



研究の日々

脳可塑性のノルアドレナリン仮説 - 事始め

カリフォルニア工科大学（通称、カリテック）、ベックマン行動生物学研究棟の長い一夜が明けた。椅子から腰を上げ、麻酔非動化した仔ネコが未だのっかっている実験台に近づきながらジャックが云う。「タクジ、俺たち、ついに手に入れたな．．．」1975年7月12日、土曜日の朝、8時半。数ヶ月に及ぶ準備とジャックとの絶え間のない論議を通して、実験結果の正反がどちらに転んでもおかしくない、とは思っていたが、初めての実験動物（TJ2）の記録が上手く運んだのはやはり嬉しかった。生後47日、体重730グラムの仔ネコは、11日間の単眼視体験にもかかわらず、大脳皮質視覚領17野（一次視覚野）の両眼性細胞の割合が正常に近い値（0.79）を示した。これが、片眼瞼遮蔽と並行して、この仔ネコの一側脳室内に連日注入したカテコラミン神経毒、6-ヒドロキシ・ドーパミン（6-OHDA, 総量、8.7ミリ・グラム）の効果でなくて一体何であろうか？ 因に、対照液を注入した同腹の仔ネコ（TJ1）は、同じ実験操作の下で、通常の片眼瞼遮蔽効果を著名に現し、両眼性細胞の割合は非常に低い（0.20）。すごい出だした、俺達はついている！ 語るべき事は山ほどあっただろうが、実のところ二人とも、手早くこの動物の脳を灌流固定して、夫々の家に帰ってひと寝入りしたかった。オッシロスコプ、麻酔液気化装置、無振動実験台以外は総て手作りの道具を使って手にした貴重なデータだ。しかも、この2匹の仔ネコは他のポストドック研究者や大学院生と分け合って手に入れた貴重品だ。ジャック・ペテイグ

リュー研究室の「ネコ繁殖コロニー」は未だ始まったばかりで、常時仔ネコが手に入る態勢になるのは数年先の話しだった。

仔ネコ11頭から得たデータを要約して、7ヶ月半後に初稿ができあがった。表題に「failure」と云う一語を含めるかどうかで二人の意見の一致を見るまで、数日を費やした。最終的には、英語を母国語とするジャックの説得が功を奏した。投稿してから受理されるまでに、データの追加や書き直し等で更に4ヶ月かかった。翌年（1976）の10月初めになってようやく、カサマツとペテイグリューの連名で、サイエンス誌に最初の報告が出た。最初の実験動物の手術から、1年と3ヶ月余経っていた。この論文では、たった一枚の図の説明がひどく長く、その記述が本文の流れと並行している。ジャック・ペテイグリューはこのやり方をホーレス・バーロウ先生から学んだと云う。また、論文の最後の文節は「. . . We do not know which of the two catecholamines, dopamine or norepinephrine, is more important for this effect, nor whether it is possible to enhance plasticity outside of the “critical period” by appropriate treatment.”の一文で終わっている。この自問への答えが何であるのかは、自分たちには既に見当がついていた。つまり、表題に気を惹かれ要旨を読み、図表とその説明を追えば「話し」の中身がつかめるはずだ。考察を最後まで読めば、著者らがどこを向いているかは、まず汲み取れる。事実、2年後にはノルアドレナリンに焦点をしばって第2報をだした（ペテイグリューとカサマツ、ネイチャー誌、1978年）。直載な本文や方法の記載は批判の材料を与えてくれる。考察はデータ防衛にとどまらずに未来志向だ。こうして、新しいテーマを使い、新しい論文の書き方・読み方を習った。

大阪大学医学部高次神経活動研究施設生理学部門（高次研生理）での大学院学生時代、カリフォルニア大学ロス・アンジェルス校（UCLA）、西独（当時）マックス・プランク生物物理化学研究所、及びカリフォルニア工科大学生物学部でのポストドック生活と数えれば、これまでに都合14年余の研究者生活をおくっていた。その間に20編の原著論文を書いたが、いずれも英文で発表し、日本語で書いた論文はない。1978年の事であったと思うが、東大医学部生理の伊藤研究室で話したのがきっかけで、ある日『生体の科学』から総説論文執筆の依頼が舞い込んで来た。この頃までに既に幾度かは日本に戻ってセミナーをしていたので、自分の話すコトバが「普通の日本語らしくない」事には気付いていた。が書くとなると、なおさらむつかしい。苦勞の末、何とか纏めた前後二編の原稿を高次研生理の岩間先生の下に送って、批評をお願いした。「貴君の書いた物は、日本語にはなっていない。例えば、日本語では『片方の眼を閉じた仔ネコ』でよろしい、『片方の眼を閉じられた子猫』ではない．．．」目新しい仮説とそれに叶う明確なデータがあるから、後編で自分のした実験の話しを書くのには大して苦にはならないが、前編ではそうはいかない。肝心の問い、つまり、神経細胞可塑性の調節で「なぜ、カテコールアミンなのか？」に入る前に、当時、神経科学の世界で人々の関心を集めていた分野の一つである「視皮質ニューロンの可塑性」研究の歴史や現状の要約に加えて、まともな批判もなくってはならない。当時のペティグリュー研では、誰もが中枢視覚系の発達を追っていた。同僚たちとは簡単に符丁で話しが通じて、いざ文章に書くとなれば、膨大な文献の読み直しから始めなければならない。上記サイエンス誌上の論文を読まれた方は気付かれた

と思うが、これが当時のスタイルであったとは言え、注釈がやけに長い。タイプした原稿の長さでは、本文とあまり変わらぬ程だ。この注釈が『生体の科学』総説（1979年4月）前編のたたき台となった。初めて日本語で書く論文、しかも、はじめての総説。新し事ばかりだ。でも、努力して書き残したものは無駄にはならない、無駄に出来ない。私の研究者生活の一里標となり、且つ、自分を縛り付ける枷ともなった。

この最初の一連の実験成果が、3年後（1978年3月）、初めて自分の手にした研究費の獲得に繋がって行く。39歳にて立つ、何とも奥手の独り立ちだ。二度目の申請で、米国科学財団（NSF）のグラントを貰える事になったが、数名の査読者の内の一人が、最高点をくれた上で書いていた、「この男は一生の研究計画書を書き上げた．．．」と。初めて手にした自分の金の嬉しさにつられてか、もともと物事にこだわりがちな自分の性格なのか、比較的単純思考の私は、現にこの匿名評者の云う通りの道をとる事になった。後日「ノルアドレナリン仮説」を呼ばれる様になる一つの事に関わって、40年近くの歳月が過ぎた。神経科学のめくるめく展開を背景に、この本の中でどうして脳研究がそんなに面白いのか、を話したい。

何故、何をどう書くのか?

これまでたくさん功なり名を遂げた人達が、それぞれの思いを書き残した。例えば、ご存知の明治の大物、福沢諭吉の『福翁自伝』を始め、昭和の固いところでは、荒畑寒村の『寒村自伝』がある。外から押し寄せる新しい時代に直面して、極東の島国で彼らが何を考え何を望んでいたかがよく分かる。超軟派では、英国の一凡人のジェントルマンがヴィクトリア朝時代の風俗をよく伝える『秘録 — ウォルター』をのこした。ずっと時代が下っては、例えば、『シュバイツァー自伝』は個人の信仰と信念をよくつたえる。2000年にノーベル医学生理学賞を受賞したE.カンデルの自伝に至っては、昨今別に彼の場合だけではないが、簡単にオン・ラインで読める。これはノーベル財団運営管理の今で云うブログのようなものか。いずれにしろ、カンデル自伝を読むと、私の専門分野である神経生理学の世界で活躍した、或は、活躍しているキラ星達の間の人繋がり分かり、「うわさ話しも情報の一部」と心得ている研究者には興味がつきない。でも、カンデルの語りぐさは何だか滑りが良過ぎて、物足りなさを感じるのは何故だろう? 例えば、血のしたたるビフテキをあてにして、トーフ・ステーキを食わされる様な。「勝てば官軍」に加えて、彼の筆運びの上手さだけとは言い切れない。自分がその世界の事を知りすぎているから、とも思えない。限られた紙面の為に、書いている事が整いすぎているからかもしれない。もう少し生の声を聞きたい、と思うのは欲張り過ぎか?

人の行いの中で、科学研究は間違いなく、正符号（ポジティブイズム）の世界だ、無い物は論議しない、出来ない。しかし、科学の世界では、見えないものには負の記号を付けて、計算式に組み入れる努力もある。あるいはもっと端的に、例えば、細胞の膜電位の上下を思い浮かべれば、正負の変化がともにあって初めて一連の働きが出来る事がよく分かる。書かれなかった事が大切だ、と云うM.ユルスナールの言葉を思い出す。『ハドリヤヌス帝の回想』を著わした彼女がその覚書きに書いている、「この本に書いたことは全て、書かれなかった事によって歪曲されている．．．」と（須賀敦子訳）。その通りだと思う。にもかかわらず、研究者は研究の成果を発表し、論文を書かねばならない。しかし、その行為は本質的に完成品ではありえない。だから、いつも、書いていない事が補完してくれているのを前提としている。それなくしては全体像がつかめない。だから研究論文はいつも「比較的狭く設定した仮説に答えを出して、この問題ではここまで分かった」と云う結論になる。新しい分野を切り開いて行こうとする者にとって、ユルスナールの言葉に勝る方法論はあるまい。「書かれていない」或は「分かっていない」事を押して行けば、きっと新しいものに出会える、と期待出来るからだ。米国で活躍する中国系の神経科学者ムー・ミン・プーがある年、米国神経科学協会学会(Society for Neuroscience)の折にもたれた日米神経科学者懇談会の席上で、同じ様な考えを述べた。若い研究者への励ましの言葉の中で、彼は「上手く書けた総説をよめ」と云った。何と云っても、総説論文は原著論工程ではなくとも、通常、いわゆる「同輩の相互批判」を通っている分だけ、教科書によ

くある様な内容の偏りが少なく且つ材料も新しい、と考えられる。全くその通りだ、と彼の考えに感心した。

この物語は、大過なく都合40年余の研究者生活を無事に終えた男が書いている。その40年間余、必要があつて三度ばかり、日本語の履歴書を用意した事がある。賞罰欄に挙げたのは「東ネパールのシャルプー峰登頂」だけで、それ以外、賞もなければ罰もない。ただ、それなりのまとまった仕事をしたから、本人は「他の生き方もあつたのではないか」とは思つてはいない。私が還暦を迎えた1999年の年末、当時、大阪バイオサイエンス研究所にいた今村一之さん（現前橋工科大教授）の肝いりで、「システムズ脳科学シンポジウム1-可塑性と脳の働き」と題する集まりが大阪でもたれた。たくさん若い人達が参加してくれた。白尾智明、山本亘彦、三好智満、城川哲也、小林和人、小松由起夫、Takao Hensch、畠義郎、田中繁、佐藤宏道、小松英彦、清澤源弘、不二門尚の都合13名の同輩研究者による講演にまじつて、私も「視覚反応の文脈依存性」の話をした。この分野の研究を始めて数年、ようやく第一報が出た所で、他にも幾つかの論文を書きつつあつたので、話しのネタには事欠かない、私には好都合であつた。この日一日の様子は阪大佐藤研の七五三木さんが一巻のビデオに納めてくれていた。後日このビデオを見ると、シンポジウム終了後の懇親会の終わり方に、乞われて私はマイクを手に壇上に上がり、一言礼を述べている。自然と口をついて出たのは、「研究者として最も大切な事は、自分が如何に楽しく仕事をしているかを次の世代に伝える事だ。そうすれば、あんな風にやってもメシは食える、家庭も作れる、と云う事で若い人達が貴方がたの研究室に集まり、それに連れて仕事も進

む. . . 」と云う思いだった。若者に伝えたい事は、最新のデータの話しでもなければ、如何に苦勞して競争に打ち勝ったか、というのでもない。この40年間、本人は至って楽しかったのだ。本当に受け取ってほしいのは、人生設計の一つとして「研究者もわるくはない」現実だ。

元々精神科の臨床医になろうかと考えていた自分が、脳生理学徒になり、主に米国カリフォルニア州で仕事を続ける様になった事は、全て偶然の積重なるの為せる業だ。高次研生理での岩間先生との出会いに始まり、阪大理学部化学科出身の上床春美との結婚、UCLA医学校解剖学部のロス・エイデー研での最初のポストドックが同じくUCLA医学校神経精神研究所のN.ブックワルト研の数ヶ月につながり、次ぎにフンボルト奨学生となって西独（当時）はゲッチンゲンのマックス・プランク生物物理化学研究所クロイツフェルト研究室での三度目のポストドックとなった。22ヶ月の後、1975年1月、カリテック生物学部のペテイグリュウ研究室の上級研究者（シニア・リサーチ・フェロー）となって、カリフォルニアに戻って来た。9年に亘るカリテックでの研究者生活が一番長いかな、と思ったが、その後1984年には、米国中で一番美しい町、サン・フランシスコに移った。招かれて移った先のスミス・ケトルウエル視覚研究所（SKI）が、20年間余の滞在に及び、私の終の棲み家となった。

かように私の話しは簡単で、夫々の場所で自分なりに気に入った仕事をこなして生き延びて来たのだ。自分の仕事が意味のあるものであったか否かは、気にはなっても、まず、私の関知しうる事ではない。他の人が、

それも主に次の世代が決める事だ。それでは「何かの役に立ったか」と問えば、答えは一層難しい。病人を治したか？ 否。新製品の開発？ これも亦、否。新しい概念の創出はどうか？ この点ではいささかの自負はあっても、自分の提唱した研究上の仮説の当否・正否は定まってははいない。それでは、どれほど多くの人々に仕事を与えたか？ 論文の引用数がある種の目安になる、とは云っても、笠松研究室で一緒に働いてくれた人の数は多くない、十指を数えれば足る。とすれば、それ程上出来の研究室であった、とは云えまい。第一、未来志向が強く過去の歴史に関心がない上に、益々短くなって行く記憶を持った米国人気質が主導の生物学研究の世界では、こんな問いは意味をなさないのだろう。なぜなら、教科書にのる様な答えは常に明白で、人々が良しとする仕事には何時も金と人が集まっているから。それにも関わらず、個人の興味の赴くままに—まるで、その昔トンボつりに出かけて、日の傾くのを忘れたように—自分の時間を自由に送っている研究者の姿を見てほしい、と云う思いに駆られる。高見から見下ろすのではなく、それぞれの個性を持った顔が数多く登場し「目の前で進行する」物語として「研究の日々」を綴りたい。これを縦糸とすれば、横糸には折に触れて感じた事や思う所を挟んでゆこう。題して、「研究者冥利」。功ならず名を遂げていない者が話すのだから、若い読者との隔たりはそれ程大きくはない、と思っている。

差し障りのない範囲内で、個人的にはいささか不都合な話も含めて、出来るだけ正確に書こう。例えば、私とジャックの始めた「カテコールアミン神経毒、6-OHDAによる仔ネコ視皮質ニューロンの可塑性抑制」の話しが、主に米国の神経科学研究の世界で注目を浴びだした頃、当時、ペ

テイグリュースの大学院生の一人にゲリー・ブレイスデルがいた。ユタ州のスキー場で毎冬開かれる脳研究会に出かけたゲリーは、自分の発表に続く質疑応答の際、にこやかに言い放った、「その考えは所詮、タクジの云うネズミ心理学者の言い分だ．．．」と。これは、自分よりは10歳も若い相手を前に、得意げに云うべき言葉ではなかった。おおいに反省して、「動物モデル」について突っ込んで考えたのは、ずっと後になってからだ。科学研究者はその好奇心の故か、人並み以上に「噂好き」だとしても、この本がたくさんの人達の目に触れてほしいと思えば、当然、品のない話しはできない。しかし、ある話題がどうしても避けては通れないとすれば、多分に「小説化」する他はあるまい。必然的にタッチが軽くなるのはいたしかたない。それは丁度、近頃の原著論文ではあまりお目にかからなくなったが、「言い過ぎに紙一重の、面白い考察」の様な物だ。私の言い過ぎを、例えば、若い研究者を育てるやり方の一つとして、是非話しておきたい話題だからだと、受け取ってもらえれば幸いだ。

岩間先生との出会い

私は1963年3月に大阪大学医学部を卒業したが、阪大の卒業式には出ていない。今の言葉で云う「クール」だったのではない。本来、儀式を好まない事もあったが、本当は、阪大山岳部の春山合宿のため北アルプスで雪の中にいたので出席できなかつただけだ。半年後の63年9月初めから12月半ば迄、機会に恵まれ - もう少し積極的だったかな -、東京都立大学山岳会・大阪府立大学山岳会合同東部ネパール学術調査隊に医師兼登山隊員として参加した。10名の隊員の1人に潜り込んだ。丁度、堂島川に架かる田蓑橋の北詰にあった（元）阪大病院でインターンをしている最中だった。初期の目標である東ネパールのシャルプー峰初登頂（7070メートル）を果たした後、遠征隊は二手に分かれた。シェルパ達の本拠地、エヴェレストの麓、ナムチェ・バザールまでの山旅にでる者と往路を逆に辿り帰途につく者。先帰り組の者達は、首都カトマンズー経由で直ちに羽田に飛ぶ者、しばしカトマンズーの観光をする者と更に分かれたが、隊員のほとんどは年内には仕事の待っている日本に飛んで戻った。再度のスエズ運河閉鎖直前の事とて、フランス郵船の三等船客となって海路をとった者3名が神戸に帰り着いたのは翌年2月の半ば前後であった。中でも私の帰国が一番遅かった。その5年後に、いや1月後にさえ、何が待っているか知る由もなかつた私は、カトマンズーで手元に残ったネパール札と引き換えに密かに手に入れた99枚の1米ドル札を懐に次のヒマラヤ遠征を夢見していた。

少し横道にそれよう。翌64年1月初め、首都カトマンズでの飛行機待ちの末、一人で西ネパールの町、ポカラに飛んだ。目標は、ポカラムスタン交易路の途中にあるマガル族の村、シーカ、に腰を据えて稲作文化の比較研究をやっていた東京工業大学（当時）の川喜田二郎教授の調査隊だ。川喜田さんは、何の前触れもなく、しかも初対面にも臆せず押しかけた、この名も知らぬ放浪者を快く受入れてくれた。「丁度今、ひとつ谷をへだてた向こうのパクタール村に、ヤケドの少女がいる、すぐ診療にいったってやってくれ。」夜の帳のなか一日の終わり時、囲炉裏をはさんで、時には地酒を酌み交わしつつ、川喜田さんの話しがつきない。人間の多様な生き様をすっきりと説明する文化人類学の力に魅された。シーカ谷を巡回した私の診療記録は彼のカード・ボックスの中にそっくり収まっている。前半のシャルプー峰登頂活動を含めて、前後合わせて7ヶ月に及ぶネパール・インドの旅から無事神戸に帰港したのは、64年の4月も半ばだった。当時の医学部卒業生にとって必須だった「インターン研修一年間」の半分以上を、私は「ヒマラヤの俄医者」として過ごした。

[川喜田二郎の考え方には後にふれる。彼は2009年7月に亡くなった。私たちにKJ法を残した。]

さて、自分はこれから何をしたいと云うのか？

帰国後はとりあえず、以前の古巣とも云うべき阪大病院精神科菱川泰夫助手（当時）の率いる脳波研究グループに顔を出していた。そんなある

日、父親の同級生で、当時阪大微生物研究所教授であった藤野恒三郎さんを訪ねた。産科・婦人科の町医者である親父の示唆があったのであろう。このままでは、跡取りではなく、精神科医になろうとしている私の将来を、心配しての事だったのであろうか？ 藤野さんの云うには「脳が面白いというのか？ それは結構な話しだ。基礎の高次神経研究施設は出来たばかりだが、その生理学部の教授に、岩間と云う若い人が来ている。精神科もよかろう。でも行き先を決める前に、一度、岩間さんを訊ねてみては．．．」数日後に田蓑橋を南にわたり、堂島川向こうの医学部の建物に出かけた。建物一階の東の端、法医解剖室の隣に岩間研究室があった。近くではしばしばホルマリン臭がした。さて、教授室に入ると、ネクタイを締め、黒ぶち眼鏡をかけたごま白髪の大きな顔の人物が、白衣姿で椅子から立ち上がった。簡単な自己紹介の後、私は自分が精神科の臨床脳波研究グループに出入りしている事、インターンの折に半年以上ヒマラヤで遊んだ事、進路を決めかねている事や脳への興味などを口にした、と思う。早速、清野茂博助教授が呼ばれた。「この君（クン）が明日から高次研生理に来ます、机を用意してやってくれませんか？」岩間先生が他に何を話されたのか、いっこうに記憶がない。いとも簡単に、しかも何だか一方的に、事が決まってしまった。岩間教授45歳。25歳の自分は、この秋には医師国家試験を受け、来春4月に高次研生理部の大学院生になるつもりになった。「ヒマラヤで日焼けして元気そうだし、物怖じする質ではなさそうだ、仕込めば役に立つだろう．．．」正式の大学院生になるまでは「無給助手」の身分で研究室の出入りが許された。自分の行く先が高次研生理部に落ち着いた訳のもう一つは、医学部同級生、38会の阪倉久稔さんが、既に昨春の4月から大学院生となってネコの実験を始めていた事も

大いに与っている。以来、40数年にわたる岩間先生との付き合いが始まった。かなり気が短く、阪倉さんの云う通り、こわい先生だった。

20年の歳月が過ぎ、1984年、乞われて岩間先生の大阪大学医学部教授退官記念論文集に序文を書いた。その中の一文には：「Iwama Sensei's voice was heard in the recording lab, "Keep moving the electrodes further down," while two graduate students, Hisatoshi Sakakura and myself, were manually turning the knob of a Narishige microdrive by a 0.3 mm step.」とある。二人の大学院生が双極の粗大金属電極を麻酔・非動化ネコの脳の中に差し込み、視交差と外側膝状体を探り当てようとしていた。ネコの眼前においたランプから発射する閃光に反応して惹起する誘発電位をオシロスコープの画面上で睨みながら、一番大きな電位差のある場所を探すのだ。必要な道具と云えば、この他に、1954年にカリフォルニア大学ロスアンゼルス校(UCLA)解剖学教室留学した時実教授が東大に戻ってからこしらえた「東大式脳固定装置」を使っていた。勝手にさせると、学生二人はしばしば「外側膝状体のない」ネコをつくったものだ。今は「日本語大辞典」（平成元年、講談社）にも載っていない「消息子」と云う言葉がある。外からは何も見えないが、神経細胞群の発射するインパルスが駆け巡っているに違いない脳の中を探る電極を記載するのには、消息子に勝る言葉を知らない。岩間先生のしっかりした声とあいまって、消息子が伝える誘発電位を目安に「目の前で起っている事を説明する」神経生理学の持つ力に引きずり込まれたようだ。それは人の感覚を鍛え、冴えさせる。どちらかと云えば、ボトム・アップ（下意上達）型の情報処理に上手く働く様だ。衆知をあつめる力・方法論と云えば、言い過ぎであろうか？

只何となく、自然発車の形で高次研生理部に通い出した自分には、研究者の毎日がどんなにうきうきするものか、知る由もなかった。まして、過ごす時間の99パーセントは間違いなく同じ事の繰り返しで、しかも事が上手く運ぶ保証など何処にもない - この点は確認済みだ。ほとんどの場合は、端からの失敗かせいぜい白黒をつけかねる中途半端な答えしか返ってこないのだ。最初の頃、ネンブタール麻酔に失敗して、ちよくちよく大切なネコを失った。「さて、事は上手く運んでいるかな . . . 」と二階にある実験室に顔を出した岩間先生が、苦虫をかみつぶした様な声で「こんな事もあります」とだけ言い放って部屋を出て行く後ろ姿を坂倉さんと二人で見送った。万事に手の遅い自分は、「拙速を貴びましょ . . . 」とよく云われた。とは云え、学習効果はあったらしく、都合5年余の間高次研生理部で学んだ末、この研究室を去る頃には、自分の名前が入った論文が7編出来ていた。七つ目は自分の考えで始めた実験の成果発表で、時の代表的外国雑誌「Brain Research」の第14号に採択された。短報ではあったが、病み上がりの身にとって心強くもあった。現に、2年後の1971年、北イタリアはアオスタ溪谷でのNATO主催の神経生物学夏季学校でジャック・ペテイグリュウに初めて会ったおり、彼は「ああ、あの、ネコの脳幹網様体細胞からユニットを拾った奴か . . . 」とカサマツの名前を直に思い出してくれた。細い糸が人々を繋いで行く。

大阪大学医学部・高次神経活動研究施設・神経生理学部門 – はじめの十年

私の研究者生活はネコ中枢視覚系での誘発電位の記録から始まったが、大学院生の終わり方には単一細胞放電の細胞外誘導に手を付けた。町の金属屋から手に入れた、径1ミリ・メートルもある手ごわいコイル状のタングステン線をせっせと指の力で曲げ延ばして、微細金属電極をつくる仕事の手始めだ。電解研磨して先端を数ミクロンまで尖らせると、3-4センチ・メートルの針はまるで超小型の青龍刀だ。実験には、睡眠中のネコの頭に取り付ける油圧式微動装置も必要だ。出入りの町工場の親父が作ったプラスチック製の微動装置を如何にして使いこなすか？これらの技術上の難題はすべて、阪大での岩間研究室最初の大学院生となった坂倉久稔によって既に解決済みだった。

その後、新しい研究室に移るたびに、自家製の微動装置をつかって細胞外単一放電発射の記録実験をしたが、中でも岩間研究室のものは、今なら博物館入りの代物だ。これを上手に使いこなして、坂倉さんは逆説睡眠中のネコの外側膝状体神経細胞から単一放電を記録した。彼は1964、5年の段階で分野の最前線を走っていた。翌66年の日本学士院会報の42号にサクラ・イワマの連名で速報が出た。睡眠研究分野での古典的成果だ。マサチューセッツ工科大学 (MIT) のエミリオ・ビッチとの競争に勝った。が、惜しむらくは登場した舞台の大きさが、敗戦から立ち上がって間もない極東の小島と世界の学術の中心地、米国ボストンとの差となって

現れた。昨今の若者が「有名雑誌・超一流雑誌」に惹かれるのも、その基は昔とすこしも変わらない。阪倉さんは大学院卒業後数年の内に基礎研究から離れて、心療内科医となった。電気生理の実験が上手だった阪倉さんを失い、岩間先生にはさぞ残念な思いが走った事だろう。殊に、後に残った者が私の様に「手の遅い」奴となるとなおさらだ。だが、薪自動車の自分は、取り付きの総てに遅く、それなりにあこがれつつも、終にまともな臨床医になる事もなかった。『アロウ・スミス』（シンクレア・ルイス著）の世界をくぐり抜けて、極普通の研究者に変身した。4年間の大学院過程を終了後半年間近くの間、再び、無給副手に戻った。1969年の9月、機会あってカリフォルニア大学のロス・アンジェルス校（UCLA）に留学する事になった。

高次研生理には三名の教官（教授、助教授、助手）の他に、我ら二人の大学院生や研究生を含めて、都合数名の研究者が在籍していたが、講座費に限度があれば、使える装置も限られる。今では信じられない事だが、当時の高次研には実験室が二つしかなかった。教授室の外に、部員の居室が4部屋あったが、内一つは図書・集会室、もう一つにはネコ用の金網かごが幾つか並べてある。動物業者から買い求めた実験用のネコがいれば、電気炊飯器でメシを炊きその上に削りかつおを振りかけてネコに餌を与えるのは、糞尿の始末も含めて教官の仕事であった。技官の名前で秘書役の片岡美代子さんがいた。二人の学生は、エレクトロニクスの教育もかねて、岩間先生手書きの電気回路図をもとに、定電圧電源とかスパイク加算装置などの、おりおりの実験に必要な電気装置を作った。オームの法則に忠実な真空管・抵抗・コンデンサーの世界だ。後年、あるきっかけから自

分が文脈依存性の神経回路作用の統合調節のテーマに関わり始めた際、大脳視皮質内水平入力働きを「真空管のグリッド電流」に例えたが、チップ専門でIC回路さえ知らない若者にうまく伝わったであろうか。

生真面目を絵に描いた様な助手の林泰正さんとは対照的に、助教授の清野茂博さんは会話を楽しむ人だ。実に話題が豊富で、よく本を読んでいた。教官の給料が本代に消えた事もしばしばあったとか。彼はまた語学の才に恵まれ、英語の他にロシア語とフランス語を話した。その縁で、私も高次研生理在籍の最期の年にはフランス女性から英会話を習った。後年、フランス人と知り合いになっても「ありがとう」以外は全て英語で勘弁してもらった私とは格が違う。その清野さんが睡眠脳研究の鎬矢であるフランスのリヨンのM・ジュヴェ研究室に留学していた折の体験談は、同じ西欧でも私の全く知らない世界の毎日をあざやかに描いてくれる。ほぼ同じ頃、ドイツで仕事をする機会にめぐまれ、私も2年近い欧州生活を体験したが、仏独の風土の違いに加え、大都会のリヨンと田舎の大学町、ゲッチンゲンとでは話しが相当に異なる。リヨンの大学病院のカフェテリアでは、テーブルの真ん中にデカンターがあり、昼食時に医者や看護婦たちがワインを適当に利こしめしている、と云う。為にフランスの病院で医療事故が多いとは、聞いていない。仕事の分野でも清野・林の二人は違っていた。林さんは視覚系ではどちらかと云えば、動眼機能に繋がる上丘細胞を相手にし、清野さんは視皮質をにらんで、睡眠・学習などの行動との関係で脳波の周波数分析をやっていた。同じ医学部内でもう一つの脳生理学研究室が吉井直三郎教授主導の下に一丸となって限られたテーマを追っかけていたのとは対照的であったが、これは「多様性を良し」とする岩間先生

の考えにそっていたのであろうか？ここは大切な点で、数年後に、二世代後の大学院生、中村彰治さんの始めた脳幹部ノルアドレナリン含有性青斑核細胞の電気生理学的同定の仕事となって、実を結んだ。彼の学位論文は1977年、英国のよく知られた生理学雑誌のJ.Physiologyに単独名で掲載された。

私の直ぐ後の世代から、津本忠治・福田淳の二人がでた。彼らは1969年以降の高次研生理のメンバーで、彼らとの付き合いが始まったのはずっと後の事だ。阪大病院で元々内科医を志した津本さんは高次研に移って以来、熱心な電気生理学徒に変身した。後年、その彼が阪大教授を定年で引く少し前に、BDNF（脳由来の神経増殖因子）の神経細胞内順行性搬送を主題とする論文を米国の科学週刊誌、サイエンスに発表した。見事な成果に感心して、「貴方もとうとう細胞生物学徒になりましたね．．．」と添え書きして、論文別刷り請求カードを送った。彼とはゲッチェンゲンのマックス・プランク研究所のゲスト・ハウスで始めて出会った。カリフォルニアに戻ることが決まった私の後に、クロイツフェルト研への留学が決まったのだ、丁度、自分が同窓の故・野田寛治さん（米国インディアナ大学）の後釜におさまった様に。

もう数年前になるが、福田さんは阪大医学部生理学教授を定年直前に退職した後、人間への尽きない興味に勝てず、臨床医となった。彼を襲った個人的な不幸もこの決断の要因であったろう。元来、一介の研究者にしておくにはもったいない程の人情に溢れた男なので、彼の掌がいつも暖か

い事を割り引いても、この第二の人生行路の選択では将に水を得た魚ではないか、と思えてならない。毎春恒例のARVO（米国の視覚・眼科学研究学会）や、秋の米国神経科学協会年次学会で、幾度、福田さんとは個人的に話す機会に恵まれた事か。1999年の暮れ、私の還暦祝いを兼ねて大阪で「システム（ズ）神経科学シンポジウム—I」と題する一日シンポジウムが開かれた事は前にふれた。この折に、昼間の学会部分と夕刻の懇親会で二度、福田さんが閉会の辞を述べてくれた。後者で彼は、1976年10月8日号のサイエンス誌に載ったカサマツ・ペテイグリュウの論文に接した時に受けた衝撃にふれ、また、オーストラリア留学から戻った直後の彼が自分の将来の方向を見極めかねている際に、私がゴードン・カンファレンスで耳にした情報のもとでモントリオール総合病院のA.アグアヨ研究室に招かれ、そこで彼の出世作となった「げっ歯類視神経線維再生」の仕事が出来た事など。

「再生医学」が私達の日常会話の中にしばしば現れるずっと以前の話だ。ハムスターの脳内に移植した座骨神経を介して再生した視神経が光情報を眼から視覚中枢に伝えるという機能を回復していたのだ。すなわち、網膜を光刺激すればハムスターの上丘細胞から神経細胞反応を記録出来た。「光反応がとれる！」このテーマはアグアヨ研で長年育まれ、解剖学上の手技ではすでに再生視神経線維の存在が確認されていたが、その働きは未知だった。福田さんの働きで、このテーマは一層の発展を見せた。彼自身がのめり込んだ。視皮質可塑性のノルアドレナリン仮説がもたらした初期のショックから醒めた脳可塑性研究の分野で、外の研究室から次々と発表される「ネガティブ・データ」の波に飲み込まれようとしていた当時の私は敵陣営の圧力の執拗さにあきれ、悠然と進むべき大道を見つけた

福田さんが本心からうらやましかった。私が走るのが好きな事を知った彼は、1987年のある時、『きみはねむれるか』と題する大林明彦の歌集を一巻送ってくれた。その中に、「てのひらを青葉のごとく光らせて雑踏のなか駆けぬけけるべし」の一首があった。彼自身の心が走っていた。

住友一次さんは北大獣医学科の出で、研究生として岩間研に通い始めていた。同じ頃博士論文をつくる為に高次研で動物実験をしていた大阪経済大学の井出さんの推挙であろう、同じ大学の先生になってからはそこに自前の実験室をつくった。脳研究は住友さんの楽しみだったにちがいない。優しい顔つきに似ず決断が早く、流れるような手さばきラットを手術し、単一スパイク放電を記録した、と云う。1969年の秋に大阪を離れた私には、70年代の岩間研の毎日がどんなものであったのか、は推し量るほか術はない。ただただ実験が好きで、しかも手際よく仕事する住友さんは、岩間先生にとっては誠に頼もしい仕事仲間であったに違いない。それのみか、楽しい飲み友達でもあったらしい。因に、私がこんな岩間先生の一面を知ったのは、ずっと後になってからの事であった。その彼は歳若くして癌に倒れ急逝した。彼の死を悼み高次研生理の人たちが書き送った追悼文集の中に、正義漢でもあった彼の風貌が彷彿と浮かび上がってくる。岩間先生は、高僧道元の言葉「生も一時のくらいなり、死も一時のくらいなり」（『正法眼蔵』）を引いて、「悪くない人生だった」と云って旅立った住友さんを偲ばれた。

60年代の実験データ記録の主演は、オッシロスコープ上の現象を高感度のフィルムを走らせて写真に撮る事だ。装置一式が日本光電社の製品だった。梅雨ともなれば湿気の為、電気雑音は増えるばかり。それだけでなく、シールド籠を突き抜けて、しばしば中央研究室からやって来る、超高速遠心機の高周波数雑音や階段近くのエレベーター作動に伴う電気雑音に悩まされ続けていたのだ。大学院生も終わりの頃、今日の洗濯機程の大きさの金属製の箱が、突然、実験室に現れた。日本光電社製の波形加算機の試作品だ。私にはこの加算機を使って集めたデータが論文になった、と云う記憶はない。役に立った加算機と云えば、手押し卓上加算機だ。日本製ではない。「加算機がどの研究室にでもある時代に、統計検定がなされていない論文原稿など考えられない．．．」と云う専門雑誌査読者の批判を聞くずっと以前に、高橋暁正絶賛の増田某著の『数量統計学』を片手に、我々はせっせと卓上加算機の棹を押していた。ここで憶えた統計検定の持つ意味合いとその利用限界についての理解は以降40年に亘って役立った。昨今よくある事だが、聞いた事もない名前の統計検定法でP値が10の15乗分の1以下である、と云う記載に出会っても、あきれこそすれ、感嘆はしない。古典的なt検定やU検定を捨てるにはいたらない。アインシュタインの世界が本流になったからと云って、別にニュートン力学が無用になったのではない。

二人の大学院生は若さの為か、それとも基礎知識の不足の故か、実験結果を面白く解釈したい。何よりも正確な記載を求める岩間先生を納得させるのは、いつも一苦勞であった。一つ身に付いた事と云えば、生物学分野での研究上どうしても間違いをやらかすのなら、「ある物をない」とい

う方がその逆よりは救われる、と個人的には考えているがどうであろうか。つまり、言い過ぎない事だ。私の理解は何も哲学上の議論ではなく、単に、我らの脳は「無」には耐えられない、と思われるからだ。つまり、「無い物を有る」と見がちだから、論文の考察ではこの種の無意識の間違いは避けるのが得策だ。同じ理由で、我々は秋の夕暮れ時、野原のすすきのゆれに幽霊を見る。ただ、科学研究上の論議とは逆に、実生活では、切迫する危険から素早く逃げるチャンスを失うかもしれぬ点で、「有る物を無い」と云う選択はしばしば身を危うくする。いずれにしろ、生物科学にもいわゆる「還元主義・細分化法（reductionism）」が導入されて、大きな成果を挙げているが、我々の認識の基礎に「文脈依存性機序」が働いている事に目をつぶる訳には行かない。私のように、全動物標本から脳科学研究に入った者には、ことさら、特殊対象(個)と背景(全体)との繋がりがいつも気になるのは当然かも知れない。そこに留まるか抜け出すかはずっと後の事として、二人の大学院生はたくさんの事を岩間研究室で学んだ。

カリフォルニア行き — スポートニク・シ ョック後のアメリカ

『武部 俊一さん（日本科学技術ジャーナリスト会議理事）宛のメール、
月曜日、14 04 2008、10:19:09 -0700

スポートニクの報じられたあの時（1957年10月4日）、貴兄は新聞もテレビもない東北の山中を旅行していた、との話しですが、大阪にいたはずの自分は何をしていたのですかね？全く記憶がありません。もし我々の世代が当時の日本の若者を代表するのなら、「個人的には記憶に残らない」程度の出来事だったのか、と云う事になりますが、如何ですか？多分、本当の所は、しんどい受験勉強から解放され、聖徳太子（千円札）一枚をポケットに入れて遊び回っていたんでしょね。或は味を憶え始めた山登りか、とも思いましたが、10月に山岳部の合宿はないし...

ライカ犬の写真を新聞紙上で見た記憶はありますが、ガガーリン少佐の御堂筋パレードはまったくの初耳です。ただし、ヴォストークの名前は一種の追体験として憶えています - 後年私の妻となった女性がアメリカ留学の途上、シベリア経由で、その当時パリのパスツール研究所にいた自分の先生を訪ねています。見送りのためハバロフスクまで同行しましたが、その際、ナホトカから乗った汽車がヴォストーク（東方号）です。1米ドル360円、外貨持ち出し一人5百ドルまで、の時代の話です。

誉田先生（灘高等学校、世界史担当）の名講義「サラエボの銃声一発で世界の歴史が変わった．．．」ではありませんが、スプートニク50周年記念のウェブサイトを開くと、「これで世の中の総てが変わってしまった」と出ています。これはアメリカ人の本音でしょう。お陰で連邦政府は第二次世界戦争直後の「天下とりの夢」から覚め、基礎科学研究に金を注ぎ始めます。1969年の7月、アポロ11号に乗ったアームストロングが月面軟着陸に成功してアメリカは自信を取り戻したはずです。その2ヶ月後、私は、折りあってカリフォルニア大学ロス・アンジェルス校に留学しました。受け入れ先は、その名もSpace Biology Lab（宇宙生物学研究室）。ボスのロス・エイデー教授は当時の金で年間百万ドル単位の研究費をアメリカ航空宇宙局（NASA）から貰っており、百人近くいた研究室のプロジェクトの目玉は勿論、「チンパンジー宇宙飛行士計画」支援の基礎研究です。で、大阪大学医学部と云う地の果てから来た男を一人にしておいてくれました。学生の時、手作りの装置をふくめ、つけっぱなしと直に壊れる真空管電気機器をつかって実験していた者には、トランジスタ一製で、「壊れない」アメリカの電気装置、計測器は嬉しい驚きでした。配線に使う電線はこれまた雑音の少ない、宇宙開発の為に作られた代物です。又、PDPシリーズのコンピューターは既に導入されていましたが、エアコンの効いた特別室に鎮座しており、我々の目の前では、先代の代物でリンクとよばれた小型コンピューターが、パンチカードで送り込んだ入力信号に答えて、幅広の磁気テープを「いちに、1、2．．．」と数えられる速さで一对の巻取り台を左右に振っていました。

カリフォルニアに来て間もなくの事だったと思いますが、月旅行が人々の夢をかき立てていた頃、中国でも月に向かうロケットをあしらって切手が発行された、と云う新聞記事がきっかけで（勿論、本当の理由は別）妻と大げんかになったのを憶えています。私の言い分は、「これだけ金と時間を注ぎ込めば、月面に人間を1人送り届けるのは当たり前。エヴェレストの頂上にひと1人、2人立たせる方がよっぽど難しい．．．」。

4、5万米ドルも積めば、年寄りであれ盲人であれ、はては社交界の花形夫人でもエヴェレスト山頂に引っ張り上げてくれる昨今の状況からして、40年前に自分の云った事は「將に云えている」と思っています。皮肉な話しです。

武部さん、貴方の書き物には役立たずで済みません。勝手な昔話になりました。それにしても我々は、個人的なしかも情に訴える事しか憶えないものですね。書かれたものが発表になったら、是非、写しを一部送って下さい。 笠松卓爾 拜』

大学院4年間の最終学年の初めのある朝、私は研究室で居室の椅子から突然に転げ落ちた。そこら中どこにでもいるコクサッキー・ウイルス（何型であったかは、もう覚えてはいない）が心筋に取り付いた為に起こった心臓発作だった。如何にヒマラヤ登山遠征歴を誇っていても、実験で夕食を食べ損ねたからと云って、毎晩の様にタバコを吹かしつつ、当時売り出し中のウイスキー、サントリー・レッドでエネルギーを得ていては、

ウイルスにやられるのも当然だ。ただ哀しいかな、医学生でありながら、その当時の私にはウイルスがこんなにも身直にいる、とは思ってもよらなかった。研究室に戻るまでには数ヶ月の自宅静養となったが、食事をとるのにどれ程の体力を要するか、を知ったのは一つの収穫であった。酒が再び飲める様になるには更に日時がかかった。まして「大食も芸の内」を唱え、飲酒の積極的効用に思いを馳せるのは、生活の場をカリフォルニアに移してからの事だ。その自分が走る事に喜びを見つけたのは、ずっと後になってからだ。「学位反対運動」への共感からだけではなく、止むなく送った静養生活もあって、1969年3月末、私は医学博士号を手にする事なく大学院を中退した。

その年の9月、私は折あってカリフォルニア大学ロスアンゼルス校（UCLA）に留学した。先行者で高次研生理同窓の、故・野田寛治さんの後を追っての事だ。ボスの解剖学部教授ロス・エイデーは、野田さんのふれこみがよかったのか、こんな私を一人の「英語論文7編の研究歴を持った医学研究者」として受入れてくれた。誰しも外国には行ってみたい。研究者を志すからには、一度は違う世界を知らねばならない。これまで手がけた研究課題との繋がりから、岩間先生はイタリアはピサ大学のアルドウイニの研究室を私に勧めた。もしあの時彼から色よい返事が来ておれば、自分は今とはひどく違う道を歩いた事だろう。私が学生の頃に一世を風靡したネオ・リアリズムのイタリア映画はいずれも黒白だった。村山槐多の謳い上げた群青のイタリアの空の青さを知ったのは、ずっと後の事だ。チーズやワインの味を覚えたのも。UCLAの話しが決まった時、うれしかった。その一番の理由は全く個人的な事情からだ。ロス・アンジェル

スは大坂よりはずっとウィスコンシン州の大学町マヂソンに近い。将来を約束した女性が2年先に渡米し、ウィスコンシン大学のマヂソン・キャンパスで研究補助員（テクニシャン）として働いていた。これ又、学位なし。

ロス・エイデーの研究室に2年間と少しいて、カサマツとエイデー連名の論文を5編書いたから、数の上では自分の平均値だ。ロス・エイデーは才人にありがちな短気で知られていたが、私はそんな彼の姿をついぞ見た事がない。極当たり前のテーマで、予期される通りのデータを纏めた5編の論文原稿に彼は何時も付き合ってくれた。チンパンジー宇宙飛行士計画がその役目をはたし、米国航空宇宙局（NASA）の宇宙計画の中心が有人飛行に移った頃、人の噂では、放り出される形でロス・エイデーはUCLAを離れ、かれの再婚した若い妻の教えているカリフォルニア大学リヴァーサイド校（UCR）に近いロマ・リンダ大学に移った。後年、彼女とは別れたようだ。この30年間余、毎年交換していたクリスマス・カードには近くの雪を冠った山の写真有り、サン・デイエゴ・マラソンのゴールイン姿あり。或は又、丁度はやり初めていた携帯電話使用に関して警鐘を鳴らした彼が、高周波電磁波が脳内イオン、殊にカルシウム動態に及ぼす悪影響を挙げて、メーカー側のモトローラ社と渡り合っている様子が細かい字で書き込まれていた。ある年、彼からのクリスマス・カードが2年続けてこなかった。グーグルで検索して、彼が2004年に亡くなった事を知った。1973年の早春、自分がUCLAを離れて以来、いつも心に留めつつも、ついに彼と再び会う事はなかった。走る事に楽しみをみつけ

た私はずっと彼の後塵を拝している。ロス・エイデーは自分が親しく付き合ったオーストラリア人の最初だった。

エイデー研では大学院生のインド人解剖学者、S. マノハーと同室になった。野田寛治さんから神経細胞の単位スパイク放電記録の手技を教わった彼は、ネコ海馬細胞の活動性の変化を睡眠覚醒サイクルを追って記録した。知り合いになった時、彼は既に相当数の細胞記録を済ませ、原著論文とあわせて学位論文を書いている最中だった。愛煙家であったマノハーは、学位修得後程なくして心臓発作に倒れた。育ち盛りの子供二人を抱えた妻のベッテイーは、家事の手助けに来ていた彼女の妹共々、新しい生活の場を求めてニューヨークに移った。彼女も医者で、臨床病理学を専門とした。マノハーはロス・エイデーが生体内カルシウム動態の研究で「きっとノーベル賞をもらうに違いない」と確信していた。マノハーは私が知り合いになるインド人研究者の最初だった。

私はS. マノハーの後におさまり、神経精神研究所 (NPI) 地下3階にある実験室を一つ専用した。週5日間そこにこもり、自由行動ネコの視皮質から単位スパイク放電を記録した。拒食反応を示すネコには、スーパー・マーケットから自分たちの食べるマグロ缶詰(海産チキン印)を買って与えた。動物権利運動が台頭するずっとずっと以前の話だ。1970年2月から妻の春美はカリテック生物学部でヴィノグラッド研のポストドックになっていた。片道40キロ・メートル車を走らせ、パサデナの自宅からUCLAのあるウエストウッドまで通った。家に戻るまで誰とも口をき

かぬ日々がほとんどであった。1971年には野田さんがエイデー帝国に戻っていて、その中で自分の城を構え始めていたが、不思議と顔を会わすことはすくなかった。きっかけは忘れたが、もう一人医学部内にいた日本人の研究者と知り合いになった。アメリカ人のご主人のいるヨーコ・ミュレンさんは確か、医学部の生化学研究室の一つで働いていた。時々、キャンパス内の防空壕（Bomb Shelter）と云うあだ名のついた青空カフェテリアで一緒に昼飯をとった。丁度遊びに来ていた彼女の甥っ子から車の運転を習った。私が初めて持った車は、当時の習いに従い、野田さんから安く貰い受けたビューイックの中古車だった。このまま日本に帰っても、少々の英会話と車の運転を習った事になる。

この頃に私が最初に知り合いになったアメリカ人は、二人とも、ニューヨーク市立大学（CUNY）の心理学部で博士号をとった男達だった。語尾のはっきりした彼らのニューヨーク訛りが自分の耳には比較的聞き取りやすかった。個性は違うがそろって魅惑的な女性を妻とする彼らは、ほとんどの場合、普通のジーンズで過ごしたが、彼女らはいつも時の流行に敏感だった。時折、6人で一緒に食事をした。誇り高きウクライナ人のレオ・チャルーパ（Leo M Chalupa）はロシア人を呼ばれるのを好まなかった。彼はUCLA脳研究所創設者の一人、ドン・リンズレイ（Donald B Lindsley）の研究室の新米ポストドックで、誘発電位法を使って視床内のプルヴィナール核細胞の働きを調べていた。ユダヤ系アメリカ人のバリー・スタイン（Barry E Stin）は同脳研所内のもう一人のボス、ラリー・クルーガー（Lawrence Kruger）のラボで上丘細胞の生後発達を追っかけていた。この仕事の成績をよく知られた神経生理学雑誌のJ. Neurophysiology上

に発表して、彼は次の職を得た。その彼の世界の中心は今も上丘の視覚・体性感覚・聴覚を統合する多重入力細胞にある。自分の弟子の一人を同じ学部の新任助教授におすバリーは、後年、その男を引き連れてスミス・ケトルウエル研究所の笠松研究室に2週間ばかり滞在した。3人で一緒にネコ上丘細胞の単一スパイク放電記録をした。多重入力細胞に於けるNMDA型グルタミン酸受容体の働きを調べるのが目的であったが、このプロジェクトの結末がどうなったかは知らない。ある年の米国神経科学協会の年次学会で、イマムラ・タナカのポスターの前にやって来たバリーは、今村さんの説明をひとせり聞いた後、「タクジが正しかったと云う事だな．．．」とうなづきながら、ポスターの前を離れていった。

網膜神経節細胞の研究者になったレオは、時どきの流行を敏感にとりいれた。例えば、パッチ・クランプ法で網膜神経節細胞の膜電位を計り、解剖学上分かっている数種類の網膜神経節細胞間の違いを生物物理学的に記載した。いまや分野の長老格の一人に育った。毎年秋の米国神経科学学会で彼らと会うのが楽しみであった。ネコの脳に埋め込んだ針金電極を頭骨に固定するためには歯科用のプラスチック・セメントを使うが、彼らはゲル状のセメントを注射器で一気に局所に振りかける。高次研で習い覚えた通り、私は細い筆を使ってセメントを繰り返して局所に塗布する。この様子は、ニューヨーク子の彼らには信じられない光景だったらしい。たった一度だけ目撃したこの光景の印象は、まるで日米文化の違いの象徴であるかの様に長く彼らの記憶に残った。バリーは東海岸、北カロライナのウェイク・フォレスト大学神経生物学及び解剖学部で、念願の学部長を務めている。レオは、カリフォルニア大学デイヴィス校の神経生物学部で長年

学部長を努めていた。2003年に同僚のジャック・ワーナーとの共同編集で大部の視覚神経科学(The Visual Neurosciences, MIT大学出版)をだしてから、レオは本流に乗り入れた。この本の視皮質可塑性の項にはノルアドレナリン仮説は見当たらない。彼は、2009年の春、首都ワシントンにあるジョージ・ワシントン大学の研究担当副学長に引き抜かれた。レオには政治感覚と腕があった。彼のことだ、1月20日にはきっとオバマ新大統領の就任式を真近で見たに違いない。

ゲッチンゲンでの22ヶ月

1.6.1 古城ベーレツプシュ

ゲッチンゲンは北ドイツ、ハルツ山地の南西の一隅にあり、その設立当初には完全主義者の数学者ガウスが学長を務めたゲッチンゲン大学の町で、明治時代以降、日本のインテリの間では「月沈原」として知られていた。大きく弧を描き町の真ん中をつき抜けるヴェーエンダ通りに面して、時計台を持ったレンガ造りの建物がある。分子生物学創始者の一人、マックス・デルブリュックが1920年代の初めにゲッチンゲン大学で理論物理学を学んでいた際に住んでいた所だ。ゲッチンゲンの町には幾つかのマックス・プランク研究所があるが、その一つ、私の学んだ生物物理化学研究所は郊外のニコラスバーグの丘の上に展開する。私の学んだ当時は、畑と放牧地に囲まれていた。

1972年2月のある日、ロス・アンジェルスを発った私はフランクフルトに向かった。そこからハンブルグ行きのドイツ国有鉄道の鈍行列車に乗った。寒々としたゲッチンゲン駅に降り立った。フランクフルトを出て間もなく、車窓から見た光景を今も忘れない、突然に線路脇にそった畑の中に数多の掘建て小屋が散らばり始め、飛びすぎて行く — 我が日本と並ぶ第二次大戦後の「ドイツの奇跡」とは一体何だったのか？この疑問への答えはドイツ人の友達が出来るにしたがって極自然に消えていったが、このイメージと重なって何の不自然さもない程、最初に目にしたゲッ

チンゲンの駅前には田舎だった。これがあの名高い大学町か？私の大学町は、例えば、京都の一隅のような趣きが必要だ。或は、夢の中のハイデルバークのごとく。第一、その当時この町には、スシ・バーはおろか中華料理店が一軒しかなかった。この町に来る前に自分がロス・アンジェルズに3年暮らした事を差っ引いても、遠来の珍客をオットー・クロイツフェルト教授が接待した「北京飯店」の味はもう一つだった。オットーの追悼記念シンポジウムの為に20年後訪れた、三度目の旅行の際に見た駅前の光景は、ビルが建ち並び中都会の風貌を見せ始めていた。研究生活に嫌気のさした若い中国人留学生夫婦の開いた中華料理屋がはやっている、と聞いた。尤も、ゲッチンゲンが大学町である本当のいわれは、その後暫くして分かった。ここでは「学生さん」が大切にされている。中世ヨーロッパ以来の伝統を受け継ぐかの様な「学生業専門」の人物にさえ私は出会った。彼の弁舌は滑らかだった。

北ドイツの冬空は、荒れていなくてもあくまでどんよりと曇っている。研究所構内にある来賓宿舎で数日暮らすうちに、耳寄りの話しが入って来た。町から南西に50キロ・メートル離れた森の中に小さな古城があり、その基礎部分は1369年に建立され、1600年代には大いに栄えた、と云う。城内の部屋の幾つかは現代風の台所やバス・トイレそれにスチーム暖房等の設備を持ち、当時、マックス・プランク研究所が管理契約するアパートが三戸あった。その一つが直に空く、と云う。自慢たらしくロス・アンジェルズの友人たちに書き送ったものだ、「俺はいま、古城ベレップシュ (Schloß Berlepsch)の住人だ...」と。

ゲッチンゲンの町の南端を出て、よく舗装された幅の広い道路を南西に走り続けると、近くの甜菜工場からでる甘い香りがただよう。東ドイツ（当時）との国境が近いので、この幹線道路上を走る戦車隊の縦列にしばしば出会ったものだ。間道に入り村を一つ通り抜けると、トラクターのつくる轍の痕も鮮やかな一本道の奥にこんもりとした森があり、樹々に囲まれてベーレップシュ城の上部が覗いている。当初、私はロス・アンジェルスLos Angelesの友人たちの「あの生真面目な、堅物のドイツ人が車に乗ると気狂いになる．．．」という忠告を真に受けて、衝突時にはすこしでも負けない様にと、がっしりとした中古のベンツを走らせていた。城正面の車寄せまで続く百メートル程の雪に覆われた坂道を、知り合いの運転する2気筒シトロエンは軽々と登ってゆくのに、私のポンコツ・ベンツでは凍った雪の坂道はスパイク付きタイヤでも手強い。馬頭飾りのある車寄せの前にベンツを止め、衛兵でも立っていそうな塔の入り口をくぐる。600年余に涉って削り取られて中央部のすり減った螺旋階段を上り詰めた、最上階の3階に私の部屋がある。風呂場の壁には小さめの電気湯沸かし器がとりつけられ、湯船に入れると丁度一人分あるかないか、と云う程の湯が沸かせる。これなくしては、北ドイツの冬は過ごせない。春ともなれば城を巡る森は若葉に息吹き、朽ちた落ち葉を踏み枯れ枝を飛び越えて走ったものだ。張り出し窓の内側に作られた板敷きの長椅子は、寝転がって本を手にするのにってこいの場所になった。好天の夏の日など、ベルリナ・ヴァイセ（Berliner Weiße、酸味のあるアルコール度の低いビール）の瓶を一本もって、しばしば、塔の屋上に出た。ロス・アンジェルスから抱えて来たデー

夕を素に、論文原稿の下書きをするでもなく、森の彼方を眺めるでもなく。

私の入居からしばらくして、もう一部屋が空き、若いイタリア人の男が女友達と一緒に移って来た。クロイツフェルト研究室にやって来たジオルジオ・イノチェンティと女友達のルチア・フィオレだ。ジオルジオは視皮質内の両半球間の線維結合を調べていた。しばしば彼と一緒に、森のなかを駈けた。シシリー島出身のルチアは「貧乏人のスパゲッティ」の味を教えてくださいました。ゆでたてのスパゲッティに刻んだニンニクをませ、オリーブ油をそそぐだけ。少し金が手にはいると、その上にパルメジアン・チーズをふりかける。これにグラス一杯の赤ワインがあればよし。このルチアのシシリー風パスタは30年余後の今も、私の手料理(?)の一つだ。私がゲッチンゲンを離れた後も、彼ら二人はクロイツフェルト研究室に残った。数年後の事だが、出身のフェラーラ大学に戻っていたジオルジオを、私はパドヴァでの学会からの帰りに訪れた。彼の毎日には既にルチアの姿はなかった。やがて彼は、マウスのヒゲ中枢投射研究を一つの分野として確立したヘンドリック・ヴァン・デル・ルースが学部長を務めていたローザンヌ大学解剖学部に移った。ヘンドリックの突然の死に直面して、この研究グループは崩壊し、ジオルジオはストックホルムのカロリンスカ研究所に今の職を得た。彼も亦、仕事の上でもそれ以外でも夢を追う男の一人だ。

その時分、私の妻はカリフォルニア工科大学（カルテック）生物部J. ヴィノグラッド研究室で始めたポストドック研究者の2年目で、新しくし手がけたミトコンドリア環状DNAの構造解析が上手く行き始めていた。ボスのヴィノグラッド先生は勿論のこと、彼女の友人たちも「この段階でのドイツ行きはお前のキャリア上のマイナスだ．．．」と助言する。私の仕事場、生物物理化学研究所の直ぐ下に、もう一つ生物学関係のマックス・プランク研究所がある。彼女はその内のある研究室を訪ね、自分の眼で確かめた。刺激に溢れるカルテックの研究環境を去るに忍びないし、第一、今の仕事が面白い。彼女はパサデナに独りで留まることにした。この選択は、本人がその後とる道の大筋を決めた、と云える。

私はゲッチンゲンの町で、一人暮らしの知恵に加え、パンとワインの味を憶えた。町にも一軒だけジャズを聴かせるバーがあった。来て間もなくの事であったが、この町は私をファッシング（春の到来を告げるどんちゃん騒ぎ）で迎えてくれた。新しく知り合った友人たちと一緒にパーティーのはしごをした。ある日、町の中心のマーケット広場で「女性解放運動の戦士達」の姿を初めて見た。アニマル・ライツ（動物生存権）運動の到来を初めて体験したのもこの町だ。ある日、一階下にある神経生化学研究室の主任、ウィタカー教授主催で「実験動物のヒト並みの扱い」についての説明会が開かれた。一見矛盾して聞こえるが、「如何にヒト並みの扱いをして実験動物を殺すか」と云う事の意味を教えられた。大学町とは言え、ゲッチンゲンはミュンヘンではない。生化学者のH. G. コラナは「研究者が自分に許せる唯一の慰めは、せいぜい一時間かそこらで済む映画だけだ．．．」と云ったと聞いている。その映画も、ドイツでは全てド

イツ語に吹き替えられている為、例えば、第一次世界大戦のシーンで、塹壕を挟んで対峙した仏独両軍の兵隊達がともにドイツ語を話す、と云う具合で頂けない。

1.6.2 クロイツフェルト研究室

オットーの小王国はキャンパス最奥にある第4棟の最上階を全部しめる広さで、彼直属の実験室を含めて視覚研究室が四つと聴覚それに触覚研究室がそれぞれ一つずつあった。セミナーの折など、学生、ポストドックや研究技官を合わせて40人近くはいただろうか。その中での一番の出世頭は、何と云っても、後年、同じ生物物理化学研究所の他の部署にいたアーヴィン・ネエアと一緒に「パッチ・クランプ法」を確立して、分子の振る舞いを電気生理学的手技で測ってみせたバート・ザックマンだ。私が去る頃になって、ザックマンが留学先のロンドン大学B. カッツ研究室から戻って来た。セミナーの後、立ち上がった長身のザックマンと座ったままの小柄なウスラー・ドレイガーが論議を続けている様は今でも目に浮かぶ。

ウスラーは将に時代の先を行き過ぎていた。掌の上にしたマウスを接吻しかねない程可愛がった彼女は、マウスの視皮質神経細胞からユニット放電を初めて記録した。マウスの麻酔法や気道確保術を手探りで作り出した。苦勞の末、各細胞の光受容野情報に基づく脳表面上の空間分布図や眼優位性分布図をつくった。例えば、米国と比べて女性研究者の数も目立って少なく、どちらかと云えば男性天国であった当時のドイツ研究者の世

界にあって、彼女はコカコーラとキュウリ・ピクルスを糧に、仕事に打ち込んでいた。D. ヒューベルの合本論文集を宝物とした彼女は、数年後夢かない、ハーバード大学医学校の神経生物学部に移った。彼女は後年専攻分野を網膜の分化・発達・可塑性を支配する分子機序に移したが、もし彼女が視皮質神経細胞にこだわり続けていたら、近年、マウス視皮質の神経生理学が再発見される事もなかったであろう。ウスラーも亦、続き話しの出来る友達の一人だ。

オットー直属の実験室は外人部隊の活躍の場であった。神経生理学を習いにノルウェーから来た心理学出身のポール・ヘゲレント、ロチェスターのボブ・ドッテイの学生であった英国人のバリー・リー、イタリア人のジオルジオ・イノチェンティとルチア・フィオレ、それにカリフォルニアから来た私。この他に、ギニアファウル（アフリカ産の鳥の一種）を使って聴覚系生理をやっていたヘニング・シャイヒのグループには、カナダ人解剖学研究者のレナード・メイラーがいた。理論グループのクリストフ・フォン・デル・マースブルグの所には、英国エデインバラからデイヴィッド・ウイルショウが来ていた。後にドイツ人神経科医の夫とともにスイスのチュリッヒに行き、やがて動眼神経系の解剖学で一家をなした英国人のジーン・ビュットナーもいた。私とほぼ同じ時期にやって来た外国人は一、二を除いて、皆フンボルト奨学生であった。元々、ドイツ語を解したポールは早々と、ドイツ人の女友達をつくり、デイヴィッドと奥さんのイサベラ・ウイルショウは、これはチャンスと熱心に地元のゲーテ協会に通い、フンボルト財団主宰のドイツ語研修コースの3ヶ月を満喫した。フンボルト奨学金授与の条件の一つはドイツ語（あるいは英語）でスポンサー

のボスと充分の意思の疎通が出来る事、とある。先の読めない私は「自分はオットーと英語で話せる．．．」とばかり、3ヶ月のドイツ語研修の代わりに、ロス・エイデー研でのデータ整理に手を取られているからと云って、ドイツ行きを遅らせた。浅はかな話だ。クロイツフェルト研の階担当の掃除婦は東欧からの移民で、私が充分にドイツ語を解すると信じていた。町のビア・ホールで議論した男も然り。お陰で私のドイツ語は大学教養学部の域を幾ばくも出ていない。これが、ずっと若い頃、シュトルムの「みづうみ」やリルケの詩編を原語で読みたい、と切望した男の現実だ。

1.6.3 両眼性拮抗はどれほど確かな話しか？

長年、私は大脳皮質視覚領野神経細胞の可塑性研究に携わって来たが、その事実上の発端はオットーの研究室で過ごした22ヶ月だ。岩間吉也先生の退官記念論文集の序にも記した事だが、私が大学院生であった1960年代の後半は、視覚中枢研究と睡眠研究が多く、神経生理学徒の関心を集めていた。その中でも「視皮質両眼性細胞の可塑性」は気にかかるテーマであったが、学生の自分には、それ以上の何ものでもなかった。阪大医学部大学院での4年間の研究生活の後、1969年の9月以来、機会あってUCLA解剖学部のロス・エイデー教授の研究室に留学していた。

ある日、エレベーターの側の壁に貼ってあったポスターに目が止まる。

「北イタリア、アオスタ溪谷での、NATO後援、神経系の発生・発育に関する神経生物学夏の学校」。早速、主宰者で当時ジョン・ホプキンス大学にいたファン・デル・ルース教授に手紙を書くと、幸運にも参加受諾の返

事が届いた。ボスのロス・エイデイは快く出張を認めてくれた。生まれた初めてのヨーロッパ行きは、勿論、自腹だ。もし、このアオスタ渓谷での神経生物学夏学校参加の体験がなければ、私の「脳の可塑性」に対する思い入れも事情が違っていただろう。ジャック・ペティグリュウに会う事もなく、当然、脳内カテコラミン系の働きの研究に関わるチャンスはなかったかもしれない。ずっと後に、折りあって新潟大学脳研究所を訊ねた時に、本間教授と旧交を温める事もなかったであろう。全ては偶然の出会いの連続だ。

1970年代初めは、クロイツフェルト教授がゲッチンゲンに新しくできたマックス・プランク研究所生物物理化学部門の招聘を受けて、ミュンヘンから移って間もなくの事であった。毎朝、第4棟最上階の正面入口のドアの前に、幾つかの激しく臭うドンゴロス袋が転がっている。それぞれの袋の中には前夜、ヨーロッパの大都会、例えばベルギーのアントワープ辺りで捕まった野良ネコ達が詰め込まれていた。急性実験の為の動物だ。10年後の1980年代初めに、学会でゲッチンゲンを再び訪れた際に見た研究所の動物飼育施設は目を見張る物があった。まるで、ちょっとした動物園の飼育場を見ているようだった。因に、同じ時期に日本の有名大学で見た動物小屋の有様は、まるで比較にならない程惨めであった。日本の研究者がそれを当然と受け止めていた。

生後発育に関係した視皮質細胞可塑性の仕事には生後週齢の分かった仔ネコが必要だ。如何にして仔ネコを手に入れるか？朝出来るだけ早く来

て、冬場なら間違いなく眼が潤み、鼻を垂らしているネコどもの内、比較的元気そうな奴を選び、面倒を見る事から始まった。やがて何とか仔ネコが生まれ、実験に使える様になったのは2年目に入ってからのものであった。ともあれ、私のアイデアは、ウィーゼルとヒューベルの唱えた両眼性拮抗を前提として、当時分かり始めた3種類の網膜神経節細胞の存在及びそれら由来の3種類の視神経線維がこの両眼性拮抗に果たす役割は違うかも知れない、というものだ。図面をこしらえ、研究所内にある機械課の職人にかけてあって、熱交換ペルチエ効果を利用した局所冷却装置の開発に取りかかった。冷却装置の本体は問題なく出来たが、冷却液をヘアピン状に曲げた細管を通して流し、且つその流量を制御するのは難しかった。もし私が少しでもドイツ語を話せたたら事情は違ったかも知れないが、望み通りの微細冷却装置は完成しないで終わった。

自分がこんな田舎町のゲッチンゲンに来たことは誠に幸いであった、と云うしかない。前述の微細冷却装置の出来上がりを待つ間に、焦点を少しぼかしてでも、「視皮質神経細胞の可塑性に於ける両眼性拮抗機序」の正否を直接 - 或は馬鹿正直に - 問う実験をすることにした。単一細胞発射を記録しつつ、両眼性拮抗を目の前でやってみせた仕事はない。当時既に、「両眼性拮抗とヘブ・シナプス」が視皮質神経細胞可塑性調節機序の立役者となっていた事を考えれば、あらたにこの分野に入った新米研究者にして始めて出来る実験であった。無駄に時間は過ごせない。魅惑溢れたミュンヘンでは、街中が恋しくてこうは行かなかっただろう。

私が初めて発育期の仔ネコを使ったこの実験の成果は、1976年に出版した論文三編の内の一つになっている（Kasamatsu, Exp. Brain Res., 26, 487-494, 1976）。このシリーズ最後の実験は30時間余続いた単独行だった。ユニットがかかっている間に実験室の隣の台所でサンドイッチをかじり、コーヒーを飲む。麻酔非動化の上、常時輸液を受けつつ脳固定装置に支えられたままの生後39日、460グラムの仔ネコの側を離れる事はなかった。翌朝から実験室を使う事になっていた連中も、マイクロ・ドライヴを片手にして、椅子に座ったまま仮眠中の私の姿を見つけて、この時ばかりは快く実験室とコンピューターの時間を譲ってくれた。一本のタングステン電極を3ミリ・メートルばかり進めて、1本のトラックから都合20個の細胞を記録した。この苦闘の成果が上記論文の表1に収まっている。これがゲッチンゲンでの最期の実験となった。

この論文の雑誌投稿は私がカリフォルニアに戻ってからの仕事になったが、最初に原稿を送ったサイエンス誌の編集者は「同じ内容の論文要旨が既に神経科学協会学会の要旨に出版されている」、との理由で単純に受諾を断って来た。結論を支えるデータが、主として、1時間以上記録の続いたわずか40個の細胞数に依拠している点は弱い所の一つだ。この論文が他に引用されたのは知らない。しかし、両眼性拮抗の考えは、これ以上の探索を必要としない程、確立された事実なのか？前年度の米国神経科学協会の年次学会でこの成果を発表した折、当時まだUCLAの解剖学部におられた故・野田寛治さん（後にインディアナ大学教授）が私の口演を心配して聴きに來てくれていた。会場出口で顔を合わせた時、昂揚していた私は「自分が助教授か何かで、まわりに学生の2、3人もいれば、この話し

は丁度彼らの学位論文にもってこいなんだけど. . . 」と口にした。一側視神経に注射針を当て局所麻酔剤液を注入し、片眼網膜由来の持続性自発放電を分単位の間隔抑えることで、対側の第一次視皮質内での両眼性細胞の眼優位性を手早く変えることが出来て、しかも、その効果は1時間余の間は続き、いわゆる「発育途上の臨界期」に際立っている。この発見は十分に新しく、面白いと思うし、深追いの値打ちあり、とは考えられるが、この時、野田さんは一体何と感じただろうか？私が、初めにUCLAのロス・エイデー、次にマックス・プランク研究所のオットー・クロイツフェルトの研究室に留学できたのは、いずれも阪大高次研以来の先輩で知人の野田寛治さんと云う、良く仕事の出来る先行者があっての事であった。

ともあれ、研究は「働き損に終る」危険を伴う仕事だ。だから、いくら若いとは云え、たった一頭の馬にあり金すべてを賭けるバカはいない。殊に、1970年代初め、ゲッチンゲンの怪しげな「私設」ネコ・コロニーで生まれる仔ネコの数はしれていた。で、成ネコを使い、二つ目の研究テーマを「PGO波が視皮質神経細胞に及ぼす影響」とした。とても慢性動物実験の出来る環境ではなかったので、急性実験となった。60年代の初めに睡眠研究で研究者の卵となった者には、脳幹-外側膝状体-視皮質を駆け巡るPGO波は、高次研生理時代以来の昔懐かしいテーマだ。抗鬱薬の一つ、レセルピンの腹腔内投与で、逆説睡眠期でなくとも、動物の中枢視覚系にPGO波様の大きな二相性の電位変化が見られる事が分かっていた。「視皮質細胞の光受容野反応とこの眼の動きに関係するレセルピン影響下のPGO波をぶっつけて脳幹由来入力が見られる視皮質細胞に及ぼす働きを調べよう」と云う簡単な思いつきだ。後年、グラント書きにしごかれて身に

つけた実験計画プロトコール作製からはほど遠いお膳立てであった。ここには、仮説を立て事の白黒を決めよう、と云う姿勢はない。しかし、実験結果が如何様に転ぼうとも手にする物が確実にある、と云う捨て難い利点がある。「脳幹由来の入力と視皮質細胞の結びつき」と云っても、この時の自分にはこの程度の理解であった。

1.6.4 オットーのPDP 1 1

オットーの研究室には当時、最新鋭のコンピューター、PDP11、が一台あった。大きい部屋の真ん中を占拠して、専任の技術者ミハエルにかしずかれていた。パソコン以前の世界だ。PDP11の使用時間は幾つかの研究グループの間で文字通りの取り合いで、隔週に一度の割りで使えれば御の字だ。機械は当然、ほぼ24時間態勢で待機していた。動物の持ちがよくっての話のだが、麻酔非動化ネコを使う自分には徹夜実験は当たり前の事だった。ある晩丁度いい細胞がかかって、PDP 1 1で光スリットを動かして、せっせとPSTH（活動電位のヒストグラム）を作っている時、突然光スリットの動きが止まった。コンピュータ室に出かけちょっと見ても、一体何が悪いのか自分には皆目分からない。だだ、いつもなら点滅しているはずのパイロット・ランプは光をつけたままで瞬きもしない。自宅でビールを浴びているミハエルを電話で呼び出しても埒があかない。思いあまって、未だ灯りのついているオットーの部屋のドアを叩いた。PDP 1 1の前にやって来た彼は、「お陰で2万ドルがふっとんでしまうかもしれん．．．」と云いながら、いたずらっぽく笑って電源を切った。オットー

の荒療治のお陰でPDP 1 1 は又以前通り働き始めた。子供の頃、雑音が増えたり調子は

ずれになるラジオを片手でどやし付けたのを忘れていた。遅めの夕食の為に帰宅する直前とか、徹夜明けの午前中に、しばしばオットーがその長身を実験室に現した。スリット光刺激に反応するユニットがかかっていないと、「どれ、一つ自分が探してやろう . . . 」とばかり、彼は脳固定装置の前に置いたスクリーンの前に陣取って、右手にしたパイプを色々な方位に動かした。そのオットーは1992年1月、65歳を目前にして肺がんで亡くなった。ゲッチンゲンにある墓地の一隅に簡単なスレート一枚の墓標が立っている。正面には、「OTTO CREUTZFELDT 1927-1992」と記されているだけだ。よく見ると、薄い石盤の左側面には「LOVE · IS · NOT · CHANGED · BY · DEATH · AND †」と刻まれている。奥さんのメアリーに確かめたことは未だないが、And nothing is lost And all in the end is harvest. (Edith Sitwell)からの引用だ。

1.6.5 フットボールの話し

ゲッチンゲンに出かける前に、車社会は自分達にもものと信じているロス・アンジェルスっ子の知り合いからよく云われた、「ハンドルを握るとドイツ人は人が変わるぞ。気をつける 」。アウトバーン（ドイツのハイウェイ）を走ってみれば直に分かるが、確かに彼らはメルセデスやBMWを駆って、こっちが時速110キロ・メートルは優に出してい

でも、車間距離を2、3メートルまでつめて来る。気違い沙汰だ。この外に、生来生真面目なドイツ人達が仕事を忘れる事がある。1973か74年の事だから、ヨーロッパ選手権試合ではなかったと思うが、ある日、昼間っから研究所中が空っぽになった。手持ち無沙汰で役目上うろついている技官達に訊ねると、学生やポストドック連中は皆、地下の工作室にあるテレビのまえに集まっている、と云う。中学高校生の体育の時間にサッカー・ボールを蹴った程度の私は、降ってわいたコンピュータ時間を幸いにデータ整理に励んだ。若いドイツ人のサッカー熱のお陰で私は得をした。

自分はどうした訳か、両親や兄妹の何れにも似ず、だじゃれや冗談がかなり好きな方なので、例えば「. . . Never trust a man with short legs – brain's too near their bottoms (Noel Coward, —1973)」を耳にしても、面白いと思いきすれ、一向に気にはならない。きっとその逆もある。必ずそれが全てでない、と分かるからだ。例えば、ヒットラーとその取り巻きが、当時の同盟国日本人を含め、東洋人をサルに毛の生えたぐらいに感じていた、と云う話しが伝わっている。又、1951年、被占領国日本が、米ソ冷戦の最中、サンフランシスコ条約に調印して独立を回復した直後の事、久々にミュンヘン辺りのビア・ホールに姿を現した中年の日本人商社マンをつかまえて、テーブルの向こうのドイツ人が「今度はイタリア人抜きでやろうや. . . 」とジョッキを高く持ち上げた、と云う話もある。これは定番になっている。いずれも、私はその出所を知らないが、話しとしてはよく出来ている。聞いていると、対馬海戦に大国ロシアを破り「列強」入りした日本のその後の足どり・宿命が浮かんで来るからだ。ドライブや

スポーツで我を忘れるのは、別にドイツ人だけの特権ではない。そうでなければ、昨今の「グローバル化現象」は起こりえない。

1.6.6 ある晴れた冬の日

北ドイツの冬空には、例え穏やかな一日でも、厚い灰色の絨毯の様な雲が被いかぶさっている。数多の絵描き、音楽家、それに詩人たちがアルプスを越えて南国の青空に憧れたはずだ。二度目の冬に入ったある日の昼下がり、何とガラス窓の外に青空が望めるではないか。昼飯時に研究棟の外に出て見ると、いやでも目に飛び込んで来たのは、上半身裸の若者達に混じって咲いたビキニ姿の花だ。秋も終わりになれば、研究所の周りを取り巻いている牧草地はうらぶれて枯れ草に覆われているのに、今日ばかりは全てが生き生きとしている。私のフンボルト奨学金は比較的短かった。ここで限られた時間を費やしている外人部隊の一員では贅沢は云えない、カフェテリアでそそくさと昼食をすませ、いつもの様に実験室にもどった。

1.6.7 天ぷら・パーティー

滞在22ヶ月の間に私は3度休みを取りロス・アンジェルスに帰った。その度に友人からは「タクジ、お前の英語はだんだん良くなって来たぜ。クイーンズ・イングリッシュの香りさえする．．．」と冷やかされたものだ。2年目の夏、休みを取って今度は妻がゲッチンゲンにやって来た。目

的はオットーとメアリーをはじめ、ここで知り合いになった人達を招いて、「ベーレップシュ城で天ぷらパーティーをしよう」。エビと野菜の天ぷら、こんなに一般受けよく、しかも簡単な日本食は外にない。前日ゲッチンゲンの町を走り回り、町中の冷凍エビを買い占めた。ベーレップシュ城の読書部屋の天ぷらパーティーは大成功だったが、時差のこたえる上にこき使われた妻の不興はたいへんなもので、筋書き通り夫婦喧嘩で長い一日が終わった。

天ぷらパーティー程は噂にならなかったが、もう一つ、料理の話題。ゲッチンゲンを去る日も近づいたある日、私は研究室の掲示板に一枚の張り紙をした。曰く、実験的料理教室。ロス・アンジェルスから持って来た中華料理レシピ集の中に、面白い四川料理を見つけた。老猫が必要だ。勿論、当日誰一人是非を訊ねた者もない。かなり質の悪い冗談だったようだ。これに比べ、素敵な話しの主はベリー・リーとレナード・メイラー。二人は、近くの町、オスターローデにあるオリエンタル食材店までわざわざ買い出しに出かけ、材料を揃えた上で、フルコースの印度風カレー料理を作った。当時、普通の印度人はアルコールに手を付けない。で、食欲増進の為にスパイス飲料水が考案されている。勿論、我々はしこたまビールを飲んだが、この二人組の料理人はちゃんとスパイス飲料水をそえていた。

1.6.8 ハンブルグ行き

カリフォルニアに戻る事が決まった時、直ちに問題となったのは私の
ヴィザの件だ。受け入れ先のカリテックからの手紙をそえて、移民枠のヴ
ィザ（俗にいうグリーン・カード）を申請した。私の申請は割りとすんな
り承諾され、ヴィザ受け取りの為、ハンブルグにある米国領事館に出頭し
た。こぎれいなゲッチンゲンの町からゴミの散らかるハンブルグ駅のプラ
ットホームに降り立った時、不思議な話したが、何と懐かしい気がした事
か。米国領事館でばっちり10指の指紋をとられた。もう善玉として生
きるしかない。

1.6.9 ライン河の船旅

フンボルト奨学生になると3ヶ月のドイツ語研修の機会が与えられる
事は上に述べた。もう一つ、ありがたいことがある。その年度の奨学生全
員をドイツの見名所観光に招待する事だ。ドイツ語研修をすっぽかした自
分でもライン河下りの船旅と聞かされればその気になる。途上、目の前に
する「ロ-レライの岩」は伝説をよみがえらすにはほど遠かったが、甲板
上で出会ったある日本人の言葉は今でも思い出す程に強い印象を与えた。
この中年の男は、当時の通産省から出向してボンの日本大使館で文化使節
付きとして働いていた。ワインのグラスを片手に話しかけた私にむかっ
て、彼が口を開いた。「フンボルト財団が発展途上国からの留学生を沢山
受け入れるのは一応分かるとして、何故、こんなに日本人が多いか分か
りますか？」「え、えー??」「彼らドイツ人はずっとずっと先を見ている
んですよ。幸せな留学期間を終えて帰国した者がドイツの悪口を言うと思
いますか？この中から、間違いなしに将来偉くなる人たちがでて来ます。

その連中を若い時にこうしてもてなしておくのは、そんな将来への投資です。．．．。] 私の目からうろこが一枚はがれた。以降何十年に亘って送られて来るフンボルト財団の年次報告書を見るたびに、この会話を思い出す。事実、私自身、フンボルト奨学生であった事を誇りに思っている。日本人奨学生の割合が目立って少なくなったのは何時の頃からか、私には定かではない。

カリテック：ジョン・D・ペテイグリュー (通称 ジャック) との出会い

「ノルアドレナリン仮説」の話は、ジャック・ペテイグリューを抜きにしては語れない。彼は2007年ブリスベイン大学（オーストラリア）を定年退職した。彼との出会いは1971年にさかのぼる。当時、米国ジョンズ・ホプキンス大学医学部の解剖学教授で売りだし中のヘンドリック・ファン・デア・ルース(H. Van der Loos)が企画した神経生物学の夏の学校が、北イタリアのアオスタ渓谷のサン・ビンセンテで開かれた。北大西洋条約機構（NATO)文化部の後援だ。開会に際してファン・デア・ルース教授の示した一枚のスライドを忘れる事はない — そこには一群の大きな鏡が左右二列に向かい合い、遠近法で描かれていた。一番手前の鏡には一人の男の横顔が映っている。二列の鏡に写る男の顔は順次小さくなりながら無限に続いている。「ええー??」よく見ると、その内の一人が反対の方角を向いているのではないか。夏の学校開催の挨拶の締めくくりに見せたこの一枚の漫画で、ヘンドリックが一堂に会した若者たちに一体何を伝えたかったのかは思い出せない。10日間のコースの後半、ジャック・ペテイグリューは、午後最初の自分の発表の時刻になっても姿を現わさなかった。数人連れだって、近くの山マッターホルンに登って帰りが遅くなった、と云う。演壇に立てば、一同を待たせた事などはすっかり忘れ、髭面の上、オーストラリア人の制服とも云うべき半スボン姿で、熱を込めて自説を称える様に圧倒された。最後の日、町のレストランで打ち上げのパーティーがあった。宴もたけなわ、そこには一輪のバラを口にくわえ踊り狂う

ペティグリーの姿があった。小学生の折以来「よく学び、よく遊べ」と教えられていたはずの私でも、とてもこうは行かない。神経生物学と云う言葉が未だ耳新しかった頃の事だ。因に、この夏期コースの焦点は、ニューロン及びニューロン網の発達を構造・機能・生化学の立場から論じる事で、モデルと云う言葉の意味もその範囲内の事であった。

私がゲッチェンからカリフォルニアに戻る事を思案し始めた時、最初に手を差し伸べてくれたのは、当時カリテック工学部フェンダー研究室の主任研究員であった故、中研一さんだ。中さんは数年前からナマズの網膜神経節細胞活動の非線形解析を手がけ、新しい分野を切り開いていた。将に飛ぶ鳥を射落とさんばかりの勢いであった。米国の超一流の専門誌、神経生理学誌 (J.Neurophysiology) のある号は全紙面を彼の研究室からの論文にさいた事もある。もし、米国国立衛生研究所(NIH)が、「網膜神経節細胞で威力を発揮した非線形解析をネコ外側膝状体細胞放電にも当てはめる」のを目論んだ中さんの研究費申請書をそっくりと受入れていたら、私は中研究室で三度目のポストドック研究員の毎日を始めたはずだ。しかし、思いがけずも、当時、カリテックの生物学部に助教授として招聘されて間もないペティグリー研究室の一員となった。偶発は生物のあり方の本質、と云う。

カリテック・キャンパスの中で、創立間もないベックマン行動神経生物学研究所と呼ばれた新しい神経科学の研究棟は、1975年から80年の前半にかけて、若い研究者であふれていた。その建物は、同じ生物学部で

も、右半球脳のロジャー・シュペリ、神経・行動遺伝学創始者のシーモア・ベンザー、ウミウシ脳活動の日差変動のフェリクス・シュトルムワッサー、無脊椎動物コマンド細胞のコルネリウス・ヴィアスマ、脳内組織間隙の計測で知られるアントニー・ファン・ハリヴェルトなどのいる古い建物からはずっと離れていた。キャンパスの北西端近く、南北に伸びる三階建ての長方形の箱だ。スモッグの軽い日には、建物の前から丁度ウエッディング・ケーキの形をした大講堂の屋根越しにウイルソン山の山頂が望めた。

ベックマン研究所の建物は、普通、各階を、三つの研究室で分けていた。各研究室はゆったりと広さを取り、まるでプロシアに統一される前のドイツで割拠する小王国群の風情だ。一階は、ネコ視覚系の発達と視皮質細胞の可塑性を追うペテイグリューと分子神経生物学徒でグリア成長因子のジェレミー・ブックス、それに備品・薬品調達部の売店。二階には、サル視皮質領野マップの先駆者ジョン・アルマン、原子核物理学者で神経系理論のジョージ・ツヴァイク、この階の北の一角はフクロウ聴覚系のマーク・小西がしめている。小西さんは当時、東海岸の名門校プリンストン大学にいた。小西人事は、元々鳥好きの上、フクロウの両眼性機序に関心の深いジャックが強力な推進力だった、と云う。握り寿司の味を覚えたばかりのジャックは、「ロス・アンジェルスの中心部にあるリトル・トーキョウに行けば旨いすしが食える．．．」とマーク・小西を誘った。三階には神経筋肉接合部シナプス可塑性のデイビッド・ファン・エッセン、聴覚系の生理学、殊に耳蝸牛内での受容体電位発生機序の解明をかかげるジム・ハツペスがいる。この階の中央には通路からはみ出す様にちよつと

した空間があり、連日、昼食持参の討論会「ニューロ・ランチ」が開かれる。脳内自己刺激現象の発見で知られるジム・オールズが、奥さんと且つ共同研究者のマリアンヌ（通称 ニッキー）と一緒に、地下一階の大半を占拠していた。金網の囲いの中にネズミの脳固定装置を置いた実験施設を5つばかり並べて、その様子はまるでちょっとした工場だった。

数年前、ネイチャー誌が「指導教官賞（mentor awards）」なる新企画を打ち出した際、私は乞われてジャック・ペティグリューの推薦者の一人となった。（彼がこの褒章に選ばれなかったらしい事は、勿論、これから述べることには直接の関係がない。）推薦状書式の求める数多くの設問の中で「被推薦者が指導教官として際立って優れている点を具体的な例を持って示せ」とある項に、私はこんな出来事を書いた。

During our extended discussions Jack happened to vaguely remember reading a broad catecholamine hypothesis of Kety and Crow to explain the function of the neocortex in learning and memory as well as in the control of emotion. A wild possibility had started to take some shape in our mind. Since issues were related to “putative roles of noradrenaline in the reinforcement of learning,” a few days later Jack and I ran upstairs in the same building of the Beckman Labs at Caltech to chat with the late Jim Olds who had his lab in those days. He is the neurobiologist who discovered and extensively studied the “intracranial self-stimulation.” Using entire space of a huge black board on one wall in his office, Jim Olds started to count, one after another, why our vaguely forged idea of the noradrenergic regulation of cortical plasticity in kittens was misguided and dead wrong. Strongly disappointed, Jack remained uncharacteristically quiet while we took stairs walking down to our lab. All of a sudden he said with a conviction, “We should give it a try, since Jim said it wouldn’t work!”

この一言が私の人生の向きを決めた、と云える。恐れを知らぬことが、彼の真骨頂だ。最初の記録実験が上手く行った時以降、自分よりは数年は若いボスが、人生において張り合う相手から、順次、あてになる共同研究者に変身し始めた。自分にはないものを持った、学ぶべき対象となった。こうして、その後40年の生き様が決まってしまった、と言っても過言ではない。これで総ての役者が出そろった。事の始まりは既に述べた。後は、「終りよければ総て良し」を胸に刻んで、順次、話しの展開を見る事にする。

医学博士号修得の件

60年代後半の大阪は、ご他間にもれず、激動の最中であつた。1960年5月の「アイク訪日阻止」運動の余波が消えていなかった。69年の秋に大阪を離れた私は、次第に日本の事情から遠くなり、日本中の大学医学部をまきこんだ「医学博士号ボイコット」運動の成り行きを知らないままにいた。当時、大学院卒業生が阪大医学部から医学博士号をもらうには、主任教授が認める一定の研究歴を満たした上、少なくとも二編の論文を単独名で出版した実績が必要とされた。その為に「大阪大学医学会雑誌」が維持されていた。上述の、クロイツフェルト研での研究成果を纏めた二論文が、カサマツ単独名で専門雑誌に掲載されたのは、私がカリフォルニアに戻ってから1年後の1976年の事であつた。ところで、上記の二編以外にも、高次研生理部に在籍の折に、脳幹網様体細胞の振る舞いに関する論文を一編、単独名で出している。最初の単独名論文の初稿を作ったのは勿論自分だが、とても「己の作品」と呼べるものではない。自分の書いた英語の文章は跡形もなく岩間先生の手で書き換えられたからだ。単独名論文となったのは、何も「俺のやった仕事だから当然 . . . 」ではなく、ずっと先を見越した岩間先生の配慮だったのだ。

私が博士号修得の決心をしたのは、高次研生理を出てから7年後の1976年で、ゲッチンゲンでの22ヶ月の経験を基に、「研究者の毎日悪くない」、と思い始めたからであろうか。もう一つ、自分のして来た事

やこれからを、今までよりはずっと広い視野から見れる様になっていた事も与っている。私の妻、春美、は阪大理学部出身の分子生物学の研究者だが、同じ生物関係の研究と云っても、自分の身につけた神経生理学と当時彼女が熱中していたDNAの物理化学的解析とは何と隔たっていた事か。JP・スノーの『二つの世界』を盾に、「貴方はお医者さんで、考え方が基礎研究にはむかない．．．」と、よく攻められたものだ。が、辛抱はするもので、1975年にUCLA生物学部での教職に就いた彼女が、細胞生物学上の問題に興味をしばらく始め、私が仔ネコ相手に脳内カテコールアミン系と神経可塑性の関連の追求にのめり込んで以来というもの、共通の語彙は増える一方で、直接ではないにしろ、生物学研究の戦友（コムラッド）となった。とは言え、彼女が細胞のぶっ壊しを常套手段とする所謂還元主義者で、私が全動物相手の統合主義者である事には変わらない。絶対的眞実である人の死にさえ、その原因に直接・間接の二つある様に、-というよりこう考えるのが好都合-、実験科学としての生物学は還元主義・統合主義の両者いずれをも必要としている。

二兎を追う事となった実験もそれなりに満足のいく結果となり、ゲッチンゲンを去る時も近づいたある日の夕刻、データのまとめを持ってクロイツフェルト教授のオフィスに行った。（滞在1年を過ぎてから気付いた事だが、この研究室の風習では、日頃ボスを親しみをこめてオットーと名前前で呼んでいる若いポストドックや学生達も、話しの風向きが難しくなりかけると、「ハー・クロイツフェルト」つまりクロイツフェルト先生に切り替える。正式には、Herr Doctor Professor Creutzfeldtだ。）幾つかの手

書きの図表を見ながら私の説明を聞いていた彼が、やがておもむろに口を開いた。

OC「預かっている二つの原稿には眼を通した。いずれもまずまずの出来だ。一刻も早く投稿したいと云うが、このままじゃとてもダメだ。もっとデータのまとめ方をすっきりとさせ、考察はもう少し深く突っ込まねば……」

TK「一通り読んで下さったのですね。有り難うございます。もっと手を入れなければならないのは、勿論よく分かってます。で、著者名のことですが、自分が第一で先生を次として、二人だけの連名でよろしいでしょうか？」この時代、教授・ボス名が最後に来るのは極一般的で、誰もがそれを良しとした。

OC「その事だが、論文は二つとも、タクジ、お前の単独論文として出せば良い……」

TK「ええー？」

OC「私がお前の仕事を信用しない云々、と云う話しではないんだ。訳は簡単だ。まず初めに、局麻剤液の一側視神経遮断効果を仔ネコの視皮質で調べる実験は、タクジ、お前が自分のアイデアで始めた仕事だ。この実験が私の研究室でなされた事以上の寄与は、自分には何もない。二つ目の実験で、レセルピン投与の為に自発的に視皮質内に現れるPGO波様電位が視皮質ニューロンの興奮性を修飾する話したが、お前のデータを信じるよ。面白いと思う。

だが、お前が考察で展開している論議は、わしがユング先生から聞かされた「遠心性入力」の解釈からはかなり隔たっている。自分は今でも、自分の先生の考えがそれ以外のどれよりも適応性が広い、と考えているんだ。だからと云って、お前の論文の考察を完全に書き変えろ、と云うんではない、只、この論文の共同著者にはなれない、と云う事だ。分かるかい？」

TK「分かりました、オットー、ありがとう。」

オットーはやさしい人だった。ドイツ人らしくないドイツ人、とでも云おうか。1976年、長年抛っておいた博士号修得の話しにけりをつける決心がつき、私は阪大医学部に博士号申請書を提出した。その際、この二編の論文が私の研究実績の証しの中心となった。

久しぶりに大阪に戻り、中之島の阪大医学部に出かけた。高次研生理の人達を前にゲッチンゲンでの研究成果を話した。自分の口から矢継ぎ早に出る日本語に自信がなく、しばしば同じ文句を繰り返した。7年に及ぶ外国生活が、これほどまでに自分を変えてしまったのか？友人への手紙に

「亡命研究者 (academic exile)」としたためたのもこの頃だ。自分は何かから逃れた、と云うのか？

1975年に自分がカリフォルニアに戻って以来の「研究者としての成長」は、ゲッチンゲンでの生活体験を抜きにしては語れない。前者にとって後者は、丁度、進化論者の云う素質(predis—position)のようなものだ。変化は何の前触れもなく現れる。その突然変異が生む異形の内のあるもの

は、既に存在する組織にあらたな意味付けを与える形をとって、生き延びる為の機能が求める新しい文脈の中に取り込まれる。つまり、結果として、急変する生活環境にうまく個体が対応する。博士号修得の一件は、突然変異の様に、その後自分が多大の時間を費やす事となった「還元主義と統合主義」或は米国と日本と云う様に、大いに性格の異なる二つの世界をつなぐ役目を果たした。

可塑性をとりもどせ

視皮質の臨界期可塑性研究には幾つかの側面がある。最初の、60—70年代の主流は、視皮質細胞のもつ光受容野特性（例えば、両眼性、方位選択性、運動方向選択性など）の発達に注目し、発育期の仔ネコに与える異常視覚体験との関係で可塑性の表現形の多彩さを記載することであった。単眼視による眼優位性分布の変化を代表として、変わったところではペテイグリューとフリーマン（1973）の仕事だ。仔ネコをプラネタリウム様の環境で育てると、つまり、点状の光刺激は受けても線成分を体験しないで育つと、視皮質細胞は点刺激にはよく反応しても、光スリットへの感受性を失う、と云う。これらの実験では、現象論上の因果関係ははっきりとしている。未だ姿を見せていなかったのは、視覚体験と云う現象論上の概念の実体だ。いったい脳の中では何が起きているのか？

ペテイグリューとカサマツ（1978）の論文は自分でも気に入った作品の一つだ。その訳はいくつかある。先ず初めに、脳内モノアミン系と視皮質の臨界期可塑性現象を結びつけた一連の仕事のかなり早い時期に、「（一度は失われた）可塑性を取り戻す」のを試みた事。あるものをぶち壊すのが手っ取り早い第1幕目なら、失った物を取り戻すのは第2幕だ。具体的には、先行するカテコールアミン神経毒、6-OHDA, の反復側脳室注入のために（6-OHDAの局所持続注入の場合は、局所的に）可塑性を失った仔ネコの視皮質にNAを持続注入して局所的に可塑性を取り戻し

てみせた。つまり、極端に減少した内在性カテコールアミン（ドーパミン及びNA）を外来性NAの持続注入で代償し、仔ネコが本来持っている臨界期可塑性を再び発現させた。「置き換え」実験の最初である。視皮質可塑性発現の調節機序として、モノアミン類の中でNA分子が一番に名乗りをあげた。6-OHDAでカテコールアミン含有神経終末を壊した結果失われた可塑性を、外からのNAの持続注入でほぼ完全に取り戻した事は、

「可塑性発現にはNAが不可欠」と云う作業仮説証明の第一歩だ。何故なら、外来性NA分子は視神経・グリア細胞の表面に頭を出している-アドレナリン受容体を直接に賦活する上、6-OHDA注入より少し離れた、カテコールアミン含有神経終末群の破壊が完全でない周辺では、残存する終末群に一旦は取りこまれ、内在性NA分子プールと混ざった後必要に応じて放出されるからだ。

方法論一般として、局所持続注入にこだわった事の利点は大きい。先ず、脳室内注入に比べて使う薬剤の量・濃度を極めて低くする。更には、注入液の濃度が皮質内の局所持続注入から離れるのに従って急激に減少することを拠り所として、生理学上の実験の際に働いている（と思われる）特定薬剤液の「細胞記録部位での有効濃度」の推定を可能とする（カサマツ、イタクラとヨンソン、1981）。この適切濃度への顧慮は単に目の前の実験結果の解釈を容易にしたばかりではなく、自分たちの次なる実験計画の考案を助けた。その一つは、例えば、外の研究室が発表した類似研究との比較だ。視皮質神経可塑性研究分野で、以降、次々と発表される数多の論文中で適切濃度への言及なしに色んな新しい分子・薬剤が使われた始めた事とは大きな隔たりを示している、と云えば言い過ぎであろうか？

生理学上の実験では、臨床医学とは違って、効けば良しの観点はとれない。

この後、私たちは先ず-アドレナリン受容体の同定、次ぎには細胞内二次メッセンジャー系と、かなり生真面目に、予想される分子連鎖を追うこととなった（後述）。この線を縦軸をすれば、可塑性関連分子・機序としてその後名乗りを上げた数多くの脳内物質とNA系との繋がりを明らかにする事が横軸となる。私たちの手で出来たのはただ一つ、ベアーとシンガーの論文（1986）の再検討を目的に、-アドレナリン受容体の賦活及び抑制効果をマスカリン性アセチルコリン受容体の賦活及び抑制効果と直接に比べた実験だけだ。ベアーとシンガーの思惑とは別に、アセチルコリン受容体の賦活効果は弱く、可塑性調節にはNA系が中心という考えは揺るがなかった。生化学・薬理学上十分に解明されている「NAによる-アドレナリン受容体の賦活」を使って初めて、成ネコあるいは麻酔非動化した仔ネコの視皮質に可塑性を取り戻す実験計画が可能となった。得られた結果は全て満足すべきものであった。

両眼性細胞の入力拮抗現象の進行形

ペテイグリューとカサマツ（1978）のネイチャー誌上の論文で、視皮質可塑性の調節機序としてNA分子が一番乗りをあげた事には既にふれた。実は、この論文を投稿した際に、査読者から戻って来たコメントへの対応の一つとして付け加えた対照実験の中に、いささか不可解なデータが含まれていた。仔ネコでも眼優位性分布の大きな変化をつくり出すには、例えば片眼視の様に、左右両眼刺激の程度に有意の差が必要である。まして、普通の環境で育った正常の成ネコの視皮質は既に可塑性をなくしており、仮にNAを1週間持続注入しても、通常の両眼視を保っていれば、眼優位性分布には何の変わりもない事が予想された。しかし、実験結果は灰色であった — 多数の細胞が両眼性を保つ事からすれば、本質的な変化とは云えない。が、一風変わった、細胞記録側とは対側が優位の眼優位性分布が得られた事からすれば、外から抛り込んだ余分のNAのお陰で、正常成ネコの視皮質内でシナプスの結合様式が変わった、と解釈できる。これはほってはおけない事態だ。自分達の論議が水漏れする恐れがある。

オーストラリアに戻ったペテイグリューが残っていたカリテック生物学部大学院生のバリー・クッパーマンを相手に、仔ネコを使って、この問題を正面から取り上げた。実験計画は簡単明快である。正常に育って生後5-7週目、両眼視覚可塑性の臨界期最中の仔ネコの一側視皮質に充分の濃度のNA液（48マイクロ・モル濃度）を持続注入して、通常の飼育環境

(ネコ繁殖コロニー)の下に観察した。3日及び7日後に型通りの急性記録実験をした。3日間のNA持続注入では眼優位性分布に目立った変化は認められなかったが、7日間の仔ネコでは対側眼の優位が極端な形で表現された。正常の両眼視を保ったままであるから、対側眼への完全偏位は起こらない。が、稀にヒューベル・ウィーゼル5型の「どちらかと云うと同側眼優位」の両眼性細胞を記録したが、ほとんどの場合、「明らかに同側眼入力に依存する」6及び7型の細胞群はすっかり姿を消していた。対側眼入力が目立って強いネスミやマウスの視皮質でも、これほど極端な形の対側眼優位は報告されていない。勿論、NA持続注入を受けない対照側視皮質の記録では何の変化もない。対照実験として、同じ様な7日間のNA持続注入をしつつ、仔ネコを暗室内に入れて育てると、上に述べた様な眼優位性の変化は起こらず、ヒストグラムは正常の形を保った。この実験結果の解釈は一つしかない。問題の特異な眼優位性分布ヒストグラムは、正常に発育している仔ネコの視皮質内で現に進行している両眼性拮抗が、NAの可塑性増強作用を受けて極限の形で表現された結果維持されている平衡状態を示す(クッパーマンとカサマツ、1984)。とすれば、ウィーゼルとヒューベルによる最初の報告以来慣れ親しんだ「完全に一方に偏位した眼優位性分布ヒストグラム」は両眼性拮抗の存在を示すのではなく、むしろ、拮抗過程が完了して「拮抗状態がなくなった」事を意味している、と考えるべきだ。

青斑核細胞への思い入れ

1.11.1 自前のデータで話したい

脳内カテコールアミン系の研究は、当初、主にネズミを使って行われていた。我々の神経生理・薬理学的手法による神経可塑性の研究成果によれば、視皮質内のカテコールアミン、殊にノルアドレナリン含有線維終末の存在が幼若子ネコ視皮質内両眼性神経細胞のもつシナプス可塑性の発現に大いに関与している。6-OHDAはカテコールアミン含有神経細胞・線維終末の特異的神経毒と云われるが、これはまず第一にネズミの話で、当時、ネコのデータはなかった。濃度の分かった薬剤液の皮質内持続注入法自体も新しい実験手技だ。我々は、先ず始めに、「仔ネコの視皮質内に持続注入する6-OHDAがネズミ同様にカテコールアミン含有線維終末で特異的に取り込まれ、その終末を破壊しているか」の問いに答えなければいけない。当時耳にしていた最新の「カテコールアミン蛍光組織化学法」を使って、この問題に探りを入れたい、と考えた。

[カテコールアミン蛍光組織化学法の開発については別項を参照]

その為の共同研究者を捜し求めて日本に向かった。1976年の夏の事だ。大阪大学医学部清水研究室の出身で、当時、滋賀医大の解剖学教室で仕事をされていた前田敏博さんを訪ねた。直ちに、和歌山医大脳外科の板倉徹さん（現・和歌山医大脳外科教授）に白羽の矢がたった。彼は本職

の脳外科医の合間をぬって、繁く阪大医学高次研解剖の部清水研に通い、前田さんが滋賀医大の解剖に移ってからは、前田研に出入してはカテコールアミン蛍光組織化学法の技倆を磨いていた。ペティグリューの金で手動のクライオシュタット（凍結薄切片作成器）を一台手に入れて、板倉徹さんを迎えた（1977年10月）。徹さんに教えられて、私もカテコールアミン蛍光組織化学法の勉強を始めた。彼は、蛍光組織化学法を使って、カテコールアミン含有線維終末の視皮質内分布を正常および6-OHDA処理視皮質の両者で調べた。並行して、過マンガン酸カリ含有液で還流固定したネコの脳から切り出した超薄切片を電子顕微鏡下に調べて、ノルアドレナリン含有線維終末の微細構造の解析をすすめた。現山口大学医学部の中村彰治さんが高次研生理部での大学院生時代に細胞外誘導法を使って初めて記載した青斑核細胞の「幅の広いスパイク形状」と対応するかの様に、視皮質内でノルアドレナリン含有線維終末のつくる神経細胞間の結合部（シナプス）は通常のそれに比べて、シナプス間隙が有意に広がった。我々の最初の形態学関連の論文、イタクラ・カサマツ・ペティグリュー（ニューロサイエンス 6, 1981）は正常に発育する仔ネコの視皮質内にノルアドレナリン含有線維終末が存在する事をはっきりさせた。線維終末の密度は視皮質内の上層部、2・3層、で高かった。誰もが知りたい仔ネコのデータを見せたと云う点では、この論文は新発見の報告だ。とは言え、当たり前前と云えば、当たり前前の話だ。自分たちにとって一番大切な事は、この論文が、以降、どんな事でも自前のデータを基に議論を展開する／したい、と云う研究スタイルの始まりでもあった。新婚旅行をかねてカリフォルニアにやって来た徹さんが笠松研のポストドック研究者第一号となっ

た。彼はカリテック生物学部ソフトボール・チームのリーディング・ヒッターでもあった。イチローの様に、彼は俊足を生かして出塁した。

1.11.2 ギュスタ・ヨンソンとの共同研究

1977年のゴードン・カンファレンスの一つであるカテコールアミン研究会に初めて参加した私は、そこでストックホルムのカロリンスカ研究所組織学部から来ていたギュスタ・ヨンソンと知り合いになった。彼は同大学出の医学博士で、カテコラミン系の生化学を専攻している。気心の合った二人は、その後間もなく共同研究の手はずを整えた。その成果はまず、カサマツ・イタクラ・ヨンソン3名の共著論文となった (J. Pharmacol. Exp. Ther. 217, 1981)。「脳内ノルアドレナリン分子が神経可塑性の調節に働く」とする我々の作業仮説の下に、この研究では可塑性調節に必要なノルアドレナリンの、或は、その阻害に働く6-OHDAの組織内有効濃度の検定をした。視皮質可塑性の分野では数々の分子が調節因子として名乗りを上げたが、ノルアドレナリンを唯一の例外として、いずれも「薬剤Xを視皮質内に持続注入することにより両眼性細胞の可塑性が減った」と云う生理学上のデータの提示に終わり、使った薬剤Xの濃度が特異的作用を期待するのに妥当であるか、と云う基本的な点の検討が全く欠けている。大方の神経生理学徒には定量的判断力が欠けているのは、一体、教育の性なのか、それとも、時代の風潮か？ 我々は生化学的手法を使い、まず、少量のアイソトープで標識を付けた6OHDAを持続注入し、視皮質内での6-OHDA希釈曲線を求めた。この結果を、カテコールアミン蛍光組織化学法で求めたカテコールアミン含有線維終末の欠如部位の広がり、及び、残

留内在性ノルアドレナリンの分布状況と対応させ、自分たちの使う蛍光組織化学法の感度を推定した。その限度に於ける特異的神経毒の組織内有効濃度を決めた。同じく標識を付けたノルアドレナリンを使い、今度は持続注入したノルアドレナリンが注入点からの距離が隔たるにつれてどのような分布をするか、を決めた。注入開始後、1、3、7日と3点につき時間経過を求めた。又、ノルアドレナリンや6-OHDAの分子が中程度以上の酸性度を持つ水溶液中ではかなり速く酸化され本来の作用を失う事が分かっている。酸性度7.6の脳内に持続注入したこれらの「反応性の強い」薬剤液が、例えば、1週間にわたる注入過程でどの程度本来の特性を保っているのかを見極めなければならない。この問題は、当時、隣に研究室を構えていた友人のジェレミー・ブックスの助けを借りて解決した。一点当たり約30mgの視皮質組織ホモジェネイトからの酸性抽出液の上澄みを濾紙上に流した上で高電圧電気泳動にかけ、純正ノルアドレナリンをノルアドレナリン代謝産物から分離した。この生化学的データを視皮質可塑性の強さを量った生理学的実験データとつき合わせて、可塑性維持に必要なノルアドレナリンの視皮質内最低濃度を推定することができた。組織内有効濃度は、6-OHDAが3マイクロ・モル、ノルアドレナリンが0.3マイクロ・モルであった。前者は十分に低い値で、注入した6-OHDAが脳内ノルアドレナリン含有線維終末から特異的に取り込まれる状況を示唆する。後者は、脳内ノルアドレナリンの組織内濃度に近い値だ。

阪大医学部の学生時代、神経解剖学と並んで神経薬理学でも「ヴィーダー・コメント」（再試験）を食らった事を思い返すと、薬理学の専門雑誌にこの論文が出た事のうれしさは大変なものであった。どうやら人は自分の

苦手とするものに惹かれるらしい。私達の始めた「脳内局所持続注入法」はその後、脳可塑性研究分野でよく使われる手技の一つとなった。因に、私の書いた論文の一つは、新開発の浸透圧ミニポンプを売り出し中であったアルザ社（パロアルト、カリフォルニア）が定期的に発行する浸透圧ミニポンプ文献目録の第9番にあがっていた。

ギユスタとの共同研究は順調にすすみ、その後2編の論文と一緒に書いた。まず、ネコ視皮質内カテコールアミン含有線維終末及びその対象となる・アドレナリン受容体の発育過程の解析を片付けた（ヨンソンとカサマツ, 1983）。個体発育過程で一過性に増減する山をつくる・アドレナリン受容体の数との関係で、視皮質内神経細胞の持つ臨界期可塑性を論じた。研究者としては寡作の私は、それでもこれ迄60篇余の原著を書いたが、投稿した原稿がそのまま受理されたのは、後にも先にも、ギユスタとのこの一編だけだ。中身がそれだけ新しかったのだ、と自負している。

板倉徹さんが所定の任期2年を終え、複数の論文原稿を携え帰国した後、同じ和歌山医大脳外科から中井国雄さん（現国立和歌山病院院長）がやって来た（1980年2月）。彼はカリテック滞在3年余の間に懸命に働き、たくさんのデータを得た。都合、6編の論文となった。当初の滞在予定の2年間で延長され3年目に入る折りに、彼がそれまで貰っていたデル・ウェブ奨学金が更に1年間追加されたことの意味は大きい。学内での選考であったが、きびしい競争を勝ち抜いた事には変わらない。彼のCV(履歴書)に明記すべき事だ。自分たちの仕事が評価されたと、私も大変

うれしかった。実利もあった。彼の奨学金に相当する分だけ研究費配分の自由が利いた。研究者は誰でも、自分の書いたどんな論文にもそれなりの思い入れがある、思い出がある。私の場合、中井国雄・ギュスタ・ヨンソンとの共著, ナカイら (ニューロサイエンス・リサーチ4, 1987) の記憶は格別に鮮明だ。もし、この世の中に学術雑誌が専門分野毎に各一種類しかないとすれば、この論文はとても日の目を見る事はなかったであろう。最初に投稿した雑誌、Comparative Neurologyの査読者は「皮質内ノルアドレナリン線維の再生などあり得ない. . . 」と云って、受諾を拒否した。勿論、この人物が誰だかは直に分かった。現在の知識でもって過去を断罪するのは良くない。とは云え、この例の様に、その分野での大物と自他ともに許す既成の研究者が、個人の好み（としか考えられない理由）或は学会での政策を他人、殊に若者に押し付けるのは如何なものであろうか。研究者の世界は、本来、論議のせめぎ合いで成り立ち、多数決の世界ではない。そうあってはいけない。その上で云えば、流れに棹さそうとする者はそれなりの証しと覚悟を整えて口を開く。専門雑誌の査読者・編集者の権限は大きい。いわゆる「分野毎のゲート・キーパー」の存在はたしかに必要だ。一つの問題が求める答えの全体像が上質で、しかも、「当然の疑問の域」(beyond reasonable doubt)を明確にはみだしていない限り、当然、そこにもられたデータは解釈の対象になる。そこが、新しいアイデアと現行論理との対決の場となる。人の認識過程が突然変異を起こさぬ限り、この構造は何時になっても変わるまい。が、新参者の若いアイデアを殺す事だけはしたくない。現在の常識では、勿論、皮質内ノルアドレナリン線維終末は再生する。脳幹部にある細胞体自体が再生するかどうかは、全く別の問いだ。

青斑核細胞の神経生理学的研究は、当時、阪大医学部高次研生理部・岩間研究室の大学院生であった中村彰治さんの熱意で始まった。1970年代の話だ。数年のうちに単一青斑核細胞のもつ神経生理学上の特性は明らかになり、睡眠や学習・注意と云う基本的な動物行動との関係が追求されていた。が、これは主にネズミの、或は、赤毛サルの話で、ネコを使った仕事は珍しかった。因に、南カリフォルニアはサンディエゴにあるソーク研究所のF・ブルーム研究室では、その後この分野の第一任者となるG・アストン・ジョーンズが慢性実験下にサルの青斑核細胞から単一放電を記録して、睡眠・覚醒サイクルの影響を調べていた。カテコールアミン蛍光組織化学法を使った組織学上の研究で分かっている事からすれば、一個のネズミ青斑核細胞は新皮質内で約10万個のカテコールアミン含有線維終末とつながっている。この神経線維投射は収斂ではなく拡散系と思われる。となれば、青斑核細胞の興奮が直接に視皮質細胞を駆動する事はあるまい。青斑核細胞をも含めて、一般的にモノアミン細胞の働きが神経活動修飾因子と呼ばれるのはこの点にある。それでは、この修飾因子の性格を持ち、非感覚系ニューロンに属する青斑核細胞群を駆動する入力は何処からくるのか？ 分かっている事は音や痛み刺激が青斑核細胞を駆動する点で、これはネズミでよく知られている。我々はネコをモデルとして、視皮質神経細胞の可塑性を追っかけている。ほ乳類の中でもネコは、ヒト同様に間違いなく視覚系を駆使して、殊に両眼視機能を頼りに、生き延びて来た動物だ。極単純な問いは、そんなネコの青斑核細胞には眼からの入力が届いているのであろうか？ もしそうであるとすれば、殊に幼若期において顕著な、青斑核細胞の上行性投射線維終末群に依拠して視皮質

内神経ネットワーク形成に大きく関与する神経可塑性の調節機序は、一義的に視覚入力に駆動されて働き始めるかもしれない。中村彰治さんの紹介で、当時愛知学院大学で働いていた渡部和茂さんがポストドックとしてやって来た（1981年）。細胞外誘導法でネコ青斑核細胞の単一放電を記録した経験のある渡部さんは、金属電極を矢状面内で鉛直方向から一定の傾きをもって脳幹部に差し込み、手際よく青斑核細胞を探し当て、単一放電を記録した。沢山の数の青斑核細胞について調べると、閃光刺激に対する反応は勿論のこと、視神経・外側膝状体・上丘・視皮質の電気刺激に対しても、非常に長い潜時ではあるが順行性反応が見られた。つまり、これらの神経線維・神経核から青斑核細胞へ間接的な入力がある、ことになる。結論から言えば、当初期待した特異的な光スイッチの可能性はすくなく、光刺激由来の入力は、視覚以外の感覚入力同様、一旦は中脳の脳幹網様体に収斂し、そこで多くのシナプスを経て脳幹部青斑核にいたる、と考えるのが自然だ。又、個々の青斑核細胞から閃光刺激に対する単一放電反応は記録できても、いわゆる光受容野の存在が認められない。つまり、目に前にある物についての空間情報には関与できない様な形の入力だ。

我々の論文（ワタベら、1982）から数年後に更に興味ある成績が発表された。モロッコら（1987年）によると、ネコ或はサルを使い、刺激した眼に対応する視皮質内眼優位帯に酸化電流計測用電極を差し込むと一定の時間経過で細胞間隙に放出される内在性ノルアドレナリンの明確な増減が観察できる。この放出現象の生化学的・細胞的機序の詳細は別として、モロッコらのデータは、動物が眼を使い周りの物を見る事自体が視皮質内のノルアドレナリン放出を促している事を示唆する。

一国一城の主

1984年当時のスミス・ケトルウエル研究所 (SKI) は、日系三世のケン・ナカヤマ(現ハーバード大学心理学部)を基礎研究グループのリーダーとして、視覚系、中でも視覚運動知覚の精神物理学の分野で売り出し中であつた。米国の脳研究は心理学部出身の研究者であふれている。米国神経科学協会の設立から10年余、視覚精神物理学の分野では、主にネコ・サルを使って得た神経生理学実験の成果をもとに、目の前に提示する視覚現象の知覚及び認識あるいは錯覚の説明をする動きが出始めていた。1985年にケン・ナカヤマが視覚系専門雑誌のビジョン・リサーチに発表した運動知覚についての総説『Biological Image Motion Processing: A Review』はその好例だ。彼の名前も一躍広まった。私が移籍した頃、SKIはサン・フランシスコ市内ではカリフォルニア大学サン・フランシスコ校 (UCSF) 附属大学病院に次いで二番目に大きい、カリフォルニア・パシフィック総合病院 (CPMC) に付属する医学研究所 (MRI) の中の一部門であつた。斜視治療を専門とする二人の眼科外科医 (アート・ジャンポールスキーとアラン・スコット) を頂点に、数名の心理学出身の研究者が主に視覚運動知覚 (精神物理学) や眼球運動制御 (生体工学, 神経生理学) の問題に取り組んでいた。機能回復工学 (リハビリテーション・エンジニアリング) のグループもあつた。動物実験と云えば、眼球運動との関連で、エド・ケラーの研究室が出来て間もなくであつた。エドは、週の半分は未だカリフォルニア大学バークレー校の工学部で教えていた。こんな世界に、

「仔ネコ視覚領内の両眼性細胞の可塑性」が持ち込まれた。ケンが私に声をかけてくれた。その時私は、ケン・ナカヤマの仕事は云うに及ばず、精神物理学の分野の話は何も知らないに等しかった。唯一つ、SK研究所について知っていたのはたった一つ、10年前、ネイチャー誌 (221, 963 - 964 (08 March 1969)にでた短報、ポール・バキリタの「体性感覚刺激を介して視覚情報の再生」を試みる先駆的な実験の話しであった。オンラインのエンサイクロピディア・ブリタニカをのぞくと、「brain-computer interface (in neuroplasticity (biology): Brain-computer interface) ...in neuroplasticity was carried out in the 1960s, when scientists attempted to develop machines that interface with the brain in order to help blind people. In 1969 American neurobiologist Paul Bach-y-Rita and several of his colleagues published a short article titled “Vision substitution by tactile image projection,” which detailed the workings of such a... 」とある。そのポール・バキリタがよそに移った後にエド・ケラーが実験室を構えていた。

1980年、ジャック・ペテイグリュールがカリテックを離れてオーストラリアに戻った。以来数年間、いわゆる「ソフト・マネー」でやってきた自分には、テニチャー制（在職保証）のないSKIで、外部からの研究費を獲得する為に、NIHに向けて申請書を書き続ける事自体は特別の苦痛とは思えなかった。当たった際の研究費総額の大きさからして、もう一つの公的スポンサー、国立科学財団（NSF）は問題とならない。しかも、個人名財団の金は知名度の乏しいSKIからの申請では先ずダメだ。ケンの曰く、「この研究所はそれなりに、自前の運用資金を持っている。研究者のとりがグラントが切れた際の為には内部救済の仕組みがちゃんとあるから、先の事はそんなに心配するな... 」と。この点、その後の経過は、あの魔の

一日、2001・9・11以降の展開は別として、ほぼ彼の云った通りとなった。私も少なからず、その恩恵にあずかった。ケン自身は、私がSKIに来てから6年後の1990年、心理学部再興を目指すハーバード大学に引き抜かれた。彼は大きな池に飛び込んで登り鯉になった。SK研究所が私の終の住処となった(下記)。

9・11の衝撃的事件(2001年)を契機として、2年後の3月20日にジョージ・W・ブッシュ政権が仕掛けた無謀なイラク戦争が人々の毎日にも大きな影を落とし始めた。毎日の生活感情の上では、あたかも、上意下達(トップ・ダウン)万能、云いっぱなし、或は、やりっ放しがまるで新しいルールになったかの様に。何処も精神的ネオコンの天下だ。研究者の世界とて例外ではあり得ない。「よそ者にも夢と機会、それに幾ばくかの軍資金さえ与えて仕事をさせ、結果としては全体が得をする」、あたかも金持ちケンカせずで通っていた米国流のやり方に影が差し始めた。膨らみすぎたシステムを動かすには不可欠の潤滑油が急激に枯れて来た。SKIのごとき小規模の研究所ではなおさらだ。結論から先に言えば、公には2005年末に自分の研究室を閉じた。何事にも決断の遅い自分が、この人生後半の大問題についてだけは比較的迅速に事を決した。グラント更新の望みが断たれた、と見たからだ。90年代にも厳しい時期があったが、今度は桁がちがう - NIHでの研究費獲得競争が可許限度を割り、グラントの当たる割合が1割を切った状況では、スパー・スターしか生き残れない。夢や理想とは別に、やはり、「金の切れ目が縁の切れ目」であった。SKI内、各研究室の親方たちは誰しも自分の事で手一杯だ。現に、ケン・ナカヤマの去った後自分が一番頼りにしていた人物が研究所長の意

向を伝えに来た、「タクジ、一年以上お前を養った、もう、これ以上はお前を助ける訳には行かぬ . . . 」。その後、ご存知の通り、2007年初めに表面化したサブプライム住宅ローンの焦げ付きが引き金となって、1920年代の世界大恐慌以来の金融危機が全地球規模で始まった。2009年現在、米国経済が、世界金融が不況から抜け出た、とは云いがたい。ついこの7月、SK研究所理事会は「動物実験棟の閉鎖」を正式に決定した。幕は降りた。

1959年にアート・ジャンポールスキーが創設して以来、これ迄の50年間にホームランを3本（多入力局所網膜電位分析法、ボツリヌス毒による斜視治療、及び、視覚運動知覚の精神物理学の先駆）放った小さい非営利独立研究所の歴史の一頁が閉じた。網膜電位分析に新しい方法論を開発したエリック・サッターもSKIを去り、UCSFに移った。エリックは今ではそこも去って、自分の創ったベンチャー企業のElectro-Diagnostic Imaging, Inc (EDI)で働いている。アラン・スコットのボツリヌス毒は思いもかけない事に「ボートックス」として美容整形外科界の花形になった。が、彼はパテントを取るなど思いもつかなかったので、アランは勿論のことSKIも金銭上の得は何も無い。こんなSK研究所の現況は別として、1984年の春以来、20年間余にわたって維持した「自分の城」笠松研究室の滑り出しは誠に順調であった（1984年4月）。

SKIへの移籍に際して、今は愛知の日本福祉大学にいる城川哲也さんが一緒に来てくれた。彼は一年少し前にカリテック生物学部の聴講生と云う

形で、私の研究室に来ていた。その背景はと云えば、いつもの事ながら共同研究者探しの話しになる。80年代の初めに愛知学院大学の渡部和茂さんが加わった。彼は手際よくネコ青斑核細胞から光刺激に反応する単一放電記録をした（上記）。気になっていた事の一つを片付けてくれた。渡部さんが一年という、予期していたよりも短い滞在で帰国することになり、新たな共同研究者をもとめて古巣の高次研生理部に人選をお願いした。丁度、岩間教授退官に時期と重なってしまったが、後任となった津本新教授が、当時、修士課程の学生として高次研生理部に在籍していた城川さんを送ってくれた。

彼と二人、戦力2馬力で新しい研究室を立ち上げた。MRIの建物の4及び5階全体をSKIが借り受けている。最上階の5階にある自分の小さなオフィスの窓は西向きで、夏の夕刻ともなれば、アルタ・プラザ公園の頭上を目指して西方から押し寄せる霧雨雲の先端が望める。北西方角には、近くのビルの頭越しに、金門橋の南塔が覗いている。笠松研の実験室は5階の一隅にあり、ドア一つ向こうは動物管理施設という便利さだ。私に与えられた場所は以前には生化学関係のラボがあった場所なので、部屋の真ん中には、所謂、化学実験ベンチが三本並んでいて、その周辺に4つの小部屋がある。大部屋の片隅に小さなテーブルを備え付けて手術台とした。術者が椅子に腰掛けたまま、ガス麻酔の下に、静脈カテーテル留置や気管チューブの挿入を行う。予備手術の済んだ動物を直ぐ隣の記録実験室に運び、脳固定装置につける。ここから先は、直腸温度・心音・心電図それに呼気中の二酸化炭素分圧などの基本的な身体機能を測定し続ける。脳固定装置を載せた無振動実験台、視皮質単一細胞の光受容野プロッティング用

テーブル、それに光スリット駆動装置を一直線上に並べると、細長い部屋は一方の壁から他方までほぼ一杯だ。神経生理学の一番の敵は、計器類を繋ぎ刺激及び記録のためのシステムを作り上げる際には決まって顔を出して来る、60ヘルツの電氣的雑音だ。雑音退治に多くの時間を費やした。パソコンの時代は未だ来ていない。我々は、各自、電解研磨して先端を1ミクロン（千分の一ミリ・メートル）前後までに落としたタングステン線を先の尖った（根本の外径3百ミクロン）特製ガラス管のなかに封じ込めて、単一細胞記録用のレヴィック型微細金属電極をつくる。その為に、微細電極用ガラス管プラー、特殊な細工を加えた顕微鏡及び低倍率実体顕微鏡と必要な装置の一式（これらはペティグリュウ研由来の備品）を机上に並べ、このかなりの集中力を必要とする手仕事をした。一番奥の部屋には、カテコールアミン組織蛍光法の為に、クライオシュタット（凍結超薄切片作成器）とライツ蛍光顕微鏡もある。自分の実験に必要な器具類のほとんどはカリテックからの持参品だ。勿論、薬品・試薬類もそろえた。既存の化学実験用換気函に連動して、動物固定灌流時に使う換気函をつけた。組織学の為のテクニシャンを一人雇った。これで、組織学を志す者は誰でも、基本的な所からとつかかれる様になった。私が来るまで只一人、動物を扱って実験していたエド・ケラーは、新しく出来た共用組織学施設に嬉しそうだった。

荷物を運び込んでから一ヶ月の内に、最初の細胞記録実験を行った。嬉しかった。誇りでもあった。故住友さんが奉職先の大阪経済大学のなかに実験室を作った事に触れて、住友一次先生追悼文集の中に岩間先生が書いている、『. . . それ次第に整備されてやがては相応なレベルまでに

なっていた。小さな部屋であったが、彼にとっては誇らしく、楽しく、誰に遠慮もなく、思い切って好きな実験が出来る．．．』と。この気持ちは、天守閣から自分の城下を見下ろす戦国時代の殿様に勝るとも劣る事はない。高みに立つと地平の彼方が気になって来る。研究者は誰しも機が熟せば、すべからく、一国一城の主たるべし。

脳可塑性のノルアドレナリン仮説 – その後の展開

NA仮説の出発点や我々の仮説への反論を含むその後の展開は、これ迄、2編の総説（生体の科学 1979、及び、代謝1984）でもふれた。最初の論文を唯一の例外として、6-OHDAの可塑性抑制効果を追試確認できないNドー・グループは、我々の成績を「6-OHDAの非特異的效果による」と論じた。ベアー・シンガー組は、1986年ネイチャー誌上で「視皮質細胞の可塑性抑制現象は6-OHDAがアセチルコリン終末を破壊した為」と唱えた。これは暴論だ。又、別のグループは「カサマツらは極わずかの6-OHDAの可塑性抑制効果を誇張している」と示唆する。他人の論文を批判して、論証の仕方が間違っているとは云えても、立ち会いもせずに、実験のやり方そのものがおかしい、とは云い難い。さて、どう対処するのか？

1984年4月SK研究所に移って、まず初めに取っ組んだのは、視皮質内の両眼性細胞可塑性機序の追求をこれまでのノルアドレナリン（NA）含有神経終末相手から一步すすめて、終末から放出したNA分子の結合対象となる受容体の同定をめがけた事だ。G.ヨンソンとの共同研究（1983）で明らかにした様に、ネコ視皮質内のNA含有神経終末群が加齢とともに一方的に増えるのに対して、 α -アドレナリン受容体は生後5週目で成ネコの値となり、8週目前後の山を経て、その後再び、成ネコの値に向けて減って行く事が分かっていた。このNA系の生後発達について

の成績そのものは、NA系が視皮質可塑性に必要である事を必ずしも意味しないが、視皮質内-アドレナリン受容体の発達曲線は、如何にも両眼性細胞可塑性のそれを思い起こさせる。ペテイグリューとカサマツの「外からのNA持続注入による置き換え」実験（1978）の結果とあわせて考えると、両眼性細胞可塑性の調節に-アドレナリン受容体が係わっている事を強く示唆する。これを直接に示したい。

幸いなことに、-アドレナリン受容体の促進剤・阻害剤の基本的な薬理作用はよく知られている。臨床で普通に使われる阻害剤のD,L混合型のプロプラノロールを使って、城川哲也さんが行った実験の結果は満足すべきものであった。可塑性変化分の指標として単眼視後の視皮質内両眼性細胞の割合を縦軸にとると、持続注入したプロプラノロールの対数濃度の増加に応じて、右肩上がりのわずかにS字状の効果曲線が得られる。細胞記録部位での実質濃度は注入濃度の約170分の1で、0.6ミリ・モル濃度弱と見極めた(シロカワとカサマツ、1986)。この薬剤の特異的效果が期待できる範囲内だ。同様の実験で、D,L混合型の代わりに、光学異性体で生物学的効果の極弱いD型を使うと、片眼縫合の効果をもせて両眼性細胞の割合は激減した。つまり、可塑性への影響は見られない(シロカワとカサマツ、1987)。

この一連の実験では、1週間持続注入したプロプラノロールの可塑性抑制効果がどれほど長く続くか、も検討した（1987）。可塑性抑制効果は注入を止めてからゆっくりと減りはじめ、効果は3週間続いた。つ

まり、薬剤液の持続注入法や両眼性細胞単一放電活動の記録法などについて既に定式化した我々の実験条件の下で、可塑性回復の時間経過が分かった。チュニカマイシンはタンパク質の生合成阻害剤として知られる。その特性を使い、プロプラノロールの持続注入を止めた後、視皮質内の同じ部位をチュニカマイシン液で灌流すると、対称群に比べ両眼性細胞の割合が高く留まっていた。チュニカマイシン液の代わりにNAを使うと両眼性細胞の割合は急速に落ちた。チュニカマイシン処置では可塑性回復が遅くなり、NA分子だと早まる、と解釈できる。つまり、可塑性の増加が α -アドレナリン受容体のそれと対応している事を示す。ただし、このデータは生理学記録実験上の話で、今のところは、 α -アドレナリン受容体の数の増減を直接に示す受容体結合解析はない。一週間の比較的短い単眼視の後、仔ネコの閉じた一側眼瞼を切開して再び両眼視をさせると、両眼性細胞の割合がゆっくりと元の戻って来る事が知られている。この両眼性細胞の回復過程が外来性NAの持続注入で早めることができるが、これは我々の以前の成績だ（カサマツら、1981）。数年間の隔たりのあるこの二群の成績を突き合わせると、大切な結論が一つ引き出せる：両眼性細胞の割合の増減が一義的には実験のデザインによる事を前提として、実験計画の如何に係わらず、増減の何れもが神経可塑性の指標となり、しかも、それは外来性NAの濃度と正の相関を持つ。つまり、 α -アドレナリン受容体賦活の度合いは可塑性の良い指標である、と云える。

α -アドレナリン受容体を視皮質可塑性の担い手とする我々の報告と対立する形でだされたベアー・シンガーの1986年ネイチャー論文の影響は、その中身の粗雑さからして時間とともに消えて行くものと考えだが、

現実には逆に動いた。いつの間にか、アセチルコリンが主役で「もし役立つとしてもNAは脇役」の扱いで文献引用が出始めた。抛ってはおけないので、アセチルコリン系が可塑性の調節に働いている事を前提として - ベアー・シンガー組の論文の論議を一応受け入れた上で - この2種類の神経修飾系の作用効果を定量的に比較した。- アドレナリン受容体の賦活及び抑制はそれぞれ、NAとプロプラノロールとで、ムスカリン様コリン受容体賦活と抑制にはそれぞれ、ベサネコールとスコポラミンを使った。これらの薬剤はいずれも普通に手に入る物ばかりだ。薬剤濃度と可塑性増強効果の関係を示す曲線の比較から、ムスカリン様コリン受容体系の関与はNA-アドレナリン受容体系に比べて1/100程度である事を実証した。Googleで検索すると、このデータを報告した論文（イマムラとカサマツNeurosci. Res. 6, 1989）の文献引用回数は30止まりだ。対して、問題のベアー・シンガーの論文の引用回数は710（2013年末）。たくさんの分子が視覚経験依存性の可塑性調節の担い手として名前が上がっている（最近のものでは、例えば、表1、Dトロピアらの総説、英国王立協会報告B、生物科学部門、2009）が、これらの分子の働きを同じ実験系で直接に比較した研究は外には知らない。原著に目を通さず孫引きで、或はオンライン検索で手軽に読める論文要旨のみにたよって人々が他人の仕事を評価・批判する事の多い昨今だ。しかも、その要旨が論文の全貌と隔たりのある代物にさえしばしば出くわす。「視皮質両眼性細胞の可塑性調節ではアセチルコリン系が主役」と云う間違った理解が訂正される日は何時くるのであろうか？

1.13.2 成ネコの脳に可塑性を取り戻せ

以上の考えを更に一步すすめると、新しい目標が見えて来る。それは薬剤操作で可塑性を失った仔ネコではなく、感受性の臨界期が過ぎて「自然に可塑性をなくした」成ネコの視皮質に可塑性を取り戻す話だ。私が未だカリテックのベックマン研究棟にいた折りの事、1981年の夏、P・ヘゲルントと2人で一次視皮質(V1)細胞の光受容野を動く光スリットで刺激して得られる反応にたいして、イオン電気泳動法によるNAの組織内投与がどんな影響を及ぼすのか調べた事がある。そもそもこの実験の動機は、「外から注入したNA分子直々の生化学的作用のせいで単一細胞の両眼性が変化したので、視覚体験云々はなんら関係がない. . .」と云う批判に決着をつける事であった。イオン電気泳動法によってNAが視皮質細胞の単一放電に与える影響を調べた報告はそれ迄にもたくさんあるが、驚いた事には、その全てはネズミを使いしかも自発放電の増減を調べるもので、「ネコ視皮質細胞を相手にし、しかも個々の細胞の光受容野刺激」を使った研究はなかった。一つの研究分野を押し進めるには、当時の我々の様に、新参者が必要な訳だ。われらの成績は、ネズミ視皮質細胞の自発放電の増減に基づく、「NAの作用は抑制的」と云う当時の神経薬理学の常識にそう結果ではなかった(カサマツとヘゲルンド, 1982)。所で、この論文をまとめている際に、一つ思いがけぬ事に気付いた：

一晩の実験で30個近い細胞数を記録する。何気なしに眼優位分布ヒストグラムを作ると、ふしぎな事に両眼性細胞の割合が目立って低く、W字型の分布を示している。毎回少量ではあるが一定の時間間隔で高濃度

(モル単位)のNAを反復投与する事の意味合いを無視できない。実験時の実際の手順を思いおこすと、記録した各細胞は先ず両方の眼を別々に刺激して眼優位性を決めた上で、優位眼の光刺激にあわせてイオン電気泳動法によってNAを数分間かけて視皮質内に注入している。テストすべき作業仮説は、「急性実験条件下に単眼視（或は単眼刺激）をさせると同時にNAの持続注入を続けると、10数時間のうちに視皮質細胞群の両眼性は低くなる」と云う話だ。

まず、麻酔非動化した成ネコの一方の目の前にプリズムをおき、両眼の視軸を前額面上で7-18度開いた。次に、一側視皮質の中心視野投射部位から後方に約2ミリ・メートル離れたところに適当な濃度（記録部位で5ミリ・モル濃度）のNA液を20時間前後持続注入する。NAの持続注入と並行して、両眼の前に置いた白黒テレビ画面上の動くパターン（終日映画）を使って、光刺激を与え続けた。うれしい事に、予想通りの結果が得られた。この急性ネコの視皮質からは両眼性細胞が多数姿を消すらしく、両眼性細胞の割合は正常値から半減して、眼優位性ヒストグラムはU或はW型の分布を示した。プリズムを使わずに、麻酔非動化に伴う「自然な」両眼軸の開き（2.2-4.3度）でも同様の変化が得られた。1頭の麻酔非動化動物に月曜の朝から土曜日の朝迄、日夜丸5日間余付合うと、ほぼ完璧のデータが手に入る。先ず、プリズムで視軸を開いても、対照液の注入では眼優位性ヒストグラムに何の変化も見られない、両眼性細胞の割合は正常値をとる事を確認する。その上で、埋込んだ注入針をそのままにして注入液をNAに切り替えて、同じ終日映画による刺激の後、単一放電記録をくりかえすと、両眼性細胞の割合が目立って減ることが分かる（急性斜

視効果)。プリズムの度数を上げると、それに伴い両眼性細胞割合の減り方も大きい。最後に、プリズムの光屈折率を適当に選び、両眼に対応する視皮質細胞の光受容野が全体としてほぼ重なりあう様にセットしておく
と、前述の「急性斜視効果」は現れず、眼優位性ヒストグラムは正常型に留まる。最後に、極端に両視軸を開いた上で一晩中受動的単眼視をさせた後に、プリズムを外して細胞記録を行うと、面白い事には、眼優位性ヒストグラムはヒューベル・ウィーゼルの4型細胞優勢の両眼性分布を示し、左右ほぼ対称となる（左右眼の均衡状態）。

ここに説明した実験では、可変因子は二つしかない。NA液の持続注入と左右視軸偏差の程度である。それぞれが一つずつの対照措置（対照液の持続注入と視軸偏差の解消）を持っているから、あわせて4個の要因組み合わせである。その組み合わせの如何によって、結果として得られる眼優位性分布がどうなるのか、予想できる。2要因の何れもがともに正符号を持つ際にかぎって、つまり、NA液の持続注入と同時に閾値以上の左右視軸偏差（光学的斜視）を導入すれば、両眼性細胞の割合が明確に減少する。ただし、この実験操作では片眼瞼縫合・遮蔽を伴わないから、左右いずれかの眼への眼優位偏りを期待する必要はない。解釈が楽だ。この実験から得られるデータの解釈は一つしかない。つまり、外来性NAが比較的短時間の内に（-アドレナリン受容体賦活を介して）両眼性入力のスナプス結合様式を「機能上」変えたのだ。この論文（ヘゲルント・イマムラ・カサマツ、1987）の文献引用回数は9回に留まっている。

因に、実験手技として片眼瞼縫合法を利用する場合、「閉じた方の眼の刺激により強く反応する細胞群を含む様な眼優位性ヒストグラムは単眼視効果としては考えられない事だ」と主張して、頭からU或はW型の間中型分布の存在を可塑性発現様式の一つとは認めない意見をよく耳にした。この考えはハーバード学派がその震源地である、と思われる。ネコ・モデルで単眼視体験の最終産物としてはっきりしているのは、「視皮質内から両眼性細胞が姿を消し、使用側眼の刺激にのみ反応する単眼性細胞だけからなる眼優位性ヒストグラムが得られる」事だ。仮に途中経過を無視して、眼優位の変化を両眼性細胞優位の正常ヒストグラムから徐々に最終産物の完全推移型のヒストグラムに移行するものとすれば、「両眼性拮抗に負けた側の入力次第に力を失い、ヒストグラムの形が、時間とともに順次両眼性細胞の割合を減らしながら、使用眼優位に向かう様子」が想像できる。だが、これは極めて形式的な硬直した論議で、間違っている。何故なら、単眼視に伴う眼優位性分布ヒストグラムの変化がたった一つの機序により直線コースを辿る、と決める証拠は何もない。むしろ、例えば、異種シナプス抑制と同種シナプス抑制および促進の3種類の神経結合可変過程が同時進行する可能性が高い。でなければ、個々の細胞での左右両眼からの入力のつなぎ変えを説明できない。成ネコに可塑性を取り戻す実験は、思いがけずも、視皮質可塑性研究の展望を更にひろげ、臨界期をとっくに過ぎた成ネコが実験モデルとなる事を示した。

1.13.3 麻酔非動化した仔ネコの場合

上に記載した成ネコの実験をもう一押しすると、更に明快なデータが得られる。これ迄、視皮質可塑性は「行動する若い動物」の脳にしか認められない、とされて来た。この考えを補うものとして、シンガーらの注視行動説(1982)やフリーマンらの眼球運動説(1979)が唱えられた。我々のすべき事ははっきりしている。「行動しない、できない状態にいる若い動物」をつかって、可塑性の存在を示す、あるいはつくり出す事だ。

感受性期の頂点にある仔ネコ的一方の眼瞼を閉じた上で、眼の前にテレビをおき20時間あまり連続して白黒映画を見せるのと並行して、一側視皮質内に一定濃度のNAを注入し続ける。先ず、対照液注入で両眼性分布に変わりのない事を確かめた上で、2日目には同じ部位をNAで灌流するのは以前の実験と同じデザインだ。対照液注入では両眼性細胞の割合は正常値に留まっていたが、

NA灌流後は極端に減少して、光刺激を受け続けた方の眼のみに反応する細胞群優位の両眼性分布を示した。「麻醉非動化した行動できない動物に受動的刺激を与えて、刺激を受けた方の眼に充分偏った眼優位分布ヒストグラムをつくり出す」事ができた。外来性NAが可塑性増強作用を持つ事は明白だ。この簡単な実験では、これ以外の解釈は有り得ない。1991年に発表したこのイマムラ・カサマツの論文は、短くもない視皮質可塑性研究の歴史の中で、一つの頂きを示す成果だ。可塑性調節の物質的機序の解明に更に一步近づいたと云える。因に、「行動できない条件下(例えば、麻醉非動化)では、仔ネコが本来持っている可塑性の発現が何故抑え

られるのか) と云う疑問は、青斑核細胞由来の線維終末からのNA放出が減り、 α -アドレナリン受容体賦活の程度が低下する為、と説明できる。

1.13.4 細胞内2次メッセンジャー系

研究を続けるには、当事者の思い入れは勿論のこと、一緒になって働く人たちと彼らの生活を支え且つ研究室を切り回す為の軍資金が必要だ。90年代の初めには既に、NAによる α -アドレナリン受容体賦活機序を中心に据えた研究では、グラントが当たらなくなっていた。人々の興味が外に向いた、と云う以外説明のしようがない。「NA仮説-否定的見解-その反論」のやり取りが10年近くに及び、分野が一向に発展していない、と受け取られたようだ。それとも、NA仮説はウィリアム・ジェームスの法則に従い、評価の最終段階「何を今更 — ずっと以前からそうだった」の扱いなのか? そうではあるまい。むしろもっと深刻で、外の研究室で追試が出来ない、と云われる事は、下手をすればデータ捏造をも思わせる、一大事だ。我々がNAによる α -アドレナリン受容体賦活機序を軸に次々と新しいデータを発表する事は、この一般聴衆の不満解消には全く役に立たない。研究テーマが人気を失うと研究室の命が脅かされる。方向転換を迫られ、次の章(2.2)でふれる様に、以降、2005年末に研究室を閉じる迄の10年間余は、思いもかけずに始まった「視皮質内の水平線維連絡・文脈依存性機序の研究」に係わることになった。その間、視皮質可塑性の話しを忘れた訳ではないが、1996年の6月20日にネコ繁殖コロニー最

後のメス・ネコを実験に供した後は、たった一例（NMDA受容体の関与の再検討、1998年）を除いて、私の研究室で可塑性調節機序の追求を目的とした実験を手がけた事はない。それでも可塑性調節機序について都合数編の原著を発売したが、それらはいずれも、以前に折を見て行った実験から得たデータを後日まとめたものか、或は、共同研究者（P・ヘゲルト、今村一之、田中繁）の研究室で追加データを得た上での事だ。

これからの話しはそんな一例だ。NAによる-アドレナリン受容体賦活によって視皮質細胞内に何が起こって、結果として視皮質細胞シナプス可塑性の促進につながるのか？少なくとも分子連鎖の一環として何が起こるべきか、我々にはほぼ100パーセントの確かさで予想できる。何をすべきか、どんな実験ができるかは明らかだ。細胞内に入り、二次メッセンジャー系を追っかけろ。基本的実験手技は確立している上に、必要な薬剤〔GTP結合蛋白質依存的にアデニレイト・サイクレーズを賦活するA型コレラ毒素、非依存性のフォルスコリン、及びサイクリック・アデノシン・モノフォスフェイト（cAMP）の近似物質で、比較的膜透過性の高いジブチル・cAMP〕は何れも極普通のもので、商業ルートから手に入る。このシリーズ最初の実験は、既に1980年3月のことで、仔ネコを使う「置き換え」実験の形をとった。先ず、仔ネコの両半球の視皮質に6-OHDAの持続注入を行い、1週間後、皮質内に埋込んだ注入針はそのままにして、空になった左側の6-OHDA入り浸透圧ミニポンプを外して、10ミリ・モル濃度のジブチル・cAMPの入ったミニポンプで置き換える。この簡単な手術の際に、並行して右眼瞼を外科的に縫合し、更に一週間後に閉じた眼瞼を開け、麻酔非動化した上で記録実験にはいる。結果は明快

だ — 第2週目の単眼視を反映して、多数の細胞が使用した左眼にのみ反応し、眼優位性分布は記録部位と同じ側の左眼に強く偏った。この結果は既に学会報告済みだ（カサマツ、米国神経科学協会学会抄録集6巻、1980）。

つまり、NAを使った際と同様の、文句のない置き換え効果が見られた。1994年の夏以降は、ネコ繁殖コロニーの縮小もあって、成ネコに可塑性を取り戻す実験が主となった。仔ネコが本来持っている可塑性を一時的に叩いた上で可塑性を取り戻すと云う手間がはぶけるだけ、成ネコの実験は優れものだ。更に云えば、仔ネコの置き換え実験を理解できないN・ドーとそのグループの人たちが我々のデータの受け入れを拒む理由もなくなるはずだ。ただ、一つ難点がある。成ネコでは薬剤持続注入と並行した単眼視の長さを4週間まで延ばしても、得られる眼優位性分布はW或はU字型に留まり、仔ネコのように「文句のない」使用眼への偏りは見られない。つまり、成ネコ視皮質細胞の回路網を仔ネコ並みに若返らす事は難しい。この問題の検討をひとまず先送りにして、かなりの数の動物をつぎ込んだ所で、成ネコを主、仔ネコを従として結果をまとめ、論文投稿の運びとなった。笠松研からだす論文はこれ迄何れも、NA仮説を強めるものばかりで、それにそわない結果に出会ったことはない。そろそろ、米国神経科学協会雑誌のジャーナル・オブ・ニューロサイエンスを試してみたい、と大部の原稿を投稿した。建設的なコメントを待ったが、期待は惨めにも裏切られた。「自分はお前達の仕事を端から信じない、いくらデータが新しくても、それは砂上の楼閣だ . . . 」。この返事は悲しかった。投稿した原稿の長さを超える反論を用意したが、時の編集長、デイッピ

ド・ファンエッセンのことを考えているうちに、実行を思い留まった。これで、この雑誌を論文投稿先として念頭に置く事はもうあるまい。実際にそうなった。

グラントの当否がこれにかかっていると云う状況ではなかったが、いつまでもくじけてはいられない。NA仮説を盛り上げるための論文を出し続けなければ、と決めたのは何時の事であったか？ 紙面の制限で仔ネコの話しを落として原稿を短くした上で、今度は、英国王立協会報告B (生物科学部門)に投稿し、まともな手応えがあった (イマムラら、1999)。当時、部門の編集者であったジャック・ペテイグリューは我々の論文の採択を決めた上で、査読者のコメントとは別に、お前達日本人ばかりの英語では埒がいかぬとばかりに、イントロダクションを書き換えてくれた。持って回った表現がなくなって直截的になった分だけ、論点はいつそうはつきりとなった。1999年の時点で、「Restoration of ocular dominance plasticity mediated by adenosine 3',5'-monophosphate in adult visual cortex」と題するこの論文が日の目を見た事の意味はおおきい。何故なら、時を経ずして、ネイチャー・ニューロサイエンス誌上にCJ・ビーバーらの論文がでた。N・ドーの研究室から「Cyclic AMP-dependent protein kinase mediates ocular dominance shifts in cat visual cortex」と題する論文が発表されるとは考えても見なかった。NAによる-アドレナリン受容体賦活の存在を無視して、突然に天からcAMPや蛋白質キナーゼが降って来たらしい。「NMDA受容体賦活によって細胞内のカルシウム濃度が上がり、沢山の細胞内の変化の一つとして、cAMPが増える」と云う筋書きを実験の導入部に使うのなら、それをふまえた実験のデザインがあつてしかるべき

だ。が、それは見あたらない。彼らの結論は、cAMP拮抗剤であるRp-8-Cl-cAMPSの局所持続注入で、臨界期内の若い仔ネコの両眼性細胞可塑性を抑制したが、促進剤のSp-8-Cl-cAMPSを臨界期の出口付近の中ネコに与えても、可塑性の増強現象は見られなかった、と云う。先行する我々の成績からしても、何だか片手落ちの話しに思える。それとも、臨界期の制約は絶対的と考えているのであろうか？とすれば、「成熟動物の可塑性」と云う（新）概念が視皮質可塑性をも飲み込んだかに見える昨今の風潮をどう考えているのであろうか？いずれにしろ、敷居の高いことで知られているネイチャー・ニューロサイエンス誌上に、質および量の両方からして、この程度のデータの論文が載ったのはちょっとした驚きだった。

2007年になり、ようやく放置したままになっていた「6-OHDAあるいはプロプラノロールの前処置の為可塑性を失った仔ネコ」に可塑性を取り戻す実験データをまとめた論文を専門雑誌に発表する運びとなった。上の様な展開は勿論のこと、その後、視皮質可塑性研究モデルが仔ネコからマウスに移った事も考えに入れた上で、今村一之さんが大阪バイオサイエンス研究所在籍当時にやった実験結果を追加して、少し長い目の短報を仕上げた。さて、どの雑誌にするか？ネイチャー・ニューロサイエンス誌にしよう。敷居は思っていた程には高くなさそうだし、第一、まだ仔ネコ・モデルに興味を持っているようだ。論文の長さも丁度向いている。視皮質可塑性調節の分子機序研究のきっかけを作った、と云う自負もあったであろう。消えてしまったはずのカサマツの名前が入った論文が、この有名雑誌に載るのも悪くはあるまい。しかし、状況はそこ迄甘くはなかった。2006年3月、再び、受諾拒否を食らった。遊びの世界に例え

れば、麻雀で手内のパイがどんどんと夢を膨らますばかりで一向に聴牌（あがり）に結びつかない。思いと現実とのどうしようもない乖離。そんな、現役研究者として残された時間を数え始めた者にとっては、何ともおぼつかない気分だ。丁度その頃、ある論文の査読を専門誌の一つ、「セレブラル・コーテックス (大脳皮質)」から頼まれた。それではと試したが、ここでも見事にやられた。受諾拒否の理由は非常に高い敷居から見下ろしたものであった。マウス・モデルの時代となって、視皮質細胞可塑性研究のネコ・モデルの時代はもう終わったのか？

ここで一休みする事はもう許されない。雑誌毎に違う文書様式を整えて、2006年末、最後の望みをかけて、IBROの雑誌、ニューロサイエンス誌に投稿した。今回は、対応できないような批判は何も受けなかった。2人の査読者に共通する問題点は、2つある。まず、対照側視皮質も実験側と似た、勾配の緩い濃度-効果曲線を示す事の説明が充分でない。次に、本論文の結論である、仔ネコと成ネコ間の単眼視に対する感度の違い、を直接に説明するデータはたった1頭の仔ネコ（今回の実験）と数頭の成ネコ(イマムラら、1999)の間の比較に留まっている。何れももったもな指摘である。追加実験をする事は自分たちの望む所だが、その時、理研の田中研究室では直ちに使える、臨界期内の仔ネコはただの一頭だけであった。今村さんと一緒に考え抜いたあげく、一石二鳥の効果の望める実験を行い、予期する結果を得た。まず、両側視皮質の対応部位を1週間続く6-OHDAの局所持続注入で処置した上で、埋込んだ注入針はそのままにして、第2週目は左側の浸透圧ミニポンプで6-OHDA放出後空になったものを、ジブチル・cAMP入りの新しい物に置き換えた。その際、そ

の濃度をこれまで我々が同じ目的で使った最低値である100ナノ・モル濃度とした。右側には対照液入りミニポンプを使った。

今村さんの努力は十分に満足できる結果で報われた。まず、これで、濃度-効果曲線上にのる最低濃度点が2点になった。しかも、ずっと以前に同じ目的でおこなった実験結果をほぼ再現している。要約すると、実験側としては一番高い両眼性細胞の割合(0.4)を示し、眼優位性分布は依然として単眼視を経験した方の眼に有意に偏っている。この2頭から得たデータを平均すると、眼優位性分布は経験眼優位のU字型となる。ジブチル・cAMPの持続注入で成ネコに可塑性を取り戻す以前の実験で使った最高の濃度は100マイクロ・モル濃度であった事と比較して、仔ネコに取り戻した単眼視感受性の感度は、成ネコの少なくとも千倍高い、と結論した。また、眼優位性分布の形からしても、前者が経験眼優位のU字型なのに対して、後者では完全なW型であった。次に、対照側では両眼性細胞が多数を占め、両眼性細胞の割合は0.7と高く（正常値は0.8前後）、単眼視の効果は先ずないと云える程度に留まった。つまり、100ナノ・モル濃度のジブチル・cAMPの持続注入では、薬剤効果が対側視皮質に及んで、「置き換え作用」を引き起こすことはできない、と解釈できる。N=2では平均値を示せても、データのばらつきを論じることはできない。それには最低もう1例必要だ。が、事実上、我々にはその余裕がなかった。この一点を楯にとって、改訂稿採択反対の結果にならなかったのは幸いであった。この論文を扱った編集者の判断に感謝している。

考察ではかなり思い切った論議をした。遺伝子操作の成果を取り入れてマウス・モデルが展開している視皮質可塑性の生理学的研究では、肝心の単眼視に伴う両眼性細胞分布の変化が質・量のいずれに於いても極めて小さく、ネコ・モデルが構築して来た眼優位性偏位の概念とはかなりかけ離れたものだ、と示唆した。閃光刺激による視皮質誘発電位の左右差を云う、いとも簡単な指標を使った上で、単眼視のマウスの片眼にTTXを注射すると云う複雑な実験をしたフレンケルとベアーの報告（ニューロン、2004）が見事な落とし穴にはまっているのを指摘した。1952年に世に出た網膜神経節自発放電の視皮質内での抑制作用に基づく「チャン効果」を思い起こしながら議論を進めていると、ゲッチンゲンのクロイツフェルト研究室で手がけた、自分としては最初の仔ネコ実験の折にも同じ事を考えたのを思い出した。胸の中に貯まっていたものを全て吐き出した思いがした。因に、フレンケルとベアー論文が出て直ぐに、それへのコメントをニューロン誌の編集に送ったが、取り上げられる事はなかった。事の次第を私から聞かされたジャック・ペテイグリューは、科学研究の自浄作用を信じて、「時間が解決する．．．」と返事をくれた。あのジャックより自分の方が熱しやすいのか？

その他、例えば、ネズミ・モデルで視皮質可塑性研究をしているらしい査読者の意見を入れて、考察の項でげっ歯類・モデルに向けた批判をマウス・モデルと書き直したが、この妥協は問題となることではない。

1.13.5 究極の動物実験 — L-DOPS効果

1992年、オットー・クロイツフェルトが亡くなった。翌93年の5月、ゲッチンゲンで

“Structural and Functional Organization of the Neocortex”と題する追悼シンポジウムが開かれた。自分の考えをきっちりと表現するにはやはりドイツ語しかない、と考えたオットーが長年考えていた脳研究の姿を母国語で一冊の本に書き上げたのは数年前のことだ。マリー、オットーの妻、の懸命の努力が実って、この大部の『大脳皮質』の英語版がシンポジウム会場に並べてあった。口演者の一人として演壇にたった私は、この機会を捉え、NA仮説を初めて一般化出来るモデルとして提示した。「2要因モデル」を具体的及び抽象的の2段階の図式で示し、この考えが何れ程たくさんの実験データで支えられているか、説明できるかを論じた。必然的に、NA仮説が今後目指すべき方向にもふれた。

ここに至って、私は自分たちの直面する一つの皮肉な巡り合わせに気付いた。同じ研究分野の同僚・競争相手が我々の「NAによる-アドレナリン受容体賦活」の話しをどんな風に受け取っているのか、とは全く別の次元のことだが、NAによる-アドレナリン受容体賦活が視皮質細胞内で何を引き起こすかがあまりにも明白で、実験の前から、次世代実験の結果がほぼ見えている。つまり、問い自体は息の長い何十年来の疑問で、実験手技は決まっておき、しかも珍しい分子を相手とする訳でもない。「何の新しさもない．．．」と受け取られかねないのだ。細胞内2次メッセンジャー系を追っかける危うさはもう一つ、もっと深い所にもある。それは、

分子機序研究一般にもあてはまることだが、研究が進み情報量が増えるのに伴い、勿論、自分たちをも含めて、多くの研究者がただの連鎖追求の継続にはまり、分野としての全体像がかすんでしまう危険だ。大きな節目を押さえた現象論に接して、我々がしばしば「あーそうだったのか、事の次第が分かった．．．」と感じる雰囲気は薄くなる。目の前に展開する事象を簡潔に説明する脳生理学の力を試す場が消えて行く。

こんな将来の事はさておき、自分たちはとりあえず、何をどうするべきなのか？

2003年の年末、大阪で「神経科学の基礎と臨床」研究会（和歌山医科大学、板倉徹教授主催）の第13回目の集まりが開かれた。後にも先にも、新しいデータを持たないで、人前にたったのは初めての経験だ。まず初めに、視皮質可塑性の2要因モデルを説明した。次に、使用眼と遮蔽眼の刺激とを使い分けて、単眼視ネコの視皮質内から記録した局所的視覚誘発電位をE・サッターの非線形多重入力解析法を適用して手に入れた興味深い成績の紹介をした。この解析法をつかえば、光誘発電位を視野中心部の刺激に由来する成分と周辺部からのものに分けて取り出すことができる。遮蔽眼の刺激で得られた局所的視覚誘発電位の視野中心部成分は、波形は異常だが振幅は使用眼由来のものとは比べて有意に小さいもののはっきりとその存在が認められた。これに反して、視野周辺部刺激で誘発し、視皮質内の水平線維結合によって記録部位に伝達すると考えられる遅い成分の姿は全く見当たらなかった。この「水平結合入力欠如」のデータ

は、ヒトの立体視障害者の主訴の一つに視野周辺部での図形のひずみがある事に対応するものと考えられる。5年前のデータであるが、目の前の聴衆には耳新しいと思われる。[詳しくは、次の節、「2.2 文脈依存性の話し（・・・未入稿）」の中でふれる]

口演の最後に、今、自分が何を考え、どんな実験をやりたいと思っているか、にふれた。ずっと以前に、ピーター・メダワーの『プルトーの共和国』を手にして以来、自分も「科学とは問題解決術」とする彼の考えを良しとしている。医学・生物学分野の研究者にとっての問題とは、生き物の仕組みについての疑問に答え、ひいては、人間の悩みや苦痛を取り除く事だ。ヒトの中枢性立体視覚異常 (amblyopia ex anopsia) の動物モデルとして、ネコ視皮質内の両眼性細胞を相手に研究を進めて来た我々にとっての問題解決術とは何か？「この手順を踏めばヒトの中枢性立体視覚異常の治療が出来る」事を実験データで示す事ではなかろうか。そんな実験を概念上「究極の動物実験」と呼んでもよかろう。我々の考える対処法がヒトに適用しても副作用のない事の確認があれば、後は臨床テストを残すだけ、と云う段取りになる。夢物語であろうか？

L—スレオ・2水酸化フェニールセリン (L-threo-dihydroxyphenylserine, L-DOPS) と呼ばれる化学薬品がある。人工的に合成されるNAの前駆物質で、脳血液障壁を容易く通り抜ける特性を利用して、臨床では、脳卒中や脳損傷等の脳障害時に機能回復を促進する目的で使われる。日本国内では、起立性低血圧による立ちくらみの治療薬として使われている。米国で

は2007年1月に連邦食品薬物管理局（FDA）がL-DOPSを1100種をこえる、いわゆる orphan drugの一種として、起立性低血圧によるたちくらみ（orthostatic hypotension）の治療に限定して臨床使用許可をだしている。

脳内のNA量を一時的に増やす目的で、L-DOPSは動物実験でもしばしば使われる。当時、大阪バイオサイエンス研究所にいた俣賀宣子らは、L-DOPSの腹腔内・経口的投与によって、一定時間遅れの後、大脳皮質内のNA量が明確に増えている事や成ネコの視皮質で可塑性促進作用のある事（1992）を確認した。また、彼らは、同様の処置でL-DOPSが、シナプスの存在場所である神経終末棘（スパイン）の形態的变化を司ると云われる組織型プラスミノーゲン賦活物質（tPA）のmRNAの量を増やす事も明らかにしている（1996）。勿論、tPAの抑制物質投与では視皮質神経の可塑性を抑えた。

今村さんは、まず、生後数日で未だ眼の開かない2頭の仔ネコの片眼瞼を外科的手術で縫合した。

始めの頃は母ネコと一緒に、乳離れしてから後は別のケージに連れて、この2頭を1年間育てた。単眼視覚と共に育ち成ネコとなったこの2頭を、次に述べる様な複合操作とともに更に1年間近く育てた。1）麻酔下に縫合眼瞼を切開し、同じ対象物からの対応する刺激が同時に両眼に届く様にする。2）微量の神経毒（ナトリウム・チャンネル抑制力のあるふぐ毒）の水溶液を一週間の間隔で2度、単眼視体験をした側の眼球内に

注射する。両眼視に向かう過程の初期において、断然優位にたっている使用眼からの求心性入力を抑える事で、視皮質細胞に届く左右両眼由来の求心性入力間に均衡を取り戻すきっかけとする目的だ。3) 以後半年間に亘って、週末を除く毎朝、粉末状のL-DOPSをえさに混ぜてたべさせた。こうして手暇をかけて育てた貴重な実験動物を使って、2007年11月、記録実験が始まった。この実験の問いは簡単だ、「何れ程の頻度で、両眼性細胞が見つかるか？」1963年以来、単眼視ネコの視皮質から単一放電活動を記録した数えきれぬ程多数の研究者の積み上げたデータが本物であるなら、両眼性細胞はこの2頭のネコ視皮質からはほぼ完全に姿を消しているはずだ。月曜日の朝から金曜日の夜半まで、各トラック30個、5トラック、合計150個の光反応を示す単一細胞を記録し、それぞれの細胞の基本的な光受容野特性を調べ上げた。持ちの良い細胞では、コンピュータを使ってネコの眼の前においたスクリーン上に投射した光スリットを走らせて時間軸上のヒストグラムをつくり、スパイク反応の強さを定量的に計った。両眼性の定量的計測では、大阪大学の佐藤研で使い慣れたソフト・ウェアが助っ人だ。単眼視を体験した側の眼の優位は明らかであったが、同時に、両眼性細胞の割合は0.4まで戻っていた。週末に英気を取り返し、次の月曜日から2頭目にかかった。以前と同じ手順で、150個の光反応を持った細胞を記録した。結果は先のものとはほぼ同じであった。半年間の両眼視体験の結果、単眼視とともに育った成ネコの視皮質にこれだけの割合の両眼性細胞が戻って来たのだ。水漏れのない論議には、未だ幾つかの対照実験が必要だ。毎日の両眼視体験とともに与えたL-DOPSの働きを抜きにしては説明の出来ない成績である事には変わらない（未発表）。

2009年秋の初め、たまたまSK研究所のコロキウムでスーザン・バリー（立体視のスー）の講演を聴く機会があった。とても、面白かった。質疑応答の段になり、発言の場を与えられた私は思わず口にした、「どうやら自分は、この30年間余、貴女の話しを待っていたようだ．．．」。神経科学教授の彼女は幼少時から内斜視によるアムブリオープ（立体視覚障害者）で、2度にわたる眼筋手術のお陰で外見上は正常の眼位を保っているが、立体視が出来ない為に2次元の世界に住んでいる。勿論、立体視が出来なくても、それ以外の幾つかの方策を習得した彼女には遠近感があり、スポーツもすれば、それなりに車の運転もやっている。結婚し、子供を作り、教壇に立つ日々を送っている。普通の意味で視力はいいが、やはり、遠方の対象物を見分けるのに苦労している。本人の好奇心もあるが、幸運にも視覚系発達を専門とする視覚機能検定士（オプトメトリスト）に出会い、「ブロックの紐（Brock string）」と呼ばれるいとも簡単な用具の利用法を教えられた。斜視の人でも極近くの物は立体的にとらえることができる瞬間がある。ブロックの紐の原理はいとも簡単で、まず、紐の一端を一方の手指で鼻の先に持ち、そこから前方の伸びる紐についている動かす事の出来る玉の位置を適当に調節して、両方の目で玉が確実に同時に見える所まで近づける。その上で、玉の位置をすこし遠くに動かすと、これ迄しっかりと見えていた玉は再び見えたり見えなかったりする様になる。注意を集中して両方の目で玉を見つめる努力を繰り返し、確実に見える様になればしめたものだ。丁度、初めて立ち上がり第一歩を踏み出す赤子と同じだ。先は長いが、後は訓練に励む心と時間の問題だ。1年程の注視訓練の甲斐あって立体視を会得したスーザン・バリーは、48歳にして3次

元の世界に踊りこんだ。彼女の著書『Fixing my gaze』には、その時の感動が鮮やかに描かれている。この本を読み進むと、終わり近くになって、なぜ彼女が立体視の会得に成功したのかを説明している。彼女の生来持っている好奇心と立体視への強い願望が、脳内神経修飾因子を駆動したようだ。立体視スーの体験は、これ迄ネコを使って展開して来た我々の「2要因モデル」の意味する所と上手く重なっている。