanifuji@riken.jp

用語解説

脳活動のダイナミクスの研究においては，自己相関関数（自己コレログラム），相互相関関数（相互コレログラム）を使った解析がよく用いられる．数学的に厳密なことは脇において，簡単な解説をしておこう．



図は，ある細胞の発火系列についてビンサイズを適当に設定し，それぞれのビンのスパイク数を縦軸にプロットしたものである．ここでは，もとの発火系列をこのように変換したものを改めて時系列とよぶことにする．横軸は時間である．b や c にあるように a の時系列を左に Δt だけシフトさせて，a の各点（ビン）についてその真下にある b の対応する点（ビン）をかけて，その結果をすべての点（ビン）について足し合わせる．得られた値は元の時系列（a）とずらした時系列（b）の類似度の指標を与えてくれる．**自己相関関数**は，この値を時間ずれ（Δt）に対してプロットしたものである（d）．時間ずれのない（$\Delta t = 0$）のとき，まったく同一の波形であるから，自己相関関数の値は最大になる．一般には時間ずれが大きいほど，すらした波形はもとの波形と違ってくるので，相関関数の値は，原点（$\Delta t = 0$）から離れるほど減少する．しかし，a の例のようにもとの時系列に周期性があると，時間ずれがその周期と一致するところ（c）でもとの時系列（a）とずらした波形は再び似てくる（矢印）ので，自己相関関数の値は再び大きくなる（d）．すなわち，自己相関関数に周期的なピークが現れることはこの時系列に周期性があることを示している．また，そのピークの高さによって周期性の強さが定量的に評価できる．元波形に周期的ではない成分が乗っていて，周期性が眼で見て断定できない場合，このような定量化は特に有用だ．

相互相関関数は，b の代わりに別の細胞の時系列をとったものである．相互相関関数は 2 つの時系列の間の類似度を表している．相互相関関数の値が高い値を示すということは 2 つの時系列の挙動が似ている（一方が大きな（小さな）値をとれば他方も大きな（小さな）値をとる）ということだから，いい換えれば，2 つの細胞の発火が同期していることを示している．すなわち，相互相関関数は 2 つの時系列の間の同期の強さの指標を与えてくれる．特に，2 つの時系列が a に示すような周期的な構造をもっていれば，相互相関関数の波のピークの高さが，2 つの波形が同期して，周期的にゆらいでいるかどうかについての定量的な指標を与える．また，相互相関関数のプラス側とマイナス側の形の違いから，それぞれの時系列の背景にあるイベントのどちらが先行して起こるかを推測することもできる（**テンポラルバイアス**）．

さて，2 つの細胞（たとえば，細胞 1 と細胞 2）の活動の同期性を評価するために，しばしば刺激の提示によって引き起こされる応答の時系列について相互相関関数を計算することがある．この場合，刺激が 2 つの細胞に対して同じタイミングで与えられるので，相互相関関数（生の相関関数）によって得られた同期の強さは，それぞれの細胞の活動が刺激に対して同期していることを間接的に反映した結果にすぎないかもしれない．そこで，この可能性を排除するために，**シャッフリング**というコントロールの計算がよく用いられる．ある試行における細胞 1 の時系列と別の試行における細胞 2 の時系列の間で相互相関関数を計算するのである．この場合，細胞 1 と細胞 2 の時系列は異なる試行からとっているので細胞間の活動の相関はない．刺激に対してそれぞれの細胞の活動が同期していることにより生じる擬似的な相関だけが相互相関関数に表れる．生の相関関数の値が試行をシャッフリングしたときの相関関数の値より大きくなれば，そのときはじめて細胞同士の活動が相関して起こるということを結論できる．また，あらかじめ生の相関関数からシャッフリングしたときの相関関数を差し引いたものを細胞間の時系列の相互相関関数とよぶこともある．

生物物理 47（6），355-361（2007）

ミニ特集　脳における情報処理：時間構造の中に情報を埋め込む

神経細胞の同期発火と行動: カエルの逃避行動に網膜細胞の同期した周期発火が本質的な役割を果たす

立花政夫　東京大学大学院人文社会系研究科心理学研究室

Oscillatory synchronized activities are generated among visual neurons in a manner that depends on certain key features of light stimulation. Although these activities are assumed to play an important role in perceptual integration, their functional significance has yet to be elucidated. We performed behavioral tests and multi-electrode recordings from retinas isolated from the frog. Pharmacological manipulation of the oscillatory synchronized activities in a class of retinal ganglion cells (dimming detectors) induced correlated changes in escape behavior. The retinal oscillatory synchronized activities are likely to encode escape-related information in frogs.

synchronization / oscillation / retina / escape behavior

1.　スパイク発火と情報の符号化

感覚系の受容器は，与えられた刺激の時空間的パターンや強度に応じてアナログ的な緩電位応答を発生する．この緩電位応答は受容器自身またはシナプス後細胞によってスパイク列に変換され，高次中枢に伝えられる．高次中枢では，このスパイク列に基づいて感覚情報を復元し，外界の知覚や認知を行っていると考えられる．

受容器に同一の刺激（たとえば **Fig. 1a**）を提示しても，高次中枢に伝導してくるスパイクは，その発火のタイミングや頻度が試行ごとに微妙に揺らぐ（**Fig. 1b**）．デジタル処理を行うコンピューターにとってはパルスのタイミングがたとえばマイクロ秒オーダーで（＞クロック周波数の逆数）揺らぐだけで致命的な欠陥となるが，あいまいさが特徴である生物にとってはスパイク発火のタイミングがたかだかミリ秒オーダーで揺らいでも許容できるだろう，という考え方もありうる．

感覚系でしばしば行われる実験を思い起こしてみよう．感覚器に刺激を数十試行繰り返し与え，この感覚系に属する 1 個の神経細胞からスパイク発火を記録する．このような応答を解析する場合，まず，各試行におけるスパイク発火列を刺激開始時刻に揃え，任意に設定したビン（bin）幅あたりのスパイク数についてヒストグラム（peri-stimulus time histogram: PSTH）を作成する（**Fig. 1c**，ビン幅は 50 ms）．この PSTH に基づいてスパイク発火頻度（bin あたりの発火数）の変化を検討し，記録した神経細胞がどのような特徴抽出を行っていたかを推定する．この解析方法は，最適刺激を同定する上でとても有効である [1]．また，刺激のあるパラメーター（たとえば，強度や速度）を変化させたときにスパイクの発火頻度が正の相関をもって変化した場合，スパイクの発火頻度によってそのパラメーターに関する情報が符号化されているのだろうと推測することができる．しかし，スパイク発火のタイミングは試行ごとに揺らぐので，刺激後の特定時刻に発生するスパイクの重要性や，周期的なスパイク発火の存在などを PSTH だけから読み取ることは難しい．また，このような実験の背後には，100 回の繰り返し刺激を与えて 1 個の神経細胞から記録することは，1 回の刺激を与えて 100 個の（同じサブタイプに属する）神経細胞から同時記録をすることと等価である，という考え方が潜んでいる．

情報の符号化にスパイクの発火頻度のみが使われているという保証はない．発火頻度に基づいて情報を統合する場合，比較的長い時間窓を設けて，その期間内に入力されたスパイク数を計測する必要があり，出力までに時間がかかるという問題もある [1]．スパイクの発火頻度以外にも，一定のリズムでスパイクを発生す

Neuronal Synchronous Discharges and Behavior: Retinal Synchronous Discharges are Essential for Escape Behavior in Frogs

Masao TACHIBANA
Department of Psychology, Graduate School of Humanities and Sociology, The University of Tokyo

ること（周期的スパイク発火）で情報を送ることもできるし，複数の神経細胞が同時にスパイクを発生すること（同期的スパイク発火）で情報を送ることもできる．さらに，多数の神経細胞がある特定の順序でスパイク発火したり，1個あるいは少数の神経細胞が1発から数発のスパイクを発生したりすることによって，特定の情報を表現している可能性も考えられる．

2. 網膜細胞の同期した周期的発火

視覚系では網膜レベルから機能分化があり，また，視覚皮質の領野によって処理される属性（色，形，奥行き，動き，肌理など）が異なる，と報告されている[2]．近年，視覚皮質の同一領野，あるいは，異なる領野にある神経細胞が，時間的に相関をもったスパイクを発生すること（同期的・周期的スパイク発火）が見いだされた[3]．このようなスパイク発火が各視覚領野で処理された情報を統合するのに役立っているのではないか，との仮説も提案されている．これまでに時間的に相関をもったスパイク発火の出現と知覚との相関を示したデータは数多く報告されてきた．しかしながら，このようなスパイク発火と知覚あるいは行動との因果関係を示すような実験的な証拠は欠如しており，時間的に相関をもったスパイク発火の機能的意義は明らかではなかった．

2.1 実験手法

そこで，私たちはまず，複数の神経細胞から応答を同時記録し，単一の神経細胞からでは得られないような情報が含まれているか否かを検討した[4]．実験に用いたのはカエルの眼球から剥離した網膜標本である．網膜は，層構造をした厚さ0.2 mm程度のシート状の中枢神経組織である．光を受容する視細胞が網膜の遠位層に，網膜出力細胞の神経節細胞が網膜の近位層に，介在神経細胞がその中間層に，それぞれ整然と配列されている．したがって，剥離した網膜標本に光という自然刺激を与えて，その応答を各網膜細胞から記録することができる．視細胞の光応答は，介在細胞の双極細胞によって神経節細胞に伝えられる[5]．視細胞から双極細胞，双極細胞から神経節細胞へのシナプス伝達は，それぞれ，水平細胞とアマクリン細胞によって調節される．光刺激に対して，視細胞・水平細胞・双極細胞は緩電位応答を発生するが，アマクリン細胞や神経節細胞はスパイク応答を発生する．そこで，平面型マルチ電極の上に，神経節細胞層側が下になるように網膜標本を置くことによって，神経節細胞群から

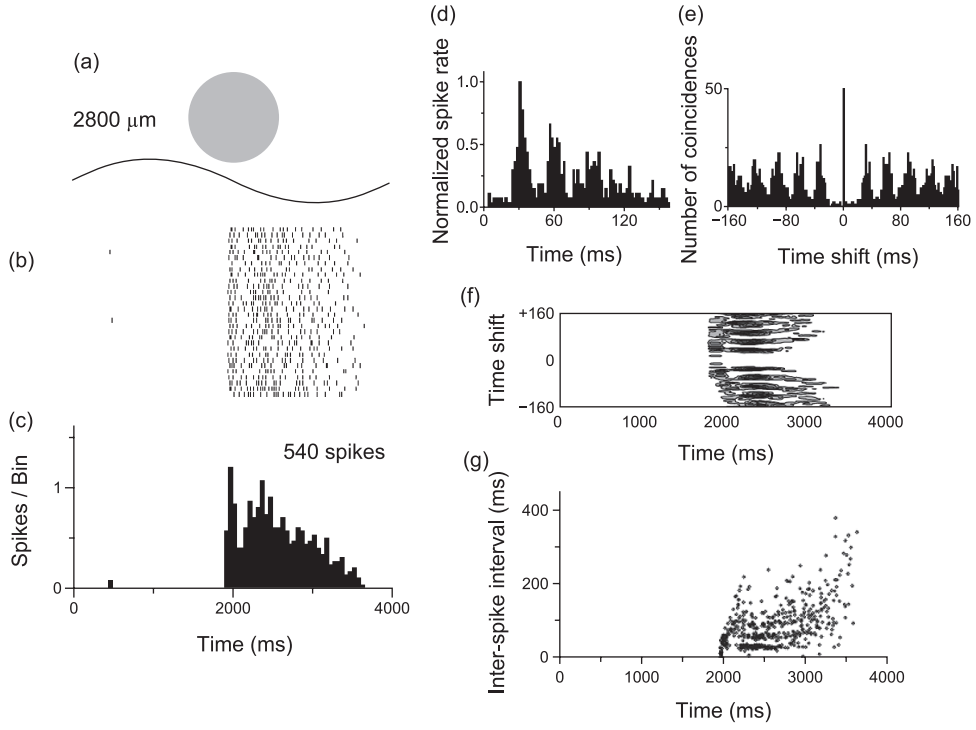


Fig. 1
Analyses of spike discharges. Light intensity (2800 μm in diameter) was sinusoidally modulated at 0.25 Hz (a). Raster plot (b), PSTH (50-ms bin) (c), ISI plot (d), auto-correlogram (e), sliding-window auto-correlogram (f), and ISI-time plot (g).

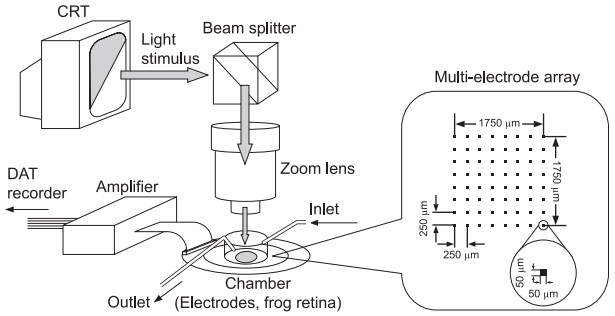


Fig. 2
Multi-electrode recording system and light stimulation.

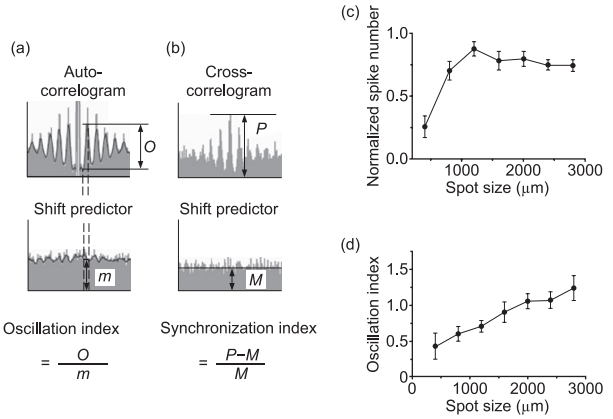


Fig. 3
Receptive field defined by discharge rate and oscillation index. Definition of oscillation index (a) and synchronization index (b). Relations between spot size and spike number (c) and between spot size and oscillation index (d).

のスパイク発火を記録することができる（**Fig. 2**）．光刺激には，コンピューター制御したモニター画面上の光パターンをレンズ系で網膜に縮小投影したものを用いた．

網膜のあちこちに小さな光刺激を提示したときに，記録している神経細胞が応答する領域を“古典的”受容野であると定義する[6]．カエル網膜の神経節細胞は，受容野の性質から，エッジ検出器・凸型運動検出器・影の変化検出器・ディミング検出器に分類される[7]．前3者は，受容野内でエッジやスポット光を点滅させたり動かしたりするとスパイクを発生するが，網膜全体を覆うような一様な光刺激に対しては数発のスパイクを一過性に発生するか，あるいは，まったく応答しない．一方，ディミング検出器は，受容野内あるいは網膜全体を照明する光強度を減少させるとスパイクを持続的に発生する．したがって，網膜全体の照明光を弱くしたときにスパイクを持続的に発生する神経節細胞を容易にディミング検出器であると同定することができる．また，ディミング検出器は暗くなると持続的にスパイクを発生するので多数のスパイク発火を記録することができ，スパイク列の性質を調べるのに都合がよい．そこで，マルチ電極を使って複数のディミング検出器からスパイクを同時記録して解析した．

2.2　解析

網膜全面を一様に照明する光強度を正弦波状に変化させて（**Fig. 1a**），単一のディミング検出器からスパイク発火を記録し，スパイク列からPSTH（binの幅は50 ms，30試行分のデータ）を作成した（**Fig. 1b, c**）．光強度の減弱相でスパイク発火頻度が増加した．スパイク列の時間的特性を調べるために，スパイク間間隔（inter-spike interval: ISI）のヒストグラムを作成すると，約30-35 msごとにピークが認められた（**Fig. 1d**）．全試行分のスパイク列から自己コレログラム（auto-correlogram：記録されたスパイクの発生時刻をa, b, c, d, e, f, …とすると，まずスパイクaに着目して，たとえば±200 msの間に発生したスパイクとの間隔（a-a）= 0,（b-a），（c-a），（d-a）を測定し，次にスパイクbに着目して（a-b），（b-b）= 0,（c-b），（d-e），（f-b）を測定する．この操作をc, d, e, f,…について繰り返し，時間差（time shift）を横軸に，イベント数（number of coincidences）を縦軸にプロットしたヒストグラム）を求めると，周期的にスパイクが発生している（time 0を中心に一定間隔でピークが認められる）ことがわかった（**Fig. 1e**）．周期的発火の周波数を調べるためにパワースペクトルを算出すると，30-40 Hzのγ帯域に鋭いピークが出現した．どの時点から周期的なスパイク発火が生じているかを調べるために，各試行について時間窓（この例では320 ms）を設けて自己コレログラムを求めてから全試行分の自己コレログラムを加算したものを作成し，その時間窓を一定間隔（この例では20 ms）で移動させながら同様な手続きを繰り返すことによって移動窓自己コレログラムを求めた（**Fig. 1f**）．周期的スパイク発火が生じると自己コレログラムに山と谷が現れるので，移動窓自己コレログラムでは時間軸に沿って縞模様が出現する．また，連続する2発のスパイクのISIを2発目のスパイクの発生時刻に対してプロットすることによって，どの時点から周期的にスパイクが発生したかを調べることができる（**Fig. 1g**）．いずれの解析方法からも，光強度が減弱し始めると，まずバースト発火が生じ，それに引き続いて周期的スパイク発火が生じたことがわかる．

光強度を正弦波変調したスポット光の面積効果を調べた[4]．スパイク発火頻度を指標にすると，オフ持続性応答を示す受容野の直径は約 1.2 mm に及んでいた（**Fig. 3c**）．ところが，周期的発火強度を指標にすると（**Fig. 3a**），“古典的”受容野よりもはるかに広い領域からの影響をうけていることがわかった（**Fig. 3d**）．したがって，ディミング検出器では，スパイクの発火数で定義される“古典的”受容野と周期的発火強度で定義される受容野とは異なっていること，前者に比べて後者のほうがはるかに広い領域をもっていることが明らかになった．

マルチ電極法は複数の神経細胞から同時記録できるという特長をもつ．そこで，1 枚の網膜から記録できたディミング検出器群のペアからスパイク発火の相互コレログラム（cross-correlogram）を計算した（**Fig. 4a-f**）[4]．自己コレログラムで明らかになった各ディミング検出器の周期的スパイク発火は，同期していた．ディミング検出器間の距離に対して同期的発火強度（**Fig. 3b**）をプロットすると，距離の増加に伴い同期的発火強度は緩やかに減少した（**Fig. 4g●**）．一方，周期的発火強度は距離にかかわらずほぼ一定であった（**Fig. 4h●**）．ここで，$GABA_A$ 受容体の阻害剤であるビクリン（bicuculline）を網膜に投与すると，周期的スパイク発火が消失した（**Fig. 4i**）．このとき，同期的発火強度は距離と共に急速に減衰した（**Fig. 4g▲,△**）．したがって，周期的スパイクの発生が同期的スパイクの生成を促進していると考えられる．また，2 個のディミング検出器の古典的受容野をそれぞれ覆うような刺激を提示し，その光強度を同位相で正弦波状に変化させたところ，各ディミング検出器のスパイクは相関をもたずにランダムに発生した（**Fig. 4j**）．しかし，全面照射光に切り替えると両ディミング検出器は同期した周期的スパイクを発生した（**Fig. 4k**）．つまり，複数のディミング検出器は，「複数の小さな黒点」によって刺激されているのか，あるいは，「1 つの大きな影」によって刺激されているのかを，同期した周期的スパイク発火の有無で符号化できることを示唆している．

3. 逃避行動と同期した周期発火

カエル網膜のディミング検出器は受容野内に大きな影が入ってきたときに応答する神経細胞であることから，逃避行動との関係が示唆されている[8]．カエルに

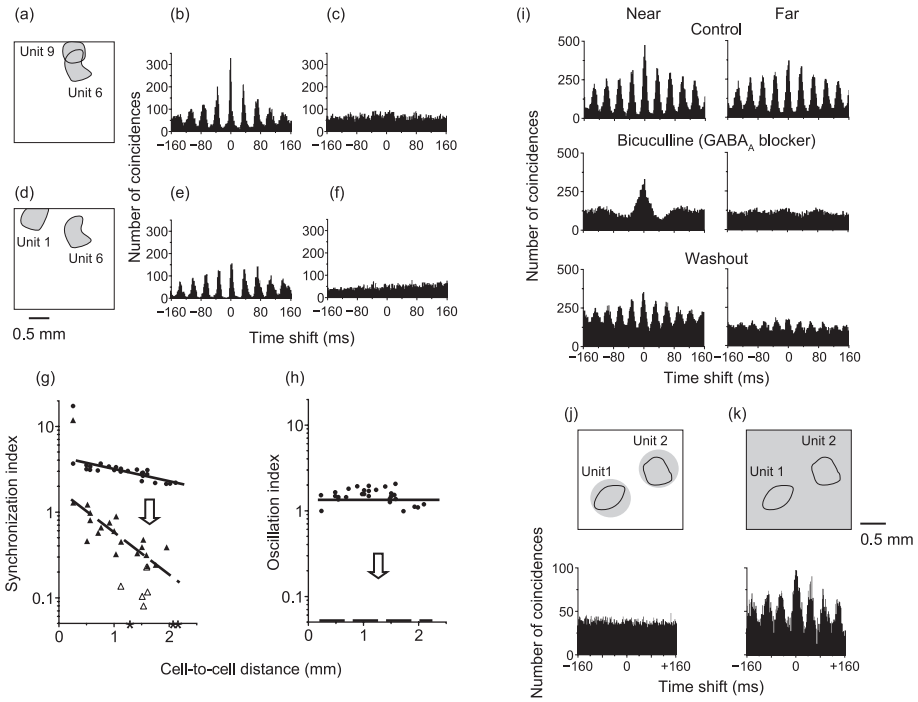


Fig. 4

Cross-correlation analyses. Classical receptive-field maps of dimming detectors in a frog retina (a, d), raw cross-correlograms (b, e), and shift predictors (c, f). Relations between cell-to-cell distance and synchronization index (g) and between cell-to-cell distance and oscillation index (h). Before (●) and after (▲,△) application of bicuculline. Effects of bicuculline on cross-correlogram obtained from near-cell pair (left) and far-cell pair (right) (i). Cross-correlogram obtained under different light patterns (j, k).

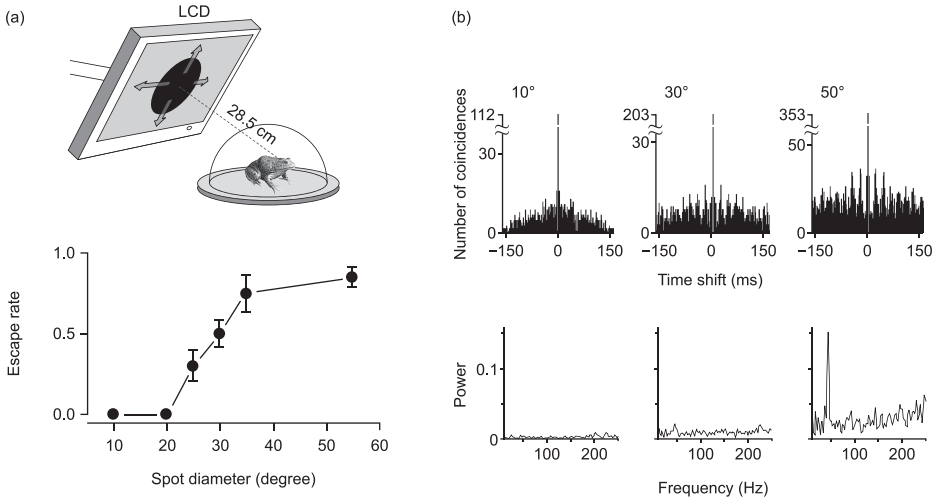


Fig. 5
Escape behavior and retinal oscillations. Spot diameter was increased from 0 to a fixed value (abscissa). Escape rate was defined as the number of escape per trials (ordinate) (a). Auto-correlograms (top) and power spectra (bottom) (b).

とって，「1つの大きな影」なのか「複数の小さな黒点」なのかを弁別することは，生きていくうえで非常に重要な意味をもっている．大きな捕食動物が近づいてきたときには逃げなければならないが，ハエの群に対しては舌を伸ばして捕食すればよい．もし1つながりの大きな影であることをディミング検出器の同期した周期的スパイク発火によって符号化しているのなら，同期した周期的スパイク発火は逃避行動の誘発に重要な役割を果たしていることが予測される．

そこでまず，コンピューターディスプレイ（LCD）上にさまざまな光パターン刺激を提示して，カエルに逃避行動が誘発されるか否かを検討した（**Fig. 5a**）[9]．ディスプレイ上で黒いスポットを拡大させると，最終スポットサイズが大きくなるほど高い確率で逃避行動を誘発した．ディミング検出器以外の網膜神経節細胞は受容野内に入ってきたエッジに応答するので，これらの神経節細胞が逃避行動に関与している可能性がある．そこで，黒リングが拡大する刺激を提示してこれらの神経節細胞を興奮させたが，逃避行動は誘発されなかった．一方，輪郭をぼかした黒スポットを拡大させると逃避行動は誘発された．したがって，刺激のエッジ自体は逃避行動の誘発には必須ではないと考えられる．なお，カエルは白スポットの拡大刺激にまったく反応しなかった．

行動実験に使用したのと同じ黒スポットの拡大刺激を剥離網膜標本に与え，ディミング検出器の応答をマルチ電極で記録し解析した結果，逃避率とディミング検出器の同期的・周期的スパイク発火との間には高い正の相関が認められた（**Fig. 5b**）．

両者の関連を調べるために行動薬理学的実験を行った．ディミング検出器の同期した周期的スパイク発火を阻害するビククリン（$GABA_A$受容体阻害剤）を麻酔したカエルの眼球に注入した（**Fig. 6a**）．麻酔が覚めてから，拡大する黒スポットに対する逃避行動を調べると，ビククリン投与前には逃避行動を引き起こした刺激に対してまったく反応しなくなった（**Fig. 6b**）．次の日になると，眼球に投与したビククリンの効果は消失し，逃避行動の生起確率は薬物投与前のレベルに

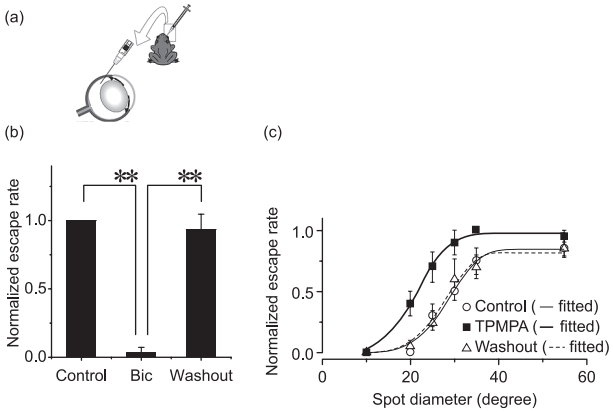


Fig. 6
Effects of GABA receptor blockers on escape behavior. Either blocker was injected into the eye under anesthesia (a). After recovery from anesthesia, behavioral tests were performed. Effects of bicuculline (b) and TPMPA (c). $^{**}P < 0.01$. Data points (mean±s.e.m.) were fitted to the Weibull function.

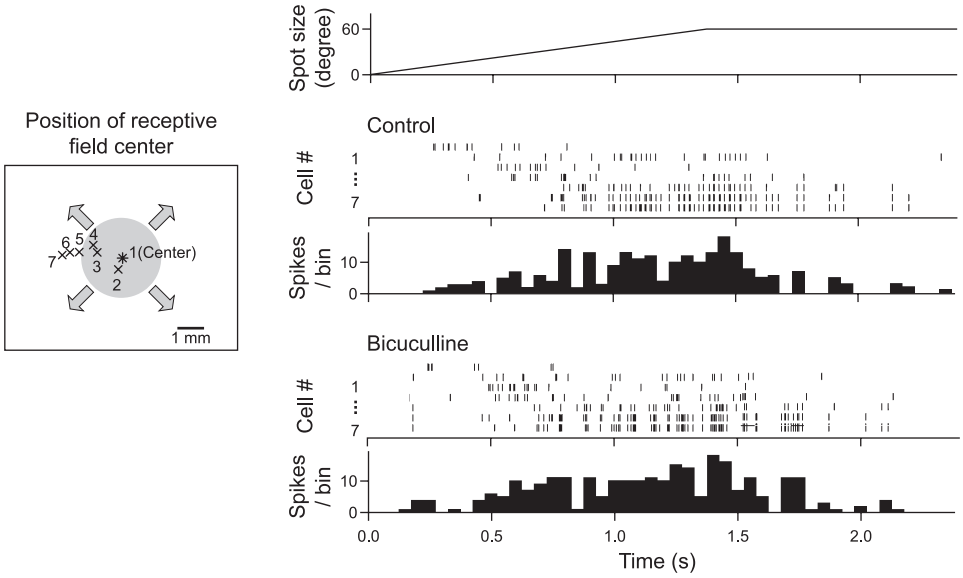


Fig. 7
Spike discharges simultaneously recorded from multiple dimming detectors. Raster plots and PSTHs before and during application of bicuculline.

回復した．一方，TPMPA（$GABA_C$ 受容体阻害剤）を眼球に注入すると，カエルは注入前（**Fig. 6c**○）には反応しなかったわずかな黒スポットの拡大に対して逃避行動をおこすようになった（■）．

ビククリンと TPMPA は逃避行動に対してまったく逆の作用を引き起こした．そこで，ディミング検出器のスパイク発火パラメーターとの関連を剥離網膜標本にマルチ電極法を適用して検討した[9]．拡大する黒スポット刺激に対する応答を 7 個のディミング検出器から同時記録し，PSTH を作成した（**Fig. 7**）．コントロール条件下でもビククリン投与下でも，PSTH の形は一見差がないように思われた．しかし，ビククリンによって網膜内の抑制回路を抑制したため，7 個のディミング検出器から記録された総スパイク数（#Spike）や複数のディミング検出器が 2 ms 以内に発火する同期イベント数（#Sync）は増加していた（**Fig. 8a**）．一方，7 個のディミング検出器のスパイク列を重ねて集合スパイク列を作成し，自己コレログラムを計算すると，コントロール条件下では明らかに周期的発火（Osci）が認められたが，ビククリン投与下では周期的発火が消失していた．また，同期イベントに関して自己コレログラムを計算すると（OS），ビククリン投与下では周期性が失われていることがわかった．一方，TPMPA の効果を同様に検討したところ，総スパイク数（#Spike）と同期イベント数（#Sync）のみならず，集合スパイク発火の周期的発火強度（Osci）も同期イベントの周期的発火強度（OS）も増加したことが明らかとなった（**Fig. 8b**）．

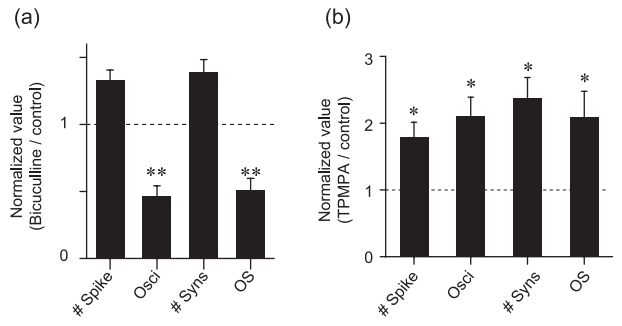


Fig. 8
Effects of GABA receptor blockers on various parameters of spike discharges. Effects of bicuculline (a) and TPMPA (b). $^{**}P < 0.01$, $^{*}P < 0.05$.

2 種類の GABA 受容体阻害剤に対するディミング検出器群のスパイク発火パターンの変化と逃避行動への影響から，個々のディミング検出器のスパイク発火頻度やディミング検出器群の時間的にランダムな同期イベントではなく，ディミング検出器群の同期した周期的スパイク発火が逃避行動を誘発する情報を符号化していると結論した．

現在，網膜で同期した周期的スパイクが生成される機構[10]，および，視覚中枢でのデコーディング機構について解析している．哺乳類でも網膜神経節細胞が周期的なスパイクを発生することが報告されているので[11]，同期した周期的スパイクによる情報の符号化

が行われている可能性がある．視覚中枢における同期的・周期的スパイク発火の機能に関しては慎重な検討が必要であろう．

謝　辞

本研究には，心理学研究室に所属した石金浩史（現在，理化学研究所脳科学総合研究センター研究員），雁木美衣，渡邉尋美，堀内靖大，本田祥子諸氏が参加し，多大な貢献をした．ここに謝意を表します．

文　献

1） Rieke, F. *et al.*（1997）Spikes: Exploring the Neural Code, MIT Press, Cambridge.
2） Zeki, S.（1992）*Sci. Am.* **267**, 68-76.
3） Singer, W. and Gray, C. M.（1995）*Annu. Rev. Neurosci.* **18**, 555-586.
4） Ishikane, H. *et al.*（1999）*Visual Neurosci.* **16**, 1001-1014.
5） Dowling, J. E.（1987）The Retina: an Approachable Part of the Brain, Massachusetts, Harvard University Press.
6） Hubel, D. H.（1987）Eye, Brain, and Vision, Freemen and Company, New York.
7） Lettvin, J. Y. *et al.*（1959）*Proc. Inst. Radio. Engr.* **47**, 1940-1951.
8） Ewert, J. P.（1980）Neuroethology: An Introduction to the Neurophysiological Fundamentals of Behavior, Springer-Verlag, Berlin.
9） Ishikane, H. *et al.*（2005）*Nature Neurosci.* **8**, 1087-1095.
10） Arai, I. *et al.*（2004）*J. Neurophysiol.* **92**, 715–725.
11） Gray, C. M. *et al.*（1989）*Nature* **338**, 334-337.



立花政夫

立花政夫（たちばな　まさお）
東京大学大学院人文社会系研究科教授
東京大学文学部心理学科卒業．同大学院人文科学研究科修士課程修了，同博士課程中退．慶應義塾大学大学院医学研究科修了，医学博士．1979 年より生理学研究所助手．Harvard Medical School, Department of Neurobiology（Torsten Wiesel 教授の研究室）でポストドク．88 年より東京大学文学部助教授．94 年より同教授．95 年より現職．
研究内容：視覚系における情報処理過程を分子から行動まで神経科学的に研究している．
連絡先：〒 113-0033　東京都文京区本郷 7-3-1
E-mail: tchbn2ms@l.u-tokyo.ac.jp

タンパク質立体構造散歩

PriA

分子である DNA は環境との相互作用によって変化してしまうことがある．例えば，紫外線は DNA を切断することがあるので大敵である．DNA の複製の際に鋳型となる DNA に切れ目が入っていると，間違って複製しないように複製装置が停止し DNA から解離してしまうことがある．複製を再開するためには DNA の切れ目を直して，複製装置を DNA に乗せてやらなければならない．

ここにあげたリボンモデルは，複製再出発の第 1 歩を担う PriA タンパク質の N 末端側ドメインである．ここでは，最 N 末端の β ストランドをドメイン間で交換して 2 量体を形成しているが，大腸菌では PriA は単量体で働く．β ストランドの交換は，ドメインが結晶を構成する際の事故．生体中での姿は，最 N 末端の β ストランドを入れかえた単量体を想像するほうがよい．5 本の β ストランドがシートを形成し，2 本の α ヘリックスがわきにひかえているこの構造は，今までには知られていない新しい立体構造である．DNA の複製停止は 4 種類のうちいかなる塩基でも起こりえるので，PriA は特定の塩基を認識しないはずである．特定の塩基を認識しないで DNA と相互作用する場合は，DNA の塩基部分とタンパク質の間に強い相互作用がないと予想するのが一般的である．しかし，PriA は複製途中のリーディング鎖 3′ 末端に相当する主鎖部分および塩基部分（空間充填モデル）と特異的な相互作用をしている．主鎖 3′ 末端を特異的に認識するのは都合がよい．細胞中で 3′ 末端が露出することはまれだからである．しかし塩基との特異的な相互作用は困る．どうやら塩基と相互作用するアミノ酸残基が，4 種類の塩基に対してそれぞれ異なる“特異性”を示すことで，どのような 3′ 末端の塩基とも相互作用するらしい．この可塑性が，この立体構造からくり出される瞬間を見てみたい（PDB[1] ID: 2dwn[2]）．

1) Berman, H.M., Henrick, K. and Nakamura, H. (2003) *Nature Struct. Biol.* **10**, 980.
2) Sasaki, K., Ose, T., Okamoto, N., Maenaka, K., Tanaka, T., Masai, H., Saito, M., Shirai, T. and Kohda, D. (2007) *EMBO J.* **26,** 2584-2593.

(J. K.)



生物物理 47（6），362-367（2007）

ミニ特集　脳における情報処理：時間構造の中に情報を埋め込む

神経細胞の膜電位がもつ双安定性と状態遷移: その仕組みと情報処理における役割

内田　豪　理化学研究所脳科学総合研究センター

Many studies reported that membrane potential of a neuron fluctuates between two stable states (depolarized 'up' state and hyperpolarized 'down' state). A neuron fires at the up state but rarely fires at the down state. Thus, the two states fluctuation is likely to influence information processing in the brain, because spike activity of a neuron conveys information in the brain. In this review, I will discuss possible functional roles and underlying mechanisms of the two states fluctuation.

brain / information processing / membrane potential / two states fluctuation / non-linear dynamics / network dynamics

1. はじめに

脳は多数の神経細胞からなる複雑なネットワークでできており，1つの神経細胞からの信号は軸索とよばれる長い神経線維を通って次の細胞へと伝えられる．この信号の実体は細胞の膜電位の変動であるが，長い軸索を減衰することなく伝わる変動は，パルス状の膜電位変化である活動電位だけである．したがって，脳における情報処理を理解するためには活動電位の時系列（発火系列）の性質を調べることが不可欠である．一般に神経細胞は規則的に活動電位を発生する（発火する）のではなく，発火のタイミングはゆらいでいることが多い．このことから，発火系列の性質を記述するためには確率過程論が有効である．実際の細胞の発火系列は，完全にランダムでポワソン過程を用いてよく近似できるものから，より不規則性の少ないものまでさまざまである．多くの場合，情報は発火系列の平均発火頻度の時間的な変化によって運ばれていると考えられているが，それに加えて発火のタイミングも情報伝達において重要であるという説もある．

さて，神経細胞の発火は，分極している膜電位が別の細胞の発火による入力を受けて脱分極し，ある閾値を超えると起こる．したがって，平均発火頻度の変化は膜電位変化のダイナミクスと密接な関係をもっている．そして，一般に膜電位は入力となる発火系列の平均発火頻度の変化などに応じて比較的連続に変化していると捉えられることが多い．しかし，ここ十数年来膜電位変化にさらに興味深いダイナミクスがあることがわかってきた．それが，ここで取り上げる膜電位の状態間ゆらぎである（**Fig. 1**）．

状態間ゆらぎは神経細胞の膜電位が2つの安定した状態の間をゆらぐ現象で，さまざまな動物のさまざまな脳の部位で観測されている．一般に，2つの状態のうち，より分極した状態をダウン状態，もう1つの状態をアップ状態とよぶ．状態間ゆらぎのダイナミクスは動物の種類，部位，動物の状態（麻酔下，自然な睡眠状態，覚醒状態），刺激の有無によってさまざまである．たとえばそれぞれの状態の平均持続時間は，条件によって数十 ms から数 s までの幅がある．また，周期性についても，数 Hz 以下の周期のまわりをゆらいでいる場合もあれば，特徴的な周期をもたない場合もある．しかし，いずれの場合にも共通した重要な性質として，細胞はアップ状態ではよく発火するが，ダウン状態ではまったく発火しないか，きわめて低い頻度でしか発火しないということがある．このことは，状態間ゆらぎが脳内の情報処理に大きな影響を与えうることを意味する．以下に記述するように，状態間ゆらぎの機能はまだ十分理解されているとはいい難いが，考えられる機能には興味

Bistability and State Transition in Membrane Potential of a Neuron: Their Functional Roles in Information Processing and Underlying Mechanisms

Go UCHIDA
Brain Science Institute, RIKEN

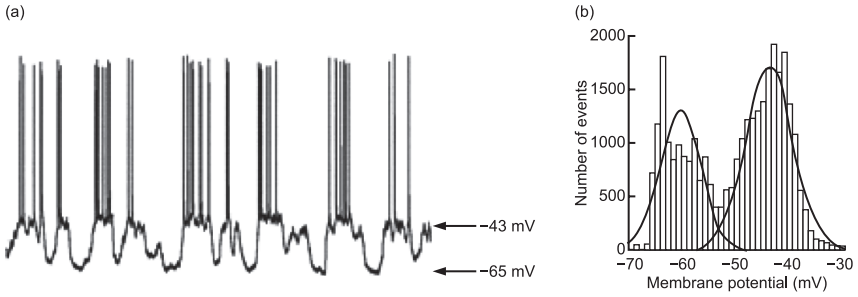


Fig. 1
Two states membrane potential fluctuation of a rat striatum neuron. (a) Intracellular trace for 6.4 s. Membrane potentials corresponding to the up and down states are labeled at the right ends of the trace. (b) Histogram of membrane potentials shown in (a). The histogram does not include the action potentials. The histogram shows clearly distinct two peaks that correspond to the up and down states. Adapted from ref. 1 and used with permission.

深いものが多い.

本稿では，状態間ゆらぎの機能と発生の仕組みについて現在までに明らかになっていることをまとめる．状態間ゆらぎの研究はさまざまな動物で行われている．最も興味深いのはヒトと同じ霊長類であるサルであるが，サルとそれ以外の動物とでは事情が大きく異なる．状態間ゆらぎを直接計測するためには，膜電位を直接計測する必要がある．一般に個々の細胞の膜電位を直接計測するためには，細胞内電気記録を行う必要があるが，これを *in vivo*（生体内）で行うことは基本的に難しい．したがって，実験に多くの手間を要する高等動物になるほど，その成功例は少なくなる．現在のところ，サル以外の動物（ラット，ネコなど）では困難を伴うものの *in vivo* での細胞内電気記録で膜電位の状態間ゆらぎを直接計測した研究がいくつかある．一方，サルでは著者の知る限り *in vivo* での細胞内電気記録の成功例はなく，より簡単な方法である細胞外電気記録（膜電位は計測できないが発火活動は記録可能）で記録された発火活動から数理モデルを通して状態間ゆらぎの存在を明らかにするというのが唯一の有効な方法である．そこで，本稿では状態間ゆらぎに関する研究をサル以外の動物とサルとに分けてまとめた．さらに，サル以外の動物に関しては，機能との関係を理解しやすいように脳の部位ごとに記述を行った.

2. サル以外の動物

状態間ゆらぎはラットやネコなどの脳のさまざまな部位で細胞内電気記録により直接観測されている．ここでは，状態間ゆらぎが観測される代表的な部位である線条体，小脳，大脳皮質を取り上げる．これらの部位のうち，線条体，小脳では状態間ゆらぎの機能に関する研究はほとんど行われていない．一方，大脳皮質では機能に関する研究がいくつか行われているが，研究により異なる結果が得られており，状態間ゆらぎの機能に関して意見の一致を見ていないのが現状である．また，状態間ゆらぎの仕組みに関しては，大脳皮質，小脳はそれぞれ独自の異なる仕組みをもっていると考えられている．一方，線条体はそれ自身で状態間ゆらぎを発生させる仕組みはもっておらず，大脳皮質からの入力をただ反映してゆらぎが起こっているにすぎないと考えられている．以下にそれぞれの部位について詳述する.

2.1 線条体

膜電位の状態間ゆらぎが最も古くから知られているのは，ラットの線条体（striatum）にある中型有棘細胞であろう．線条体は大脳基底核とよばれる神経細胞の集まりの主要な構成要素の 1 つである．大脳基底核は運動の制御にかかわっていることがよく知られており，パーキンソン病の患者では大脳基底核に病的な変化が認められる．大脳基底核は大脳皮質にあるほとんどすべての領野から入力を受けているが，その最初の受け手が線条体であり，中型有棘細胞が全体の 90-95% を占めている.

ラットの中型有棘細胞は，麻酔下のみならず徐波睡眠状態（いわゆる「深い眠り」の状態）でも状態間ゆらぎを示すことから [2]，状態間ゆらぎは麻酔による副次的な現象ではないことがわかる．しかし，状態間ゆらぎの線条体における機能はほとんどわかっていない．覚醒状態でじっとしているラットの中型有棘細胞では，2 つの安定した状態が見られなくなることが報告されている [2]．このことは，ゆらぎが睡眠中の情報

処理にだけ関係していることを意味しているのかもしれない．しかし，上述のように，線条体は運動の制御と密接にかかわっている．したがって，運動中のラットで状態間ゆらぎが起こるか否かを確かめることは重要である．しかし，動いている動物からの細胞内電気記録は現在の技術ではほとんど不可能である．

次に，状態間ゆらぎが起こる仕組みであるが，中型有棘細胞の状態間ゆらぎは大脳皮質からの入力を反映したものに過ぎないと考えられている[3]．その根拠の1つは電極から細胞に電流を流しても状態遷移が誘発されないことである[3]．このことは，細胞膜自体には2つの安定した状態を生じさせる特性がないことを意味している．もう1つの根拠は，大脳皮質からの入力を遮断するとダウン状態からアップ状態への遷移が見られなくなることである[3]．

2.2 小脳

ラットとブタの小脳にあるプルキンエ細胞も膜電位の状態間ゆらぎを示す[4]．小脳もやはり運動と深くかかわっており，小脳へ損傷を受けると運動の学習が阻害される他，精密な運動ができなくなったり体のバランスをとるのが難しくなったりする．小脳は脊髄などから運動に関する情報のみならず，感覚情報も受け取っている．そして，小脳での情報処理の結果はプルキンエ細胞の活動を通して他の部位に出力される．

プルキンエ細胞の状態間ゆらぎの研究は麻酔下のみで行われている．ラットの場合状態遷移は自発的に起こっているが，ヒゲに刺激を加えると，細胞がダウン状態にあるときはアップ状態への遷移が，アップ状態にあるときはダウン状態への遷移が誘発される[4]．これらの現象がもし運動中のラットでも起きているのなら，運動に伴う感覚情報の変化がプルキンエ細胞の状態遷移のダイナミクスに反映されることになり興味深い．

線条体の中型有棘細胞と異なり，プルキンエ細胞は非線形力学系の観点から興味深い性質をもっている．膜電位がダウン状態にあるプルキンエ細胞に脱分極する方向の電流を電極から短時間流すと，細胞の膜電位がアップ状態に遷移し，逆に，膜電位がアップ状態にあるプルキンエ細胞に過分極する方向の電流を短時間流すと，膜電位がダウン状態に遷移する[4]．これらのことは，2つの安定した膜電位が，個々の細胞の膜自身がもつ性質に由来することを示唆している．さらに，安定した2つの状態が非線形系でよく見られることを考えると，その性質は膜に発現しているイオンチャネルの開閉確率の非線形な電位依存性である可能性が高い．プルキンエ細胞に関してさらに興味深いのは，ダウン状態にある細胞にさらに過分極する方向の電流を短時間流すとアップ状態への遷移が誘発されることである[4]．また，上記のヒゲへの刺激では，脱分極する方向の電流が同様の現象，つまりアップ状態からダウン状態への遷移を引き起こす．すなわち，同じ方向の刺激（過分極方向の通電やヒゲの刺激による脱分極性応答）が，そのときの細胞の状態に応じて逆向きの遷移（アップ状態への遷移やダウン状態への遷移）を引き起こすのである．

これらの現象を定性的に説明するために1つの細胞モデルが提案された[4]．そのモデルでは膜電位と，遅い時定数をもつ過分極活性化カチオン電流（hyperpolarization-activated cation current，逆転電位 −30 mV）を担うチャネルの閉確率が動的変数にとられる．これらの動的変数を支配する2次元非線形方程式の解を相空間（phase space）で解析すると，アップ状態とダウン状態に対応した2つの安定した固定点（fixed point，系が時間変化しない状態に対応する相空間上の点）があらわれる（**Fig. 2**）．この2つの安定固定点の存在は，膜電位を支配する方程式に含まれるナトリウムチャネルが開く確率のもつ非線形な電位依存性に由来している．そして，上記の現象は相空間の大域的な構造，つまりそれぞれの固定点のもつ吸引域（basin of attrac-

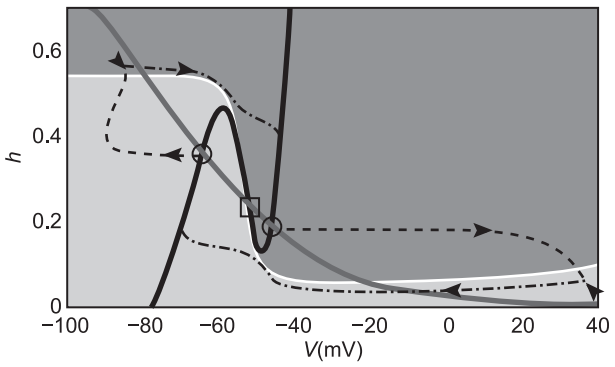


Fig. 2

Phase space for the two dynamical variables. The horizontal axis represents membrane potential and the vertical axis inactivation term of the channels for hyperpolarization-activated current. The black and gray solid lines are the nullclines d*V*/d*t* = 0 and d*h*/d*t* = 0, respectively. The circles indicate the stable fixed points that correspond to the two stable states of membrane potential, and the square indicates the unstable fixed point. The white line represents the separatrix, which is the border between the basins of attraction of the up (dark gray) and the down state (light gray). Arrows indicate the trajectory of the dynamic variables during (dashed lines) and after (dash-dotted lines) an outward current injection (left) or a simulated stimulus input (right). Adapted from ref. 4 by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nature Neurosci*, copyright (2005).

tion，ある安定固定点の吸引域内にある任意の点を初期条件とすると系は最終的にその固定点に引き込まれる）の拡がり方から説明される（**Fig. 2**）．

2.3 大脳皮質

大脳皮質における膜電位の状態間ゆらぎは，ラットやマウスのバレル皮質（ヒゲからの情報を処理する体性感覚野），ネコの第 1 次視覚野およびその他いくつかの領野で観測されている．ここでは，まずネコの第 1 次視覚野を例にとって，状態間ゆらぎの機能を考えてみる．

第 1 次視覚野は大脳皮質において視覚情報を最初に受け取る領野であり，個々の細胞は視覚的に視野に提示された縞模様に応答する．また，応答の強さは縞模様の向きによって異なる（方位選択性）．ちなみにここでいう応答とは刺激提示期間における平均発火頻度の増加のことである．Anderson らは麻酔下のネコにいろいろな向きの縞模様を提示し，アップ状態の平均持続時間と電位が平均発火頻度の方位選択性に対応するような刺激依存性を示すこと，つまり平均発火頻度が高い刺激ほどアップ状態の平均持続時間が長くその電位もより脱分極側にシフトする傾向があることを見いだした[5]．この結果は，刺激に対する平均発火頻度の変化に，状態間ゆらぎの変化が深くかかわっていることを示唆している．

しかし，Haider らはやはり麻酔下にあるネコの第 1 次視覚野で，Anderson らとは異なり，刺激提示は状態間ゆらぎのダイナミクスに影響を与えないという結果を得た[6]．さらに，アップ状態での電位が刺激に依存した Anderson らの結果とは異なり，Haider らはアップ状態での電位が刺激に依存せず自発的にゆらいでいることを見いだした[6]．また，Haider らは，同一の刺激に対する平均発火頻度で見た細胞の応答は，細胞がアップ状態にあるときのほうが 2 倍以上大きく，アップ状態での自発的な電位のゆらぎが脱分極するほうへゆらぐほど発火頻度が上昇することを見いだした[6]．これらのことから彼らは刺激に対する細胞応答の利得がアップ状態における脱分極の程度を通して脳の中で内的に調整されており，この利得の調整が情報の選択，特に動物の内的な情報選択に深くかかわっている注意による情報の選択と関係しているのではないかという考えを出している．しかし，覚醒状態のネコで第 1 次視覚野の状態間ゆらぎを調べた研究はないので，状態間ゆらぎが注意のような動物の内的な状態を反映しているのかどうかは明らかではない．また，なぜ Anderson らと Haider らの結果が異なるのかは今後解決されなければならない問題の 1 つである．

次に大脳皮質における状態間ゆらぎ発生の仕組みについて見てみる．線条体と異なり，大脳皮質の場合は脳切片でも状態間ゆらぎが観測されること[7)-9)]から，ゆらぎが他の脳部位からの入力に依存せず自律的に起こっている可能性が高い．これを説明するために，先の小脳における仕組みとはまったく独立に，再帰的な興奮性結合を考慮に入れたモデルが提案されている[8]（ちなみに小脳には再帰的な興奮性結合はない）．すなわち，ネットワークの一部の細胞が自律的に発火する仕組みを内包しており，それらの細胞の発火に誘発されたアップ状態への遷移がネットワークを構成する再帰的な興奮性結合を通してすべての細胞に急速に伝わるというモデルである．このモデルでは近傍の抑制性細胞からの入力によってバランスされた再帰的な興奮性入力を通してアップ状態が維持される．そして，細胞が発火している間に遅い時定数をもったナトリウム依存性カリウムチャネルが活性化してくることで興奮性が抑えられ，ネットワーク全体の興奮性が維持できなくなったときダウン状態への遷移が起こる．

アップ状態の維持とダウン状態への遷移の仕組みが異なるが，アップ状態への遷移に再帰的な興奮性結合が重要な役割を果たしているモデルは他にも提案されている[10]．フェレット前頭皮質の脳切片に興奮性シナプスの働きを阻害する薬を投与した実験では，一部の細胞のアップ状態への遷移を伴わない自発的な発火を残して，アップ状態への遷移が見られなくなるという結果が得られている[7),8)]．この結果はアップ状態への遷移に興奮性結合が深く関与していることを示唆している．また，上記 2 つのモデルでは，ネットワーク全体がある程度の周期性をもって，アップ状態とダウン状態を繰り返す．これは，徐波睡眠状態で個々の細胞の状態間ゆらぎが脳波と同期しており，ネットワークレベルでゆらぎにある程度の周期性が見られるという実験結果[11]とも定性的に一致する．

さて，われわれが感覚情報に基づいて行動を計画したり，推論など論理操作を行うときに，一時的に情報を保持したり操作したりすることが必要になる．このとき使われる記憶のことを作業記憶という．上記のように，再帰的な興奮性結合を通して，ネットワークレベルでアップ状態への遷移と維持が達成される場合，個々の細胞はアップ状態にある間発火し続けることが可能である．そして，この持続的な発火が作業記憶に対応する神経活動ではないかという説が提案されている．しかし，それを裏付ける実験的証拠は見つかっていない．

生 物 物 理 Vol.47 No.6（2007）

3. サル

はじめにも書いたように，状態間ゆらぎの研究をサルで行うには，細胞内電気記録によって直接状態間ゆらぎを観測するのではなく，細胞外電気記録された発火活動をモデルを使って解釈するというのが唯一の有効な方法である．そして，このような考えにたって行われた研究が2つある．1つは北野らが行ったサルの線条体の中型有棘細胞に関する研究である[12]．彼らは，覚醒状態にあるサルの大脳皮質の運動野に電気刺激を与え，そこから入力を受けている中型有棘細胞が発火するタイミングを計る実験を繰り返した．すると，発火の遅延の分布関数に2つのピークがあらわれた．彼らは，中型有棘細胞の詳細な細胞モデルを使ったシミュレーションで，2つのピークは膜電位に2つの状態があると仮定するとよく説明できることを示した．この研究は，サルにおいて状態間ゆらぎが存在する可能性を初めて示したのみならず，それを覚醒状態にある動物で示したという点で重要である．

さて，「2.1 線条体」の項で記述したように，線条体における状態間ゆらぎは大脳皮質からの入力のゆらぎを反映していると考えられている．したがって，サルの線条体で状態間ゆらぎが見られることは，サルの大脳皮質でも状態間ゆらぎが起こっている可能性を示唆している．それを，北野らとはまったく異なるモデルと発火活動の記録の組み合わせで示したのが著者らの研究である[13]．著者らの研究では麻酔下のサルの下側頭葉視覚連合野（TE野）から複数の細胞の発火活動を同時に記録した（**Fig. 3**）．TE野は，物体像の知覚および認識において重要な働きをしている大脳皮質の領野である．著者らは細胞が自発的に発火している状態で記録を行い，記録された発火系列の自己相関関数，細胞間の相互相関関数などの統計的性質を調べた．そして，それらの性質が，細胞の発火頻度が膜電位の状態間ゆらぎに応じて2状態マルコフ過程（2つの状態をもち，遷移確率が現在の状態にだけ依存する確率過程）にしたがって変化しており，細胞間でその変化が同期しているというモデル（**Fig. 3**）で定量的に説明できることを示した．このことは，TE野の細胞が発火頻度の異なる2つの状態間をゆらいでおり，かつそのゆらぎが細胞間で同期していることを示唆している．著者らの研究はサルの大脳皮質で状態間ゆらぎが起こっている可能性を初めて示した研究である．また，状態間ゆらぎが2状態マルコフ過程で記述されることから，ゆらぎに周期性がないことになり，周期性の見られる脳波との関連は薄い可能性が高い．これは徐波睡眠時に状態間ゆらぎが脳波と相関をもつネコの大脳皮質の細胞などとは異なっており，ゆらぎ発生の仕組みを考える上で興味深い．また，非常に多くの神経細胞の集団的な活動を反映していると考えられる脳波との相関が低いと見られるにもかかわらず，状態間ゆらぎの細胞間同期が見られたことも，状態間ゆらぎ発生の仕組みや機能を考える上で興味深い．

4. おわりに

本稿では，膜電位の状態間ゆらぎについてその機能と仕組みを見てきた．状態間ゆらぎはさまざまな動物のさまざまな脳の部位で観測される現象である．しかし，その機能については動物，部位を問わずなお不明な点が多い．そして，そのおもな原因の1つは行動や課題を行っている動物から細胞内電気記録を行えないことである．また，ここまでの記述から明らかなように，状態間ゆらぎの仕組みや機能をより深く理解する

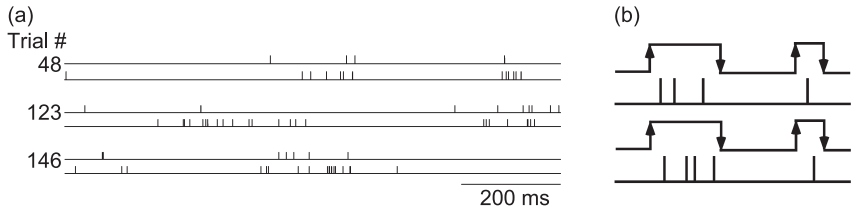


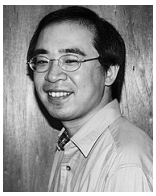
Fig. 3
Firing pattern of TE neurons and the Markov model of two states fluctuation. (a) Experimentally recorded spike activities on three trials are shown. For each trial, activity of one neuron is indicated in the top and that of the other in the bottom row. The vertical lines represent spike timing. For each neuron, there are two distinct periods: the period during which the neuron fires (firing period) and the period during which the neuron does not fire (non-firing period). Moreover, firing periods and non-firing periods of the neurons overlap well, respectively. These characteristics are qualitatively consistent with the results of our model analysis. (b) A schematic diagram of our model. For a neuron pair, synchronized two-state Markov processes describe fluctuations in firing rates of the neurons that are likely to correspond to membrane potential fluctuations (the top and the third trace from the top). The neurons fire only at the up-state (the second from the top and the bottom trace).

ためにはネットワークレベルでの細胞活動を研究することが不可欠であると思われるが，細胞内電気記録は同時に多数の細胞から記録を行うことができない．今後細胞内電気記録に関するこれらの問題が克服されるかどうかはわからないが，行動や課題を行っている動物を用いてネットワークレベルでの状態間ゆらぎの研究を行うには，細胞内電気記録以外の方法をとるのが現時点では現実的であるように思われる．その1つとして考えられるのはサルで用いられているような，発火活動の記録とモデルを組み合わせた研究である．近年，行動や課題を行っている動物から多数の電極を用いて同時に多くの細胞の発火活動を記録できるようになってきたので，この方法は有効であると思われる．別の方法として考えられるのは，2光子顕微鏡によるカルシウムイメージングである．マウスの視覚野の脳切片を用いた実験では，細胞内カルシウム濃度の上昇と，細胞のアップ状態とがよく対応するという結果が得られている[9]．また，顕微鏡の小型化により，行動中の動物から多数の細胞の活動を同時にイメージングする技術も開発されてきている[14]．

最後に，モデルの研究からもわかるように状態間ゆらぎに関する研究は，神経科学の分野のみならず，非線形力学系，非平衡統計物理学などの観点からも興味深い．このようなことから状態間ゆらぎの研究は生物物理学の研究テーマとしてふさわしいと思われる．この特集記事によって1人でも多くの方がこのテーマに興味をもっていただければ幸いである．

文　献

1） Stern, E. A., Kincaid, A. E. and Wilson, C. J.（1997）*J. Neurophysiol.* **77**, 1697-1715.
2） Mahon, S., Vautrelle, N., Pezard, L., Slaght, S., Deniau, J., Chouvet, G. and Charpier, S.（2006）*J. Neurosci.* **26**, 12587-12595.
3） Wilson, C. J. and Kawaguchi, Y.（1996）*J. Neurosci.* **16**, 2397-2410.
4） Loewenstein, Y., Mahon, S., Chadderton, P., Kitamura, K., Sompolinsky, H., Yarom, Y. and Haeusser, M.（2005）*Nature Neurosci.* **8**, 202-211.
5） Anderson, J., Lampl, I., Reichova, I., Carandini, M. and Ferster, D.（2000）*Nature Neurosci.* **3**, 617-621.
6） Haider, B., Duque, A., Hasenstaub, A. R., Yu, Y. and McCormick, D. A.（2007）*J. Neurophysiol.* **97**, 4186-4202.
7） Sanchez-Vives, M. and MaCormick, D.（2000）*Nature Neurosci.* **3**, 1027-1034.
8） Compte, A., Sanchez-Vives, M., MaCormick, D. and Wang, X.（2003）*J. Neurophysiol.* **89**, 2707-2725.
9） Cossart, R., Aronov, D. and Yuste, R.（2003）*Nature* **423**, 283-288.
10） Kang, S., Kitano, K. and Fukai, T.（2004）*Neural Netw.* **17**, 307-312.
11） Steriade, M., Timofeev, I. and Grenier, F.（2001）*J. Neurophysiol.* **85**, 1969-1985.
12） Kitano, K., Cateau, H., Kaneda, K., Nambu, A., Takada, M. and Fukai, T.（2002）*J. Neurosci.* **22**, RC230(1-6).
13） Uchida, G., Fukuda, M. and Tanifuji, M.（2006）*Phys. Rev. E* **73**, 0319101-0319106.
14） Brecht, M., Fee, M. S., Garaschuk, O., Helmchen, F., Margrie, T. W., Svoboda, K. and Osten, P.（2004）*J. Neurosci.* **24**, 9223-9227.



内田　豪

内田　豪（うちだ　ごう）
理化学研究所脳科学総合研究センター研究員
東京工業大学大学院理工学研究科博士後期課程修了（理学博士）後，東京大学先端科学技術研究センター COE 研究員，理化学研究所脳科学総合研究センター研究員，理化学研究所基礎科学特別研究員を経て現職．
研究内容：生命系におけるゆらぎ
連絡先：〒 351-0198　和光市広沢 2-1
E-mail: guchida@brain.riken.jp

生物物理 47（6），368-377（2007）

ミニ特集　脳における情報処理：時間構造の中に情報を埋め込む

メモリーリプレイと記憶の固定化

龍野正実　アリゾナ大学

The replay of behaviorally induced multi-neuronal activity patterns during subsequent sleep or quiet waking is conjectured to play an important role in the consolidation process of certain types of memory. During the early stages of memory consolidation, the hippocampus appears to be critical; however, over time the involvement of the hippocampus decreases as the memories become gradually consolidated in the neocortex. In this article, we review how temporal spike patterns are replayed during sleep and the possible interactions of the hippocampus and neocortex through these patterns.

memory replay / memory consolidation / hippocampus / neocortex / non-REM sleep / REM sleep

1. はじめに

記憶は脳の高次機能の基礎をなす重要な機能であり，その固定化（定着と表現されることもある）のメカニズムの解明は脳研究の重要課題の1つである．近年，多数の電極を用いて神経活動を同時に記録する技術が進歩した結果，動物が課題を遂行した後の睡眠または安静状態で，課題中と類似の神経活動が再生されていることがわかってきた．この現象をメモリーリプレイとよぶ．本総説では，メモリーリプレイについてこれまでに得られている知見を要約し，記憶の固定化との関係について議論する．

2. 睡眠と記憶の分類

メモリーリプレイの詳細に入る前に，睡眠と記憶の分類について簡単に整理しておこう．生物の進化とともに睡眠の様相も多様化し，鳥類と哺乳類では睡眠がレム睡眠とノンレム睡眠に分化するようになった．レム睡眠とは急速眼球運動（rapid eye movement）を伴う睡眠で，脳の活動は覚醒に近く夢を見ることが多い．一方，ノンレム睡眠はレム睡眠でない睡眠という意味で，脳の活動は覚醒時より低下し深い眠りとなる．ヒトなどの霊長類の場合ノンレム睡眠はさらに4段階に分類されるが，動物実験で多く用いられるラットなどのげっ歯類では霊長類ほどノンレム睡眠の分化がはっきりしていない．本総説ではラットの実験から得られた知見を中心にまとめるため，ノンレム睡眠とレム睡眠の2分類でメモリーリプレイの議論を進めてゆこう．

睡眠と同様，記憶もいくつかのカテゴリーに分類されている．ヒトの記憶で最もよく用いられる分類によると[1]，記憶は意識的に想起可能で言葉で表すことのできる宣言的記憶と，技能の記憶のように意識せずとも利用可能だが言葉で表すことの難しい非宣言的記憶に分類される．一方，動物の記憶をヒトの場合のように明瞭に分類することは困難である．しかし，ラットの海馬で**場所細胞**（place cell）*1 とよばれる場所特異的に発火する細胞が発見されて以来[2]，場所細胞の発火パターンが睡眠中に再現される現象をメモリーリプレイの研究対象とすることが多い．また，ヒトにおける宣言的記憶は海馬に依存的な記憶であることから，ラットの場所細胞による記憶がその原型になっている可能性も指摘されている[3]．

以下では，記憶の固定化における海馬と皮質の関係に注目し，ラットの場所細胞のメモリーリプレイを中心に議論を進めてゆこう．

*1 場所細胞：ラットの海馬において発見されたニューロンで，動物が空間を移動し特定の場所を通過したときに神経活動が上昇するという特徴をもつ．サルの海馬にも存在するという報告があるがヒトでは不明である．

Memory Replay and Memory Consolidation
Masami TATSUNO
University of Arizona

3. 記憶の固定化における海馬と皮質の関係

記憶には一般に3つの働きがあると考えられ，覚える働きを「記銘」，蓄え維持する働きを「保持」，取り出して思い出す働きを「再生」または「想起」とよぶ．宣言的記憶の場合，その記銘の初期に海馬が重要な役割を演じていることが知られている．たとえば，てんかん治療のために両側海馬およびその近傍の切除を受けたHMという男性の例では[4]，術前数年の記憶を失い，術後の新しい宣言的記憶を一切形成できなくなったことが報告されている．しかし，術前10年以上にさかのぼる古い記憶は保持されていることから，海馬は宣言的記憶の記銘の初期において重要な役割を演じていると考えられるようになった．そして時間の経過とともに，記憶は海馬から皮質に徐々に移され，最終的には海馬から独立して保持されると考えられている．

このように，記憶がその初期に海馬に一時的に蓄えられ，それが徐々に皮質に移行し十分に時間が経つと海馬を必要としなくなるという仮説が，現在一般に受け入れられている宣言的記憶に関する記憶固定化の仮説である（別の考え方については，たとえばNadelらの論文[5]を参照）．この仮説の基礎には，ニューロン間の結合がニューロン活動によって影響を受けるというヘブの仮説がある[6]．すなわち，新しい記憶に対応するニューロン群が相関して活動することによりそれらの間の結合が強化され，このニューロン群がより高い相関で活動するようになる．このようなニューロン群をセルアセンブリーとよぶ．そして，外的な要因や自発的なきっかけによって，セルアセンブリーに属するニューロン群が何度も再活性化することがメモリーリプレイに対応し，記憶の固定化に重要な役割を果たすと考えられている．また，メモリーリプレイ自体が記憶の想起に対応すると考えることも多い．さらに，海馬や皮質における長期増強や長期抑圧の発見が，ヘブの仮説，そして記憶固定化の仮説を支持する基礎と考えられている．しかしながら，記憶固定化の過程で実際にシナプスがどのように変化しているのかについては不明な点も多く，現在活発な研究が行われていることに注意されたい[7),8)]．

次の節では，ノンレム睡眠中のメモリーリプレイから議論してゆこう．

4. ノンレム睡眠中のメモリーリプレイ

課題後の睡眠中に，ラットの場所細胞のメモリーリプレイが起きている可能性を最初に報告したのは，Pavlidesらの論文[9]である．彼らは，課題中に興奮したラット海馬CA1領域の場所細胞が，その後の睡眠中，特にノンレム睡眠中に大きな発火率の上昇を示すことを発見した．また，ノンレム睡眠およびレム睡眠中のバースト発火に含まれるスパイク数が増加し，特に3スパイクからなるバースト発火（スパイクトリプレット）自体の数が増加していることも見いだしている．さらに，2-4 msのスパイク間隔をもつバースト発火の増加も観測しており，これは長期増強を効率的に誘発する条件とも合致している．したがって，生体内で自然に発生しているスパイク列がシナプスの可塑性を引き起こしうることを示唆する結果として興味深い．この報告はニューロン活動がその後の睡眠中のニューロン活動にも影響を与えうることを，ニューロンの発火率という一次統計量に注目して示した報告と捉えることができる．

前節でも見たように，高い相関をもって発火するニューロン群はセルアセンブリーを形成し，それらが再活性化することがメモリーリプレイと関係していると考えられている．そこでWilsonら[10]は，課題中に記録された2つのニューロン活動の相関（二次統計量）が，その後のノンレム睡眠でも保持されるかどうかについて研究した．彼らは多数のテトロード（4本の細い金属線をより合わせて作った電極）をラットの海馬CA1領域に刺入することにより，50-100個のニューロン活動を同時記録することに成功した．この実験では，重なった場所受容野をもつ場所細胞が課題中に高い相関で活動する一方，場所受容野が重ならない場所細胞同士の相関は低くなる．彼らは，課題前，中，後それぞれの期間においてニューロン活動の短時間（±100 ms）の相互相関関数を計算し，重なった場所受容野をもつ場所細胞は，その後のノンレム睡眠中にもおよそ30分にわたって高い相関を維持することを見いだした．一方，場所受容野が重ならない場所細胞同士の相互相関は課題後も低いままであった．この報告は，Pavlidesら[9]によって報告された発火率だけでなく，ニューロン発火の相関という二次統計量も課題後のノンレム睡眠中に維持されうることを発見した研究と捉えることができる．

その後Hiraseら[11]は，新しい課題よりも慣れ親しんだ課題において，平均発火率と相関の両方が課題後の睡眠でよく保存されることを確認している．またBattagliaら[12]は，発火率によるメモリーリプレイをより正確に検出する方法を提案し，メモリーリプレイが**脳波**（brain wave）*2のうちでも**鋭波**（sharp wave）*2発

生中に検出されやすいことや課題終了後 10-20 分を超えると減衰することなどを報告している．

ここまでに紹介した報告では，メモリーリプレイにおけるニューロンの発火の順番は考慮されていない．しかし，たとえばエピソード記憶が物事の起こった順番を含むことを考えると，スパイク発火の時間関係がメモリーリプレイの重要なファクターであることは明らかである．そこで Skaggs ら[13]は，ラットの海馬 CA1 領域で場所受容野が重なっている場所細胞同士の相互相関関数の形を**テンポラルバイアス**（temporal bias）*3 によって検討し，その非対称性が課題後のノンレム睡眠中に保存される傾向があることを見いだした．また，相互相関関数のピークの位置を比較すると，ノンレム睡眠中にメモリーリプレイが 10-20 倍の速さで再生されていることも明らかとなった．

スパイクの時間順序がメモリーリプレイ中に保持されている可能性をより直接的に示した研究として，Nadasdy ら[14]の仕事がある．彼らは，**テンプレートマッチング**（template matching）*4 と**同時確率マッピング**（joint probablity mapping）*5 の 2 種類の手法を用いて，課題中に観察された海馬 CA1 場所細胞のスパイク時空間パターンが，その後のノンレム睡眠中，特に鋭波発生中に圧縮された形で再現されていることを見いだした．まずテンプレートマッチングによる解析では，実際に観測されたオリジナルのスパイク列の繰り返し回数とスパイクシャッフリングによって生成したランダムスパイク列の繰り返し回数の間で有意差を検定し，$p < 0.01$ で有意差を確認している．また，同時確率マッピングによって特に 3 発のスパイクからなるスパイクトリプレットの時空間パターンを詳しく解析した結果，課題前と課題中では 5% のトリプレットが同じ構造をもっていたのに対し，課題後と課題中では 9% に増加したことを報告している．この報告とほぼ同時期に，**説明分散**（explanatory variance）*6 による解析によって，Kudrimoti ら[15]も鋭波中のメモリーリプレイを報告している．また，これらの流れを汲む研究として，Lee ら[16]は，テンプレートマッチングを発展させた組み合わせ解析を用いることにより，課題中のスパイク時空間パターンが鋭波中に約 20 倍の速さで再生されることを示している（**Fig. 1**）．

以上のように，ノンレム睡眠中のメモリーリプレイの研究は過去 20 年の間に大きく発展し，ラット海馬 CA1 領域の場所細胞のメモリーリプレイが，時間構造を保持しつつ圧縮された形で鋭波中に出現していることが明らかになった．ただし，鋭波はノンレム睡眠中だけでなくラットが安静にしている間にも見られ，安静時の鋭波におけるメモリーリプレイも観測されている[15]．すなわち，ノンレム睡眠が出現するか否かよりも鋭波の発生がメモリーリプレイの出現に重要な役割を果たすと考えられる．さらに，これまでに紹介したメモリーリプレイの時空間パターンはすべて課題中のニューロンの発火と同じ時間的順序での再生であったが，ラットが課題遂行中に小休止しているときの鋭波発生中に逆順のメモリーリプレイが起こることが最近報告された[17]．この逆順のメモリーリプレイは，報酬に関連した情報をコードしていると考えられる大脳基底核のドーパミン作動性ニューロンの発火タイミングと組み合わせることにより，海馬依存的な意思決定課題における価値評価を強化学習の枠組みで行う基礎を与えると考えることができ興味深い．さらに，ラットを用いた最新の研究によると，トラックを走った後の小休止中の鋭波では逆順のメモリーリプレイが，トラックを走る前の小休止中の鋭波では順方向のメモリーリプレイが報告されている[18]．今後は両

*2 脳波（鋭波，リップル活動，睡眠紡錘波，シータ波）：頭皮に装着した電極または脳内に刺入した電極から観測される電気活動で，一般にニューロンの集団的な活動を反映したものである．鋭波はノンレム睡眠中および安静時に観察される脳波で，波形が正弦波形でなく際立って先鋭であるという特徴をもつ．特にラットの海馬では数十–数百ms持続し，同期的な興奮性シナプス入力を反映したものと考えられている．リップル活動は海馬CA1やCA3領域の錐体細胞層において鋭波発生中に観測される100-200 Hzの高周波振動で，CA3領域の錐体細胞の同期発火による集合スパイクを反映したものと考えられている．睡眠紡錘波は皮質で観察される12-14 Hzの周期をもつ脳波で，振幅の変化が紡錘の形に似ていることからこのようによばれる．シータ波は6-10Hz程度の周波数をもつ脳波で，ラットの海馬において探索行動中やレム睡眠中に観測される．

*3 テンポラルバイアス：相互相関関数の非対称性を測るための指標で，ゼロラグを中心に左右対称な時間領域で相互相関関数の面積の差を計算する．

*4 テンプレートマッチング：ある時間ウィンドウの中で複数のニューロンから生成されるスパイク時空間パターン（記録されたニューロンを行に並べ，時間ウィンドウ内のスパイク発火を列に並べた行列で表す）からテンプレートを生成し，それをスライドさせることにより類似のスパイク時空間パターンが他の時刻にも再生されたかどうかを検出する方法．テンプレートマッチングによって検出されたスパイク時空間パターンの具体例はFig. 3を参照．

*5 同時確率マッピング：スパイクトリプレットの有意性を調べる方法で，1番目と2番目のスパイクの時間間隔および1番目と3番目のスパイクの時間間隔の同時生成確率をデータから求め，スパイクダブレットの周辺確率から求められる偶然起こりうる確率を差し引いたもの．

*6 説明分散：課題中，後それぞれのニューロンペアから計算される相関係数行列の類似性を，偏相関を用いて課題前の効果を差し引いて計る指標．偏相関の2乗で定義されるため0と1の間の値をとる．

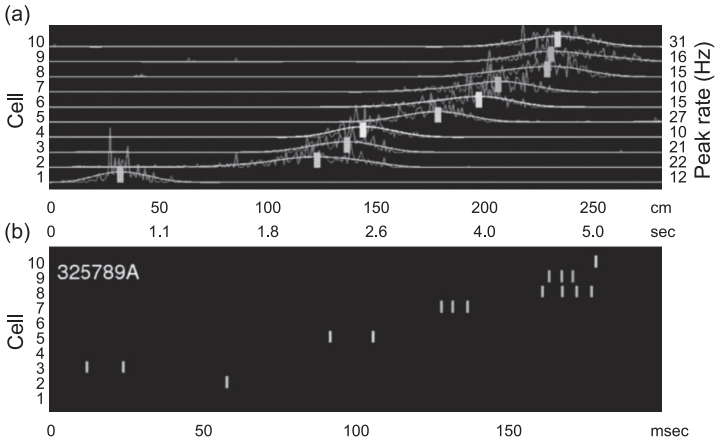


Fig. 1
Example of spike pattern sequences from behavior (a) and sharp wave of subsequent sleep (b). (a) Smoothed place fields of ten cells are plotted as horizontal lines. Vertical bars mark the positions of the peaks of the smoothed fields. Smoothed firing rate (Hz) at these peaks is shown to the right. Non-uniform time axis below shows time within average lap when above positions were passed. (b) A population burst within sharp wave shows that six cells in a row fire in the same order as the sequence from behavior in (a). Note difference in timescale between (a) and (b). Data reproduced from ref. 16 with permission.

方向に再生されるメモリーリプレイの機能的意味について議論を深めてゆく必要があろう．

5. レム睡眠中のメモリーリプレイ

よく知られているように，ヒトの夢の多くはレム睡眠中に起こる．この事実からもレム睡眠の機能や夢の意味を研究することはきわめて興味深く，多くの研究者をひきつけてきた．また，近年はレム睡眠と記憶の関係も議論されており，たとえばCrickら[19]による「不要な記憶の消去仮説」は，一時的ではあったが大きなインパクトをもって迎えられた*7．しかしながら，電気生理実験によるレム睡眠中のメモリーリプレイの研究はきわめて少ないのが現状である．本節では代表的な研究を紹介しよう．

1つ目はPoeら[20]によるものである．彼らはラット海馬CA1領域の場所細胞の活動を同時記録し，初めて訪れた場所で発火する場所細胞とすでによく知っている場所で発火する場所細胞のスパイク発火のタイミングと**シータ波**（theta wave）*2の位相の関係を調べた．その結果，初めての場所で発火する場所細胞はレム睡眠中のシータ波の山で発火する傾向がある一方，既知の場所で発火する場所細胞はシータ波の谷で発火する傾向があることを見いだした．これまでの研究によると，シータ波の山付近のスパイクは長期増強を引き起こしやすく，逆にシータ波の谷付近のスパイクは長期抑制を引き起こしやすいことが知られている[21]．そこで彼らは，レム睡眠中に新しい体験の固定化が長期増強によって促進され，古い記憶が長期抑制によって消去される可能性を指摘している．

2つ目の研究はLouieら[22]によるもので，ラット海馬CA1領域の場所細胞を同時記録し，テンプレートマッチングによって課題遂行中のスパイク時空間パターンとレム睡眠中のスパイク時空間パターンを比較した．その結果，レム睡眠中に課題中よりもややゆっくりした速さでメモリーリプレイが起きていることを発見した（**Fig. 2**）．ただし，このメモリーリプレイの多くが課題前のレム睡眠で見いだされ，課題後のレム睡眠ではほとんど見つからなかった点に注意する必要がある．この意外な結果に対して彼らは，ラットが課題に十分慣れているため，前日の課題遂行時のメモリーリプレイを検出した可能性を指摘している．しかし，それではなぜ実験当日の課題遂行後にメモリーリプレイが見つからないのかの説明になっておらず不満が残る．また，彼らは新しい課題での実験も行っているがレム睡眠中のメモリーリプレイは発見できなかった．したがって，レム睡眠中のスパイクパターンのメモリーリプレイはまだ十分に検証されたとはいえず，今後のさらなる研究が必要であろう．

以上のように，ノンレム睡眠中の（より正確には鋭波中の）の報告に比べ，レム睡眠中のメモリーリプレイの報告は数が少ない．その理由の1つに，ラットを使った多電極記録実験では課題前後に30分から1時間の睡眠を記録することが普通であるが，このような短い記録時間では十分なレム睡眠のサンプルが得られないことが考えられよう．そこで現在われわれは，課題の前後にそれぞれ12時間以上の連続記録を行い，レム睡眠中のラットの内側前頭前野と海馬の神経活動を解析する研究を進めている[23]．そして，レム睡眠中に現れるスパイク時空間パターンをテンプレート

*7 Crick-Mitchisonの仮説ともよばれる．「われわれは忘れるために夢を見る」という仮説で，夢で活性化された記憶は逆学習によって弱められ消去されるという考え方．興味深い仮説であるが，これを支持する生理学的知見は十分ではない．

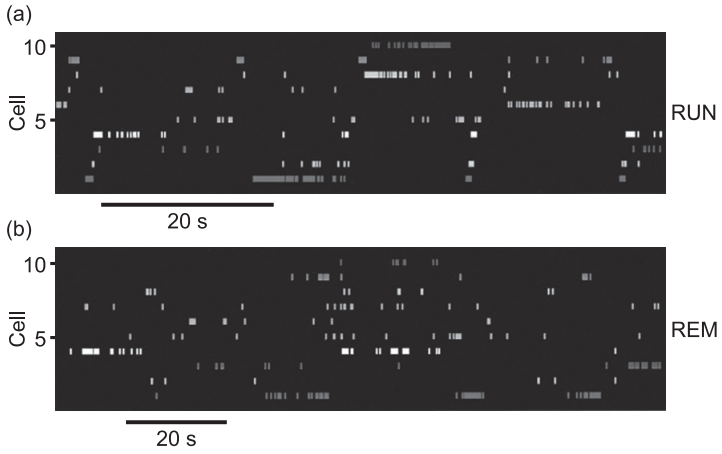


Fig. 2
Example correspondence of spike pattern sequences between behavior (a) and REM sleep (b). (a) A spatio-temporal spiking pattern of 10 pyramidal cells during a 75 sec window from behavior (RUN) is shown. (b) A spatio-temporal spiking pattern of the same 10 cells during 120 sec REM sleep is shown. Data reproduced from ref. 22 with permission.

マッチングで比較すると，レム睡眠の出現が課題前か後かにかかわらず，内側前頭前野ではスパイク時空間パターン同士の類似度が高いのに対し海馬では類似度が低いことがわかってきた．この結果は，レム睡眠中の内側前頭前野と海馬が異なる機能的ネットワークに属していることを示唆しており興味深い．

最後に，レム睡眠が記憶の固定化に寄与しているのかどうかはまだ不明な点が多く，現在活発な議論が続いている[24)-29)]．今後の動物実験では，レム睡眠中の神経活動を複数の領野から同時に記録し，それぞれの領野でどのようなメモリーリプレイが起きているのかを明らかにしていくことが重要であろう．

6. 海馬と皮質および皮質間の相互作用

前節と前々節では，ラット海馬 CA1 領域の場所細胞の活動に注目して，ノンレム睡眠およびレム睡眠中のメモリーリプレイについて，これまでに得られた知見を概観してきた．本節では，海馬―皮質間および皮質―皮質間のメモリーリプレイ研究の現状について見てみよう．

第 3 節で議論したように，記憶固定化の仮説によると，海馬に一時的に蓄えられた記憶は徐々に皮質に移され，十分な時間が経つと海馬を必要とせずに記憶を想起できると考えられている．実際，Takehara ら[30)]の瞬目反射条件付けを行ったラットの海馬，内側前頭前野，小脳の破壊実験によると，学習成立 1 日後の海馬と小脳の破壊が記憶の保持を大きく低下させた一方，内側前頭前野の破壊は小さな低下を示しただけである．その後，破壊の時期を遅らせてゆくと海馬の影響が下がり逆に内側前頭前野の影響が上がってゆくようすが観察された．そして，学習成立 4 週間後の破壊実験では，内側前頭前野と小脳の破壊が記憶の保持を大きく低下させた一方，海馬の破壊による影響は観察されなかった．メモリーリプレイの観点からは，学習初期に海馬のメモリーリプレイに誘発されて皮質のメモリーリプレイが繰り返し起こることにより，皮質間の結合が徐々に強化され海馬無しでも皮質のメモリーリプレイが起こるようになると考えられる．

Qin ら[31)]は，海馬と皮質のメモリーリプレイに関係があるかどうかを調べるために，ラット海馬 CA1 領域と後頭頂野からニューロン活動を同時記録した．彼らは，課題前，中，後のニューロン活動において，海馬内，皮質内，海馬―皮質間それぞれに対するニューロンペアからなる相関係数行列の相関および課題前の影響を差し引いた課題中と課題後の偏相関係数を計算した．その結果，海馬内および後頭頂野内のどちらのニューロンペアの場合においても，課題中と課題後の類似性が課題中と課題前の類似性よりも高いことが判明した．また，この結果は海馬―後頭頂野間のニューロンペアでも成り立っており，課題後のノンレム睡眠中に海馬，皮質で相関したメモリーリプレイが起きている可能性を示唆している．Qin らは Skaggs ら[13)]の研究で使われたテンポラルバイアスによる解析も行っているが，時間構造は海馬内，皮質内のニューロン群のみで保存され，海馬―皮質間では保存されていないようである．その理由として，海馬内，皮質内と比較して海馬―皮質間では直接的な結合が少ないことや，覚醒中（おもに皮質から海馬に情報が送られる）とノンレム睡眠中（おもに海馬から皮質に情報が送られる）では情報の流れが逆転しているため時間構造が乱されると推測される点などを挙げている．

記憶固定化のより詳細な仮説によると，覚醒中にシータ波が発生している状態の海馬で記憶の書き込み

が起こり，その後の鋭波中の**リップル活動**（ripple oscillation）*2 で起きる神経活動によって記憶情報が海馬から皮質に運ばれる可能性が提起されている[32]．また，ノンレム睡眠中に皮質で観測される睡眠紡錘波中の神経活動がシナプスの可塑性に寄与している可能性も指摘されている[33]．そこで，Siapas ら[34]は海馬のリップル活動と皮質の**睡眠紡錘波**（sleep spindle）*2 の関係を多電極同時記録によって検証した．その結果，皮質の睡眠紡錘波は海馬のリップル活動に 1-2 秒遅れて発生する傾向があることを見いだした．さらに，海馬ニューロンと皮質ニューロンのスパイク発火タイミングとこれらの脳波の関係を調べたところ，(1) 海馬ニューロンがリップル活動で高い発火確率を示すだけでなく皮質ニューロンもリップル活動に近いタイミングで発火する傾向があること，(2) 睡眠紡錘波の始まり付近で海馬ニューロンの発火確率が上がるのに対して皮質ニューロンは睡眠紡錘波が始まってから発火する傾向があることを見いだした．これらの結果は，海馬ニューロンのスパイク活動の後に皮質ニューロンのスパイク活動が生じやすいことを示しており，リップル活動と睡眠紡錘波中のスパイク活動による記憶固定化の仮説を支持する結果と考えられる．

ノンレム睡眠中の海馬と皮質のより詳細な相互作用について，最近 Isomura ら[35]が Sirota ら[36]の研究を発展させた結果を報告している．そのおもな結果は，前頭前野，体性感覚野，内嗅野，海馬台皮質など多くの皮質領域で同期した脱分極状態（アップ状態）と過分極状態（ダウン状態）が生じていること，皮質の脱分極状態は歯状回や海馬 CA1 領域のニューロン活動を上昇させリップル活動の発生確率も最大化すること，皮質が過分極状態でも海馬 CA3-CA1 領域のネットワークが独立に発火活動を自己組織化しガンマ波活動を発生しうることなどである．これらの結果や，脱分極状態の始まりで皮質ニューロンの発火パターンの再現性が高いという報告[37]をもとに，彼らは睡眠中の海馬と皮質の相互作用について次のような仮説を提案している．すなわち，まず脱分極状態で高い再現性をもって活性化する特定の皮質ニューロンが特定の海馬ニューロンを活性化する．次に，海馬ニューロンはリップル関連発火を通してまだ継続発火している皮質ニューロンに情報を送り返す．こうして特定の皮質ニューロンと特定の海馬ニューロンの間の結合が選択的に変更される可能性を指摘しており興味深い．

海馬—皮質間の相互作用の最後の例として，Ji ら[38]の最近の研究を紹介しよう．彼らは，ノンレム睡眠中に時空間構造をもったメモリーリプレイが皮質に現れるかどうか，もし現れるならばそれらは海馬におけるメモリーリプレイと相関があるのかどうかについて研究を行った．視覚野と海馬のニューロン活動を同時記録して解析したところ，フレーム（皮質ニューロンの脱分極状態と同義と考えられるが，定義が異なることから彼らはフレームという用語を導入している）の間に皮質と海馬の両方で覚醒時のスパイク発火パターンがリプレイされていることを見いだした（**Fig. 3a, b**）．さらに，同じ経験に対応していると考えられるメモリーリプレイが皮質と海馬で同時刻に起きた例も発見した（**Fig. 3c**）．これらの結果は，スパイクの時空間パターンを直接評価することで，海馬と皮質で同時に起きたメモリーリプレイをはじめて検出した報告で，きわめて興味深い．

ここまで海馬—皮質間の相互作用について最近の研究を紹介してきたが，皮質—皮質間の相互作用を対象とした研究はまだ多くない．その中で，Hoffman ら[39]による大規模な多電極記録の報告を紹介しよう．彼らは，マカクサルの皮質の 4 ヵ所（運動野，体性感覚野，頭頂野，前頭前野）にそれぞれ 144 本，合計 576 本の電極を刺入し，課題前，中，後のニューロン活動を記録した．スパイクデータを説明分散およびテンポラルバイアスで解析したところ，運動野，体性感覚野，頭頂野の皮質内部および皮質間で有意なメモリーリプレイが検出された．この結果は，記憶固定化の過程で複数の皮質のニューロン群が相関をもって発火することを示唆している．さらに，上記の 3 つの皮質とは異なり前頭前野では有意なメモリーリプレイが得られなかったが，これは前頭前野の役割を考える上で興味深い．ただし，この研究はその実験の困難さから 1 匹の個体のみに基づく報告であるため，皮質—皮質間の相互作用の理解を深めるためにも今後の追試研究が待たれるところである．

7. メモリーリプレイの持続時間

ここまでに紹介してきたメモリーリプレイは，一般に 30 分から 1 時間程度で検出できなくなってしまうことが知られている[10),15]．一方，断眠実験などの心理学的研究では数時間から数日にわたる記憶に対する影響が報告されることが多い．したがって，電気生理によるメモリーリプレイと心理実験の報告には整合していない部分がある．また，これまでに報告されたメモリーリプレイは十分に訓練した課題が多く，新しい体験のメモリーリプレイはほとんど報告されていない．

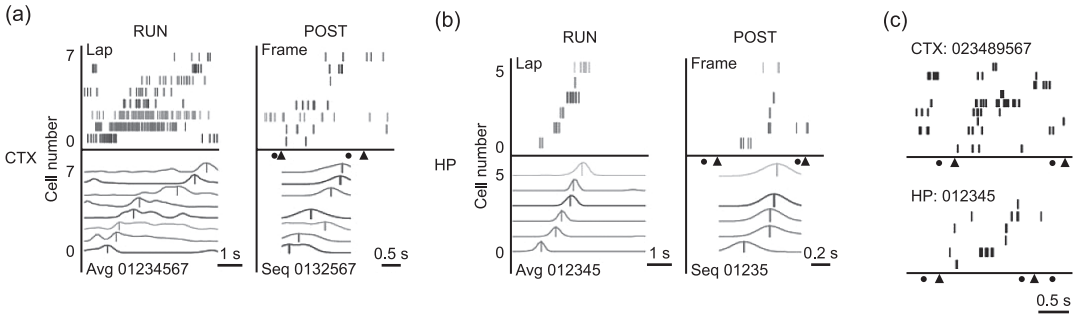


Fig. 3

Example of coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus. Firing sequence during behavior (RUN) and during a subsequent sleep (POST) frame in the visual cortex (a) and in the hippocampus (b). Visual cortical and hippocampal memory replay that occurs at the same time (c). (a) 'Lap' in RUN represents the firing pattern during a single running lap on the trajectory. Each row corresponds to a cell and each tick to a spike. 'Avg' in RUN represents template firing sequence obtained by averaging over all laps on the trajectory. Each curve represents the average firing rate of a cell. Cells were assigned to numbers 0, 1, etc. and arranged (01234567) from bottom to top according to the order of their firing peaks (vertical lines). 'Frame' in POST represents the firing patterns of the same cells in a POST sleep frame. Triangles and circles correspond to frame start and end times, respectively. 'Seq' in POST represents the firing sequence in the frame. Spike trains were convolved with a gaussian window and cells were ordered (0132567) according to the peaks (vertical lines) of the smoothed traces. (b) Hippocampal firing sequences were analyzed as in (a). (c) An example of cortical (CTX) and hippocampal (HP) frames that overlapped in time is shown. Each row represents a cell and each tick represents a spike. Triangles and circles represents frame start and end times, respectively. The two frames replayed the same running trajectory. Data reproduced from ref. 38 with permission.

そこでRibeiroら[40]は，ラットの複数の領野（バレル皮質，海馬，視床，尾状核被殻）に多数の電極を刺入し，96時間におよぶ長時間連続記録を行った．ほぼ2日間にわたる課題前レコーディングの後に1時間の課題（新奇な物体を4個置きラットが物体と接触することを新しい体験と考えた）レコーディングを行い，さらに約2日間にわたりレコーディングを継続した．彼らは，Louieら[22]と同じテンプレートマッチングでデータを解析し，新しい体験に基づくスパイクパターンが，課題後2日間という長期にわたって記録を行ったすべての領野でリプレイされ続けるという興味深い結果を得た（**Fig. 4a**）．

もしこの報告が正しければ，（1）メモリーリプレイの持続時間に関する電気生理実験と心理実験のギャップを埋め，（2）これまでの研究ではほとんど見つけることのできなかった新しい体験のメモリーリプレイを検出し，（3）海馬を含む脳の多くの領野でメモリーリプレイが長時間にわたり起きていることを示す重要な発見になる．そこでわれわれは，この報告を独立した研究室で再現する必要があると考え，徹底した検証実験を行った[41]．その結果，彼らの報告はテンプレートマッチングの不適切な使用による誤った報告である可能性が否定できないことがわかった．Ribeiroらの論文では，新しい体験に対応するテンプレートのマッチングを課題後の記録に対してのみ行い，慣れ親しんだ体験に対するテンプレートのマッチングは課題前の記録に対してのみ行っている．そして，それらをあたかも同じ時刻に対する計算のように並べて比較し，新しい体験のテンプレートのほうが高い相関をもつと結論付けている（**Fig. 4a**）．しかしながら，このような結論を得るためには，慣れ親しんだ体験のテンプレートと課題後の相関が低く，かつ新しい体験のテンプレートと課題前の相関も低いことを示す必要がある（**Fig. 4b**）．われわれの検証論文では，記録全体に対してテンプレートマッチングを適用するとRibeiroらの報告したメモリーリプレイが消失してしまうだけでなく（**Fig. 4c**, top），彼らのように部分的な比較を行うと人為的な有意差を生じさせうることを示した（**Fig. 4c**, bottom）．さらに，説明分散でデータを解析することにより新しい体験のメモリーリプレイの検出に成功したが，これまでの報告と同様約1時間で消失してしまうことも判明した．

以上の結果は，解析方法の不適切な適用が思わぬところで人為的なミスを生じさせ誤った結論を導いてしまう可能性があること，複数の手法でデータを解析し総合的にメモリーリプレイの判断を行うことの重要性を示しており，教育的である．ただし，われわれの結論は長時間のメモリーリプレイを否定しているのではなく，現在の解析手法では検出が困難であることを指摘していることに注意してほしい．実際，新しい体験の後に発現する前初期遺伝子が課題直後のみならず数時間から24時間後にも発現していることが知られており，これらが長時間のメモリーリプレイによって誘発されている可能性が指摘されている[42]．また，現

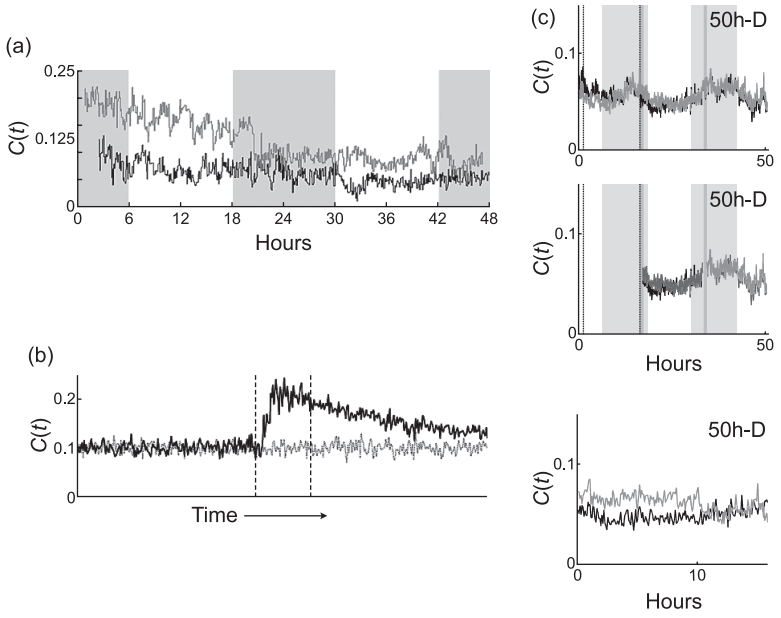


Fig. 4

Example of (a) and counter example ((b) and (c)) of long-lasting memory trace replay. (a) Artifactual long-lasting memory trace replay is observed if template matching correlations are calculated on a partial trace and are compared as if they are recorded at the same time. The upper gray line represents template matching correlation computed between templates corresponding to a novel experience and firing activity during post-task sleep. The lower black line represents template matching correlation computed between templates corresponding to a familiar experience and firing activity during pre-task sleep. Gray and white bands represent room lights on and off, respectively. Note that the gray line stays higher than the black line for up to 48 hours, indicating a long-lasting memory trace replay. (b) Artificial template matching data illustrating the necessity of whole trace calculation. The black and gray lines correspond to template matching correlation of novel and familiar experiences, respectively. To claim long-lasting memory trace replay, it is necessary to show that template matching correlation due to novel experience (black line) is initially low during a pre-task sleep (a period before the first vertical dashed line) but increases during a task epoch with novel experience (a period between two vertical dashed lines) and is sustained over many hours during a post-task sleep (a period after the second vertical dashed line). In addition, it is also necessary to show that template matching correlation due to familiar experience (gray line) stays low throughout the recording. Because (a) provides partial information only (black line during post-task sleep and gray line during pre-task sleep), we cannot conclude whether long-lasting memory trace replay exists or not. (c, top) Long-lasting memory trace replay is not observed by whole trace template matching calculation of 50 hour continuous recording. The gray line represents template matching correlation computed by novel experience templates and the black line represents template matching correlation computed by familiar experience templates. Light gray and white bands show room lights on and off, respectively. Two narrow dark gray bands (both in light gray bands) represent two task epochs with novel experience. The vertical solid lines, one to the left and the other in the first narrow dark gray band, represent the time points when the familiar and novel templates were taken, respectively. (c, middle) Choosing a partial template matching correlation. For familiar experience, template matching line (black) is selected from the middle of the recording session (between two narrow dark gray bands). For novel experience, template matching line (gray) is selected from the last third of the recording session (after the second narrow dark gray band). (c, bottom) The lines selected in (c, middle) are aligned as if they were recorded at the same time. This procedure, same as (a), produces artifactual long-lasting memory trace replay, lasting up to 10 hours. Note that color assignment (black or gray) of template matching correlation lines in (a), (c) and (b) is reversed. Panel (a) reproduced from ref. 40 and panels (b) and (c) reproduced from ref. 41 with permission.

在の解析手法は同時記録されたニューロンのすべてを解析対象にすることが多いため，もし一部のニューロンのみがメモリーリプレイに関係しているとするとその検出力が低下してしまう．したがって，メモリーリプレイに関連するニューロンを特定することができれば，それらのダイナミクスが長時間のメモリーリプレイを示すことは十分にありうると考えられる．このような視点に立って，現在われわれはスパイク列クラスタリングと情報幾何を用いた新しい解析手法でメモリーリプレイのデータ解析を進めている[43]．

8. まとめ

本総説では，課題中と類似の神経活動がその後の睡眠中に再生される「メモリーリプレイ」という現象と，記銘の初期に海馬に蓄えられた記憶が徐々に皮質に移行し十分に時間が経つと海馬がなくても想起が可能となるという「記憶固定化の仮説」について，これまでに得られた知見を要約した．ノンレム睡眠中（海馬では特に鋭波発生中）には多くのメモリーリプレイが報告されており，海馬や大脳皮質において時間構造を保持しつつ圧縮された形で神経活動が再生されているこ

とがわかってきた．一方，レム睡眠中のメモリーリプレイについては，海馬において新しい記憶の書き込みと古い記憶の消去の可能性や課題中よりゆっくりとした神経活動の再生が観察されているが，報告数が少なく，今後のさらなる研究が待たれるところである．

これらの知見は，記憶固定化の仮説におけるメモリーリプレイの役割を次のように支持していると考えられる．すなわち記銘の初期において，ノンレム睡眠中に海馬で発生するメモリーリプレイが記憶の想起に必要で，それが大脳皮質でのメモリーリプレイを誘発する．そして，ノンレム睡眠中にこの現象が何度も繰り返されることにより大脳皮質間の結合が徐々に強化され，十分に時間が経つと大脳皮質のみでもメモリーリプレイが起こるようになる．

しかしながら，メモリーリプレイがシナプスの可塑性を誘発し記憶の固定化を促進するという直接的な証拠はまだ得られていないことに注意してほしい．今後はメモリーリプレイによって実際にシナプスに変化が起こることを示し，海馬から皮質に至るネットワークにおいて記憶が長期記憶として固定化してゆく過程を丹念に解明してゆく必要がある．このために，単一的な手法は不十分で，分子，細胞，ネットワーク，個体レベルというマルチスケールの実験とモデリングなどの理論研究を融合させることが不可欠であろう．

なお，紙数の制約から総説で取り上げることのできなかった話題も多い．本総説を読んで記憶の研究に興味をもった読者には，最近の英文総説[26),28),29),44)-48)]や，磯村ら[49)]や宮本ら[50)]による和文総説を勧めたい．

最後に，1人でも多くの皆さんが脳研究に興味をもち，脳研究に新しい風を吹き込まれることを期待して筆を置きます．

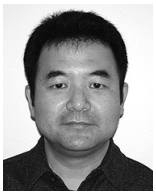
謝 辞

本総説の原稿に目を通してくださり，多くの貴重な助言を頂いた竹原―西内可織博士（アリゾナ大学）とStephen Cowen博士（アリゾナ大学）に感謝申し上げます．

文 献

1） Schacter, D. L. and Tulving, E.（1994）Memory Systems, MIT Press, Cambridge, MA.
2） O'Keefe, J. and Dostrovsky, J.（1971）*Brain Res.* **34**, 171-175.
3） Buzsaki, G.（2006）Rhythms of the Brain, Oxford University Press.
4） Scoville, W. B. and Milner, B.（1957）*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **20**, 11-21.
5） Nadel, L. and Moscovitch, M.（1997）*Curr. Opin. Neurobiol.* **7**, 217-227.
6） Hebb, D.（1949）The Organization of Behavior, Wiley, New York.
7） Fedulov, V., Rex, C. S., Simmons, D. A., Palmer, L., Gall, C. M. and Lynch, G.（2007）*J. Neurosci.* **27**, 8031-8039.
8） Whitlock, J. R., Heynen, A. J., Shuler, M. G. and Bear, M. F.（2006）*Science* **313**, 1093-1097.
9） Pavlides, C. and Winson, J.（1989）*J. Neurosci.* **9**, 2907-2918.
10） Wilson, M. A. and McNaughton, B. L.（1994）*Science* **265**, 676-679.
11） Hirase, H., Leinekugel, X., Czurko, A., Csicsvari, J. and Buzsaki, G.（2001）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 9386-9390.
12） Battaglia, F. P., Sutherland, G. R., Cowen, S. L., Mc Naughton, B. L. and Harris, K. D.（2005）*Neural Netw.* **18**, 1280-1291.
13） Skaggs, W. E. and McNaughton, B. L.（1996）*Science* **271**, 1870-1873.
14） Nadasdy, Z., Hirase, H., Czurko, A., Csicsvari, J. and Buzsaki, G.（1999）*J. Neurosci.* **19**, 9497-9507.
15） Kudrimoti, H. S., Barnes, C. A. and McNaughton, B. L.（1999）*J. Neurosci.* **19**, 4090-4101.
16） Lee, A. K. and Wilson, M. A.（2002）*Neuron* **36**, 1183-1194.
17） Foster, D. J. and Wilson, M. A.（2006）*Nature* **440**, 680-683.
18） Diba, K. and Buzsaki, G.（2007）*Nature Neurosci.* **10**, 1241-1242.
19） Crick, F. and Mitchison, G.（1983）*Nature* **304**, 111-114.
20） Poe, G. R., Nitz, D. A., McNaughton, B. L. and Barnes, C. A.（2000）*Brain Res.* **855**, 176-180.
21） Holscher, C., Anwyl, R. and Rowan, M. J.（1997）*J. Neurosci.* **17**, 6470-6477.
22） Louie, K. and Wilson, M. A.（2001）*Neuron* **29**, 145-156.
23） Tatsuno, M. and McNaughton, B. L.（2006）*Soc. Neurosci. Abstr.* **36**, 4.
24） Vertes, R. P. and Eastman, K. E.（2000）*Behav. Brain Sci.* **23**, 867-876, discussion 904-1121.
25） Siegel, J. M.（2001）*Science* **294**, 1058-1063.
26） Walker, M. P. and Stickgold, R.（2004）*Neuron* **44**, 121-133.
27） Nielsen, T. A. and Stenstrom, P.（2005）*Nature* **437**, 1286-1289.
28） Vertes, R. P.（2004）*Neuron* 44, 135-148.
29） Stickgold, R. and Walker, M. P.（2007）*Sleep medicine* **8**, 331-343.
30） Takehara, K., Kawahara, S. and Kirino, Y.（2003）*J. Neurosci.* **23**, 9897-9905.
31） Qin, Y. L., McNaughton, B. L., Skaggs, W. E. and Barnes, C. A.（1997）*Philos. Trans. R. Soc. Lond., B. Biol. Sci.* **352**, 1525-1533.
32） Buzsaki, G.（1996）*Cereb. Cortex* **6**, 81-92.
33） Steriade, M.（1999）*Trends Neurosci.* **22**, 337-345.
34） Siapas, A. G. and Wilson, M. A.（1998）*Neuron* **21**, 1123-1128.
35） Isomura, Y., Sirota, A., Ozen, S., Montgomery, S., Mizuseki, K., Henze, D. A. and Buzsaki, G.（2006）*Neuron* **52**, 871-882.
36） Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D. and Buzsaki, G.（2003）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100**, 2065-2069.
37） Luczak, A., Bartho, P., Marguet, S. L., Buzsaki, G. and Harris, K. D.（2007）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 347-352.
38） Ji, D. and Wilson, M. A.（2007）*Nature Neurosci.* **10**, 100-107.
39） Hoffman, K. L. and McNaughton, B. L.（2002）*Science* **297**, 2070-2073.
40） Ribeiro, S., Gervasoni, D., Soares, E. S., Zhou, Y., Lin, S. C., Pantoja, J., Lavine, M. and Nicolelis, M. A.（2004）*PLoS Biol.* **2**, E24.
41） Tatsuno, M., Lipa, P. and McNaughton, B. L.（2006）*J. Neurosci.* **26**, 10727-10742.
42） Ramirez-Amaya, V., Vazdarjanova, A., Mikhael, D., Rosi, S., Worley,

P. F. and Barnes, C. A.（2005）*J. Neurosci.* **25**, 1761-1768.
43） Lipa, P., Tatsuno, M., Amari, S., McNaughton, B. L. and Fellous, J. M.（2006）*Soc. Neurosci. Abstr.* **36**, 6.
44） Sutherland, G. R. and McNaughton, B.（2000）*Curr. Opin. Neurobiol.* **10**, 180-186.
45） Pace-Schott, E. F. and Hobson, J. A.（2002）*Nature Rev. Neurosci.* **3**, 591-605.
46） Hobson, J. A. and Pace-Schott, E. F.（2002）*Nature Rev. Neurosci.* **3**, 679-693.
47） Benington, J. H. and Frank, M. G.（2003）*Prog. Neurobiol.* **69**, 71-101.
48） Frankland, P. W. and Bontempi, B.（2005）*Nature Rev. Neurosci.* **6**, 119-130.
49） 磯村宣和，塚本葉子（2006）実験医学（増刊）感覚受容から認知，記憶・学習，行動までの脳機能研究の新展開　分子・細胞・システムレベルからの統合的解明（狩野，高田，伊佐編），164-169，羊土社.
50） 宮本浩行，ヘンシュ貴雄（2007）Cognition and Dementia, pp. 7-15.



龍野正実

龍野正実（たつの　まさみ）
Assistant Research Scientist, ARL Division of Neural Systems, Memory and Aging, University of Arizona
1997 年早稲田大学大学院理工学研究科修了（物理学及応用物理学専攻），博士（理学）．学術振興会特別研究員，早稲田大学理工学部応用物理学科助手，理化学研究所基礎科学特別研究員，Research Associate（University of Arizona）を経て 2005 年より現職.
研究内容：多電極同時記録法による記憶の固定化の研究，多ニューロンからなるスパイク列の解析手法の開発，ニューラルネットワークモデリングなどに興味をもっている.
連 絡 先：Life Sciences North Building, Room 384, University of Arizona, Tucson, AZ 85724-5115, U.S.A
E-mail: tatsunom@nsma.arizona.edu

タンパク質立体構造散歩

GatDE

翻訳の際に活躍するアミノアシル化されたトランスファー RNA（tRNA）の合成過程は，遺伝情報の流れにおけるかなめの反応であるため，どの分子生物学の教科書でも解説がある．tRNA がもつアンチコドンとアミノ酸が正しく対応づけされないと，ゲノムに書き込まれた遺伝暗号が正しくアミノ酸配列として解読されない．教科書には，20 種のアミノ酸 1 つ 1 つに特化した 20 種のアミノアシル tRNA 合成酵素が存在し，tRNA とアミノ酸を正しい関係で結合するとあり，まずは納得させられる．しかし，さらに教科書を読み進めると多くの例外が記されており，こんなに重要な過程にさえ多様性があるのかと驚かされる．

ここにあげるタンパク質 GatDE は，古細菌で用いられているアミド基転移酵素である．古細菌と多くの真正細菌では，グルタミンの tRNA は，グルタミン用のアミノアシル tRNA 合成酵素によって作られるわけではない．グルタミン用の合成酵素をもっていないのである．グルタミン用の tRNA に，グルタミン酸用アミノアシル tRNA 合成酵素がグルタミン酸を結合し，その後アミド基転移酵素がグルタミン酸をグルタミンに変える．さらに複雑なことには，古細菌と真正細菌ではアミド基転移反応を触媒する酵素群の一部が共通ではない．

右に描かれた tRNA が中央にある GatE と直接相互作用している．ちょうど中央あたりに tRNA と共有結合しているグルタミンがあることになる（図には表示されていない）．グルタミン酸をグルタミンに変化させるために必要なアンモニアは，一番左にある GatD で合成される．アンモニア合成部位とグルタミン酸の距離は約 40 Å．アンモニアはどのようにして，グルタミン酸のそばまで輸送されるのだろうか．このリボンモデルではわからないが，立体構造を詳細に見ると，両反応部位がトンネルでつながっていることがわかる．GatD の β シートあたりからグルタミン酸があるべきところまで，まっすぐ左に向かってトンネルがある．分子機械の巧妙さに驚かされる（PDB[1] ID: 2d6f[2]）．

1) Berman, H. M., Henrick, K. and Nakamura, H. (2003) *Nature Struct. Biol.* **10**, 980.
2) Oshikane, H., Sheppard, K., Fukai, S., Nakamura, Y., Ishitani, R., Numata, T., Sherrer, R. L., Feng, L., Schmitt, E., Panvert, M., Blanquet, S., Mechulam, Y., Söll, D. and Nureki, O. (2006) *Science* **312**, 1950-1954.

(J. K.)



生物物理 47（6），378-383（2007）

ミニ特集　脳における情報処理：時間構造の中に情報を埋め込む

多義的知覚の心理物理計測から推測される離散的な脳内過程

村田　勉　情報通信研究機構未来ICT研究センターバイオICTグループ

Understanding perceptual consciousness is one of the most important problems of the contemporary neuroscience. Because sensory information is inevitably ambiguous, it is to be clarified how the brain selects and constructs a certain interpretation of the sensory information. Such typical phenomena are figure perception such as the Necker cube perception and binocular rivalry, both of which provide different conscious percepts during observation of the same visual stimulus and spontaneous alternations between the possible percepts. The present article explains the recent research progress on the brain regions associated with binocular rivalry and common dynamical properties to these kinds of ambiguous perception.

ambiguous figure / binocular rivalry / visual awareness / consciousness / stochastic process / psychophysics

1.　両眼視野闘争の脳内部位

融合できないくらい異なる2つの刺激を左右眼のそれぞれで観察すると，単純に重なった像が見えるわけではなく，視野の各場所で2つの像が交替して見える．また，特にどちらかを見ようと意図しなくても，自発的に交替が起きるのを経験する．これが両眼視野闘争である（**Fig. 1** 参照）．両眼視野闘争は「見ているもの（網膜への画像入力）」と「見えているもの（意識にのぼる見え）」が単に同じではないことを意味しており，「このように見える」という視覚の意識がどのような神経機構から生み出されているのかということの研究題材としても優れていると考えられる[1]．

おもに1960年代以降の大脳生理学の発展の中で，Hubel と Wiesel の業績に代表されるように大脳視覚野の構造が解明されてきた[2]．左右眼からの情報は網膜から大脳皮質にいたる視覚経路の途中では基本的には交じることはなく，大脳視覚野に入ってから初めて相互作用する．視覚野の入り口にあたる第1次視覚野（V1）には，どちらかの眼への刺激だけにもっぱら反応する単眼性細胞があり，左右の単眼性細胞同士の間には抑制性の相互結合がある．これらの大脳生理学的知見から，両眼視野闘争はV1における左右の単眼性細胞の抑制的相互作用によるという理論がとなえられた．つまり，V1において左右眼からの入力が競争し，

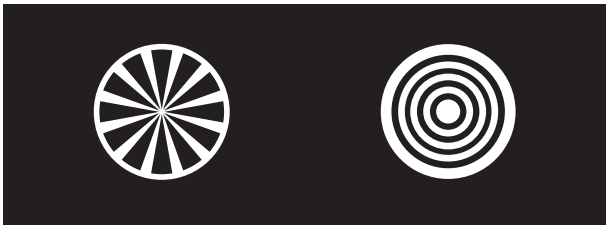


Fig. 1.
An example of stimulus of binocular rivalry. See the two images separately with your left and right eyes to experience binocular rivalry. Skills to see a stereogram are useful.

一方が他方の単眼性細胞の活動を抑制してしまうため勝ったほうの眼の画像だけが見える．活動を続けていると神経細胞が疲労するため，やがて今まで抑制されていた側の単眼性細胞のほうが盛り返して見えが交替する，というものである．この理論はV1に着目するため低次レベル説とよばれ，単眼性細胞間の相互抑制を利用したニューラルネットモデルも多数提案された[3)-5)]．

1990年代後半に Logothetis らの研究グループが，サルの電気生理実験で両眼視野闘争時の脳活動を調べた結果を報告した[6)-8)]．今見えてみるものをレバーで報告するようにサルを訓練し，両眼視野闘争を起こさせながら脳の神経細胞の活動を電極で記録すると，サル自身の見えの報告と神経活動との関係を調べることが

Discrete Stochastic Process of the Brain Estimated by Psychophysical Measurement of Ambiguous Figure Perception
Tsutomu MURATA
National Institute of Information and Communications Technology, Kansai Advanced ICT Research Center, Biological ICT Group

できるのである．彼らの結果では，見えの交替と相関して活動が変化した神経細胞は，低次レベル説でいわれたようなV1（あるいは隣接するV2という領野）では少なかった（20%程度）．むしろ，視覚情報処理経路の中では最終段階（高次レベル）にあたるといわれる下側頭葉皮質において，高い割合（90%）の神経細胞が見えの交替と相関して活動することがわかった（**Fig. 2**）．側頭葉には顔，動物，虫，（人間では）家や道具といった，対象あるいは特定のパターンに選択的に反応する細胞が存在している．このことから，Logothetisらは両眼視野闘争の見えの交替はV1ではなく側頭葉などの高次レベルにおける対象表現間の競争によるものであるという理論を提出した．この理論は高次レベル説とよばれる．さらに，Logothetisらのグループは高次レベル説を支持する心理物理実験も報告している[9]．両眼視野闘争している左右眼の画像をすばやく交換（3 Hzなど）すると，1つの画像が提示されている眼はすばやく入れ替わっているにもかかわらず，見えている画像はあたかも画像交換がないときのように長い時間スケールで交替することがわかった．（この実験で用いた刺激は，空間的周波数が2.5サイクル/度の正弦波パターンの格子縞（静止画）を左右眼それぞれに用意し，直交するように提示したものである．）このことは，交替しているのが左右眼の入力ではなく，高次の対象表現であるという考えに一致するものである．

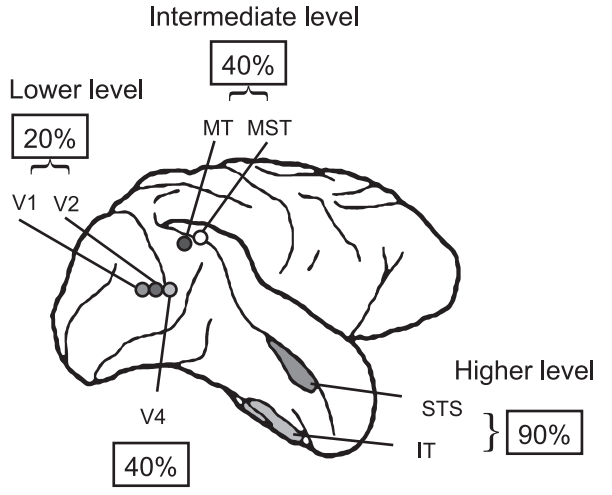


Fig. 2.
Percentages of neurons in the visual area of monkeys (*macaca mulatta*) that showed correlated activity with perceptual alternations in binocular rivalry (electrophysiological findings) (modified from ref. 8). (MT = middle temporal area, MST = medial superior temporal area, STS = superior temporal sulcus, IT = inferior temporal cortex)

一方，1990年代には非侵襲脳活動計測法としての機能的磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging: fMRI）が発展し，両眼視野闘争で見えが交替することに相関して活動する部位を人間の脳について調べることができるようになった．Tongらのグループは「顔」の画像と「家」の画像を左右眼に別々に提示して両眼視野闘争を起こさせ，fMRIによって活動部位を調べた[10]．上述のように顔や家といった対象は視覚系の高次レベルの活動によって表現されるが，顔の知覚は紡錘状回，家の知覚は海馬傍回という部位の活動と結びついていることがわかっている．fMRI実験の結果，両眼視野闘争で顔の見えが優位になるときには紡錘状回のfMRI信号，家の見えが優位になるときには海馬傍回のfMRI信号が増加した．このことは，意識にのぼる見えの交替と側頭葉の領野の活動が相関しているというLogothetisらの結果（高次レベル説）と一致するものである．

ところが，低次レベル説を支持する新たな実験的証拠も見つかってきた．fMRIにより両眼視野闘争時のV1の活動を調べてみると，高次レベルと同様の相関した活動が見られることがわかった．Polonskyらのグループは，コントラストが異なる直交する格子縞を左右眼に与えて両眼視野闘争を起こさせた[11]．V1（およびそれに続くV2, V3, V4といった領野）のfMRI信号の強度変化は，高コントラスト格子縞が見えているとき増加し低コントラスト格子縞が見えているときには低下して，見えの交替と相関していた．また，Tongらは直交する格子縞で両眼視野闘争が起きているときの，盲点に対応するV1の部位のfMRI信号を調べた[12]．盲点に対応するV1の部位は同側性の眼のみからの入力を受けるが，両眼視野闘争時のfMRI信号は同側性眼に提示された格子縞が見えるときには増加し，反対側眼が見えているときには減少した．これらの結果は，V1でも両眼視野闘争にかかわる活動が起きていることを示している．サルではV1で相関した活動を示す細胞の割合が少なかったので，上記の人間のfMRI実験は実質的に異なる結果を提出していることになる．このような差が何の原因によるのかという点は現在議論されている．

さらに，高次レベル説の根拠としてLogothetisらが提出した心理物理実験[9]に対してもさらなる検討が加えられた．左右眼間のすばやい画像交換にもかかわらず意識される画像がゆっくりと（両眼視野闘争の時間スケールで）交替する現象は，格子縞を刺激とする場合には，刺激が少なくとも2～3サイクル/度かそれ以上に高い空間周波数をもっており，画像交換も

3 Hz 周辺で行う場合に限って起きることがわかった．それ以外の場合には，画像交換に合わせて知覚内容もすばやく交替する[13]．この場合，両眼視野闘争は知覚像という高次情報ではなく，左右眼のどちらが優位であるかという低次レベルで決められていることになり，低次レベル説が支持されることになる．さらに刺激の性質を変えて調べると，コヒーレンスの高い刺激（方向性が揃っている，要素が近接している，など）ほど，すばやい画像交換に対して知覚像のゆっくりした交替が起きる確率が高まることが示された[14]．これらの心理物理実験は，両眼視野闘争において優位性の切り替わりが起きるレベルは，刺激自体の性質や提示方法（左右眼画像の交換頻度など）に依存して，高次レベル（対象の闘争）になったり，低次レベル（左右眼の闘争）になったりすると考えざるを得ないことを示している．つまり，両眼視野闘争の切り替わりを決定する部位は，ある一定の水準に特定することができないのではないかという考え方が生まれてきた．

一方，上記の fMRI 実験では視覚系の領域に絞った撮像法が用いられていたが，Lumer らは脳全体にわたる撮像を行った[15]．すると，両眼視野闘争と関連した活動は視覚系内に限られるわけではなく，前頭葉（腹外則前頭前野，背側運動前野，腹側運動前野）や頭頂葉（上頭頂小葉，下頭頂溝）にわたる複数の部位がかかわっていることが示された．

ここまでの説明をまとめると，両眼視野闘争において左右眼からの画像情報の選択が起きる部位がどこなのかという点について，低次レベル説（V1 など）と高次レベル説（下側頭皮質など）が競い合ってきたが，双方の説を支持する証拠の蓄積と，条件によってレベル間を推移することを示す現象の発見により，むしろ視覚経路のさまざまな処理水準のプロセスが関与しているのではないか，という新しい考え方が提起されるようになってきた[16]．さらに，最近，fMRI の最新技術を駆使した研究により，見えの切り替わりに合わせて，外側漆状体（LGN）の左右眼優位性反応が切り替わることが示された．LGN の場合，V1 からのフィードバック信号による V1 の活動変化を反映している可能性が高い．また，視覚経路以外の前頭葉や頭頂葉にわたる複数の部位がどのように関与しているのかという問題も重要である．このように，両眼視野闘争の「部位」は固定された単一部位ではなくさまざまなレベルにわたって複数存在している可能性が高い．また，LGN における反応が示すように，視覚系のいずれのレベルで優位性の選択がなされたとしても，部位間相互作用を通じてその影響が伝搬し，視覚関連部位の活動がシステム的に一挙に切り替わるということも考えられる．両眼視野闘争の研究は，このような「システム的相互作用」の効果を検討すべき段階に達したと思われる．しかしながら，依然として，見えの切り替わりの駆動とその選択の仕組みの解決からは遠いといわざるを得ない．たとえば，切り替わりを駆動する役割は一定の部位に限られているが，どのような見えが選択されるのかは視覚系のシステム的相互作用を通じて決まってくるという可能性や，駆動も選択もどちらも特定の部位は決まっておらず，刺激の性質などの個別的条件に応じてシステム的に選ばれるという可能性が考えられる．このような問題に対しては，さまざまな階層を同時に計測する電気生理学的研究や，時間分解能の高い脳磁界計測法（MEG）または脳波計測法（EEG）などの研究を進めることによって手がかりが得られてくるものと考えられる．

2. 多義的知覚のダイナミズム

前節では，両眼視野闘争の神経メカニズムが大脳の単一部位に局在したものではなく，複数の部位間の相互作用が重要な役割を果たしている可能性が得られてきていることを説明した．活動の関与が見られた部位は，両眼視野闘争以外のさまざまな課題（注意や記憶などを要求する課題）でも活動することがわかっている[17]．したがって，両眼視野闘争は特殊な状況下で発生する特異な現象ではなく，感覚データから視覚的意識をつくり出す視覚の一般的なメカニズムの働きを反映するものと考えるべきかもしれない．そのような観点から，両眼視野闘争と類似した，より一般的な視覚現象との比較検討を行うことは興味深い．

多義図形知覚は，同じ画像を観察しているにもかかわらず 2 つの異なる見え方が交互に意識にのぼる現象であり，その点において，両眼視野闘争と共通性がある．多義図形には多くの例があるが，有名なものとしては「ネッカーの立方体」，「ボーリングの嫁と姑」，「ルビンの顔と盃」などがあり，それ以外にも見かけの動きが 2 通りに見える「双安定仮現運動」などもあげられる（**Fig. 3**）．私たちの研究グループは，さまざまな種類の多義図形と両眼視野闘争にどのような共通の（普遍的な）性質があるのかという点について研究した．そして，両眼視野闘争と多義図形知覚の双方について心理物理実験を行い，見えが自発的に切り替わる時間インターバルの分布形が共通であることを見いだした（**Fig. 4**）．切り替わりの時間インターバルがガンマ分布という一定の確率分布によく合うという経験

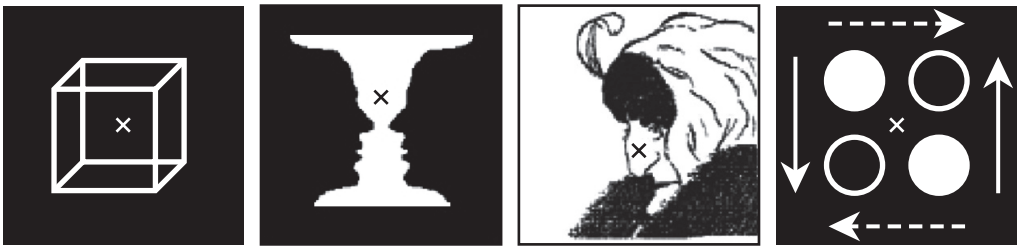


Fig. 3.
Examples of ambiguous figures. (From left) the Necker cube (two distinct perspective), Rubin's vase and faces, Boring's young/old woman, and a bistable apparent motion stimulus (vertical or horizontal shuttle motion of the disks are perceived in animated presentation).

則が 1960-70 年代から報告されていた[18)-21)]．私たちは，この経験則について多数の被験者（各刺激 20 名程度）と十分な回数の切り替わりを得るだけの観察時間（各計 1 時間，平均 700 回の切り替わり）によって調査し，切り替わり時間を精密に測定した．そして，実験から得られた時間分布にガンマ分布を最適フィットさせて適合度を定量的に解析することにより，刺激の種類によらずガンマ分布がよくフィットすることを明らかにした．

私たちはさらに，ガンマ分布が発生する原因となるメカニズムを明らかにすることにも成功した．ここで要点のみ説明すると，ガンマ分布は 2 つのパラメータ α，β（それぞれ任意の正実数）によって定義される：

$$f_{\alpha\beta}(t)=\frac{\beta^{\alpha}t^{\alpha-1}e^{-\beta t}}{\Gamma(\alpha)}\quad(\alpha>0,\beta>0,\Gamma(\alpha)=\int_0^{\infty}x^{\alpha-1}\mathrm{e}^{-x}dx)$$

数学的には，α が自然数のときに限りそのガンマ分布はポアソン過程という離散的な確率過程から生じることを証明できる．ポアソン過程とは，1 回，2 回，と数えられるような離散的な事象が確率的に起きるようなプロセスである．（例として，放射性物質から放出される粒子をガイガーカウンターで検出するプロセスは，粒子が確率的に 1 つ，2 つ，と飛び出してくるのでポアソン過程とみなすことができる．）この離散的な確率事象が α 回起きるまでにかかる所要時間の分布が，その自然数 α で決まるガンマ分布となる．（このとき，単位時間あたりに起きる事象数の平均が β である．）

私たちが心理物理実験で得たガンマ分布のパラメータについて調べたところ，α のヒストグラムにおいて，α の値が 2，3，4 という自然数をとることがわ

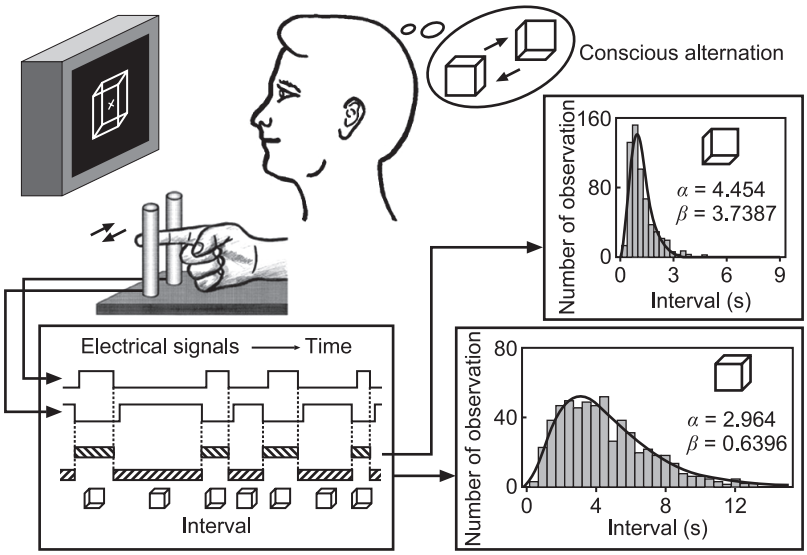


Fig. 4.
Outline of the pychophysical experiment. The subjects were instructed to touch a percept-assigned electrode of a finger-touching device according to their current percept. For each figure, one hour of observation was comprised of ten 6 min sessions with breaks, during which a substantial number of alternations, 700 alternations on average, were reported (modified from ref. 22).

生 物 物 理 Vol.47 No.6（2007）

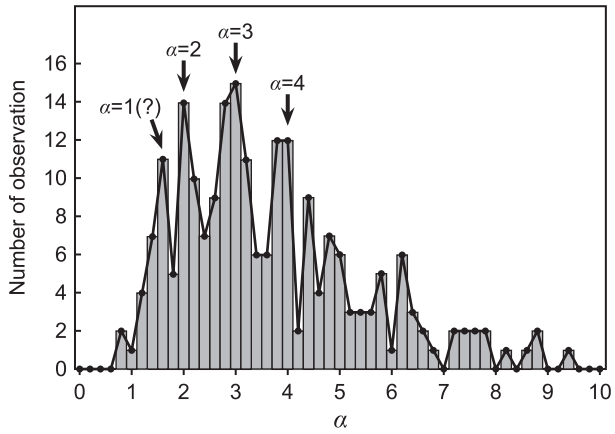


Fig. 5.
Histogram for the parameter α obtained in the human experiment, which includes 227 values showing distinct peaks at the natural numbers: 2, 3, and 4. See the text for the peak located between 1 and 2 (modified from ref. 22).

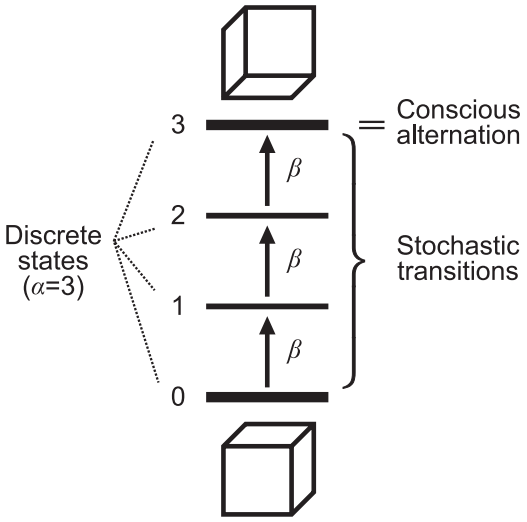


Fig. 6.
The discrete stochastic mechanism underlying binocular rivalry and ambiguous figure perception. Elementary stochastic transitions (a Poisson process) between the discrete states occur with a rate of β, and transition up to the αth state causes an alternation of conscious percept (modified from ref. 22).

かった（**Fig. 5**）．（$\alpha=5$ 以上にピークがあるのかどうかは，度数が小さいため判別できない．）このことはとりもなおさず，両眼視野闘争と多義図形知覚では，見えが切り替わるまでに α 個のサブステップの間を確率的に遷移していくようなポアソン過程が存在することを意味している．つまり，（$\alpha-1$）個の意識にのぼらないサブステップを経て，α 番目のステップに到達したとき見えの切り替わりを意識的に経験する，という離散的確率メカニズムがあることになる（**Fig. 6**）[22)-24)]．

ところで，$\alpha=1$ のときにはガンマ分布は単調に減少する指数分布になる．このとき，非常に短いインターバルが多数発生することになるが，今回の心理物理実験のように被験者が指で見えを報告するような方法では，少なくとも指の反応時間よりも短いインターバルは報告しきれない．そこで，ポアソン過程をコンピュータシミュレーションし，人間の反応時間程度（ここでは 280 ms）よりも短いインターバルを除いたインターバル分布にガンマ分布をフィットさせてみた．すると，本来は $\alpha=1$ のところに現れるピークが 2 側に近いところにシフトした．このことから，人間の見えの切り替わり分布でももともと $\alpha=1$ の分布があったのだが，指報告の時間的制限のために $\alpha=1.6$ 付近のピークとして観察されたものと考えられる．

以上のように，両眼視野闘争と多義図形知覚の見えの切り替わりは共通な離散的確率メカニズムによって引き起こされていると考えられる．このメカニズムを神経レベルから説明することは今後の課題であるが，他の研究グループおよび私たちが両眼視野闘争および多義図形知覚における脳活動を fMRI を用いて調べたところ，これらの現象に共通して，後頭葉（前有線野），頭頂葉（上頭頂小葉），前頭葉（腹外則前頭前野，背側運動前野，中運動前野，腹側運動前野）などの活動が認められた[25)-27)]．このことは，多義的知覚に共通な神経メカニズムとして，おもに前頭葉や頭頂葉の部位がかかわっていることを示唆している．

3. 展望―部位間相互作用とシステム的状態の理解に向けて

多義的知覚という現象は，あいまいさ（多義的）や矛盾（闘争的）を含む感覚刺激が与えられたとき，脳がいかにして整合的に意味のある知覚像を意識にのぼらせるのか，というプロセスに関するものであると考えられる．前節までに，両眼視野闘争を引き起こしている部位が単一ではなくさまざまな水準に分散し，なおかつ相互作用の結果，視覚系の全体にわたって活動に影響が現れると考えられる点，また，両眼視野闘争と多義図形知覚は共通の離散的確率過程に従い，なおかつ，fMRI による調査でも共通の脳活動部位が見られる点について述べた．これらから，意識にのぼる知覚像を選択して切り替える仕組みを理解するためには，部位の役割に加えて，それらが相互作用した結果生じる，システムとしての振舞いを調べる必要があると思われる．たとえば，心理物理実験で観察された

「離散的状態」の神経的対応を見いだすためには，システムを記述することにより適したパラメーター（たとえば活動の同期度など）を積極的に検討することが有効かも知れない．また，計測手段に関しても，さまざまな階層を同時に計測できるマルチな電気生理学的手法や，人間の非侵襲計測であれば脳磁界計測法（MEG）などの高時間分解能をもつ計測法から必要な情報を取り出すための研究が必要であると思われる．

文　献

1） Crick, F. and Koch, C.（1998）*Cereb. Cortex* **8**, 97-107.
2） Hubel, D. H.（1995）Scientific American Library #22, New York.
3） Sugie, N.（1982）*Biol. Cybern.* **43**, 13-21.
4） Matsuoka, K.（1984）*Biol. Cybern.* **49**, 201-208.
5） Blake, R. A.（1989）*Psychol. Rev.* **96**, 145-167.
6） Leopold, D. A. and Logothetis, N. K.（1996）*Nature* **379**, 549-553.
7） Sheinberg, D. L. and Logothetis, N. K.（1997）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 3408-3413.
8） Leopold, D. A. and Logothetis, N. K.（1999）*Trends Cog. Sci.* **3**, 254-264.
9） Logothetis, N. K., Leopold, D. A. and Sheinberg, D. L.（1996）*Nature* **380**, 621-624.
10） Tong, F., Nakayama, K., Vaughan, J. T. and Kanwisher, N.（1998）*Neuron* **21**, 753-759.
11） Polonsky, A., Blake, R., Braun, J. and Heeger, D. J.（2000）*Nature Neurosci.* **3**, 1153-1159.
12） Tong, F. and Engel, S. A.（2001）*Nature* **411**, 195-199.
13） Lee, S. H. and Blake, R.（1999）*Vis. Res.* **39**, 1447-1454.
14） Bonneh, Y., Sagi, D. and Karni, A.（2001）*Vis. Res.* **41**, 981-989.
15） Lumer, E. D., Friston, K. J. and Rees, G.（1998）*Science* **280**, 1930-1934.
16） Blake, R. and Logothetis, N. K.（2002）*Nature Rev. Neurosci.* **3**, 13-23.
17） Rees, G.（2001）*Curr. Opin. Neurobiol.* **11**, 150-156.
18） Levelt, W. J.（1967）*Brit. J. Psychol.* **58**, 143-145.
19） Fox, R. and Herrmann, J.（1967）*Percept. Psychophys.* **2**, 432-436.
20） Borsellino, A., De Marco, A., Allazetta, A., Rinesi, S. and Bartolini, B.（1972）*Kybernetik* **10**, 139-144.
21） Walker, P.（1975）*Percept. Psychophys.* **18**, 467-473.
22） Murata, T., Matsui, N., Miyauchi, S., Kakita, Y. and Yanagida, T.（2003）*Neuroreport* **14**, 1347-1352.
23） 村田　勉（2003）脳の謎に挑む，pp. 74-82，サイエンス社，東京.
24） 村田　勉，柳田敏雄（2001）日本神経回路学会誌 **8**, 139-146.
25） Kleinschmidt, A., Buchel, C., Zeki, S. and Frackowiak, R. S. J.（1998）*Proc. Roy. Soc. London B. Biol. Sci.* **265**, 2427-2433.
26） Sterzer, P., Russ, M. O., Preibisch, C. and Kleinschmidt（2002）*Neuroimage* **15**, 908-916.
27） Tanabe, H. C., Murata, T., Holroyd, T., Hayashi, S., Miyauchi, S. and Yanagida, T.: 32nd Society for Neuroscience Annual Meeting（米国，2002 年 11 月）.



村田　勉

村田　勉（むらた　つとむ）
情報通信研究機構研究マネージャー
1985 年東京大学薬学部卒業，93 年同薬学系研究科博士学位取得．金沢工業大学人間情報工学科助教授を経て，1998 年から郵政省通信総合研究所（現：情報通信研究機構）特別研究員．主任研究員を経て 2006 年から現職．2004 年日本神経回路学会研究賞受賞.
研究内容：脳科学，おもに視覚意識の心理物理学および非侵襲脳活動計測を研究.
連絡先：〒 651-2492　兵庫県神戸市西区岩岡町岩岡 588-2　情報通信研究機構未来 ICT 研究センター
E-mail: benmura@po.nict.go.jp

生物物理 47（6），384-389（2007）

総説

ダイニンの構造とモーター活性の解析

昆　隆英　東京大学大学院総合文化研究科

Dynein is an AAA+ type motor complex that utilizes ATP hydrolysis to move toward the minus end of microtubules. Mechanistic studies on dynein have been hampered by its enormous size (a molecular mass of > 1 MDa) and molecular complexity. However, recent advances in structural and functional studies, including electron microscopic observations and mutational analyses along with establishment of recombinant expression systems, are now beginning to shed light on the molecular mechanism of dynein. Here, I summarize these recent studies, focusing on the coupling between ATP hydrolysis cycle and conformational changes that is critical for the dynein-based motility.

dynein / motor protein / AAA+ ATPases / motility

1. はじめに

ダイニンはATP加水分解で得られたエネルギーを利用して作動する分子モーターの1つで，細胞内に張りめぐらされた微小管のマイナス端方向へ運動することで，さまざまな機能を果たす[1),2)]．動物細胞内には10種類以上のダイニンが存在するが，それらは細胞内の機能を指標として，2つのサブファミリー，細胞質ダイニンと軸糸ダイニンに大別される．細胞質ダイニンはほぼすべての動物細胞に発現し，細胞内物質輸送，細胞分裂，細胞運動を含む，広範な細胞機能に関与する[3),4)]．一方，軸糸ダイニンは真核生物の鞭毛や繊毛に特異的に存在し，それらの波打ち運動を駆動する[5)]．

このようにさまざまな細胞機能に関与するダイニンの運動活性は，どのようなメカニズムにより発揮されるのだろうか？　この疑問に答えるために，ダイニンの発見以来40年以上にわたり生物物理学・生化学的アプローチにより研究が継続されてきたが，いまだわたしたちの知識は不十分である．同じ細胞骨格系分子モーターであるミオシンやキネシンに比べて，ダイニンのメカニズム研究は大きく遅れている．その最大の要因は，この分子モーターが分子質量1 MDa以上の巨大なタンパク質複合体であるため，メカニズム研究に必須な組換え体の発現系構築が困難であったことにあると思われる．しかし，近年になってこの問題が克服され，細胞質ダイニンの組換え体をモーター活性が維持された状態で得ることが可能となってきた[6),7)]．また，発現系の確立に加えて，電子顕微鏡観察および，1分子イメージング・力学測定技術が進展したことにより，ようやくダイニン分子の運動メカニズムについて，その一端が明らかにされつつある．

本稿では，ダイニンの運動メカニズムについて，構造および機能解析により得られた最新の知見を紹介する．（1）まず電子顕微鏡データをもとにしたダイニン重鎖の構造モデルを概説する．（2）次にダイニンのクロスブリッジサイクルの詳細，すなわちATP加水分解サイクルとモーター活性の共役について現在のモデルを紹介する．（3）最後に，ダイニン重鎖内に存在する複数のATP結合・加水分解部位のおのおのの機能についての知見を報告する．なお，ダイニンの微小管上での運動様式については，その詳細が1分子計測により明らかにされつつあるが，本稿ではこの点にはふれないので，興味のある読者は文献[7)-11)]を参照していただきたい．

2. ダイニン重鎖の構造とモータードメイン

ダイニンは重鎖と数種類の中間鎖および軽鎖を含む，巨大なタンパク質複合体である．この複合体を形

Structure and Mechanochemical Cycle of Dynein

Takahide KON
Department of Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences, University of Tokyo

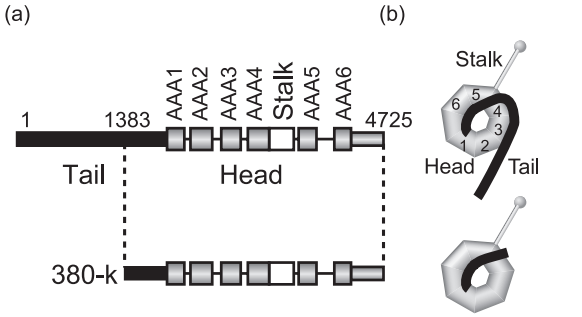


Fig. 1
Structural organization of a dynein heavy chain. (a) Linear diagram of the primary sequence of a dynein heavy chain. The heavy chain is composed of the tail, head containing six AAA+ modules (AAA1-AAA6), and stalk. (b) Structural model of the heavy chain, illustrating the heptameric ring-like structure of the head, and the elongated stalk and tail.

成するタンパク質のうち，重鎖（分子質量＞500 kDa）がそのモーター活性，すなわちATP加水分解活性，ATP感受性微小管結合活性，微小管滑り運動活性のすべてを担う．以下，ダイニン重鎖の構造的特徴について解説するが，これはおもにその一次配列解析と電子顕微鏡観察の結果をもとに提唱されているモデルである（**Fig. 1**）．ダイニン重鎖はAAA+（AAA: ATPases associated with diverse cellular activities）スーパーファミリーに属し，1本の重鎖内に6個のATP結合・加水分解ユニット（AAA+モジュール）をもつ[12]．これら6個のAAA+モジュールはリング状に配置され，直径約13 nmにおよぶ大きな円盤状の“ヘッド”を形成している[13)-15)]．さらに，ヘッドから2つ細長い外部インターフェース（“テール”と“ストーク”）が突き出している．テールは他のサブユニットや輸送物質への直接もしくは間接的結合部位を含む．一方，ストークは長さ10-15 nmの逆平行コイルドコイル領域と小さな球状領域からなると考えられており，ATP感受性微小管結合部位を内包している[16)-18)]．

ダイニン重鎖内でモーター活性に寄与する領域，つまりモータードメインについては，細胞質ダイニンの組換え発現系を用いて検討がなされた．その結果，重鎖のC末端側380 kDa部分（380-kダイニン；**Fig. 1**）で，十分な運動活性およびATP加水分解活性を発揮することが明らかになった[6]．380-kダイニンは，テールのC末端側約550アミノ酸残基とヘッドおよびストークの全領域を含み，単頭モーターである[13), 19)]．このテールの550アミノ酸残基に相当する部分はリンカーとよばれ，ヘッドと相互作用すると推測されている[20]（**Fig. 1b**）．また，380-k領域の一次配列は細胞質／軸糸を問わずダイニン重鎖間で相同性が高く，電子顕微鏡像もよく似ている．このことは細胞質ダイニンと軸糸ダイニンが共通の分子機構で作動することを示唆している．

3. ダイニン重鎖の構造変化と運動活性

ダイニンはAAA+型分子モーターであり，特有の構造を有するが，どのような分子機構で運動活性を発揮するのだろうか？分子モーターの運動は一般に，ATP加水分解サイクルに応じてトラックとの結合解離と方向性のある変位発生が協調して繰り返される，いわゆるクロスブリッジサイクルにより引き起こされると考えられる．ダイニンの場合，ATP加水分解サイクルの各中間状態と微小管結合解離との関係はある程度対応づけられていたが，変位発生機構については最近まで明らかではなかった．しかし，2003年にBurgessらによりその構造的知見がはじめてもたらされた[20]．軸糸ダイニンの1種であるdynein-cのネガティブ染色電子顕微鏡像を単粒子解析したところ，2つのヌクレオチド状態で異なったダイニンの構造が検出されたのである（模式図を**Fig. 2a**に示す）．変位発生前の構造を模倣するADP・Vi（Vi: バナジン酸）状態と変位発生後の構造であるapo（ヌクレオチドなし）状態を比較すると，最も顕著な構造的相違点はテールのヘッドに対する相対的な角度であった．この結果をもとに，ヘッド（およびストーク）に対してテールがスウィングすることでダイニンは変位および力を発生するという，パワーストロークモデルが提唱された[20]．

この結果はダイニンの変位発生について非常に重要な構造的基盤を与えたが，クロスブリッジサイクルの詳細を明らかにするためには，溶液中でATP加水分解サイクルに対応したこの構造変化を捉える必要がある．そこでわれわれは，組換え380-kダイニンの利点を生かして，蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）法による構造変化検出を試みた[21]．具体的にはテールにGFPを，ヘッド内のさまざまな位置にBFPを挿入した2重蛍光ラベルダイニンを作成し，GFP-BFP間のFRET効率を測定した（**Fig. 2b**）．その結果，ダイニンは，ATP依存的に変化する，少なくとも2つのFRET状態（State IとState II）を取ることが明らかになった（**Fig. 2c**）．2つのFRET状態と実際の構造との対応は現時点では不明だが，挿入した蛍光タンパク質の位置から考えて，電子顕微鏡観察で予測されたテールとヘッドとの間の相対的な角度変化をFRET変化が反映していると推測される．

生 物 物 理 Vol.47 No.6（2007）

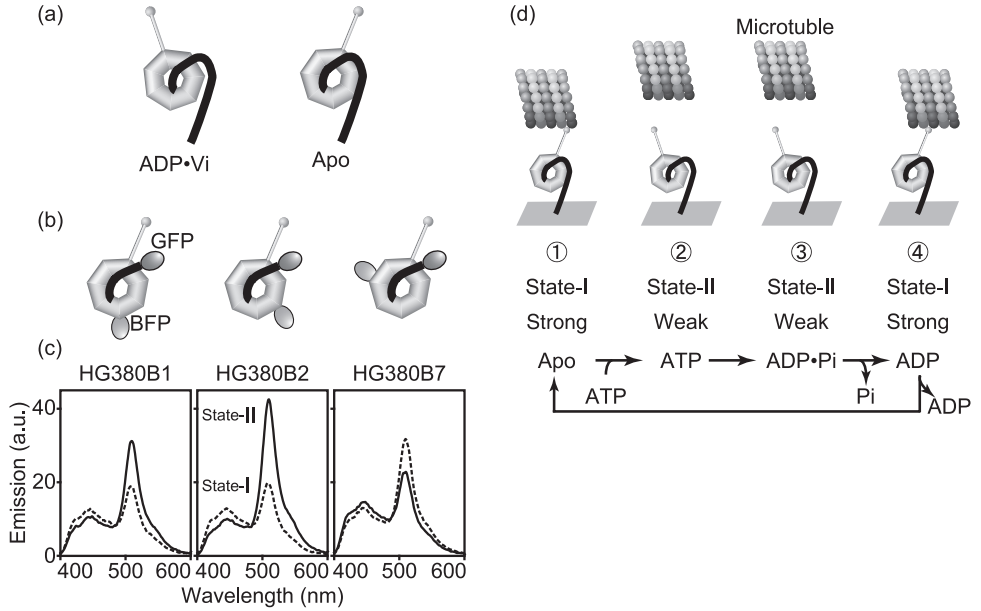


Fig. 2

ATP hydrolysis cycle-dependent conformational changes in the dynein heavy chain. (a) A scheme illustrating two structures of the dynein-c in apo and ADP·Vi states based upon the electron microscopic observations[20]. (b) Design of double-labeled dyneins for detection of conformational changes. In these constructs, GFP and BFP were genetically incorporated into the tail and head domains, respectively. (c) Emission spectra of the double-labeled dyneins excited at 380 nm in the presence of 200 μM ADP (dotted lines) or ATP (solid lines). The measurements detect two FRET states, State I and State II. (d) Model for the cross-bridge cycle of dynein. Panels (b) and (c) are reproduced from ref. 21.

構造状態を検出するこれらの蛍光プローブを利用することで，ATP 加水分解サイクルの各中間状態と構造状態および微小管結合状態との対応をつけることが可能となった．ヌクレオチドアナログや変異体を用いて ATP 加水分解サイクルの中間状態にダイニンをトラップした結果を **Fig. 2d** に示す．ダイニンは，apo および ADP 結合状態では微小管に強く結合し（Kd ～ 0.2 μM），State I 状態にある．また，ATP および ADP・Vi 結合状態では微小管に弱く結合し（Kd > 10 μM），State II 状態をとることが明らかになった．これらの結果および，速度論的解析を FRET 変化と微小管結合解離に適用した結果（投稿準備中）をもとにした，ダイニンのクロスブリッジサイクルモデルは以下の通りである（**Fig. 2d**）．① apo 状態ではダイニンは微小管に強く結合し，構造状態は State I をとる．② ATP を結合すると，その加水分解前にダイニンは微小管から解離し，続いて構造を State I から State II に変化させる．③加水分解後の ADP・Pi 状態では弱い結合かつ State II 状態をとる．④ Pi 放出後の ADP 状態でダイニンは再び強い結合状態に入り，その構造を State II から State I に変化させる．⑤ ADP 放出後にステップ①に戻る．このモデルでは，微小管の変位を生み出すとされるパワーストロークは，ステップ④で起こることになる．

以上の結果から，ATP 加水分解サイクル中に，テールがヘッドに対して動くことは確かだと思われる．しかし，このテールの“動き”がダイニンの“運動活性”にどの程度寄与するのかは明らかではなかった．そこで次に微小管滑り運動活性評価系を工夫することで，この点を検討することにした[22]．通常の運動活性評価系では，ダイニンのテール末端を特異的にガラス表面に固定し，その上で微小管を滑らせる（**Fig. 3b**）．われわれはテールの動きを限定もしくはキャンセルするために，ダイニンのガラスへの固定部位を変化させることにした．具体的には，まずテール内およびヘッド内の異なった位置にビオチン化タグを挿入した，8 種類の組換え 380-k ダイニンを作成した（**Fig. 3a**）．次にこれらのダイニンをアビジン－ビオチン系により部位特異的にガラスに固定したのち，その微小管滑り運動活性を測定した．この系でヘッドを固定した場合，テールの“動き”は微小管滑り運動に反映されないことに注目していただきたい（**Fig. 3c**）．これらのダイニンは，テール末端近傍を固定したときのみ，速い運動速度（1-3 μm/s）を示したことから（**Fig. 3d**），この顕著な運動活性にはテールの“動き”が必要であることが明らかになった．一方，ヘッドを固定した場合，3 種類のコンストラクトのす

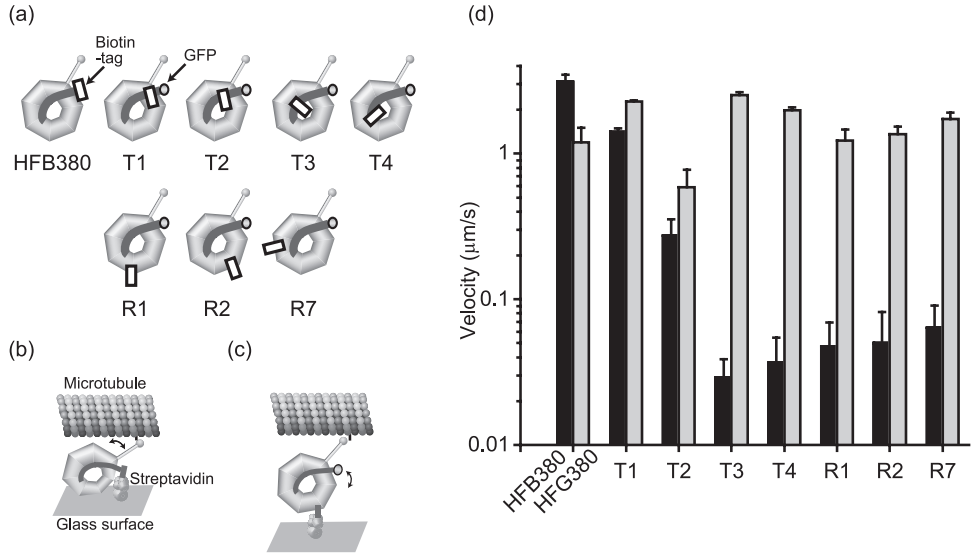


Fig. 3
Gliding assay with genetically engineered dyneins containing site specific biotin tags. (a) Design of biotinylated dyneins. In these constructs, a biotin tag was inserted into the tail or head domain. (b and c) Schematic drawing of the gliding assay. The tail (b) or head (c) of the dynein construct was anchored to the glass surface through the biotin-streptavidin linkage. (d) Microtuble-sliding velocities plotted as log-scale histograms. The dynein molecules were anchored to the glass via their biotin moiety (black bars) or the N-terminal GFP moiety (grey bars). Reproduced from ref. 22. Copyright (2006) the National Academy of Sciences, USA.

べてが遅い速度（約 0.05 μm/s）で微小管を滑り運動させた（**Fig. 3d**, R1, R2, R7）．この結果は，テールの動き，すなわちパワーストローク以外に，ダイニンの遅い運動活性を担う第二の機構が存在することを示唆している．この第二の運動機構の詳細は不明であるが，いくつかの可能性が考えられる．たとえば，ミオシンやキネシンの運動機構の一部であると考えられている，方向性のあるブラウン運動によるのかもしれない．また，ストークがヘッドに対して動くことに起因する可能性も考慮する必要があるだろう．

4.　複数の ATP 結合・加水分解部位の機能

前節では，単純化のためにダイニン重鎖を 1 つの ATP 加水分解ユニットであるかのように扱ったが，実際にはより複雑な問題がある．重鎖内には複数の ATP 結合もしくは加水分解部位が存在し，これらは協調して働いているのである．

ダイニン重鎖が複数の ATP 結合・加水分解部位をもつとする最初の根拠はその一次配列から得られた[23),24)]．AAA+ モジュール（ドメイン）は ATP 加水分解に重要な保存されたモチーフ群を一般的にもつ．なかでも Walker A（P-loop ともよばれる）と Walker B モチーフが重要である．前者は ATP 結合に必須であり，後者はその加水分解に必要であるとされている．ダイニンのヘッドを形成する 6 個の AAA+ モジュールを見ると，N 末端側の 4 個，AAA1 ～ AAA4 にはこれらのモチーフが一般的に保存されており，AAA5 と AAA6 には存在しない[12)]．この特徴から，ダイニン重鎖は最大で 4 個の ATP 結合・加水分解部位をもつことが予想される．実際，軸糸ダイニンの 1 種では，重鎖 1 本当たり 4 分子の ATP/ADP が結合することが示された[25)]．また，細胞質ダイニンでは，少なくとも AAA1 と AAA3 モジュールが実際に ATP 加水分解活性をもつことが示唆されている[26)]．

これら 4 個の ATP 結合・加水分解部位のモーター活性への寄与を明らかにするために，それぞれの Walker A モチーフに変異を入れた変異体の解析が，ショウジョウバエ，出芽酵母，細胞性粘菌の細胞質ダイニンで行われた[27)-29)]．これらの研究では Walker A モチーフへの変異導入が ATP 結合を阻害することを利用している．まず，変異体の細胞内局在のようすから，少なくとも AAA1 と AAA3 モジュールの ATP 加水分解サイクルがダイニンの機能に重要であることが明らかになった．例として，**Fig. 4a** に細胞性粘菌由来 380-k ダイニンの Walker A 変異体の細胞内局在を示した．細胞内には数 mM レベルの ATP が存在するため，野生型の 380-k ダイニンは微小管と共局在せず，細胞質全体に広がる．しかし，AAA1 もしくは AAA3 モジュールへの ATP 結合が変異により阻害されると，

微小管と強く共局在する．このことから，モーター活性に重篤な障害が生じることが示唆された．

次に，各変異体のモーター活性を実際に評価したところ，AAA1 と AAA3 モジュールでの ATP 加水分解サイクルの機能は等価ではないことが明らかになった．**Fig. 4b** に示すように，AAA1 変異体では微小管滑り運動活性は検出されなかった．しかし，AAA3 変異体では，速度は野生型の 1/20 以下と大きく減少するものの，運動活性自体は残存していた．また，微小管結合解離および FRET 変化を指標として，クロスブリッジサイクルを解析した結果，AAA1 変異体ではサイクルが全く進行しないことを見出した．一方，AAA3 変異体では，サイクルのステップ①から②まで（ATP 依存的な微小管からの解離および，State I から State II への構造変化）は進行するが，その後のステップに問題を生じることが明らかになった（投稿準備中）．以上の結果から，AAA1 の ATP 加水分解サイクルはダイニンの運動活性に必須であり，おそらくクロスブリッジサイクルに直接関与するものと思われる．また，AAA3 での ATP 結合・加水分解もモーター活性に重要な役割を果たし，AAA1 により駆動されるクロスブリッジサイクルを直接もしくは間接に制御していると考えられる．さらに，AAA2 または AAA4 への変異導入も微小管滑り運動活性に影響を与えたことから，この 2 つの ATP 結合・加水分解部位も制御機構を担っている可能性がある．実際，軸糸ダイニンでは，ATP もしくは ADP が制御因子として働き，モーター活性を変化させることが報告されている[30)-32)]．これらの制御は AAA2 ～ AAA4 モジュールに ATP/ADP が結合することにより引き起こされると推測される．

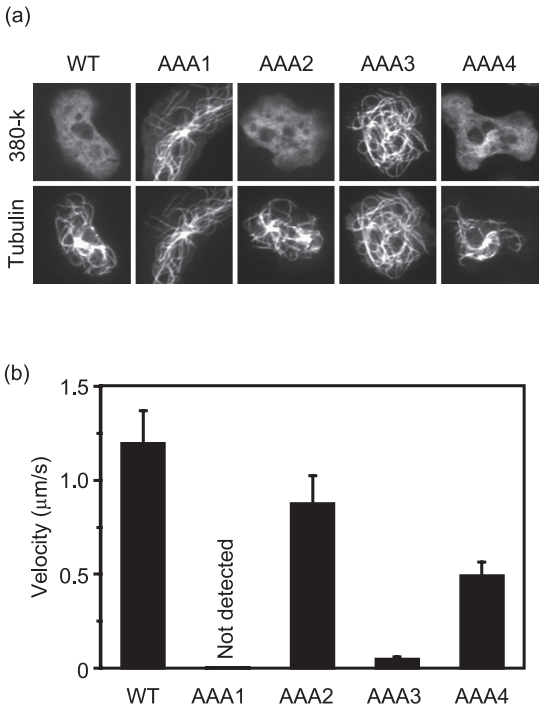


Fig. 4
Functional significance of the four ATP binding/hydrolysis sites in dynein. (a) Representative images of the cells expressing wild-type or Walker-A mutants of the 380-k dynein. (b) Sliding velocity of microtubules driven by the wild-type or Walker-A mutants of 380-k dynein. Reproduced with permission from ref. 29. Copyright (2004) American Chemical Society.

5. おわりに

ダイニンは独特の構造と運動様式を有する AAA+ 型分子モーターであるため，その運動機構の解明は，細胞骨格系モータータンパク質の運動メカニズムについて新たな知見を与えるのみならず，多様な機能をもつ AAA+ ファミリーの作動機構理解にも大きく貢献するものと期待される．最近の生物物理学・生化学的技術進展はこの運動機構解明に多大な貢献をしており，本稿で解説したように，ダイニンの構造変化やクロスブリッジサイクルについては，ようやく概要が見えてきたといえよう．しかし，今後明らかにしなくてはならない点はきわめて多い．たとえば，微小管結合部位であるストークの問題がある．ストーク先端に存在する微小管結合部位と AAA1 モジュール内の ATP 加水分解部位との間の直線距離は 20 nm 以上にもおよぶ．ダイニンが運動活性を発揮するためには，この長距離，しかも長いコイルドコイルを介した情報伝達を行う必要があるが[33)]，これがどのような機構によるのかは大きな謎である．また，テールの一部であるリンカーは，ヘッド内の複数の AAA+ モジュールと相互作用していると推測され，これがパワーストローク発生には重要であると考えられるが，その詳細は明らかではない．これらを含む多くの問題を解決するには，ダイニンの構造についてのわたしたちの知見は不十分である．したがって，今後の最重要課題の 1 つはダイニンの構造を原子レベルの分解能で明らかにすることであろう．最近確立された組換えダイニンの大量発現系を利用することで，すでにいくつかの研究グループがこの課題に取り組んでおり，その成功に期待したい．

謝 辞

本稿中で紹介した著者らの研究は，東京大学大学院総合文化研究科・須藤研究室で行われた成果である．共同研究者である，須藤和夫博士，西浦昌也博士，大

学院生の最上敏文，今村謙士，島知弘，技官の須藤恵子，科学技術振興機構技術補佐員の大倉玲子の各氏ならびに，同研究科の豊島陽子博士と豊島研究室の方々に深く感謝の意を表する．

文　献

1） Gibbons, I. R. and Rowe, A. J.（1965）*Science* **149**, 424-426.
2） Paschal, B. M. and Vallee, R. B.（1987）*Nature* **330**, 181-183.
3） Hirokawa, N., Noda, Y. and Okada, Y.（1998）*Curr. Opin. Cell. Biol.* **10**, 60-73.
4） Karki, S. and Holzbaur, E. L.（1999）*Curr. Opin. Cell. Biol.* **11**, 45-53.
5） DiBella, L. M. and King, S. M.（2001）*Int. Rev. Cytol.* **210**, 227-268.
6） Nishiura, M., Kon, T., Shiroguchi, K., Ohkura, R., Shima, T., Toyoshima, Y. Y. and Sutoh, K.（2004）*J. Biol. Chem.* **279**, 22799-22802.
7） Reck-Peterson, S. L., Yildiz, A., Carter, A. P., Gennerich, A., Zhang, N. and Vale, R. D.（2006）*Cell* **126**, 335-348.
8） Sakakibara, H., Kojima, H., Sakai, Y., Katayama, E. and Oiwa, K.（1999）*Nature* **400**, 586-590.
9） Hirakawa, E., Higuchi, H. and Toyoshima, Y. Y.（2000）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 2533-2537.
10） Mallik, R., Carter, B. C., Lex, S. A., King, S. J. and Gross, S. P.（2004）*Nature* **427**, 649-652.
11） Toba, S., Watanabe, T. M., Yamaguchi-Okimoto, L., Toyoshima, Y. Y. and Higuchi, H.（2006）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 5741-5745.
12） Neuwald, A. F., Aravind, L., Spouge, J. L. and Koonin, E. V.（1999）*Genome Res.* **9**, 27-43.
13） Samso, M., Radermacher, M., Frank, J. and Koonce, M. P.（1998）*J. Mol. Biol.* **276**, 927-937.
14） Samso, M. and Koonce, M. P.（2004）*J. Mol. Biol.* **340**, 1059-1072.
15） Burgess, S. A., Walker, M. L., Sakakibara, H., Oiwa, K. and Knight, P. J.（2004）*J. Struct. Biol.* **146**, 205-216.
16） Gee, M. A., Heuser, J. E. and Vallee, R. B.（1997）*Nature* **390**, 636-639.
17） Koonce, M. P. and Tikhonenko, I.（2000）*Mol. Biol. Cell.* **11**, 523-529.
18） Mizuno, N., Toba, S., Edamatsu, M., Watai-Nishii, J., Hirokawa, N., Toyoshima, Y. Y. and Kikkawa, M.（2004）*EMBO J.* **23**, 2459-2467.
19） Shima, T., Imamula, K., Kon, T., Ohkura, R. and Sutoh, K.（2006）*J. Struct. Biol.* **156**, 182-189.
20） Burgess, S. A., Walker, M. L., Sakakibara, H., Knight, P. J. and Oiwa, K.（2003）*Nature* **421**, 715-718.
21） Kon, T., Mogami, T., Ohkura, R., Nishiura, M. and Sutoh, K.（2005）*Nature Struct. Mol. Biol.* **12**, 513-519.
22） Shima, T., Kon, T., Imamula, K., Ohkura, R. and Sutoh, K.（2006）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 17736-17740.
23） Gibbons, I. R., Gibbons, B. H., Mocz, G. and Asai, D. J.（1991）*Nature* **352**, 640-643.
24） Ogawa, K.（1991）*Nature* **352**, 643-645.
25） Mocz, G. and Gibbons, I. R.（1996）*Biochemistry* **35**, 9204-9211.
26） Takahashi, Y., Edamatsu, M., and Toyoshima, Y. Y.（2004）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 12865-12869.
27） Silvanovich, A., Li, M. G., Serr, M., Mische, S. and Hays, T. S.（2003）*Mol. Biol. Cell.* **14**, 1355-1365.
28） Reck-Peterson, S. L. and Vale, R. D.（2004）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 1491-1495.
29） Kon, T., Nishiura, M., Ohkura, R., Toyoshima, Y. Y. and Sutoh, K.（2004）*Biochemistry* **43**, 11266-11274.
30） Yagi, T.（2000）*Cell Struct. Funct.* **25**, 263-267.
31） Shiroguchi, K. and Toyoshima, Y. Y.（2001）*Cell Motil. Cytoskeleton* **49**, 189-199.
32） Kikushima, K., Yagi, T. and Kamiya, R.（2004）*FEBS Lett.* **563**, 119-122.
33） Gibbons, I. R., Garbarino, J. E., Tan, C. E., Reck-Peterson, S. L., Vale, R. D. and Carter, A. P.（2005）*J. Biol. Chem.* **280**, 23960-23965.



昆　隆英（こん　たかひで）
東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系助教
研究内容：ダイニンの作動メカニズム解明
連絡先：〒 153-8902　東京都目黒区駒場 3-8-1
E-mail: kont@bio.c.u-tokyo.ac.jp

昆　隆英

生物物理 47（6），390-396（2007）

総説

高分子物理化学における計算機シミュレーションの活用と生体分子への展開

玉井良則　福井大学大学院工学研究科物理工学専攻

Applications of molecular simulation in the field of polymer physical chemistry are presented in terms of crystallization, interaction to small molecules, and hydration. Full atomistic models are suitable for investigating these phenomena since atomistic interaction plays important roles. From a different point of view, these studies in the field of polymer science lead to fundamental understandings of various biophysical problems, such as physical chemistry of amyloid fibrils, which may cause neurodegenerative diseases.

polymer / crystal / membrane / hydration / hydrogel

1. はじめに

高分子科学[1)-3)]は，その発展の歴史の中で，生体分子から多くのことを学んできた．生体を構成するタンパク質やDNAは精巧にデザインされた高分子化合物である．合成繊維の開発は羊毛や絹の複雑で精巧な高次構造にいかに迫るかを目標としてきた．高分子材料の集合体構造をナノスケールで制御するために，生体膜などにみられる自己組織化機構に学ぶべき点は多い．一方，高分子科学の生物物理学への寄与も無視できないものがある．高分子はソフトマテリアルとして生体適合性材料に用いられる．単純な繰り返し構造をもつ高分子は，複雑な生体分子系を理解するためのモデル分子としての役割も担っている．高分子の溶液物性に関する基礎研究も生体系を理解するために重要である．本稿では，このような背景を踏まえ，両分野における計算機シミュレーションの活用について概観し，高分子研究における計算機シミュレーションの最近のトピックスを紹介する．

2. 計算機シミュレーションの方法

分子動力学（MD）法[4)-6)]は，原子間に働く相互作用を解析的なポテンシャル関数で近似し，運動方程式を解くことにより，原子の時々刻々の動きをシミュレーションする方法である．分子集合体の構造とダイナミックスを原子レベルで解析することが可能であり，統計力学の助けを借りることで，各種熱力学量を直接得ることもできる．生体分子の分野では，AMBER，CHARMM，GROMACSなどのプログラムが，それぞれ，汎用的な力場（ポテンシャル関数とパラメーターのセット）とともに用いられている．高分子科学の分野においても，これらから発展した力場が用いられるが，合成高分子にはペプチドや核酸に含まれない原子や結合が存在するため，高分子の種類ごとに個別の力場が開発され用いられる場合も多い．

各原子を相互作用点として扱うモデルをアトミスティック（全原子）モデルという．このモデルでは数千–百万原子程度の系について，1–数十 ns 程度のシミュレーションを行うことができる．高分子は緩和時間がマイクロ秒から時間のオーダーにおよぶ場合もあるので，粘弾性挙動など，高分子鎖全体のダイナミックスが反映される現象を取り扱うためには，複数の原子をまとめて1つの相互作用点として扱う粗視化モデルが用いられる[7)]．一方，より詳細な分子構造を解析する場合や，化学反応や光物性などを扱うためには分子軌道法（MO法）などの量子化学計算が用いられる．分子軌道法はMDシミュレーションで用いるポテンシャルパラメーターを決定するためにも用いられる．全原子モデル，粗視化モデル，連続体モデルをシーム

Computer Simulation in Polymer Physical Chemistry and Its Application to Biomolecules

Yoshinori TAMAI
Department of Applied Physics, Graduate School of Engineering, University of Fukui

レスに接続し，原子レベルからの実用物性予測を目指す研究も試みられている[8]．本稿では，特に，分子レベルの構造や相互作用がきわめて重要な役割を果たしている系を対象とし，全原子モデルを用いた研究を取り上げる．

3. 高分子の結晶化と構造転移

結晶化はタンパク質の構造決定のための重要なプロセスの1つであるが，合成高分子の分野では，それ以上に，結晶構造の制御が物性制御のためにきわめて重要な意味をもつ（高度なエンジニアリングプラスチックスから身近なスーパーのレジ袋にいたるまで）．高分子の結晶は，複雑な高次構造をとる．たとえば，高分子鎖は折りたたまれて厚さ10 nm程度の板状の単結晶（ラメラ）を形成するが，これらはさらにある核を中心に放射状に成長し，球形の構造をとる（球晶）．また，高分子は緩和時間がきわめて長く，溶融状態からの冷却過程において，融点よりも高温で構造が凍結され，ガラス状態になる場合が多い．一般に結晶性高分子とよばれるものも，結晶とアモルファスの混合物である．タンパク質ではランダムコイルから天然構造への折りたたみ現象は，ランドスケープ理論[9]により説明される。この理論にしたがえばタンパク質はエネルギー超曲面に多数存在するローカルミニマムの中から自由エネルギー最小の構造を巧妙に見いだすことができるとされる．しかし，高分子の結晶化においては，ローカルミニマムの1つに構造がトラップされてしまう確率がきわめて高く，一種のミスフォールド構造になっていると考えられる．

高分子の結晶化は，工学的にも重要であり，古くから研究が行われてきたが，きわめて複雑な現象であり，分子論的な理解にはいたっていない．このために，高分子の結晶化をMDシミュレーションにより再現する試みが行われているが，タンパク質の折りたたみを計算機で再現するのと同様に，この問題はきわめて困難である．鎖のエントロピーが大きく減少する方向の変化をMDシミュレーションで扱うことは難しい．山本はポリエチレンの融液からの結晶化過程に関する一連の研究（総説論文[10]参照）の中で，単純なばねビーズモデルに直線状構造をとりやすくするための結合角ポテンシャルを導入した．これを，単結晶面を模した2枚の壁の間に配置し，結晶成長のシミュレーションを行っている．このモデルでは，計算負荷が軽いこと，鎖が結晶構造のコンホメーションを取りやすくしていること，および，壁面が安定な臨界核の役割を果たすことにより，実用的な計算時間で結晶化過程を観察することが可能となった．しかし，このモデルを用いても，融液から完全な結晶を得ることはできない．

複雑な結晶多形を示すことも高分子結晶の特徴である．たとえば，シンジオタクチックポリスチレン（s-PS）を，溶融状態から結晶化させると，条件によりα型およびβ型が得られる．これらの主鎖はトランス伸びきり鎖である．一方，トルエンなどの有機溶媒の存在下で結晶化させると，溶媒を取り込んだ包接結晶を形成する．これをδ型とよび，主鎖は$s(2/1)2$ヘリックス構造をとっている．δ型から溶媒を除くと，結晶中に空隙が残った準安定結晶δ_e型が得られる．この空隙を分子キャビティーとよんでおり，分離機能性材料としての応用が考えられている．δ_e型を加熱するとキャビティーが消失してγ型に転移するが，実験的にはγ型の構造は決定されていない．われわれは，分離機能材料としてδ_e型結晶の安定性をMDシミュレーションにより調べていたが，この過程で偶然にγ型への構造転移が生じた．**Fig. 1**にそのようすを示す[11]．γ型結晶の構造は実験では決定されておらず，計算機シミュレーションによりはじめてその構造が同定された[12]．完全な溶融状態から結晶化させて結晶構造を予測することは，おそらく不可能であるが，既知の結晶構造からシミュレーションを開始し，温度や外力により結晶構造転移を誘起させることは可能であり，未知の結晶構造決定の新たな手法となるだろう．

4. 高分子と低分子の相互作用

高分子材料は，純物質として用いられることはほとんどなく，さまざまな低分子化合物を添加剤として加

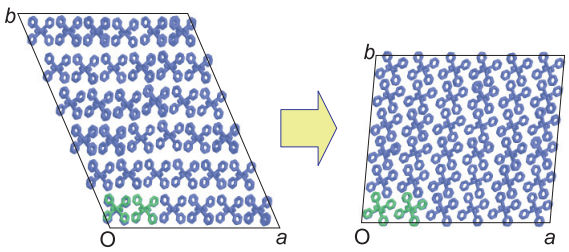


Fig. 1
Thermally induced structural transition of crystalline s-PS from the δ_e (left) to γ (right) forms, observed by MD simulation at 550 K[11]. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2002). Reproduced with permission.（本図は，冊子体ではモノクロ，電子ジャーナルhttp://www.jstage.jst.go.jp/browse/biophys/ではカラーで掲載）

えて用いられる．また，機能性分離膜は，高分子と低分子の相互作用を積極的に活用して物質分離を行うものである．生体分子における酵素とリガンドの相互作用と同様に，高分子と低分子の相互作用の理解はきわめて重要である．ここでは，高分子結晶中のキャビティーを利用した物質分離の可能性について，計算機シミュレーションを用いて検討した事例をとり上げる[13)-17)]．

前述のようにs-PSは複雑な結晶多形をとり，δ_e型結晶には結晶中に分子キャビティーが存在する．**Fig. 2**は，s-PSのα型およびδ_e型結晶について，それぞれ，MDシミュレーションを行い，結晶中の自由体積を可視化したものである[13)]．ここでいう自由体積は，ある半径Rの球形プローブをマトリックス分子（ここでは高分子鎖）と重なることなく挿入できる空間（accessible volume）のことであり，各原子を半径がファンデルワールス半径（$=\sigma/2$）に等しい剛体球として計算した．図は，α型およびδ_e型結晶について，それぞれ特徴的なプローブ半径R_c（自由体積クラスターが成長し，ほぼ系全体に浸透する半径）に対して計算した結果である．δ_e型には，予想通り，大きな独立したキャビティーが存在し，これらが細いチャネルによって3次元的に連結されている（**Fig. 2b**）．一方，α型においてもc軸方向に伸びた1次元の毛細管状のキャビティーが存在する（**Fig. 2a**）．このように，同じ分子でも，結晶形が異なれば自由体積の構造が大きく変化し，低分子の吸着・透過性に大きく影響を及ぼすことが予想される．以下に，もう少し詳しく両者の違いを調べてみよう．

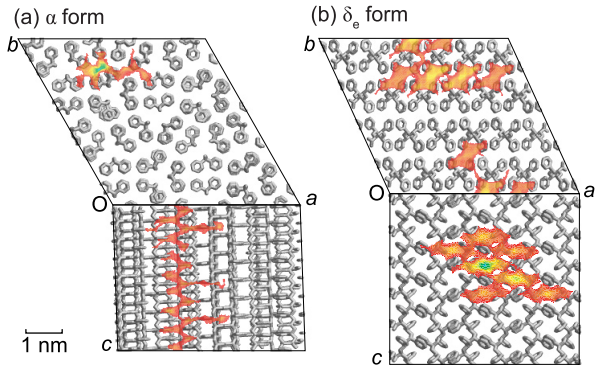


Fig. 2
Projections of one of the continuous free-volume clusters in (a) α form and (b) δ_e form of s-PS, accessible for probes of radius 0.7 and 0.6 Å, respectively. Note that there are many other similar clusters in the unit cell[13)]. Copyright Elsevier (2003). Reproduced with permission.（本図は，冊子体ではモノクロ，電子ジャーナルhttp://www.jstage.jst.go.jp/browse/biophys/ではカラーで掲載）

δ_e型中に存在する個々のキャビティーは，ベンゼンや*p*-キシレンなどの有機溶媒1分子がちょうど入るサイズとなっている．また，キャビティーの形状は*p*-キシレンを包接しやすい形になっており，*m*-キシレンや*o*-キシレンなど，メチル基の対称性の異なる分子を包接すると大きく変形し，不安定となることが示された[14)]．実際に，*p*-キシレンと*m*-キシレンの混合溶媒から*p*-キシレンを優先的に吸着することが，実験により示されている[18)]．さらに，結晶に含有させるゲスト分子の種類によって自由体積の結合性も大きく変化し[16)]，ゲスト分子の回転運動性も大きく変化する[17)]．このように，δ_e型は吸着性の違いによって有機溶媒を効率的に分離する能力を備えており，さらに，温度や外力などによって結晶構造をわずかに変形させることにより，分離性をコントロールできる可能性もある．

これに対して，α型は1次元の拡散を利用した効率的な気体分離に適していると考えられる．結晶中における気体の拡散挙動を調べるために，種々の気体分子を挿入し，それぞれ5 nsのMDシミュレーションを行った[13), 15)]．キャビティー構造を反映し，α型ではc軸方向の効率的な1次元拡散が観測された．δ_e型では，気体分子はほとんどの時間各キャビティー中で振動しており，隣のキャビティーへのジャンプ運動の確率はかなり低く，α型とは対照的であった．気体の透過係数Pは，溶解・拡散モデルにしたがって，$P=DS$により得られる．ここで，Dは気体の拡散係数であり，平均二乗変位から計算される．また，Sは溶解度であり，粒子挿入法を用いて計算できる．α型結晶について300 Kにおいて計算した結果を**Table 1**に示す．実験では単結晶が得られないので直接比較はできないが，結晶化度0.31のα型結晶における透過係数の実験値は$P_{O_2}=4.6\pm0.2$ Barrer，$P_{CO_2}=17\pm1$ Barrerであり[19)]，計算値と同程度のオーダーである．透過係数

Table 1
Diffusion coefficients D, solubilities S, and permeability P of gases in α form of crystalline s-PS calculated by MD simulation at 300 K

Gas	D[a)]	S[b)]	P[c)]
O_2	4.3	2.0	8.5
N_2	3.0	0.4	1.1
CO_2	4.4	15.8	69.7
CH_4	0.7	0.8	0.6

[a)] One dimensional along c axis, in a unit of 10^{-6} cm²/s.
[b)] In a unit of 10^{-4} cm³ (STP)/cm³ cmHg. STP: Standard temperature and pressure.
[c)] In a unit of Barrer (= 10^{-10} cm³ (STP) cm/cm² s cmHg).

の比から気体の分離係数を求めることができる．たとえば，$P_{O_2}/P_{N_2}=7.7$ となり，酸素富化膜として利用できる．また，$P_{CO_2}/P_{CH_4}=116$ となり，メタンと二酸化炭素を効率よく分離できる．前述のように，高分子の単結晶を得ることは非常に難しいが，もし単結晶を作ることができれば，非常に高性能な分離膜となる可能性があり，磁場配向などにより配向単結晶を得る試みが進行している．

高分子膜中における低分子の透過係数は，膜中のキャビティーのサイズや形といった幾何学的な要因，高分子－低分子間の相互作用エネルギーに基づく要因，および，高分子鎖の運動性により決まる．現在，実用的に行われている膜分離では無定形高分子が用いられており，分離性能向上に限界があるが，結晶を用いることにより幾何学的な要因を精密にコントロールできるようになる．一方，生体膜中のイオンチャネルにおいては，特異的なサイトに働く相互作用によって，きわめて高い選択性が実現されている．より高性能な分離膜を設計するためには，このような生体膜の機能も取り込む必要がある．

5. 高分子の水和と体積相転移

親水性高分子と水からなるヒドロゲルは，ソフトな機能材料として注目されている．親水性高分子の水溶液には，低温では溶解するが，ある温度 T_c（下限臨界共溶温度，lower critical solution temperature, LCST）以上で相分離を起こすものがある．これを共有結合や水素結合により架橋したものは温度応答性ゲルともよばれ，低温では膨潤，高温では収縮する．この現象を体積相転移[20]といい，ドラッグデリバリーや人工筋肉への応用が考えられている．また，ヒドロゲルはタンパク質の水和を理解するためのモデル分子の役割も担っており，物理化学的な観点から研究が進められている[21)-23)]．

高分子溶液の相分離挙動を説明するために，伝統的に，格子モデルに基づくフローリー－ハギンス理論[3),24),25)]が用いられてきた．溶媒と高分子が完全に分離した状態を始状態，ランダム混合した状態を終状態とすると，平均場近似により，混合の自由エネルギーは次のようにあらわされる．

$$\Delta F_{mix}=k_BT\{N_0\ln\phi_0+N_1\ln\phi_1+\chi(N_0+nN_1)\phi_0\phi_1\} \quad (1)$$

ここで，添字 $i=0$ および 1 は，それぞれ，溶媒および高分子を表し，N_i は分子数，ϕ_i は体積分率，n は高分子の重合度（タンパク質の残基数に相当する）である．$\chi\equiv z\Delta\varepsilon/k_BT$ は相互作用パラメーターとよばれ，i–j 種間の相互作用エネルギーを ε_{ij} とすると，$\Delta\varepsilon=\varepsilon_{01}-(\varepsilon_{00}+\varepsilon_{11})/2$ であり，z は格子モデルの隣接サイト数である．かっこ内第 1，第 2 項は混合エントロピーの寄与（溶媒の構造化などの寄与は含まれない）を表し，第 3 項は混合エネルギーに相当する．有機溶媒系の高分子溶液では χ が正の値となり，χ が大きくなると ΔF_{mix} の体積分率依存性に変曲点が現れ，共通接線で求められる 2 つの濃度の溶液に相分離する．性質がよく似た溶媒と高分子の組み合わせでは $\chi\approx 0$ となり溶解する．また，高温では χ が小さくなり，溶解しやすくなる．

水溶液の場合は，水の構造化に伴うエントロピー変化を考慮する必要がある．希ガスやメタンなどの疎水性分子が水に溶解すると，水分子が溶質を取り囲むようにかご状の水素結合ネットワークを形成し，水分子の配向エントロピーが減少する．これを水の“構造化”という．**Fig. 3** に示すように，2 分子が水中に離れて存在するよりも，会合しているほうが，疎水分子の影響を受ける水分子数が減少する．したがって，会合体形成に伴う系全体の配向エントロピー（S_h）の変化は $\Delta S_h=S_{agr}-S_{iso}>0$ である．ここで S_{iso} および S_{agr} は，それぞれ，疎水分子が水中で孤立しているとき，および，会合しているときの，系全体の水分子の配向エントロピーである．会合体形成に伴う系の

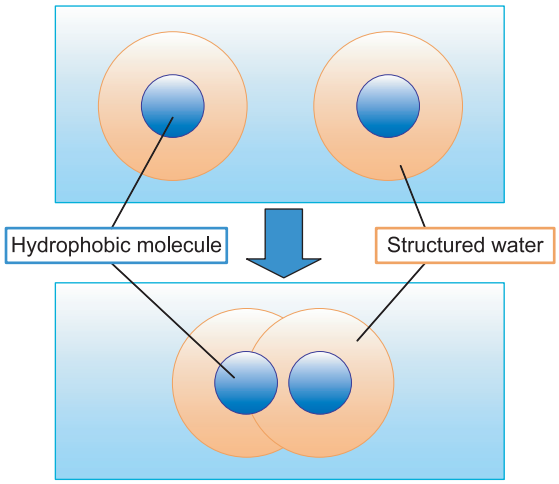


Fig. 3
Illustration of hydrophobic effect. The number of structured water molecules in the system decreases by aggregation of hydrophobic molecules; reorientational entropy of water molecules is released. (本図は，冊子体ではモノクロ，電子ジャーナルhttp://www.jstage.jst.go.jp/browse/biophys/ではカラーで掲載)

自由エネルギー変化は，ポテンシャルエネルギー変化を ΔU，混合のエントロピー変化を ΔS_{mix} とすると，

$$\Delta F = \Delta U - T(\Delta S_{mix} + \Delta S_h) \qquad (2)$$

と表わされる（この式では会合状態が終状態となっている）．会合体形成により一般に $\Delta S_{mix} < 0$ となるが，$\Delta S_{mix} + \Delta S_h > 0$ であれば，仮にポテンシャルエネルギー変化 ΔU が正であっても，ある温度以上では $\Delta F < 0$ となり，会合体を形成する方が安定となる．これが疎水性相互作用[26]であり，タンパク質や高分子の水和においても重要な役割をはたしていると考えられる．

有機溶媒系の高分子溶液は低温で相分離し，高温で溶解する．タンパク質も高温では天然構造がほどけてランダムコイル状態となる．これらとは逆に，LCSTをもつ高分子水溶液は高温で相分離する．この理由として2つの考え方ができる．1つは，低温では親水基に水分子が結合し（結合水），高分子鎖が“水分子の衣を着た”状態となって相溶しているが，高温では水分子がはがれて鎖が疎水的となるために相分離が生ずるというものである．フローリー－ハギンス理論の枠内で考えるなら，T_c を境として高温側で χ が急激に大きくなり，相分離すると解釈できる．もう1つの考え方は，疎水性相互作用に基づくものである．高分子の場合，鎖のコンホメーション変化に伴う配座エントロピー変化 ΔS_{conf} を含めて，

$$\Delta F = \Delta U - T(\Delta S_{mix} + \Delta S_h + \Delta S_{conf}) \qquad (3)$$

と表され，ΔU が正でも $(\Delta S_{mix} + \Delta S_h + \Delta S_{conf}) > 0$ であれば $\Delta F < 0$ となる可能性がある．LCSTをもつ高分子は，一般に，親水基とともに大きな疎水基をもっており，疎水性相互作用により $\Delta S_h > 0$ である．これにより T_c 以上では $\Delta F < 0$ となって分子鎖が会合し，相分離が生ずると考えることができる．前者の考え方は，溶媒－高分子間のポテンシャルエネルギーの温度変化によるとするものであり，後者は溶媒の構造化に伴うエントロピー変化に起因するとする考え方である．温度依存性は，前者では χ の温度変化として，後者では(3)式の T で導入される．

では，上記の2つの考え方のどちらが正しい見方であろうか．タンパク質は，ランダムコイル状態から天然構造に自発的にフォールディングする．この過程において配座エントロピーが大きく減少し，$\Delta S_{conf} \ll 0$ となるが，疎水ドメインが凝集することにより水分子の配向エントロピーが解放され，$\Delta S_h \gg 0$ となる．結果として $\Delta F < 0$ となるために，自発的なフォールディングが生ずるとする考え方が一般的である[9]．疎水性相互作用が重要な役割を果たしているのである．この類推から，高分子がLCSTをもつ理由も，同様に，疎水性相互作用に基づくと考えられる．タンパク質の場合は，フォールディングによりαヘリックスやβシートなどの安定な構造が形成されるため，$\Delta U < 0$ であり，エントロピー項 $-T\Delta S$ は全体としては正になっている．温度に対する傾きは正であり，高温ではランダムコイルの方が安定となる．一方，LCSTをもつ高分子では，収縮状態で特別な構造をもたないため，ΔU や ΔS_{conf} は ΔF に対して大きな寄与がなく，$-T\Delta S_h$ の項（温度に対する傾きが負）が大きく効いて，高温で相分離（収縮）すると考えればよさそうである．しかし，高分子科学の分野では，前者の，温度による鎖の親水性の変化で説明される場合も多い．

Fig. 4 は，体積相転移を生ずる代表的な高分子であるポリ*N*-イソプロピルアクリルアミド（PNIPAM）の水溶液（T_c の実験値は約310 K）について，高分子－水間の水素結合数の温度依存性を調べたものである[21),27]．重合度20のPNIPAM鎖1本と水2000分子とからなる系について，各温度について1 nsのMDシミュレーションにより求めた．温度が上昇するにつれて水素結合数は減少するが，ある温度において急激に水素結合数が減少するようなことはない．分子間相互作用の観点から考えても，わずかな温度変化で水素結合の安定性が大きく変化することは考えにくい．したがって前者の考え方は妥当ではないように思われる．この矛盾を解決するために，協同性水和の考え方

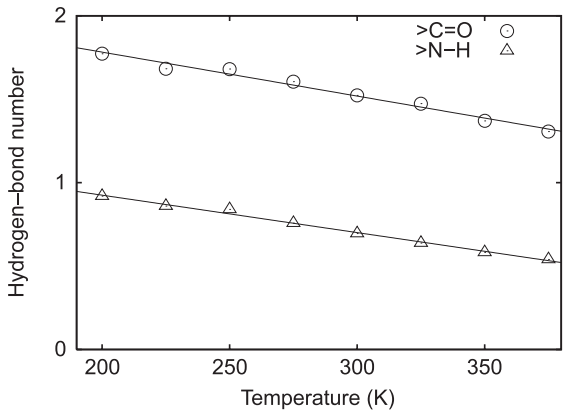


Fig. 4
Temperature dependence of hydrogen-bond numbers between polymer and water, calculated for > N-H and > C = O groups of poly(*N*-isopropylacrylamide) by MD simulation. Solid lines are guides to the eye.

を導入し，T_c 付近で連鎖的に水素結合の脱着が生ずることにより，一次転移的なシャープな転移が生ずるとする理論モデルも提案されている[28]．

一方，後者の，疎水性相互作用に基づく考え方が正しいとすると，疎水基の周囲で水分子の配向エントロピーが減少しているはずである．**Fig. 5** は PNIPAM の疎水基の周囲，親水基の周囲，および，バルク領域における水分子の双極子ベクトルについて，MD シミュレーションにより計算した配向時間相関関数である[22),27)]．これが直接，配向エントロピーと対応するとは必ずしもいえないが，疎水基の周囲で水分子の再配向が抑制されていることは確かである．ただし，親水基の周囲においても，水分子の再配向が強く抑制されている．希ガスやメタンなどの球対称分子の水和と違って，複雑な分子構造をもった高分子の水和は単純に疎水性相互作用では説明できないようである．

水素結合が安定であるという場合に，平均結合数とともに，その寿命も重要な意味合いをもつ．MD シミュレーションの結果[22)]によると，高分子－水間の水素結合は 1 ps 以下のきわめて短い時間で結合と解裂を繰り返している．ただし，同じ組み合わせの水素結合が何度も再生成されるため，実際に実験で観測される水素結合の寿命は，この同じ組の結合の相関がなくなる時間であると考えられる．MD シミュレーションでは，これは水素結合相関関数の緩和時間として求まる[22),23)]．300 K における緩和時間は数十 ps 程度であり，高分子鎖が“水分子の衣を着た”というには短すぎる．ただし，水素結合相関関数は単指数関数ではフィッティングできず，広いタイムスケールにわたる緩和成分をもつ拡張指数型となる．これは，水素結合ネットワークの集団運動性を反映したものであると考えられ，一部に，非常に長寿命の水素結合が存在している．また，緩和時間は水溶液の濃度や温度によっても大きく変化する[23)]．LCST をもつ理由として疎水性相互作用が重要な役割を果たしているといえるが，これに加えて，水分子と比べて何桁も長い緩和時間をもつ高分子鎖の存在，および，集団運動性をもつ水分子が，高分子鎖の網目によって区分化されることにより受ける影響も無視できないと考えられ[21)-23)]，これらの定量的理解が望まれる．

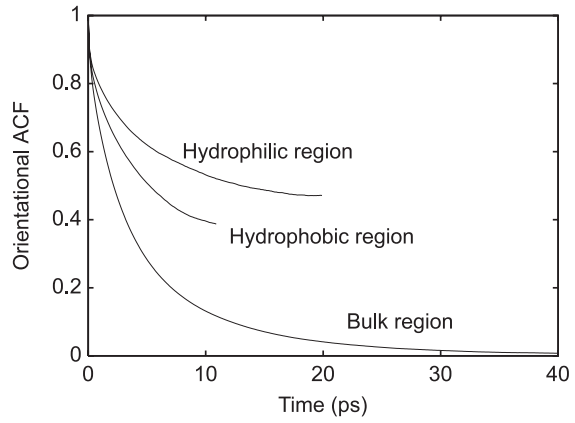


Fig. 5
Orientational autocorrelation functions (ACFs) of water molecules around hydrophilic and hydrophobic groups of poly(*N*-isopropylacrylamide) compared to that in bulk water, obtained by MD simulation at 300 K.

6. おわりに

高分子物理化学における計算機シミュレーションの活用について，結晶化，低分子との相互作用，および，水和現象に焦点を当てて解説した．これらにおいては，分子レベルの構造や相互作用がきわめて重要な役割を果たしており，全原子モデルによる研究が適した系である．これら，高分子科学の分野で進められている研究は，視点を変えれば，生物物理学の分野におけるさまざまな問題を解明するための基礎となるものであり，高分子物理化学の立場から生命科学分野への貢献が期待される．その一例として，タンパク質凝集体の研究があげられる．

アミロイド線維[29)]に代表されるタンパク質凝集体は，アルツハイマー病[30)]や狂牛病[31)]など，神経変性疾患の原因となり，凝集体形成のメカニズムや凝集体が生理活性におよぼす影響を明らかにすることが急務となっている．最近，タンパク質凝集体を対象とした研究がさかんに行われ，多くの成果も発表されているが，メカニズム解明のためには，凝集体の核形成とその安定性，臨界核の成長，線維状凝集体が細胞内溶液におよぼす摂動の効果，および，これらに対する水分子の役割など，解決すべき問題が多数ある．これらは，生化学よりもむしろ物理化学の問題である．アミロイド線維の成長は，まさに，溶液中における高分子の結晶成長そのものであり，高分子鎖の結晶化や多形現象との関連性も興味深い．アミロイド線維が作る分子場が生体内の水におよぼす影響は，制限された空間における水の性質[32)]と対比することにより，理解が進むであろう．

高分子科学と生物物理学はきわめて近い関係にありながら，これまで，研究者間の交流が少なかったように思う．今後，異分野間のコラボレーションにより研究が大きく進展し，生物物理の諸問題，たとえば，神

経変性疾患をはじめとする疾病のメカニズムなどの解明が進むことを期待する.

文 献

1） Flory, P. J.（1953）Principles of Polymer Chemistry, Cornell University Press, Ithaca.
2） de Gennes, P.-G.（1979）Scaling Concepts in Polymer Physics, Cornell University Press, Ithaca.
3） 伊勢典夫，今西幸男，川端季雄，砂本順三，東村敏延，山川裕巳，山本雅英（1995）新高分子化学序論，化学同人，京都.
4） Allen, M. P. and Tildesley, D. J.（1987）Computer Simulation of Liquids, Clarendon Press, Oxford.
5） 岡崎進（2000）コンピュータ・シミュレーションの基礎，化学同人，京都.
6） Schlick, T.（2002）Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide, Springer-Verlag, New York.
7） Kotelyanskii, M. and Theodorou, D. N. eds.（2004）Simulation Method for Polymers, Marcel Dekker, New York.
8） Doi, M.（2002）The OCTA Project（http://octa.jp/）.
9） Pain, R. H.（2000）Mechanisms of Protein Folding, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford.
10） Yamamoto, T.（2005）Interphases and Mesophases in Polymer Crystallization III（Allegra, G., ed.）*Adv. Polym. Sci.* **191**, 37-85. Springer-Verlag, Berlin.
11） Tamai, Y. and Fukuda, M.（2002）*Macromol. Rapid Commun.* **23**, 891-895.
12） Tamai, Y. and Fukuda, M.（2004）高分子加工 **53**, 230-235.
13） Tamai, Y. and Fukuda, M.（2003）*Polymer* **44**, 3279-3289.
14） Tamai, Y. and Fukuda, M.（2003）*Chem. Phys. Lett.* **371**, 620-625.
15） Tamai, Y. and Fukuda, M.（2004）*Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.* **29**, 3759-3762.
16） Tamai, Y. and Fukuda, M.（2004）*J. Chem. Phys.* **121**, 12085-12093.
17） Tamai, Y., Tsujita, Y. and Fukuda, M.（2005）*J. Mol. Struct.* **739**, 33-40.
18） Sivakumar, M., Yamamoto, Y., Amutharani, D., Tsujita, Y., Yoshimizu, H. and Kinoshita, T.（2002）*Macromol. Rapid Commun.* **23**, 77-79.
19） Hodge, K., Prodpran, T., Shenogina, N. B. and Nazarenko, S.（2001）*J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.* **39**, 2519-2538.
20） Tanaka, T（2002）ゲルと生命―田中豊一英文論文選集，東京大学出版，東京.
21） Tamai, Y., Tanaka, H. and Nakanishi, K.（1996）*Macromolecules* **29**, 6750-6760.
22） Tamai, Y., Tanaka, H. and Nakanishi, K.（1996）*Macromolecules* **29**, 6761-6769.
23） Tamai, Y. and Tanaka, H.（1999）*Phys. Rev.* **E 59**, 5647-5654.
24） Flory, P. J.（1942）*J. Chem. Phys.* **10**, 51-61.
25） Huggins, M. L.（1942）*J. Phys. Chem.* **46**, 151-158.
26） Franks, F. ed.（1973）Water, A Comprehensive Treatise, Plenum Press, New York, **2**.
27） Tamai, Y., unpublished.
28） Okada, Y. and Tanaka, F.（2005）*Macromolecules* **38**, 4465-4471.
29） 後藤祐児（2005）タンパク質科学―構造・物性・機能（後藤，桑島，谷澤編），301-312，化学同人，京都.
30） Lührs, T., Ritter, C., Adrian, M., Riek-Loher, D., Bohrmann, B., Döbeli, H., Schubert, D. and Riek, R.（2005）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 17342-17347.
31） Nelson, R., Sawaya, M. R., Balbirnie, M., Madsen, A. Ø., Riekel, C., Grothe, R. and Eisenberg, D.（2005）*Nature* **435**, 773-778.
32） Tanaka, H. and Koga, K.（2006）*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **79**, 1621-1644.



玉井良則

玉井良則（たまい　よしのり）
福井大学大学院工学研究科物理工学専攻准教授
1990 年京都大学大学院工学研究科修士課程修了. 1990-94 年東ソー（株）研究員，96 年京都大学大学院工学研究科博士課程修了，博士研究員を経て 2000 年より福井大学助手，03 年より同助教授，07 年より現職.
研究内容：高分子物理化学，計算科学
連絡先：〒 910-8507　福井県福井市文京 3-9-1
E-mail: tamai@polymer.apphy.fukui-u.ac.jp

生物物理 47（6），397-401（2007）

談話室

高専型実践教育の可能性

徳楽清孝
国立高等専門学校機構都城工業高等専門学校物質工学科

1. はじめに

4歳の娘と遊んでいると，「なんで？」「どうして？」を連発され，返事に困ることがあります．最近では，「なんでかみはぬれるとすぐやぶれるの？」と聞かれ，「う〜ん」と固まってしまいました．人は理解不能な現象を目の当たりにすると「なぜだろう？」「どうしてだろう？」という疑問を抱きます．そしてその理由を知りたいと願います．この素朴な気持ちが研究者の原動力であると思いますが，ここで重要なことは，この疑問の前には厳然たる現象があるということです．私自身，小学生の頃「なぜ回転しているコマは倒れないのだろう？」と不思議でなりませんでした．しかし，誰が回しても回転しているコマは倒れないし，回転が止まると倒れてしまいます．従兄弟に初めて地球ゴマを見せてもらったときは，不思議でならず，長時間いろいろな回し方をして遊んだことを今でも鮮明に覚えています．このような体験を重ねた後に，慣性，摩擦，ジャイロスコープの原理などを学校の授業で聞くと，これらの原理を実感と共に学ぶことができます．また，何よりも知りたいという気持ちが強いため一生懸命勉強します．幼い頃から多くの自然に触れ，さまざまなことを経験し，それらについていろいろと考えることは，学習意欲を向上させるばかりでなく，研究者としての素養を培うことにもなるのではないでしょうか．

ところが，最近の子供たちは自然とのふれあいが少なく，昔の子供たちと比べて実体験が多くありません．最近，講義中に生物の自然発生説を否定したフランチェスコ・レディの実験について説明したとき，死んだ魚にウジがわくという話を紹介しました．多くの学生がそれを納得した顔つきで聞いていましたが，3割くらいの学生がきょとんとした顔つきでこちらを見ています．なぜかと聞いたら，放置された死体が腐り，ウジがわくのを見たことがないとのことでした．また，ウジを知らない学生すらいました．自然に囲まれた宮崎でこれですから，もしかしたら都会の子供たちはもっと知らないのかもしれません．確かに，賞味期限，消費期限が厳密に管理され，それを少しでも超えてしまうと大問題となる現代社会では，そういう学生がいるのもうなずけます．

話はそれましたが，上述したとおり，厳然たる現象がまず存在し，人はそれを見てその仕組みを知りたいという気持ちが湧き出ます．ところが，高校や大学の教育現場ではどうでしょうか．たとえば，実験・実習については，まず初めに原理原則を学び，完全にそれらを理解した上で，最終確認という位置づけで実験しているのではないでしょうか．実験を指導する側も，「なぜそんなことを知らないのか？」「ちゃんと予習してこいよ！」とついつい怒鳴ってしまっているのではないでしょうか．しかしそうなると，実験は予想通りの結果しか出ない，つまらなくて面倒くさいものとなってしまうでしょう．最近，子供たちの理科離れが問題視されていますが，その原因の一端に子供たちの実体験不足があるのかもしれません．もしかしたら，現在の理科の得意な子供たちの中には，試験の際の暗記が得意なだけの子供が多く，実体験に基づく根っからの理科好き人間は少ないのではないかと心配してし

Potentials of Practical Education in National Colleges of Technology
Kiyotaka TOKURAKU
Department of Chemical Science and Engineering, Miyakonojo National College of Technology

まいます．実体験の少ない子供たちが中学，高校，大学へと進学します．そして，結果がどうなるかわからない卒業研究に取り組むことでようやく科学の面白さに気づいたときは，時すでに遅し，卒業論文を書き上げてしまい，就職が目前に迫っているのです．こうして大科学者になったであろう優秀な人材が他の世界に流出してしまっているのかもしれません．

前置きが長くなってしまいましたが，こうした状況の中，日本の6・3・3・4年の教育体系の中にあって，6・3・5・2年の特異な教育体系である高等専門学校（高専）の教育に注目していただきたいと思います．高専はもともと我が国の高度経済成長を背景に設置された，「実践的技術者の養成を目指し，中学校卒業者を入学資格とする5年制の高等教育機関」ですが，最近では約4割の学生が大学や専攻科に進学するようになり，企業や大学において研究者として活躍する者も多くなってきました．そこで，本稿では，一般になじみの薄いであろう高専における教育の特色を紹介し，もともと技術者を育てるために組まれた高専の実践的教育が，研究者を育てるためにも有効であるかどうかということに焦点をあてて考えてみたいと思います．

2. 高専とは

全国の高専入学定員は合わせても1万人程度であり，約120万人いるとされる高等学校等進学者，約60万人の大学等進学者の数からすると，高専は圧倒的に小規模の教育機関です．それゆえに知名度は低く，高専の制度自体がよく知られていないというのが現状です．実際に高専という名前を出すと，「ああ，ロボコンの…」という話で終わることが多く，知名度が低いなあと実感します．そこで，高専とはどういう教育機関であるか本章で簡単に紹介します．

国立高等専門学校は1962年，産業界からの強い要望に応え，実践的技術者を育成する高等教育機関として創設されました．2004年，大学の法人化と同時に全国55国立高専が1つの法人にまとめられ，独立行政法人国立高等専門学校機構（以下高専機構と略す）が誕生しました（国立高専以外にも，公立4高専，私立3高専が設置されています）．高専機構全体で約900億円の収支規模（2006年度）ですから，全国55高専を合わせて，1つの総合大学と同程度の規模であると考えればよいでしょう．高専は「職業に必要な実践的かつ専門的な知識を有する創造的な人材を育成する」（独立行政法人国立高等専門学校機構法第3条）という目的をかかげ，中学卒業後の若い人材を受け入れて5年間一貫教育を行います．1992年より順次専攻科の設置が認められ，これまでに54高専で専攻科が設置されました．専攻科とは，5年間の教育（専攻科に対して本科とよぶ）の後に上積みされた2年間の教育課程のことです．専攻科の課程を修了し，なおかつ大学評価・学位授与機構の定めた条件を満たしたものは，学士の資格が得られます．また，JABEE（日本技術者教育認定機構）認定プログラムを修了した専攻科卒業生は，申請するだけで技術士補の免許を取得できます．技術士補の免許があれば「技術士」の資格を取るとき，一次試験が免除されます．本科，専攻科とも授業料が大学の約半額と安いため，高専には，成績優秀だけれども経済的に恵まれていない学生が多いといわれます．

Fig. 1 は高専制度と高校，大学，大学院の制度を学年別に比較したものです．中学校卒業後に高専，または高校に入学しますが，高専は学科制をとっているため，入試を受ける時点で志望学科を指定しなければなりません．そのため，偏差値に囚われず，理科や工作が好きで，自分の進路は理工系のこの分野だと中学時点で意識した学生が多く受験します．また，多くの高専が地元でトップクラスかそれに次ぐ進学校程度の難易度であり，比較的成績優秀な学生が入学してきます．基本的には5年間一貫教育ですが，高校3年から高専4年への編入学制度もあります．そして高専5年を卒業後，学生は就職するか，大学または専攻科に進学します（2006年度の進学者のうち大学編入学者は63%，専攻科入学者は37%）．ほとんどの国立大学の工学部が高専からの編入学生を受け入れており，生物系であれば工学部以外に理学部，農学部等にも編入学

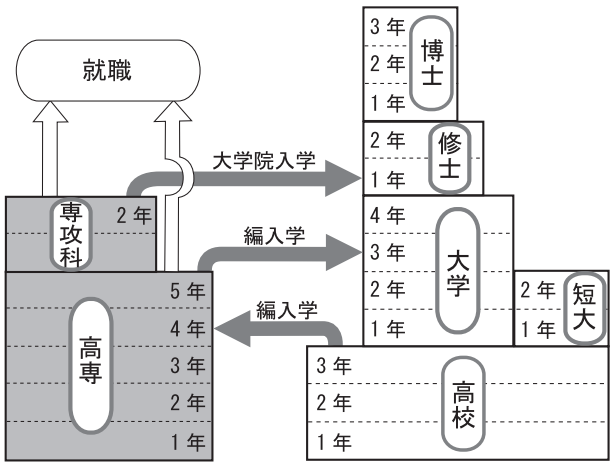


Fig. 1
高専・専攻科の教育制度

できます．専攻科を卒業後は就職するかまたは大学院に進学します．

2005年度の高専機構のパンフレットには，高専教育の特色として以下の5点が挙げられています．

(1) 中学校卒業後の早い年齢段階から5年（商船学科は5年半）の一貫した専門教育
(2) 理論的な基礎の上に立っての実験・実習・実技を重視した実践的技術教育
(3) 少人数クラス編成，さらに教授，助教授（現在は准教授）などの教育スタッフによるきめ細かな教育指導
(4) 卒業生に対する求人倍率約13倍，就職希望者の就職率98.5%
(5) 卒業生の約4割が高専専攻科へ進学，または大学3年次へ編入学

(1)，(2) に関しては，大学のセンター入試とは関係なく講義を組めるため，高校の年代にあたる本科1～3年でも専門科目や多くの実験・実習科目が組み込まれています．高校を知識の詰め込み教育機関とすると，高専は技術の詰め込み教育機関といえるかもしれません．そのため，一般教養科目にかける時間は必然的に少なくなってしまいます．実験・実習科目の時間については学校や学科によってばらつきがあるので，ここでは私が勤める都城高専物質工学科（生物工学コース）について例を挙げます（**Table 1**）．本学科では，本科1–3年の専門科目だけで実働時間数250時間の実験が実施されます．これ以外にも一般科目の物理学や化学でも実験が相当時間組み込まれており，高校と比較して実験・実習の時間が多いということがおわかりいただけるかと思います．本科4，5年，専攻科ではさらに実験・実習時間が増加します．それに加え，学生は本科4年および専攻科1年の夏休みに，企業等で実務実習（インターンシップ）を体験します．また，専攻科の履修科目である創造工学演習では，異なる専攻の学生と共に1つのチームを作り，それぞれの専門性を生かして多機能ロボットの制作に取り組んでいます．このように，実務実習や創造工学演習のような，自分の専門以外の分野での実体験も積むことができるようになっています．卒業研究や専攻科特別研究（専攻科の卒業研究）については時間割で組まれている時間数のみをあげていますが，それ以外の時間にも取り組んでいるため，実際はこれよりさらに実験・実習時間は長くなります．卒業研究では，大学と同様，各研究室に所属して1つの研究テーマに取り組み，卒業論文の提出と発表が課せられています．専攻科を卒業するまでに3年間研究室に所属して研究に取り組むことができるため，多くの専攻科生は学会発表を経験します．本高専では，専攻科の卒業要件の1つに，学会など外部での発表が義務づけられており，在籍中に1回のみではありますが発表する学生には後援会から旅費が支給されます．以上のように，即戦力となる実践的技術者を育てるために，高専では中学卒業後の早い段階から多くの実験・実習に取り組むと同時進行で理論を学びます．若いときからさまざまな実験に取り組み，それと同時にその原理原則を学ぶ，すなわち理論と実践が一体となった高専型実践教育は，単に技術者の卵を育てるだけではなく，現在の実体験不足の子供たちを研究者の卵として育てるために非常に有効な手段なのではないかと考えます．

(3) については，高専の設置基準で本科では1学科1クラス40名が，専攻科は1学科4名が標準となっています．実験・実習に使用する器具類も整っており，教員が学生の前で実験してみせるのではなく，個々の学生それぞれが自分自身で手を動かし実験を行います．また，全国55高専の専門学科全教員（講師，助教を含む）のうち76%（2006年度末時点）が博士号を取得しており，現在さらにその比率は高まっています．そのため，各学問分野の最新情報を，大学受験に遠慮することなく紹介することができます．

(4)，(5) については，2006年度のデータでは企業の求人倍率が20.7倍であることからわかるとおり，

Table 1
都城高専物質工学科（生物工学コース）の実験・実習系科目の実時間数

	科目	実時間数［時間／年］
本科	基礎化学実験（1年）	50
	分析化学実験（1・2年）	100
	無機化学実験（3年）	50
	有機化学実験（3年）	50
	物理化学実験（4年）	50
	機器分析実験（4年）	50
	生物工学実験（4年）	50
	生物反応工学実験（5年）	50
	卒業研究（5年）	300
	実務実習（4年）	40
専攻科	物質工学特別実験（1年）	150
	創造デザイン演習（1・2年）	100
	専攻科特別研究（1・2年）	525
	実務実習（1年）	120

高専は産業界からそれ相応の評価は得られているといってよいかもしれません．一方で，高専卒業者のうち2006年度の進学率は43.1%であり，延べ3849名の学生が大学や専攻科に進学します．多くの就職口があるにもかかわらず，あえて進学する学生の最多の動機は研究者になりたいというものです．実際に，大学や専攻科に進学した学生の多くが大学院まで進み，企業の研究職，大学や高専の教員として現在活躍しています．このような背景のもと，高専側でも研究者養成を意識した教育が行われ始めており，その延長線上に専攻科学生の学会発表義務化があります．

以上に述べたとおり，高専では一般教養科目の時間を削り，かなりの時間を専門科目や実験・実習に費やします．これが，どのような利益や，逆に弊害をもたらすでしょうか．

3. 実践的教育の可能性と弊害

まず，実践的教育の可能性（利点）について述べます．私自身，高専卒業後に大学に編入学し，幅広い教育機関での非常勤講師の経験，ポスドクの経験から多くの学生や研究者を見てきました．その中で，高専生の特徴について共通していえることは，実験が非常にうまいということです．手を動かすことがうまいということは，実践的技術者を目指し，多くの実験実習科目を組み込んだ教育体系であることから当然といえば当然であります．また，中学時点で理工系に進みたいと決断した目的意識の高い学生がほとんどであり，そもそも実験や工作が好きで好きでたまらないという学生が多いということもあるのかもしれません．高専生は複雑な実験であっても正確にこなし，信頼できるデータを出してきます．加えて，実験することに対して抵抗感がほとんどないため，さっさとスケジュールを決めてすぐ実験に取り組みます．また，これには個人差があり全員に当てはまるものではありませんが，多くの実験・実習を経験しているため，どういう器具を使ってどういう実験を組めばよいのか，研究の計画を立てることがうまい者が多いように思います．また，高専では手を動かすだけでなくその理論も同時に学べるよう，実験科目，専門科目，一般科目がくさび形に組まれており，それがきちんと機能しているかどうか定期的にチェックが行われています．そのため，科学の原理・原則が実体験と結びついて体にたたき込まれるため，実験中の突発的な問題に対しても臨機応変に対応できる学生が多いように思います．

次に高専教育の弊害について考えてみます．高専生は手はよく動かすが，頭は動かさないといわれることがあります．多くの実験・実習に取り組むため，細かいところまで理屈を考えすぎては実験やレポートをこなせなくなり，ついには頭を使わなくなってしまう学生が出てくるということも事実です．以前，ある大学の先生からお聞きした高専生らしいエピソードを紹介します．大学に編入したある学生が10セットのサンプルを計測するという計画で実験を始めたところ，1セット目，2セット目で明らかにおかしなデータが出ました．その原因が実験のミスにあり，それ以上実験しても意味がないということは少し考えればわかることでした．しかし，その学生は徹夜してひたすら意味のないデータを取り続けたというものです．これは，小賢しい者が机上の空論のみに終始し，実験に取り組まないことと正反対の問題でありますが，ある意味それ以上に罪深いことです．なぜなら，無駄な研究費（税金）を使ってしまうからです．

もう1つの問題として，実験・実習時間を増やしたため，語学を含む一般教養科目の時間が削られているということも挙げられます．研究者には研究能力だけが備わっていればよいのではなく，コミュニケーション能力も必要となります．研究した成果を世の中に発表しなければその研究は認められないわけであり，研究費獲得のためにも自分の研究を説明できる能力が必要です．コミュニケーションのためには語学やさまざまな教養が必須であり，これが身についていないと独立した研究者として研究室を運営することは困難であるでしょう．ただ，語学，特に英語については，最近では技術者の世界でも必須になりつつあるため，高専でも力を入れるようになってきました．企業に就職し，主として製造技術の部門で働く高専卒業生は，外国で工場を立ち上げる際に先遣部隊としてその地に乗り込み，工場の設計，工事，そして立ち上げ後の現地従業員への技術伝承を担当することが多いと聞きます．企業の研究者は実際に製造装置を運転しているわけではないため，工場の立ち上げなどには，どうしても現場で製造の中心となって機械を動かしている人間が必要なのだそうです．現在，私は就職担当をしているため，人事の方と話す機会が多いのですが，高専本科の卒業生に求められているのはまさに現場の責任者であり，国内で経験を積んだあとに海外での活躍が期待されています．このような期待に応え，昨今では国際社会で貢献できる実践的技術者を育成するという教育目標を掲げている高専も多く，これを達成するために語学やプレゼンテーションにも力をいれるようになってきました．

4. まとめ

高専の教育目標に従って，さまざまな科学の原理原則を実体験と共に体にたたき込み，さらにコミュニケーション能力を備えることができた高専生は（なかなか難しいのですが），技術者としてのみならず，研究者としても十分通用するでしょう．高専型実践教育は，バーチャルなものに囲まれた世の中で実体験の乏しい生活を送ってきた子供たちに，若い頃からさまざまな経験を積ませ，科学の真の楽しさや奥深さを伝えることができる貴重な教育手法であると思います．最近，スーパーサイエンスハイスクールが注目されていますが，高専ではそれを 40 年以上前から実施しているといえるのかもしれません．

現在の生物物理学の隆盛は，多くの革新的な実験技術の進歩により築かれたといってよいでしょう．今後，生物物理学を含むさまざまな研究分野で，コンピュータシミュレーションによる架空の場での実験が主流になるかもしれません．しかしながら，生物物理学が生命現象の謎を解き明かすことを目的としている以上，実際に生き物に触れ，観察し，その神秘に感動することこそが学問の根源であることに違いはありません．また，生命現象の謎に挑むためには，さまざまな背景をもつ研究者がそれぞれの知識，技術を総動員して，さらなる革新的実験技術を開発していく必要があるでしょう．このような中で，高専型実践教育によって育てられた若者が研究者として貢献できる場が必ずやあると考えます．

今後，読者の皆様方の研究室にも高専出身の学生が配属されるかもしれません．もしくは現在配属されているかもしれません．その際は，高専卒業生は上述したような教育を受けてきていることを予め認識していただけたらと思います．また，このような実践的教育を受けてきた学生を積極的に募集していただけたらと願います．

徳楽清孝（とくらく　きよたか）
国立高等専門学校機構都城工業高等専門学校准教授
連絡先：〒 885-8567　宮崎県都城市吉尾町 473-1
E-mail: tokuraku@miyakonojo-nct.ac.jp
URL: http://www.miyakonojo-nct.ac.jp/~c/staff/tokuraku/tokuraku.html

生物物理 47（6），402-406（2007）

談話室

ケンブリッジ大学化学部門ドブソン研究室の紹介

廣田奈美
京都大学大学院薬学研究科

1. はじめに

私は大阪大学蛋白質研究所の後藤祐児教授の指導のもとでタンパク質に対するアルコールの効果やアミロイド線維伸長の研究を行い，学位を取得しました．Human Frontier Science Program（HFSP）Long-Term Fellowship をいただき，2002 年 9 月に渡英しました．引き続き，日本学術振興会（JSPS）海外研究員を経て，2006 年 9 月に 4 年間の滞在を終えて帰国しました．読者の中にはケンブリッジと縁深い方が多くいらっしゃるかと思いますが，私がポスドクとしてすごしたケンブリッジ大学化学部門の Christopher M. Dobson 教授（以下，ドブソン教授）の研究室やケンブリッジでの生活について紹介させていただきます．

2. ドブソン教授

ドブソン教授は 1976 年オックスフォード大学で博士号を取得した後，ハーバード大学，MIT を経て，1996 年よりオックスフォード大学の化学教授となり，1998 年に同大学の Centre for Molecular Sciences のセンター長に任命されました．2001 年にケンブリッジ大学へ移り，現職の John Humphrey Plummer Professor of Chemical and Structural Biology（John Humphrey Plummer 財団が設立した構造生物と生物化学に分野を特定した教授職．日本でいうと寄付講座に近い）となりました．その他，1996 年には英国王立学会のフェローとなり，1999-2001 年は Protein Society のプレジデントを務めました．世界各国から講演等に招待され，研究室を留守にされていることが多いですが，ケンブリッジに居るときは化学部門の本館にある教授室で会うことができます．研究室のメンバーの大部分も化学部門に所属していますが，ドブソン教授は物理部門および生化学部門のポストも兼任しており，ケンブリッジ中心部から少し南に位置する MRC Centre for Protein Engineering とも深いつながりがあります．

ドブソン教授は身長が 190 cm 以上ある大柄な方で，一緒にテーブルで座ったときはあまり感じないのですが，立ったときは意外に背が高いのに驚かされます．世界中で講演や委員会に出席するため，飛行機内で過ごす時間も相当長く，時差ぼけ状態のことも多いと思うのですが，忙しいスケジュールをこなしています．人とのコミュニケーションが上手で，ミーティングの前半部分はサイエンス以外の生活面の話で始まることが多かったです．おだてるのも上手なせいか，彼とのミーティングの後はやる気が出て，ちょっと“ハイ”な状態になって居室にもどってくる人が多かったです．

3. ドブソン研の研究

所属部門からもわかるようにドブソン教授は学際的なアプローチをめざしており，以前からタンパク質の性質や挙動の研究を精力的に行ってきています．NMR，質量分析，電子顕微鏡法や分光学といったさまざまな生物物理学的手法を用いてタンパク質のフォールディングを調べてきました．共同研究として計算機関係のテーマも増えてきました．実験系では昔からリゾチームを材料に使うことが多く，今でも研究室にはリゾチームグループというリゾチームを使う人

My Postdoctoral Stay at Prof. Dobson's Laboratory in Cambridge
Nami HIROTA
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

たちがいて，毎週ミーティングを行っています．最近ではタンパク質のミスフォールディングにテーマが移行しており，純粋なタンパク質のフォールディングの実験を行う人はドブソン研にはほとんどいません．タンパク質のミスフォールディングは狂牛病のプリオンでも注目を浴びており，正常にフォールディングをせずに，独特な凝集構造（アミロイドなど）をとる現象はアルツハイマー病をはじめとするさまざまな疾患に関与していると考えられています．ドブソン教授はそれ以外に，ミオグロビンといったまったく疾患とかかわらないタンパク質もアミロイド線維状の構造をとる（Fandrich *et al.* (2001) *Nature* **410**, 165-166）ことを広め，そこから発展して，このような高次構造はタンパク質の基本的な性質であるという仮説を唱えました．すなわち，条件さえあえば，どのペプチドやタンパク質でもアミロイドとなるというのです．これが真実であるかどうかはともかくとして，常にドブソン研の研究は新しい要素を取り込んで前進しています．

4．研究室のメンバー

研究室のメンバーの構成はケンブリッジ大学の学生／院生と世界各国からのポスドクがだいたい半々で，オックスフォード大学からケンブリッジ大学へ移った際に減ったものの，今では再び 30 名を超えたのではないかと思います．常に人の出入りがある上に，研究分野が多様で居室がばらばらなことが原因なのか，誰も正確な人数は把握していません．半年経って初めて口をきき，同じドブソン研に所属していることがわかるといったことがよくおこりました．ポスドクの出身はヨーロッパを中心に世界各国（フランス，ベルギー，スペイン，イタリア，ドイツ，スイス，スウェーデン，台湾）からで，意外にイギリス人は少なかったです．日本人では，オックスフォード大学時代に鳥取大学の河田康志教授，神戸大学の濱田大三助教や岐阜大学の鎌足雄司研究員らがドブソン研に滞在したことがありました．大部分のポスドクは化学，生化学，生物物理学のバックグラウンドをもち，自分のフェローシップをもっていました．フェローシップの期間よりも長く滞在する人も多く，ドブソン教授の Wellcome Trust などのグラントで研究員として雇われるという形が多かったようです．

5．研究室のアクティビティー

週 1 回外部からゲストを招待したセミナーや学生／院生中心のジャーナルクラブなどが断続的に行われたほか，年に 1 回所属メンバーが 2 日間ほど集中的に研究報告を行う行事がありました．ドブソン教授に興味をもってもらって，論文を仕上げるとなれば何度も教授や共著者とミーティングを重ねることがあっても，ふだんはアポを取って個人的に年に数回話をする以外，教授に自分の研究の進度を知ってもらう機会はありません．グループミーティングもあるのですが，ドブソン教授が多忙ということもあってポスドク中心でした．また，ドブソン教授は実験室や居室へはめったに顔を見せないので有名でした．4 年間過ごして一度だけ大部屋の居室へ降りてきたのを見ました．しかし，逆にいえば干渉されずにのびのびやれるので，ふだんはあまり支障なく，みな自分のペースで研究を進めていました．

6．研究室環境

化学部門の新館である Unilever Centre for Molecular Science Informatics の地下に居室および実験室，本館にも居室や教授室（ちなみにドブソン教授の教授室は Sir Alan Fersht の教授室と向かい合わせで秘書室は兼用）があります．また，他の研究室と共同で細胞培養室や機材を使用しています．NMR は化学部門の本館の地下に何基かありますが，ドブソン研のほぼ専用として 1 基使用していたようです．メインである地下の居室／実験室は，オックスフォードから同時期に移り，質量分析で知られている Carol Robinson 教授の研究室と共同使用で，各自の机のある大部屋の周りを実験室が取り囲む形に配置されていました．奥は質量分析系，左は試薬，ガラス器具置き場，右にベンチと分光器，そして 3 つのオフィス（それぞれ 3-6 人用）があり，出入り口には小さなお茶飲み部屋があります．地下なので外のようすがわからず，お昼のサンドウィッチを買いにいくときに素晴らしい青空が広がっているのに驚いたり，突然の悪天候にびっくりしたりすることがしばしばありました．また，空気モニター（酸素とガス）が度々故障し，けたたましいサイレンが鳴り響くと，「ああ，またか」といいながら鳴り止むまで地下室から出て近くのパブや公園（有名な Parker's Piece という芝生の広場）で暇をつぶしました．年に何回かは火災探知機が誤作動したり，実際にぼやが出たりして，その度に化学部門全館の人々が駐車場にでてきて，ふだんゆっくり話す機会がない他の研究室の知り合いと話が盛り上がって楽しいひとときがすごせました．あとは，イギリス独特の風習かもしれませんが，10 時頃と 3 時頃になれば必ず化学部門の最上階にあるカフェに長蛇の列ができ，みんなティー（といってもコーヒーを飲む人も多いですが）を囲ん

で団らんします．有名な先生，教授付きの秘書さんたち，学生やポスドクといったさまざまな人たちが一同に集まるので人間ウォッチングの場でした．化学部門で働く人がよく行く近所のパブは Panton Arms という店で，昼食をいただいたり（ついでにビールを 1 pint＝約 570 cc いただいたり）もしましたが，夕方になると自然と人が集まって必ずといっていいほど顔見知りに合える場所でした．こういったところで情報交換をしたり，親睦を図り，他の時間は基本的には仕事に集中しているようでした．

使いたい設備があればせまいケンブリッジ大学の中で見つけることができたので，はじめて電顕写真を自分で撮ることができてうれしかったです．しかし，ドブソン研ではガラス器具や実験設備の整備担当の技官がいなくてポスドクに負担がかかるので，何度か教授に交渉しようという動きがあったものの，私のいた 4 年間において満足な形で実現することはありませんでした．しかし，ケンブリッジ大学あるいは化学部門自体のサポート体制には感心することがいろいろあります．部門内におもに使う実験関連の備品を販売しているところがあったり，ガラス／機械工作の工房において専属の技官が注文制作してくれたりと，絶対必要ではないが，便利な設備があるところに伝統とゆとりを感じました．

7．ロケーション，生活

イギリス

日本と同じ島国で類似点が多いものの，いまだに大英帝国ノスタルジーとでもよぶべき現象か，古いものや昔からのやり方を大切にする国だということを，観光していても，生活していても強く感じることがしばしばありました．外国から来た人の間でよく話題になったのが，鉄道の運行の不確かさ（いきなり運休になったり，時間通りに走らない），シャワーの水流のパワー不足，家の古さ（19 世紀末の家も珍しくない）などでした．変なところで便利だったり，ハイテクなのもイギリスで，街角に公衆電話と同じような感覚でインターネットができる端末がありました．旅行好きの私にとってうれしかったのはヨーロッパ各地へ飛ぶ格安航空会社（日時さえあえば，運賃が 1 ペンス＝約 2 円と税金 4000 円ほどで片道飛べる）があったことです．冬のどんよりとした時期にこぞって winter sun といって南国の太陽を求め，近くはポルトガル，遠くはギリシア，チュニジア，中近東まで旅するイギリス人はバケーションのために働いているのではないかと思うときがありました．

ケンブリッジ

オックスフォードと並び，イギリスの代表的な大学都市ですが，オックスフォードは“シティー”とよべるのに対して，ケンブリッジは小さいので“ビレッジ”だという人が多いです．なぜか服飾雑貨の店が異常に多い市内中心部は古い建物が多く，徒歩であっという間に通り抜けられ，店舗でないところは大学の建物が占拠しているので，中心部とその近辺の一般住居用地は不足しており，自ずと家賃が高いのには家族もちの私は困りました．物価もイギリスの他の町よりも高く，物によっては日本より高価です．日本にいたときよりも世界各国（インド，タイ，トルコ，ギリシ



ケンブリッジの緑地：Jesus Green
ケンブリッジ中心街の北に位置し，テニスコート，野外プールや子供用の公園があります．大木の並木がとてもきれいです．



ケンブリッジの緑地：Midsummer Common
Jesus Greenからは道を隔てて位置し，毎年さまざまなFair（仮設の遊園地や飲食店）やサーカスが開催され，11月5日のGuy Fawkes Dayには打ち上げ花火を鑑賞する人で賑わい，大きなbon-fireがともされます．手前に見えるのは牛が緑地から逃げないような工夫のしてあるゲートで，左奥にパブが見えます．

ア）のグルメを味わえる機会が多いのはよかったのですが，外食するのは大変値が張りました．

ケンブリッジはロンドンから北へ 1 時間ほど離れたところにあるので，週末あるいは平日の夜にロンドンへ観光あるいは劇場（ミュージカル，オペラ，シアター）にいくことがよくありました．研究室の人が何人か集まっていくことも多く，芸術がより日常的なものであるのにはヨーロッパ文化を感じました．

イギリス国内においてケンブリッジとオックスフォードは特にいろいろな人が集まるところなので，家族との生活もしやすかったです．小学校のレセプションとよばれる最初の学年（4 〜 5 歳児）から現地校へ入学した息子はすぐにクラスメイトとなじみ，英語をしゃべるようになりました（そして日本語を忘れていきました）．子供を通して家族ぐるみで付き合いができ，気軽に子供を預けたり，預かったりできたのはうれしかったです．学校の放課後や長期の休みに子供を預かる施設も充実しており，特にケンブリッジ大学が運営にかかわっていた夏休みやイースター休みの際のデイキャンプ（その名も playscheme）には喜んで通いました．イギリスで生まれた娘は生後数ヵ月のときからナーサリー（保育園）に預けていたのですが，日本の保育園を経験したことのある私は細かいルール（登園時間，持ち物，連絡帳など）が少なかったので驚きました．同時に保育料の高さにもびっくりしました．昨今，女性研究者支援というのが課題の日本ですが，保育園時代に関していうと，日本の方が安心して（それも比較的安く）預けて働ける国だと見直しました．しかし，小学校へ上がるとたん，学童保育がなければ，毎日習いごとをするかあるいは鍵っ子というのはさみしいので，今後改善されることを期待します．



我が家の庭
イギリスの家は道側からみて狭そうに見えても，実は裏に大きなガーデン（庭）があります．ケンブリッジでは何度か引っ越したのですが，最後に住んだ家はりんごやなしの木が何本か植えてあり，夏になるとブラックベリーもたくさんなりました．手前は息子と娘，奥は一緒によく遊んだ近所に住む息子の学友です．

ケンブリッジは観光の町であり，1 月のほんの一時期をのぞき，さまざまな国の人であふれています．パンティング（棒で操作する舟（パント）を使った舟遊び．夏になると川にパントが所狭しと並び，お互いに衝突しあって困っている姿を見られます．また学生は大量の酒を積んで夜間に遠出をすることもあると聞いています）がさかんなケム川が町の周りを流れ，大きな草地の公園や場所によっては牛の放牧をしているところもあります．のどかな風景は研究室から歩いて数分のところにもあり，昼食時にはおきまりのサンドウィッチをもってよく日光浴をしたものです．年中行事としては，試験が終わる 6 月中旬頃には朝まで踊り，飲み明かす May Ball が各カレッジで催され，フォーマルなドレスに身を包んだ女性とタキシードで身をかめた男性が夜の町を歩いている姿は西欧の古き良き時代を彷彿させます．その後の卒業式の時期になると黒いガウンを羽織った学生とそのうれしそうな親たちが町中にあふれます．また，サイエンスとは切っても切れない縁のある町で，歩いていると昔マックスウェルが働いていた研究所やワトソンとクリックが DNA の構造を決定した日にいったパブにでくわします．歩くと歴史を感じさせられ，さまざまな発見のある町です．

ケンブリッジ大学

日本にいたときはあまり知らなかった大学のカレッジのシステムについて，徐々にいろいろと知りました．ケンブリッジ大学と一口にいっても，カレッジの集合体とさまざまな部門，研究機関で構成され，学生やスタッフはみな所属カレッジがあります．はじめて人に会うと決まって「どこのカレッジ」と聞かれることが多く，積極的に自分から応募しなければ所属カレッジのないポスドクたちはこのシステムからやや除外されている感があります．学生は最初の 1，2 年はカレッジの所有する建物で部屋を借り，寝食をともにして学生生活を楽しんでいました．日本の学生のワンルームマンションと正反対で，カレッジの寮を出て，仲間数名と一軒家やアパート（フラット）を借りて住む人も多く，卒業などで誰かが出て行くと，フラットメイト募集中という広告を目にすることがありました．こういったところで社交性をつけたり，人とうまく付き合っていく方法を身につけるのだなあと感心し

ました．イギリスへ行って初めて知ったのですが，学部は3年，博士号を取るのに3年しかかかりません．どこの国でも一緒かもしれませんが，5時になればパブへ飲みに繰り出し，週末もポスドクの方はよく働いていました．ケンブリッジで学生として過ごせたら，イギリスのまた別の一面が見えたのかもしれないとよく思いました．

8. ドブソン教授の今後

ドブソン教授は今年の10月から所属しているSt. John's Collegeのマスター（カレッジ長）になり，これからは国内外の出張を控えるそうです．ケンブリッジで過ごした4年間は私にとって貴重な日々で，機会があればまたドブソン研を訪問したいと思います．今後もドブソン教授のますますのご活躍を期待したいと思います．

廣田奈美（ひろた　なみ）
Human Frontier Science Program (HFSP) Long-Term Fellow，京都大学薬学部共同研究員
連絡先：〒606-8501　京都府京都市左京区吉田下阿達町46-29
京都大学大学院薬学研究科ゲノム創薬科学分野
E-mail: nami@pharm.kyoto-u.ac.jp

タンパク質立体構造散歩

コリシン E5（RNA 分解酵素ドメイン）

細菌が限られた環境資源を利用して生き延びるためには，ときには仲間の細菌を殺す必要もあるらしい．大腸菌はコリシンと総称されるタンパク質を産出し，別の大腸菌をやっつけてしまう．微生物に対して毒性をもつ物質は，転写翻訳系を目標にして働く場合が多い．コリシンの中では，大腸菌の細胞膜に存在するイオンチャネルに作用するものがよく知られているが，翻訳系に作用するものも存在する．

ここにあげたタンパク質は，大腸菌由来のコリシン E5 の C 末端 RNA 分解酵素ドメインである．β シートの上に RNA（白色棒モデル．RNA アナログ）が相互作用し，その上側に α ヘリックスが覆いかぶさっている様子は，典型的な RNA 分解酵素の構図である．この RNA はトランスファー RNA アンチコドンの一部を摸した低分子である．コリシン E5 の RNA 分解酵素ドメインは，2 文字目がアデニン，3 文字目がピリミジン塩基のコドンに対合するトランスファー RNA を図のようにとらえて切ってしまう．その結果，このコドン（チロシン，ヒスチジン，アスパラギン，アスパラギン酸）をもつメッセンジャー RNA の翻訳ができなくなる．

コリシン E5 が効率よく働くためには，この相互作用の特異性がトランスファー RNA とメッセンジャー RNA の相互作用よりも高いことが望まれるであろう．トランスファー RNA とメッセンジャー RNA との相互作用は，塩基間の厳密な水素結合で決まっている．コリシン E5 とメッセンジャー RNA の場合は，タンパク質の β シートを構成する主鎖がメッセンジャー RNA と類似の形状を作り出しており，その上に RNA が水素結合していることが X 線結晶解析で見えている．コリシン E5 がトランスファー RNA を特異的に捉えるために，メッセンジャー RNA のまねをしてトランスファー RNA をだましているかのようである．タンパク質が RNA のまねをしていることには驚かされる（PDB[1] ID: 2djh[2]）．

1) Berman, H.M., Henrick, K. and Nakamura, H. (2003) *Nature Struct. Biol.* **10**, 980.
2) Yajima, S., Inoue, S., Ogawa, T., Nonaka, T., Ohsawa, K. and Masaki, H. (2006) *Nuc. Acids Res.* **34**, 6074-6082.

(J. K.)



生 物 物 理 Vol.47 No.6（2007）

支 部 だ よ り

九州支部からのたより

生物物理学会九州支部の最近の活動を紹介します．支部長は神田大輔教授（九大）です．来年度の年会は福岡で開かれます．九州支部の研究者は多いのですが，紙面の都合上，今回は九州支部のうち 3 つの地区を，それぞれの地区の方が紹介します．

1. 九州大学地区

薬学研究院・免疫薬品学分野，植田　正（教授），阿部義人（准教授），大栗誉敏（助教）：2003 年より現在のスタッフで研究を開始しました．1992 年の改組で，「免疫薬品学」という研究室名になりましたが，研究テーマはタンパク質の構造と機能の研究です．古くからリゾチームを題材にして研究を進めてきましたが，ポストゲノム研究の流れの中で，広くタンパク質を対象とした構造生物学の研究を始めました．タンパク質医薬品の有効利用の一環として，タンパク質の構造変化（凝集も含む）に伴う不都合な免疫反応を調整する研究も行っております．

理学部生物学科・生体物理化学研究室，杉山博之（教授），伊藤　功（准教授），有働　洋（助教）：システム生命科学府の分子生命科学講座という大講座に属するグループの 1 つで，分子神経生理学研究室ともよばれています．分子生物学や電気生理学の手法などを使っています．グルタミン酸受容体の機能や分布の制御機構を手がかりとして神経可塑性，シナプス再編成の機構を研究してきました．最近は成熟脳におけるニューロンの新生のメカニズムと，その生理的意義についても検討しています．

理学研究院・生物科学部門・生体高分子学研究室，川畑俊一郎（教授），小柴琢己（准教授）：自然免疫にかかわるタンパク質の構造と機能解明を目標に，生化学的，分子生物学的，細胞生物学的，物理化学的な手法に加え，X 線結晶解析などを駆使しています．感染微生物の細胞壁成分を認識することは，自然免疫の感染微生物（異物）認識にとって非常に重要です．私たちは，大腸菌や酵母を用いて LPS や β-1,3- グルカンを認識するドメインを調製し，その構造機能解析を行うことで異物認識の構造基盤の解明を目指しています．また，感染微生物の検出法の開発も進めています．

農学研究院・生物機能科学部門・生物機能化学講座・生物化学分野，木村　誠（教授），角田佳充（准教授），中島　崇（助教）：1920 年からある九大の中でも最も古くからある研究室の 1 つです．生体高分子であるタンパク質，核酸を対象に，生化学と構造生物学を進めています．農学研究院の所属研究室として，応用に結びつく基礎研究を目指しています．大学院生の教育は，システム生命科学府を担当しています．

歯学研究院・口腔機能解析学分野（旧口腔生理），二ノ宮裕三（教授，日本味と匂学会会長），重村憲徳（講師），三島和夫，吉田竜介（助教），安松啓子（特任講師），村田芳博（特任助教）：「味覚」は，食べ物のおいしさや食の調節に深く関与して肥満や糖尿病など生活習慣病の原因となりうる重要な感覚です．われわれは，この味覚の受容・調節機構について分子から細胞，神経，行動にいたる各レベルで解析しています．将来的には，体に良い食品や医薬品の開発を考えています．昨年からは特定領域「セルセンサー」の一員となり，また国内外の多くの大学・企業と共同研究を行っています．

生体防御医学研究所・微生物ゲノム情報学分野，藤博幸（教授），加藤貴和（デジタルメディシン准教授）：微生物だけではなく，いろいろな生物を対象として，バイオインフォマティクスの研究を行っています．タンパク質の機能解析の新規手法の開発と応用研究を行っており，おもな研究テーマはタンパク質間相互作用です．今年度より，グローバル COE「幹細胞制御」の一員として，バイオインフォマティクスセンターを担当しています．バイオインフォマティクス学会九州支部長として学会活動を行っています．

生体防御医学研究所・ポストゲノム蛋白質化学分野，稲葉謙次（特任准教授）：2006 年末に発足した研究室です．最低限必要な装置はおよそ完備できました．当研究室では，細胞の中でタンパク質ジスルフィド結合の形成を促す酵素群を主たる研究対象としています．これまでは *in vitro* での解析が中心でしたが，近未来的には *in vivo* でのタンパク質の動態解析あるいはプロテオミクスを駆使した細胞内レドックス因子間のネットワーク解析なども行いたいと考

えております．細胞生物学とタンパク質科学の接点そして全体像と詳細のバランスを常に意識し研究を進めるつもりです．

生体防御医学研究所・ワクチン開発構造生物学分野，神田大輔（教授），前仲勝実（准教授），斉藤貴士（デジタルメディシン助教）：2002 年に新設された研究分野です．ワクチン開発とは大仰な名前ですが，自分たちでは構造生物のほうに重点があると思っています．とはいえ，結構，名称として気に入っていて，電話に出るときには「ワクチンです！」と元気よく答えています．将来的には医学面で寄与ができたらとよいと思っています．九州大学内外の研究者が利用する NMR 装置 3 台と X 線回折装置のユーザー管理を担当しています．今年度より，グローバル COE「幹細胞制御」の一員として，分子構造解析センターを担当しています．（神田大輔）

2. 九州工業大学地区

情報工学部生命情報工学科：この学科は，わが国で最初に生命科学と情報科学の融合を目指す学科として設立されました．Web ページは www.bio.kyutech.ac.jp です．また，学科内研究プロジェクトとしてバイオサーモ研究会があります．熱力学観点から生体高分子にアプローチしており，年数回のセミナー（学内外の講師）を中心に活動を行っております．理論系と実験系のメンバーがほぼ同数であることが特徴です（会員では，皿井明倫，入佐，坂本寛，安永卓生，小松英幸，藤井聡）．以下，紙面の都合上，皿井研究室のみ紹介します．また，大澤智興が研究を行っており，入佐研（タンパク質科学・溶液理論），安永研（構造生物学・電子顕微鏡）があります．

皿井研究室：私は，2003 年 4 月より理化学研究所から生命情報工学科に移りました．研究面では，タンパク質や核酸などの生体分子とそれらの相互作用の物理化学的研究，さまざまな予測ツールやデータベースの開発などを行っています．私の研究スタンスは生物物理ですが，最近では，生命科学と情報科学の融合したバイオインフォマティクスが専門であるといわれます．生命を理解するには，個々の分子の相互作用ネットワークやゲノムレベルでのシステムの動作原理の理解が重要です．詳しくは研究室のホームページをご覧ください（学科のページからたどれます）．アジア各国の学生や研究者を対象に，インターネットを利用したオンラインワークショップを始めました．今年で 2 回目となり 800 名近い参加者がありました．バイオインフォマティクスのマルチメディア講義（英語）を国内外の研究者が作成し，期間中に講義を視聴した参加者がメールで講師とやりとりできることが特徴です．（入佐正幸）

3. 熊本大学地区

熊本地区の会員は 2006 年 5 月発行の名簿をみると約 10 名です．内半数が熊本大学所属です．2001 年，熊本大学に山縣が赴任し，九州にはじめての構造生物学分野の研究室が開設されたのに続き，2006 年東大の嶋田研から寺沢宏明先生が赴任され，熊本大学に X 線結晶構造解析法と NMR 法をおもな研究手法とする研究室が揃いました．もともと熊本地区はタンパク質研究が盛んなところですので，生物物理学会がよりなじみあるものになる素地は十分にあると思います．来年の福岡での年会を機会に会員が増え，会員同士のつながりができ，お互いの研究にプラスになればいいなと思っています．最近の研究では，池水信二らが免疫系細胞の制御にかかわるサイトカイン IL15 とその受容体 IL15R との複合体の X 線構造解析を行いました（*Nature Immunol.*, 2007）．（山縣ゆり子）

4. 来年度（平成 20 年度）の年会

第 46 回日本生物物理学会年会（46th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan）が 2008 年 12 月 3 日（水）– 5 日（金）に福岡国際会議場で開催されます．生物物理学会年会の特徴として若い方の参加が多く，ポスター発表の総数が多いことが上げられます．そこで，会場の使い方を工夫して，ポスター会場を 1 つにまとめることで一体感を高め，ポスター前でのディスカッションを余裕をもってできるようにしました．ぜひ，来福（福岡に来て）して，有意義な時間をお過ごし下さい．（http://prc.bmr.kyushu-u.ac.jp/biophys08/）

（文責　入佐正幸）

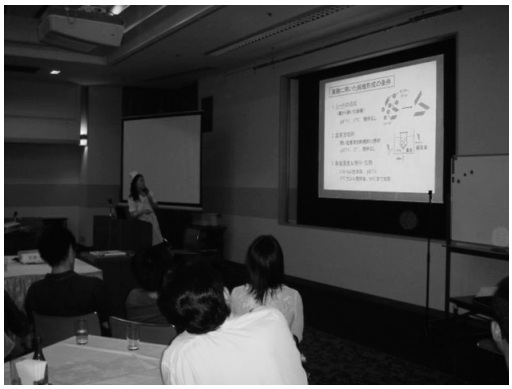
生 物 物 理 Vol.47 No.6（2007）

若 手 の 声

第 47 回夏の学校を終えて　校長の挨拶
夏の学校にいたるまで &
第 1 回若手の会全体会議報告



何を生命と考えるかは各人様々である. 問いかけ方を自分で発見することが重要であると説かれる大沢先生.



夕食後のアットホームな雰囲気の中で若手の口頭発表は始まった. 白衣を着て発表する人も!?



酒を飲んで, 思いっきり語り合う学生たち

第 47 回若手の会夏の学校を終えて　校長の挨拶

若手の会では毎年全国から血気盛んな若者を集め,「夏の学校」という合宿形式のシンポジウムを開催しております. 今年は 2007 年 7 月 20 日 –22 日に, 京都支部の主催で第 47 回生物物理若手の会夏の学校を開催しました. 総勢 89 名の若手研究者らが集まり, 大繁盛となりました. 今回は,「What is life?:生命は積み木細工を超えられるか」をメインテーマとしました. 複雑怪奇な生命現象をいかに物理学で記述するか, そこに未知なる物理法則は存在するのか, という生物物理の原点ともいえる問題について, 下記の 9 名の先生方に正面からぶつかっていただきました:大沢文夫先生（名古屋大学名誉教授）, 金子邦彦先生（東京大学）, 宮脇敦史先生（理研）, 四方哲也先生（大阪大学）, 櫻井実先生（東京工業大学）, 松下貢先生（中央大学）, 宝谷紘一先生（名古屋大学名誉教授）, 太田隆夫先生（京都大学）, 高野光則先生（早稲田大学）. 参加者の研究背景が多岐に渡っているため, 先生方には講演の前半で初学者向けの講義を行い, 後半で最先端の研究の話に触れていただく, という無理なお願いをしたのですが, それぞれ非常に中身の濃い話をしていただきました. 講演時間を過ぎても質問の声が鳴りやまず, オーガナイザーにとってはうれしい悲鳴を上げる場面もありました. 本大会では先生方の話を一方的に聞くのではなく若手側からも積極的に働きかけてほしいという願いから, イブニングセッションとして, ポスター発表の他に口頭発表の場を設けました.

若手の魂の叫びは, イブニングセッション終了後も熱く鳴り響き, そのまま懇親会へと突入しました. ここでは, ふだんなかなか出会うことのない他大学の若手研究者が互いに心の壁を取り払い, 裸の友情を築きあげました. この関係は, これからの研究人生を送る上で大きな財産になると思います. 本大会の講義ノートや写真は夏の学校の HP（http://www.bpwakate.net/summer2007/）にアップしました. どうぞご覧下さい.

本大会の開催にあたり, 奈良先端大学の浅野卓也氏, 京都大学の臼井友亮氏に多大な協力をいただきました. また, 生物物理学会本部, 特定領域研究（膜超分子モーターの革新的ナノサイエンス）, 多くの企業の皆様から援助をいただきました. 厚く御礼申し上げます.

京都大学大学院理学研究科吉川研究室博士 1 年　貞包浩一朗
sadakane@chem.scphys.kyoto-u.ac.jp

夏の学校にいたるまで

初めまして．昨年に引き続き若手の会の会計を務めさせていただいている，広島大学の堀川裕加です．名古屋で開催された第 45 回夏の学校に参加して以来，おもに若手の会関西支部の活動に参加させてもらっております．生物物理のみなさんはとてもオープンで，自分の知らない分野の話にも積極的に質問をしてくれ，何より若手の元気がよい！という印象をもっており，夏の学校やセミナーでは毎回楽しい時間を過ごしています．

2006 年の関西支部セミナーでは平田文男先生（分子科学研究所，「分子性液体の統計力学が切り拓く水と生体分子が織りなす生命現象の化学」）と月向邦彦先生（広島大学理学研究科，「タンパク質の圧縮率と選択的溶媒和―圧縮率と多成分系の理解に向けて―」）をおよびし，姫路駅近くの会場で講演を行っていただいたのですが，このときの試みとして学生により身近なポスドクや若手の研究者の人にも講演を行ってもらいました（鵜澤尊規さん（京大院・工），原田慈久さん（当時理研 SPring-8 PD））．このセミナー終了後，先生のすばらしい研究結果を聞いて勉強することはもちろん大切ですが年齢の近い人のお話を聞くと参加者がより能動的に会に参加してくるぞ，というよい感触を受け 2007 年夏の学校にもぜひ院生の活躍の場を設けたいという思いから，院生の口頭発表，ポスターボードの 3 日間終日展示などが取り入れられることになりました．

実際に参加登録を始めてみると，口頭発表の希望者は予想を上回る 9 名となり，1 人の発表時間が 5 分になってしまいました．また会場のタイムリミットから発表できない方が数名出てしまいました．これは非常に残念だったのですが，多くの院生の方のやる気が満ちた会場で，生物物理はこれからますます発展していくだろうという予感を肌で感じることができました．また，ポスターボードの展示では私たちが期待した通り，ポスター発表以外の空き時間に個人的にポスターの前で質問をしている人の姿がちらほら見られました．大沢先生が懇親会が始まっているのに発表会場に残り，あるポスターの前で発表者と熱い対話をされている姿も印象的でした．この口頭発表の試みは参加者にも評判がよく，来年度の夏の学校にも取り入れられる予定となっています．若手だからといって静かに研究生活を過ごしているだけではいけません．若手だからこそ考えていることをガンガンぶつけていくべきだと最近思うようになりました．これも生物物理若手の会の影響でしょうか．

〈全体会議の日程と議題〉
日時：8 月 20 日　21:00 ～
場所：コープイン京都 1F ロビー
参加者：約 20 名
1）夏の学校中間報告および会計報告
　報告者：貞包浩一朗，堀川裕加
2）北海道支部の設立と夏の学校開催
　報告者：伊東大輔
3）各支部近況報告
　報告者：柳澤実穂（関東），根岸瑠美（中部），貞包浩一朗（京都・奈良），辰巳哲馬（大阪），岡崎圭一（兵庫）
4）若手の会 HP について
　報告者：高橋一暢
5）若手からの学会委員の選出
6）学会誌「若手の声」欄の紹介と今後の予定
　報告者：山本香織

2007 年度・第 1 回若手の会全体会議報告

夏の学校第 1 日目に全体会議を行いました．今回は，若手の会の将来に関わる重要な議題が多く，充実した話し合いをすることができました．以下に，その議題と詳細な内容について報告させていただきます．

1）中間報告と会計報告　講師は計 9 名，参加登録者は合計 89 名に上りました．今年度の広告掲載は 11 社で，ランチョンセミナーを 1 社に行ってもらいました．例年に比べて広告収入は少なかったのですが今年は徹底的に無駄を省き，ランチョンセミナーの獲得に尽力しました．
2）北海道支部設立　この会議をもって正式に生物物理若手の会北海道支部が設立されました．北海道支部は 2009 年度夏の学校開催実現に向けて準備を進めていく方針です．
3）今年度は中部支部で支部セミナーが開催されました．若手の会運営者が高齢化（ドクター化）する中で各支部共通の問題は後継者の開拓でした．支部セミナーや懇親会を利用してもっと輪を広げていくことが今後の課題です．
4）HP 管理者の交代が議題となりました．また，若手の会 HP は学会本体と共通のサーバーを使用することが検討されました．
5）若手からの学会委員に貞包浩一朗さんが選出されました．彼を窓口に若手の声を委員会で伝えてもらいたいと思います．
6）本学会誌の「若手の声」欄の紹介と執筆者募集が行われました．今後の面白い企画も組まれつつありました．続編に乞うご期待！

広島大学理学研究科粒子線科学研究室博士 1 年　堀川裕加
yuka-horikawa@hiroshima-u.ac.jp

生 物 物 理 Vol.47 No.6（2007）

シリーズ

世界の生物物理学⑥

Biophysics Research in Taiwan — Past and Present

アジアの生物物理学会紹介シリーズの４回目は，台湾である．本稿では，台湾と中華民国（ROC）と２つの通称を用いているが，２つの中国という重い政治問題のため，official な場，たとえば IUPAB（国際純粋応用生物物理学連合）では，この国名は使えない．そのかわり，国連での正式名称 China, Taipei（中国，台北）という地域名を使うしきたりである．このことを断った上で以下通称を使わせていただく．実際，昨年の沖縄での年会と共催した第４回 EABS の舞台裏で，この厳しい現実に直面した．（永山）

The Birth of Biophysics in Taiwan:

Biophysics is an interesting and challenging field encompassing a broad range of disciplines, interlocking tightly with mathematics, natural sciences, life sciences, and engineering. Earlier biophysical researchers in Taiwan were typically diverse in their background and lacked an organized or official platform. Research in snake venom toxins, hepatitis, toxins and enzymes isolated from Chinese herbal medicines, blood circulation related to the effects of Chi-Kun, electrophysiology have been areas of research under active pursuit. Neurotoxin research was a key subject to enter the field of biological sciences in Taiwan over eighty years ago. Prominent doctors Tsong-ming Du and his student Cheng-yuan Lee were among the pioneers. Biophysics was still in its infancy in Taiwan when the first single crystal of cobrotoxin for X-ray diffraction study was successfully grown in the National Tsing Hua University (NTHU), by Tze-wen Chang, then a graduate student under Chi-hsiang Wong. The cobrotoxin protein was provided by collaborator Chen-chung Yang of Kaohsiung Medical College, a major leading character in neurotoxin research. Around 1970, the NTHU X-ray laboratory, funded handsomely by the National Science Council, was equipped in Taiwan with three sets of diffractometers. Cobrotoxin data were collected by Tsong-jen Lee, with great difficulty, on a Rigaku Denki diffractometer equipped with a precession camera, and a rotating anode, for a lower anode temperature and higher intensity. Their preliminary crystal data were published in 1972 (*J. Biol. Chem.*, **247**(20), 608 (1972)). Cobrotoxin research was continued by more researchers, with more advanced diffractometers and other physical techniques such as CD, NMR and significantly more powerful computing facilities later on. In 1973 Chen-chung Yang was recruited by President Hsian-shiu Hsu of NTHU to be the first director of a new Life Science Institute, now a powerhouse in Biophysics.

Taiwan's scientific landscape started to change rapidly with an increased influx of western-trained young scientists in the mid-eighties. The abiding trend of brain drain to the west was finally reversed and the high tech industry flourished as a result. Fueled by the spectacular economic growth and recognizing that the resource-scarce island of Taiwan must develop a knowledge-based high technology industry to sustain her economic growth, the government started to pour more funding into basic research. Cho-hao Lee and others convinced the government to establish the Institute of Biological Chemistry (IBC) at Academia Sinica (AS) in 1970. The focus of IBC is on proteins and peptides and is now the home base of several world renown Biophysicists. Again at the urge of many prominent oversea Taiwanese scholars the Institute of Biomedical Sciences (IBMS) was approved in 1981 and the Institute of Molecular Biology (IMB) in 1982, both at AS. These two institutes quickly developed to become the leading institutes in life sciences research in Taiwan. Furthermore, an advanced synchrotron radiation resource was built. These are truly milestones in Taiwan's scientific development in life sciences. Riding on the wave a group of domestic and oversea structural biologists gathered in Nan-Yuan Resort to discuss the future of Structural biology in Taiwan on December 14, 1984. It was the consensus of that meeting to establish state-of-the-art X-ray crystallography and NMR spectroscopy facilities and to build a strong structural biology program in Taiwan. The development of biomacromolecular NMR started in NTHU in 1984 with the return of two NMR spectroscopists, Chin

Yu and Wen-guey Wu to NTHU and the installation of the first 400 MHz NMR spectrometer there. In 1991 IBMS at Academia Sinica established a comprehensive NMR facility with the installation of the first Bruker AMX600 and AMX400WB spectrometers and a BIOSPIN 47/40 animal imager. Tai-huang Huang and Hong Yeung were recruited to head the NMR and MRI research efforts, respectively. Another prominent NMR spectroscopists in nucleic acid structure and function, Lou-sing Kan also returned to the Institute of Chemistry, Academia Sinica in 1992. Concurrently, Bi-cheng Wang (U. Pittsburgh) and Andrew H.-J. Wang (U. Illinois) took up the responsibility of establishing the X-ray crystallography research at IMB in Academia Sinica. They each spent a period of time at IMB and trained several young crystallographers who later built their own successful laboratories at IMB.

Formation of Biophysics Society of ROC:

Under the auspicious of Academia Sinica a Committee in Biophysics which consists of a total of 15 members represented the Adhering Body of ROC and participated in the activities of the International Union in Pure and Applied Biophysics (IUPAB) in the early days. The concept of forming the Biophysical Society of the Republic of China (BPS-ROC) was suggested by Cheng-wen Wu, then the Director of IBMS at AS, and Tai-huang Huang during the committee council meeting on November 29, 1994. Although the council members were skeptical about the need of such a society but went along and Cheng-wen Wu headed the ad hoc committee while Tai-huang Huang served as the executive secretary for organizing the biophysics society. In May 11, 1995 the Biophysical Society of the Republic of China was formally established at IBMS, Academia Sinica. The inaugural ceremony, followed by a 3-day symposium/workshop, attracted about 100 attendants. Cheng-wen Wu was elected as the first president of BPS-ROC and was re-elected for the second term. In 1999 Sunney I. Chan, then vice president of Academia Sinica, presided over the third term. Andrew H.-J. Wang served as the president for the next two terms, from 2001 to 2007. In June 2007 Tai-huang Huang was elected as the fourth and current president of BPS-ROC. During this period the Society has flourished with membership growing from 100 to 250 at present. The Society sponsors annual conferences in Biophysics and relevant academic meetings, such as the 5th East Asian Biophysics Conference in Grand Hotel, Taipei in 1994. It is gratifying to all that the annual Biophysics symposia, with a current attendance level of over 300, have been greeted with anticipations and have become ideal platforms to foster interactions among researchers and to nurture future scientists in Taiwan.

The Recent Growth of Biophysics:

Structural biology is perhaps the most active area of biophysical research in Taiwan. There are a dozen or so active X-ray crystallography groups, about twenty NMR facilities and ten theoretical biophysical laboratories. These groups are mostly located at AS, NTHU, National Yang-Ming University (NYMU), National Taiwan University (NTU), National Cheng-Kung University (NCKU), National Chung-Hsin University (NCHU), National Chiao-Tung University (NCTU), and National Central University (NCU). Other areas taking strong hold include: optical spectroscopy and imaging at NTU; functional MRI at Academia Sinica, NTU, and Taipei Veteran's Hospital; ion channels in Academia Sinica, NTU, and other major Universities; system biology and bioinformatic at NYMU; protein-protein interactions leading to amyloid formation, mechanism of protein folding; and neurophysiological research. Perhaps the most interesting new comers in biophysics are the traditional theoretical physicists who have become interested in biophysics and they are mostly concentrating in the areas of soft matters, evolution, protein folding, hydrodynamics properties of DNA, proteins, and data mining.

Biophysics research community in Taiwan received several potent boosts more recently. The first was the arrival of Professor Sunney I. Chan, who was recruited by President Yuan Lee of AS to become the Director of the Institute of Chemistry and then moved on to be the Vice-President of AS. Professor Chan initiated his ultrafast protein folding project and dissected the mechanism of methane monooxygenase. The second important event was the return of Professor Andrew H.-J. Wang who was recruited to head the Institute of Biological Chemistry at Academia Sinica. Professor Wang totally transformed the landscape of X-ray crystallography in Taiwan to a new horizon. Another important new arrival is Professor Ming-daw Tsai, a well-known

biomacromolecular NMR spectroscopist from Ohio Sate University. Professor Tsai is currently the acting director of the Institute of Biological Chemistry. His presence added a new dimension in biomacromolecular NMR research in Taiwan.

A landmark event in the development of Taiwan's biomedical research was the launching of the National Research Program for Genomic Medicine (NRPGM) in 2000. This program was established in response to the successful completion of human genome project and was co-headed by Professors Sunney I. Chan and D. H. Chen (NTU). It was designed to harvest the fruits expected from mining the human genome sequence and it consists of both building of infrastructure and support of research programs in genomics. Biophysical research was benefited tremendously by the establishment of several related core facilities. X-ray crystallography, high-field NMR, functional micro-imaging all received significant funding for upgrading to the most advanced level. For example, in the early days the National Synchrotron Radiation Research Center (NSRRC) is only useful for physicist and chemist because of its low energy (1.3 GeV). In the late 1980, a team consisting of Dr. Keng S. Liang (from Exxon), Prof. Hyden Chen (U. Illinois), Prof. Andrew H.-J. Wang (U. Illinois) and Dr. Joe Wong (Lawrence Berkeley), made a recommendation to the government to build a wiggler beamline for hard X-ray research. That has led to the construction of the first protein crystallography beamline, an enormous help for protein crystallographers in Taiwan. Currently, Dr. Keng S. Liang is the director and Dr. Wen-guey Wu is the deputy director of NSRRC. An exciting news is that a new 3 GeV synchrotron has been approved for construction. This will no doubt elevate further the research in biophysics, including structural biology, nanotechnology, biomedical imaging, etc., taking advantage of the powerful beams generated by the new synchrotron. In addition, new core facilities such as high throughput protein production core, The Core Facilities for Proteomics, Molecular Genetic Imaging Core, Optical and Scanning Probe Microscopy Core Facility etc, were in place. These new arsenals enhanced the capability of the biophysicists and greatly boosted their morale.

Future Perspective:

Education is an essential component in ensuring a sustained growth and future flourish. In this regard, it is gratifying to know that in addition to the traditional training path of biophysicists there have been several innovative biophysics-related graduate programs being established. These include the International Graduate Program in Chemical Biology and Molecular Biophysics at Academia Sinica, the Structural Biology and Bioinformatics graduate program at NTHU, the System Biology program and Structural Biology Program at NYMU, the Biophysics graduate program at NCU which emphasizes on complex systems, soft matters, and statistics. In addition, most physics graduate programs contain the biophysics element to some extent. Similarly, Biochemistry, Chemistry and Molecular Biology Departments also often have biophysicists on their faculty body. These programs have been successful in attracting a substantial number of good students who are the future of the field. As an evidence that Taiwan Biophysics Community is actively sharing the responsibilities in promoting science we are co-sponsoring the 16th conference for the International Society of Magnetic Resonance (ISMAR) to be held in Kenting National Park in Taiwan on October 14-19, 2007.

In conclusion, Biophysics is a relatively new emerging field of science in Taiwan. Biophysics research in Taiwan is alive, vibrant and on the rise. We expect a bright future for Biophysics in Taiwan.

(Tai-huang Huang, President, BPS-ROC/
Lou-sing Kan, Head Supervisor, BPS-ROC/
Andrew H.-J. Wang, Ex-President, BPS-ROC)

【邦訳】

台湾の生物物理学研究―過去と現在

台湾生物物理学の誕生

生物物理学は，数学，自然科学，生命科学，工学などいろいろな学問を結合する面白くかつ刺激的研究分野である，台湾初期の研究者は学問的背景も広範でまた正式な組織ももたなかった．活発に行われた研究としては，ヘビ毒，肝炎，漢方薬から抽出した毒や酵素，Chi-Kun 効果に関連した血流，電気生理学などがあった．神経毒は台湾の生物科学の重要テーマで 80 年前に研究を開始している．高名な医学者 Tsong-ming Du とその弟子の Cheng-yuan Lee がパイオニア

であった．Tze-wen Cheng と Chi-hsiang Wong が国立清華大（NTHU）で X 線回折用のコブラ毒の単結晶作りを成功させたときでさえまだ揺籃期だったといえる．コブラ毒そのものは，神経毒第一人者の高雄医科大 Chen-chung Yang から供給された．台湾学術会議の支援で 1970 年頃 3 台の X 線回折装置が NTHU の X 線研究室に設置された．歳差カメラと回転陰極管を備えた（株）理学電機の解析装置を用いて困難なデータ収集が行われ，その最初の結果は 1972 年に報告された（*J. Biol. Chem.*, **247**（1972）608）．引続き多くの研究者が参加し，装置も改善され，さらに CD, NMR 計算機とも連携を組み，コブラ毒の構造研究は前進した．Chen-chung Yang は 1973 年，NTHU の学長 Hsian-shiu Hsu に抜擢され，新設の生命科学研究所の初代所長となった．研究所は現在でも台湾生物物理学の原動力である．

台湾科学の状況は 80 年代中頃西欧諸国で訓練を受けた多くの若手研究者の流入で急変した．長らく続いた西側への頭脳流出がついに逆転，その結果，ハイテク企業が花開いたのである．驚くべき経済成長であったが，資源小国台湾の経済成長を維持するために政府は基礎研究に投資を始めた．Cho-hao Lee 他の人々が政府を説得し，中国研究院（Academia Sinica; AS）傘下に生化学研究所（IBC）を 1970 年に設立させた．IBC の研究の中核はタンパク質とペプチドで今や世界的にも知られ，生物物理学者のホームベースでもある．さらに海外の著名な台湾出身学者の勧めにより，1981 年に生命医学研究所（IBMS）そして 1982 年に分子生物学研究所（IMB）がともに AS のもとに設立された．2 研究所ともすぐに台湾の生命科学の中心となった．また，放射光施設も建設された．これらすべてが台湾における生命科学のマイルストーンになったといえる．上げ潮に乗り，国内外の構造生物学者が 1984 年 12 月蘇州南園に集まり将来につき話し合った．その結果，先進的 X 線結晶解析法と NMR 装置の導入および強力な構造生物学の開拓プログラムを立ち上げることで意見の一致を見た．

NTHU の生体分子 NMR 研究の立上げは 1984 年で，2 人の NMR 屋 Chin Yu と Wen Wu の帰国と 400MHzNMR の導入に端を発している．1991 年 IBMS は Bruker AMX600, AMX400WB と BIOSPIN 47/40 動物用 MRI を導入し NMR 施設を立ち上げた．Tai-huang Huang と Hong Yeng がそれぞれ NMR と MRI の研究主任として抜擢された．その他 1992 年，核酸研究で著名な NMR 屋 Lou-sing Kan も AS の化学研究所（IC）に呼び戻された．同時期に，Pittsburgh 大から Bi-cheng Wang, Illinois 大から Andrew H.-J. Wang が IMB に呼び戻され，X 線結晶解析研究の責任者となった．彼らは IMB で時間をかけ，多くの若手結晶解析屋を育てた．若手らは後に IMB で研究グループを立ち上げている．

中華民国（ROC）生物物理学会の設立

中国研究院（Academia Sinica; AS）の下に 15 人の委員を擁する生物物理委員会があり，早くから国際純粋応用生物物理学連合（IUPAB）の加盟団体となっていた．ROC 生物物理学会自体の設立はずっと後で，まず IBMS 所長の Chen-wen Wu と Tai-huang Huang の要請を受け，1994 年 11 月 29 日の研究所内理事会で話し合われた．理事の多くは生物物理学会設立の必要性に懐疑的だったが，Wu を長とし，Huang を事務局長とする臨時委員会が作られた．その後，1995 年 5 月 11 日 ROC 生物物理学会が IBMS 内に正式に発足した．開会式と引続く 3 日間のシンポジウムに約 100 人が参加した．Wu が初代（2 代目も）の学会長に選ばれた．1999 年には当時 AS 副院長だった Sunny I. Chan が 3 代目の会長となった．2001 から 2007 年の間は 2 期続けて Andrew H.-J. Wang が会長であった．現在は 4 人目として今年（2007）6 月から Tai-huang Huang が会長を勤めている．この間学会は隆盛となり，学会員は 100 人から 250 人に増加した．毎年，年会を開き，2003 年には台北で第 5 回東アジアシンポジウム（EABS）を共催した．最近の年会には 300 人を越える出席者があり，交流の場としても将来発展の場としても有効活用されていることは誠に喜ばしい．

生物物理学の最近の発展

台湾生物物理学の最も活発な分野は構造生物学だろう．1 ダース近い X 線結晶解析グループ，20 ほどの NMR 装置施設そして 10 の理論生物物理学研究室がある．これらのほとんどが以下の組織に存在している．中国研究院（AS），国立清華大（NTHU），国立陽明大（NYMU），国立台湾大（NTU），国立成功大（NCKU），国立中興大（NCHU），国立交通大（NCHU）そして国立中央大（NCU）．他の得意分野としては NTU の数学とイメージング，AS と NTU および台北軍人病院の機能 MRI，AS と NTU 他のイオンチャネル，NYMU のシステム生物学とバイオインフォーマティクス，その他にもアミロイド形成とタンパク質間相互作用，タンパク質フォールディング機構，神経生理などの研究がある．生物物理分野への最も興味深い新参者は理論物理

屋たちで，彼らはソフトマター，進化，タンパク質フォールディング，DNA の流体力学的挙動，タンパク質構造そしてデータマイニングに集中している．

台湾の生物物理研究は最近力強い助人を得た．最初は Sunny I. Chan 教授が赴任し，まず IC 所長になり次に AS 副院長に移った．Chan 教授は超高速タンパク質フォールディングプロジェクトを立ち上げ，メタン酸化酵素のメカニズムに迫った．第 2 の事件は，Andrew H.-J. Wang 教授の帰国で，台湾の X 線結晶学を新しい地平へと誘った．他の重要人物としては，生体分子 NMR で良く知られているオハイオ州立大より戻った Ming Tsai 教授がいる．Tsai 教授は現在 IBC の所長で，彼のおかげで台湾の生体分子 NMR は一新された．

台湾の生物医学研究の画期的できごととして，2000 年にスタートしたゲノム医学の国家プロジェクト（NRPGM）がある．このプログラムはヒトゲノムプロジェクトの成功に呼応して立ち上げられたもので，Chan 教授と NTU の Chen 教授により率いられている．ヒトゲノムを探索し，果実を得ることを求め，研究基盤作りとゲノミクス研究に投資している．生物物理学は関連の重要施設の設立によっても利益を得ている．X 線結晶解析法も高磁場 NMR も機能的マイクロ MRI もすべて最先端機器に脱皮するために少なからぬ資金が投入された．たとえば国立シンクロトロン放射センター（NSRRC）は，かつて 1.3 GeV という低エネルギーのため，物理屋しか利用しなかった．1980 年代後半 Exxon の Keng S. Liang 博士，イリノイ大の Hyden Chen 教授，イリノイ大の Wang 教授，ローレンスバークレー研究所の Joe Wang 博士より成るチームは台湾政府に硬 X 線研究のため，ウィグラービームラインの建設を具申した．これにより，台湾で最初のタンパク質結晶解析用ビームラインが作られ結晶学に多大の貢献をした．現在 Liang 博士は NSRRC の所長，Wen-guey Wu 博士は副所長である．興奮すべきニュースは，3 GeV シンクロトロン建設が認められたことである．新設放射光の強力ビームを利用できれば生物物理研究のうち構造生物学，ナノテクノロジー，生物医学イメージングなどの発展が約束されるだろう．その他新規の中核施設，たとえばタンパク質ハイスループット生成用，プロテオミクス用，光学走査プローブ顕微鏡用，分子遺伝イメージング用などが走っている．それらの新型装置施設は生物物理屋の研究能力を向上させその志気を高めるだろう．

将来展望

教育は研究の持続的発展と将来成長に欠かせない．この点，従来の教育コースに加え，生物物理学に関連した革新的大学院教育プログラムがスタートしたことは喜ばしい．この中には以下が含まれる；AS の化学生物と分子生物物理学の国際大学院プログラム，NTHU の構造生物学とバイオインフォマティクス大学院プログラム，NYMU のシステムバイオロジーと構造生物学プログラム，そして複雑系，ソフトマター，統計学に力点を置いた NCU の生物物理大学院プログラムなど．またこの他，各大学の生化学専攻，化学専攻，分子生物学専攻もスタッフの中に生物物理学者を擁している．これらのプログラムは将来性ある多くの学生達を吸収している．

台湾の生物物理コミュニティーが科学を前進させるため相応の責任を果たしている．その証拠はたとえば第 16 回磁気共鳴国際会議（ISMAR）の共催団体となったことに表れている．ISMAR は 2007 年 10 月 14–19 日 Kenting 国立公園で開かれる．

生物物理学は台湾において新しい学問分野だが，新鮮に息づいており，登り坂である．私たちは台湾の生物物理学に明るい未来を見たい．

（文責・訳：自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 永山國昭）