独創の原点

私の「特別研究員・海外特別研究員」時代

新しいことに挑み 独自の世界を創る

林 康紀 京都大学大学院医学研究科
システム神経薬理学分野 教授

はやし・やすのり

1965年生まれ。博士（医学）。京都大学大学院医学研究科博士課程修了。1994年4月～96年3月、特別研究員－PD。1996年4月～98年3月、海外特別研究員。マサチューセッツ工科大学 理研－MIT神経科学研究センター Picower学習記憶研究センター 脳・認知科学部 Assistant professor、理研 脳科学総合研究センター チームリーダーなどを経て、2016年より現職。2007年度 日本学術振興会賞受賞。

林 康紀さんは海外特別研究員時代に、記憶に必要な「長期増強」において、シナプスに受容体が集まることを証明する画期的な研究に携わった。
その後も長期増強の分子メカニズムを解明する重要な研究成果を上げてきた。
「独自の手法・アイデアで研究を進めてきました」と語る林さんの独創の原点とは？

――脳に興味を持ったのはいつごろですか。

小さいころから、植物など生物全般に興味を持っていました。中学生のころ、精神疾患の治療のために、かつて行われていたロボトミーという脳外科手術について知り、精神のような漠然としたものが、脳のある部位の手術で変化することに驚きました。それが脳に興味を持ったきっかけです。1980年前後は、分子生物学や遺伝子工学の研究が盛んになり始めたことが中高生の耳にも入ってくる時代でした。

医師をしていた父の影響もあり、京都大学医学部に進学しましたが、入学当初から臨床医ではなく基礎医学の研究者になりたいと思っていました。学部のころは、分子生物学の教科書を輪読する自主ゼミに参加したり、研究室で神経伝達物質や受容体の実験に携わったりしました。

一瞬の情報が長期的な情報に変換される分子メカニズム

――どのように研究テーマを見つけていったのですか。

大学院では中西重忠教授と成宮 周教授の研究室に入りました。当時は分子生物学が脳の分子の構造を解き明かしつつある時代でした。そこで私は、中枢神経で同定された分子が、どのようにして脳の情報伝達やその調節に関与しているかを調べたいと思っていました。私たちは人生で1回限りの一瞬の出来事を生涯記憶することができます。分子を手掛かりに、一瞬の情報を長期的な情報に変換する記憶の分子メカニズムを解き明かしたいと考えるようになりました。

神経細胞同士のつなぎ目はシナプスと呼ばれます。情報を伝える側のシナプス前細胞からグルタミン酸が放出され、情報を受け取る側のシナプス後細胞にあるAMPA型グルタミン酸受容体がグルタミン酸を受け取り、細胞内にプラスイオン（Na^+）が流れ込んで膜電位を上昇させることで情報が伝わります。これをシナプス伝達と言います。何かを記憶するとき、海馬という脳深部の領域でシナプス伝達の効率が長期間高まる「長期増強」が起きます。そのときNMDA型グルタミン酸受容体が重要な役割を果たしていると考えられていましたが、詳しいメカニズムは分かっていませんでした。

――特別研究員-PDではどのような研究をしたのですか。

大学院で薬理学や分子生物学を学びましたが、同じことを続けていたのでは、指導教官の先生たちにはかないません。師を超えて学問を発展させていくには、新しいことに挑む必要があります。私は、電気生理学が専門の高橋智幸教授（東京大学）の研究室に入り、長期増強の仕組みの解明を進めました。電気生理学を学び、その手法と分子生物学を組み合わせて、長期増強の仮説を検証しようとしたのです。

1990年代の半ば、長期増強について主に三つの仮説がありました。シナプス前細胞からの「①グルタミン酸の放出量増加」、シナプス後細胞における「②AMPA型受容体の機能強化」、あるいは「③AMPA型受容体のシナプスへの集積」です（図1）。

2番目の仮説では、NMDA型がグルタミン酸を受け取り細胞内にCa^+が流入するとCaMKIIというタンパク質リン酸化酵素が活性化して、AMPA型受容体がリン酸化されて機能が強まるという仕組みが考えられていました。そこで私は、活性型CaMKIIを神経細胞に注入するだけで長期増強が起き

れば、その仮説が正しいことを証明できると思いました。分子生物学の手法で活性型CaMKIIをつくり、神経細胞に注入して、電気生理学の手法で長期増強が起きるかどうかを調べる実験を行いました。しかし、海馬の神経細胞に注入した活性型CaMKIIが神経突起にあるシナプスまで到達しなかったりして、この実験はうまくいきませんでした。

――海外特別研究員として赴任した、米国コールド・スプリング・ハーバー研究所のRoberto Malinow先生の研究室では、どのような研究を行ったのですか。

Robertoは、3番目の仮説を検証するための実験のアイデアを持っていました。当時、ノーベル賞科学者の下村脩先生が発見された緑色蛍光タンパク質（GFP）が応用されだしました。それを使ってAMPA型受容体を光るようにしておいて、長期増強を誘導したときシナプスにAMPA型受容体が集まるかどうかを顕微鏡で観察すればいい、というアイデアです。ただし、Robertoは電気生理学が専門なので、その実験を行うには遺伝子工学や分子生物学に詳しい研究者が必要でした。Robertoが来日した際に話をする機会があり、私を研究室に受け入れてくれました。実験の結果、長期増強を誘導すると、シナプスから離れた場所にあったAMPA型受容体が移動して、シナプスへ集まる様子を確かめることができました（図2）。

新しい技術とアイデアで記憶の謎を次々と解き明かしていく

――その後、どのように研究を発展させていったのですか。

理化学研究所の脳科学総合研究センター（BSI）の伊藤正男先生が米国マサチューセッツ工科大学（MIT）の利根川進先生とタイアップしMITに研究室を持つことになり、私がその一部門をPIとして任されることになりました。

そのつながりで、宮脇敦史先生（現 理研 脳神経科学研究センター）、永井健治先生（現 大阪大学）の2人の蛍光タンパク質の専門家と出会い、蛍光タンパク質の新しい技術なども駆使して、長期増強でAMPA型受容体がシナプスに集まる仕組みの解明を続けてきました。宮脇先生は下村先生と一緒にノーベル賞を取られたRoger Tsien先生のお弟子さんです。宮脇先生はGFPを用いてタンパク質分子の相互作用や活性を測定するFRETという技術を確立されました。私たちはそれを使って長期増強に伴ってアクチンという細胞骨格分子が重合してシナプスが大きくなることを見いだしました。それがどのように維持されるのでしょうか。水に油を垂らすと、水と油は分離して油滴ができますね。しかも一回油滴が大きくなると再び細かくはなりません。同じ仕組みで、細胞内の水に浮かぶ液滴のように長期増強に必要なタンパク質がシナプスに集まることを、私たちは突き止めました。その結果、シナプス自体が大きくなり、そこにAMPA型受容体などが集結して安定した構造をつくり長期増強が維持されるのです。

記憶には睡眠が重要だといわれています。マウスの海馬は睡眠時に、その日の出来事を経験したときと同じ神経活動パターンを再生します。私たちはそのときもう一度シナプスの長期増強が起こるのではないかと考えました。永井先生が開発された新しい蛍光タンパク質を使って、長期増強を消去すると記憶が消えることを、私たちは確かめました。

睡眠時に海馬で記憶の整理、情報の取捨選択が行われると考えられます。やがて海馬にあった記憶は脳のほかの領域に移行して長期的な記憶として固定化されます。その過程でも長期増強が起きて、記憶の整理が行われると考えられます。では、どのような仕組みで記憶の整理が行われ、長期的な記憶となるのか。その謎を解明していきたいと思います。

――あらためて、特別研究員・海外特別研究員の時代を振り返っていただけないでしょうか。

そのころ、海外の多数の有力ラボが長期増強の研究をしていました。私は競争の激しい研究テーマを選んだわけですが、自分が興味の持てるテーマだったことが選択の一番の理由です。当時、長期増強の研究者の多くは電気生理学を専門としていましたが、私には分子生物学というバックグラウンドがありました。電気生理学とは別の視点から長期増強の研究ができると考えたことが、この研究テーマを選んだもう一つの理由です。その独自の研究を行うには、特別研究員として電気生理学を学び、分子生物学の手法と組み合わせる必要があったのです。また、海外特別研究員以降、蛍光タンパク質の手法を使った実験を始めましたが、それは分子生物学の知識があったからこそできたものです。

――最後に、若い研究者にアドバイスをお願いします。

ポスドクのときに、大学院とは異なる分野、手法、考え方を学び、それらを組み合わせて独自の新しい研究を行うことが重要です。ぜひ若い人たちには新しい研究にチャレンジしていただきたいと思います。ただし新しい研究には時間がかかります。その時期に、自由な発想の研究を支援する特別研究員・海外特別研究員はとてもありがたい制度です。私もその時期にじっくりと研究に没頭することで抱いた疑問やアイデアが、今につながる研究の原点となっています。

（取材・構成：立山 晃／フォトンクリエイト）
令和5年1月23日取材

図1　長期増強の三つの仮説

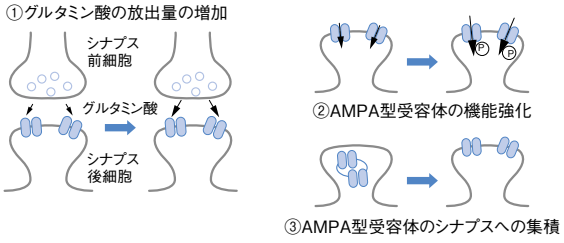
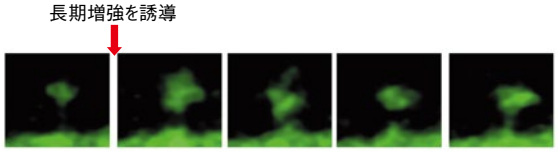


図2　長期増強におけるAMPA型受容体（緑）のシナプスへの集積



Bosch et al. Neuron, 2014