

私たちは、物が触れたという皮膚感覚を、どのように知覚しているのだろうか。脳科学総合研究センター（BSI）行動神経生理学研究チームの村山正宜チームリーダー（TL）は、さまざまな手法を用いて、1個の神経細胞レベル、局所回路レベル、より広域のネットワークレベルで、皮膚感覚を知覚するメカニズムを明らかにすることを目指してきた。そして2015年5月、皮膚感覚を司る新しい回路を発見し、発表した。脳が感じるメカニズムとは？その謎解きを追う。

感じる脳を解く

■ 触覚は、相互作用する唯一の知覚

2015年5月、村山TLを中心とする国際共同研究グループは「“感じる脳”のメカニズムを解明—皮膚感覚を司る神経回路の発見—」と題するプレスリリースを行った。「動物の行動は、どのような神経活動によって形成されるのかを明らかにしたい。それが私たち行動神経生理学研究チームの大目標です。動物の行動の多くは、外部の情報を感覚器で受け取り、それを脳で処理して行動を計画し、命令が筋肉に伝わって行動が実行される、という一連の流れで成り立っています。とても複雑なため、全部を相手にすることはできません。そこでまず、脳が外部の情報をどのように知覚するのかに焦点を当てて研究を進めてきました。そして、これまで知られていなかった皮膚感覚を司る神経回路を発見したのです」と村山TLは解説する。

知覚には、視覚、聴覚、嗅覚、味覚、触覚がある。なぜ触覚に注目したのだろうか。「触覚は、とても面白いんですよ」と村山TL。「触覚は、五感の中で唯一、相手と相互作用します」。例えば、私たちは花の匂いを感じるが、それによって花の匂いが変わることはない。一方、握手をすれば、相手の熱や圧が伝わる。そのとき、相手にもこちらの熱や圧が伝わる。触覚は、相互に物理的な影響を与え合うのだ。「さらに、ほかの感覚では刺激を受け取る部分が目、耳、鼻、舌と限られていますが、触覚では全身の皮膚で刺激を受け取ります。触覚は、知覚の中でも特殊なのです」

■ 多様な手法を駆使し、なければつくる

「私たちの研究チームも特殊です」と村山TLは笑う。「脳科学では、研究室ごとに得意な研究手法があり、その手法を

中心に研究を進めていくことが多いのです。それに対して私たちは、電氣的記録、2光子イメージング、光ファイバーイメージング、膜電位イメージング、光遺伝学など、さまざまな手法を用いています。これほど多くの手法を取り入れている研究室は、世界的にも珍しいですね」

各手法の装置を構築し、それを扱う技術を身に付けるのは簡単なことではない。なぜ、そのような戦略を取るのだろうか。「触覚のような主観的な体験に関する神経メカニズムを理解するには、神経細胞1個、局所回路、より広域のネットワーク、動物個体と、さまざまなレベルの活動を包括的に観察する必要があるからです」と村山TLは答える。

ヒトの脳には全体で約1,000億個の神経細胞がある。神経細胞は、核がある細胞体から2種類の突起が伸びている。いくつにも分岐した樹状突起と、長い軸索

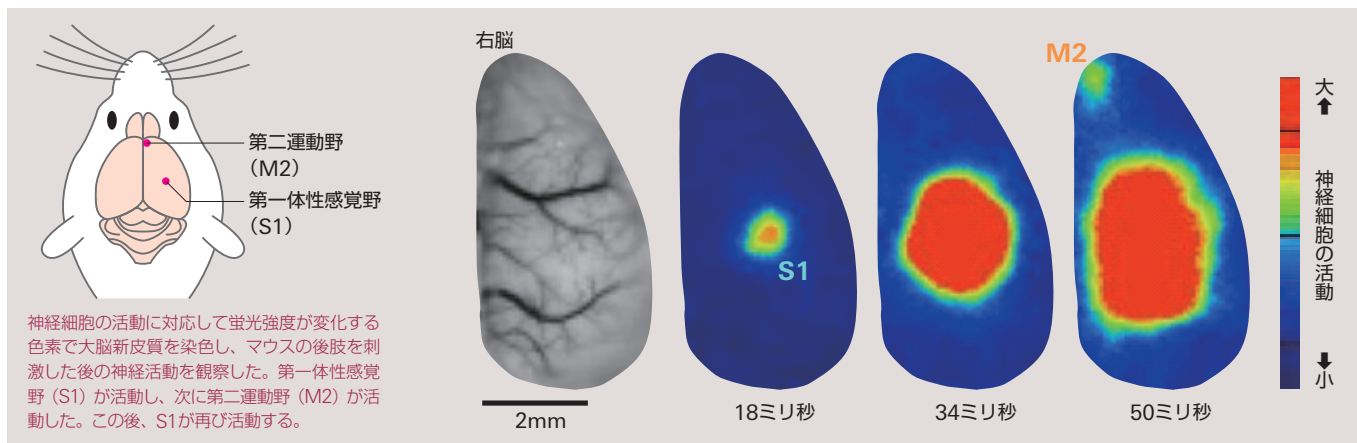


図1 膜電位イメージングによる神経活動の可視化

村山正宜 (むらやま・まさのり)

脳科学総合研究センター
行動神経生理学研究チーム
チームリーダー

1977年、宮城県生まれ。博士（生命科学）。東京薬科大学生命科学部卒業。同大学大学院生命科学研究科博士課程修了。2006年、スイス・ベルン大学生理学部博士研究員。2010年より現職。



である。樹状突起は情報を受け取る入力装置、軸索は情報を送り出す出力ケーブルに当たり、たくさんの神経細胞がつながって複雑なネットワークを形成し、情報を伝達し、処理している。一つの手法で見えるものには限りがあるのだ。

村山TLが多様な手法を取り入れるべきだと考えるようになったのは、大学院生のときに読んだ記事がきっかけだ。「BSIの初代センター長で、現在は特別顧問の伊藤正男先生が、ある雑誌に若手研究者へのメッセージを寄稿されていました。そこには、“何々屋にはなるな”とありました。この世界に入ってきたのは、解き明かしたい現象があるからで、一つの技術を極めるためではないだろう、と。そのとおりで思い、2010年にBSIで研究チームを立ち上げるとき、あらゆる手法を取り入れ、必要ならば新しい手法をつくり、知覚や行動のメカニズムを解明していこうと決めました」

■ 第二運動野から第一体性感覚野へ戻る反響回路を発見

私たちは、物が触れたという皮膚感覚を、どのように知覚しているのだろうか。「実は、皮膚感覚を知覚する神経回路とそのメカニズムは、よく分かっていないのです」と村山TLは言う。

皮膚にある感覚細胞が刺激を受け取ると、電気信号が生じる。その電気信号は感覚神経を通して脳の中央に位置する視床を経由して、大脳の表面を覆っている新皮質の第一体性感覚野（S1）という領域に達する。大脳新皮質は働きごとに小さな領域に分かれていて、その情

報はほかの領域へと伝わっていく。分かっているのは、この程度の大まかな情報の流れだけだ。神経回路のどこで、どのタイミングで皮膚感覚を知覚するのかは、明らかになっていない。

そこで村山TLらは、マウスの後肢を刺激したときの神経活動を観察することから始めた。使用したのは、膜電位イメージングである。神経細胞が活動すると、細胞の内と外で電位差が生じる。膜電位の変化に応じて蛍光強度が変化する色素で神経細胞を染色しておくことで、広範囲の神経細胞の活動を蛍光強度の変化として記録することができる。

マウスの後肢を刺激すると、S1が活動し、その後、第二運動野（M2）が活動した（図1）。「S1とM2を結ぶ神経回路があることは知られていましたが、機能的にもつながっていることが、この実験で初めて確かめられました。さらに驚いたことに、M2の後、再びS1が活動したのです。その活動がどういう意味を持つのか分かりませんでした。そこで、神経活動を抑制する薬剤を使い、S1の1回目と2回目の活動、そしてM2の活動の関係を詳しく調べることにしました」

まず、神経活動を抑制する薬剤をS1に投与した。すると、後肢を刺激してもS1は活動せず、M2も活動しなかった。次に、その薬剤をM2に投与して後肢を刺激すると、S1の1回目の活動は起きるが、M2の活動とS1の2回目の活動は起きなかった。「これらの結果は、後肢からの情報がS1からM2に伝わり、再びS1に戻ってくる反響回路が存在することを示しています」と村山TLは解説する

（図2）。そのような反響回路はこれまで知られていなかった。

■ 5層神経細胞の持続的活動によって皮膚感覚を知覚

「なぜ反響回路のような複雑な回路をつくっているかに興味があります。複雑な回路をつくることによって消費するエネルギーが増え、知覚までの時間も長くなります。それでも反響回路をつくるからには、何か理由があるはずですよ」

そう考えた村山TLは、反響回路に関わる神経活動をさらに詳しく調べていった。大脳新皮質は層構造になっていて、各層は異なる役割を担っている。表面が1層、一番深い層が6層だ。膜電位イメージングは広範囲の神経活動を捉えることができるが、深さ方向は1層から3層までしか捉えることができない。村山TLは、1層から6層まで全層の神経活動を捉えるため、シリコン電極を使った。

電極は神経細胞の活動に伴う電位変

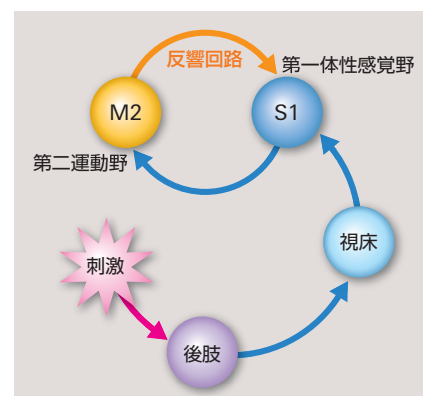


図2 第一体性感覚野と第二運動野の間の反響回路

後肢を刺激した情報は、視床を介して第一体性感覚野（S1）、そして第二運動野（M2）に伝わる。S1とM2の間には反響回路があり、M2はS1を再び活性化させる。

化を捉えるために古くから使われている手法だが、従来の電極では1本で1個の神経細胞の活動しか捉えられない。村山TLが使ったシリコン電極は、16点の記録部位が一行に並んでいる。それを大脳新皮質の層に対して垂直に刺すことで、全層の神経活動を記録できる。

シリコン電極の記録から、M2からS1へ戻る反響回路の存在を支持する結果が得られた。S1での2回目の神経活動は、5層で特に活発であることも明らかになった。これらの結果から村山TLが考えたのは、「樹状突起スパイクが起きているのではないか」ということだった。

1個の神経細胞の複数の樹状突起に同時に入力があると、樹状突起で大きな活動が発生する。それが樹状突起スパイクである。樹状突起スパイクは、細胞体の持続的な活動を引き起こす。大脳新皮質のS1の5層にある神経細胞の樹状突起は、1層から6層まで長く伸びている。そのため反響回路からの入力を同時に受けやすく、樹状突起スパイクが起きているのではないかと考えたのだ。実際、深部を高解像度で観察することができる2光子イメージングで樹状突起の活動を調べると、5層の神経細胞で樹状突起スパイクが起きていることが確かめられ

た。また、M2の活動を薬で抑制すると、S1の5層神経細胞の樹状突起スパイクと細胞体の持続的な活動も抑制された。

「S1の5層神経細胞の長く伸びた樹状突起が反響回路からの入力を同時に受け取ることで、樹状突起スパイクが発生し、細胞体の持続的な活動が引き起こされます。このとき皮膚感覚が知覚されます。私は、そう考えました。それが反響回路モデルです」(図3下)

■ 反響回路は皮膚感覚の知覚に必須

村山TLは今回の研究で、マウスを用いた行動実験も行った。「神経細胞の活動から明らかになった反響回路の機能を、個体レベルでも確かめる必要があると考えたのです。行動実験は初めてだったので、とても苦労しました」

箱の床の半分にはザラザラの紙やすりを、半分にはツルツルの紙を敷き、マウスの行動を観察した(図4)。マウスは個体によってザラザラの床かツルツルの床かどちらかを好む傾向があるため、普通の状態のマウスは一方の床に長く滞在する。次に、光遺伝学的手法によって、反響回路を特異的に抑制したマウスの行動を記録。光遺伝学とは、特定の神経細胞に光に反応するタンパク質を発現させておき、狙ったときに光を照射することで、その神経細胞の活動を抑制あるいは活性化できる手法である。光照射によって反響回路を特異的に抑制したマウスは、ザラザラの床とツルツルの床のどちらにも偏りなく滞在した。

「反響回路を抑制すると、マウスはザラザラの床とツルツルの床を識別できな

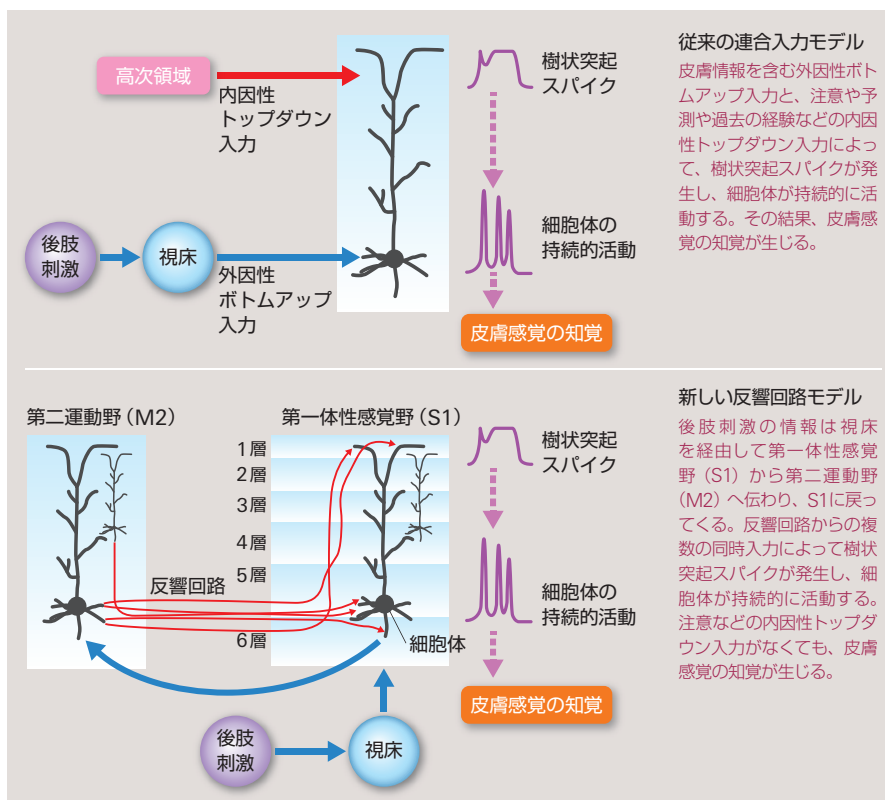


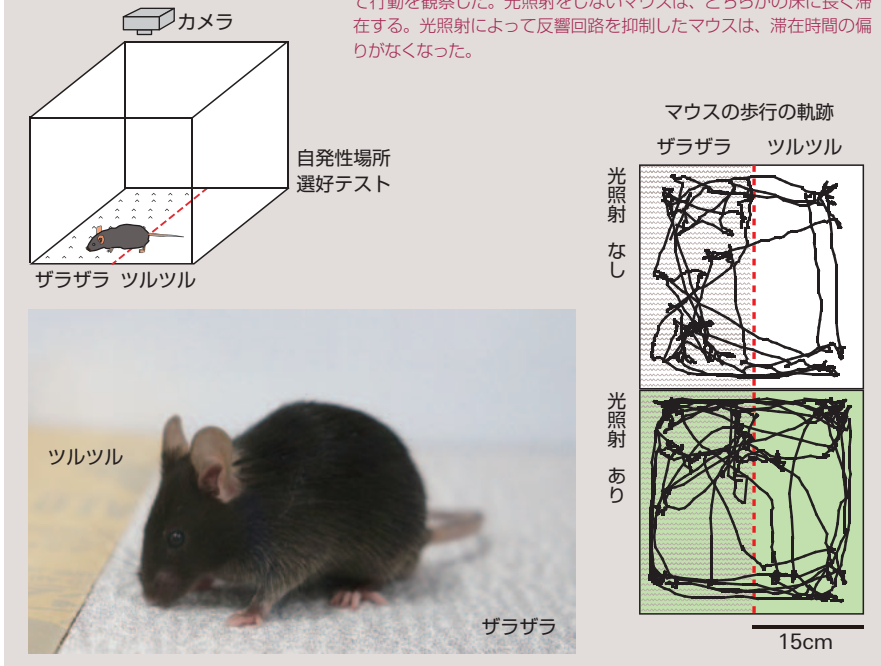
図3 従来の連合入力モデルと新しい反響回路モデル
二つの異なる神経回路が、状況に応じて使い分けられている可能性がある。

関連情報

●2015年5月22日プレスリリース
“感じる脳”のメカニズムを解明

図4 反響回路が皮膚感覚の知覚に与える影響

マウスには、光を照射すると神経細胞の活動を抑制するタンパク質を発現させておく。箱の床にザラザラの紙やすりとツルツルの紙を敷いて行動を観察した。光照射をしないマウスは、どちらかの床に長く滞在する。光照射によって反響回路を抑制したマウスは、滞在時間の偏りがなくなった。



くなるのです。ほかにも数種類の行動実験を行い、反響回路を抑制しても知覚以外の運動や予測などの脳機能は変化しないことを確認しました。それらの結果から、M2からS1へ戻る反響回路は、皮膚感覚の知覚に必須であることが明らかになりました」

■ 注意していなければ何も感じない？

実は、これまで皮膚感覚の知覚について、一つの神経回路モデルが提唱されていた。外因性ボトムアップ入力と内因性トップダウン入力の連合入力モデルだ(図3上)。皮膚の情報がS1、そして脳の高次領域に伝わる。これが、外因性ボトムアップ入力だ。一方、高次領域から低次領域には、注意や予測、過去の記憶などの情報が伝わる。これが、内因性トップダウン入力だ。外因性ボトムアップ入力と内因性トップダウン入力が1個の神経細胞の複数の樹状突起に同時に入ると、樹状突起スパイクが発生し、細胞体では持続的な活動が生じる。その結果、皮膚感覚を知覚する、というモデルである。

「私たちはボーっとしているときも皮膚感覚を知覚します。しかし、連合入力モ

デルでは、内因性トップダウン入力がない、つまり注意していなければ何も感じないことになってしまう。その点が問題になっていました」と村山TLは指摘する。「私たちが今回発見した反響回路は、注意していないときでも皮膚感覚の知覚が可能であることを示したものです」

では、連合入力モデルは誤っていたのだろうか。村山TLは、「そうではない」と言う。「注意しているときは連合入力モデル、注意していないときは反響回路モデル、というように二つの神経回路が使い分けられていると考えています」

■ 僕の前に道はない、 僕の後ろに道は出来る

今後どのように研究を進めていく計画だろうか。「知覚のメカニズムを詳細に理解するためには、どの神経細胞が活性化するか、さらに踏み込んで、どの樹状突起のどこに情報が入力され、どのように活性化するかまで調べたい」と村山TLは考えている。「樹状突起の局所の活動を制御できる技術や、樹状突起のどこが活動しているかを記録できる技術が必要です。現在、そういう技術はありません。なければ、つくるしか

ないですね」

村山TLは、スイス・ベルン大学の博士研究員時代に、生きたままのマウスで樹状突起の活動を記録したいという思いから、光ファイバーと極小のプリズム状のレンズを組み合わせた光ファイバー顕微鏡を開発したという実績がある。「睡眠時間2時間の日が続き、血尿が出るほど苦労しましたが、樹状突起の活動を初めて見る事ができたときはうれしかったですね。新しい技術をつくれれば、誰も見たことがない新しいものが見える。それも研究の醍醐味です」

プレスリリースのタイトルに“感じる脳”という言葉を選んだのは、村山TLだ。「印象的な、いい言葉でしょう」と笑う。「実は、M2からS1に戻る反響回路と同様のメカニズムが、触覚だけでなくほかの感覚にも共通してあるのではないかと考えています。私たちは、さまざまな感覚、まさに感じる脳のメカニズム解明の糸口をつかんだのかもしれませんが、そんな意味も含めています。また、この反響回路が学習とも関わっていることを示唆する実験結果が出ていて、現在詳しく調べているところです」

僕の前に道はない、僕の後ろに道は出来る——高村光太郎の詩の一節が好きだという。「動物の行動がどのような神経活動によって形成されるのかを、知覚から行動までひとつながりで理解したい。どうしたらそれができるのか、まだ分かりません。まさに、僕の前に道はない。でもきっと、僕の後ろに道ができる。そう信じて研究を進めていきます」

(取材・執筆：鈴木志乃/フォトンクリエイト)