

研究室紹介

田楽ヶ窪から世界に挑む



藤田医科大学
医学部・生理学 II 講座

教授 山下 貴之

✉ takayuki.yamashita@fujita-hu.ac.jp

🌐 <https://www.yamashitalab.org/>

私は、2020年5月より愛知県豊明市にある藤田医科大学にて医学部・生理学 II 講座の教授として研究室を主宰しております。着任当時はゴミ屋敷だった我が研究室ですが、大学の事務方や研究室スタッフ・所属学生をはじめとして多くの方々にご支援いただき、コロナ禍の最中であつたにもかかわらず昨年内に研究室の改装・実験設備の移設とセットアップがおよそ完了し、順調に研究を進めることができしております。大学からのスタートアップ支援や各種研究助成にも大変助けられており感謝の念に堪えません。

私の研究室では、嗜好（いわゆる「好き・嫌い」、英語で言う preference）に基づく動物行動の神経基盤を解明することを大きな目標として掲げています。実験動物としてマウスを用い、私が触知覚の研究をしてきたことから、好き・嫌いの例として触覚嗜好を取り上げて研究を進めています。また、動物個体同士の接触に伴う触知覚の意義を調べるうちに社会性行動にまで研究の幅が広がってきました。社会性行動には動物個体同士の好き・嫌いが大きく影響するはずですので、社会性行動の少なくとも一部は嗜好に基づく行動であると言えます。薬物乱用や摂食障害など、人々の好き・嫌いが本来の姿から治療を必要とする状態にまで変容する場合がありますが、嗜好の神経メカニズムが分かったならば、それを操作することで、病態を改善することができるのではないかと考えています。

研究室の特徴は、まず、電気生理学を中心技術とするラボであるということです。私は、東京大学農学部応用生命科学課程（旧・農芸化学科）を卒業した後、修士・博士課程でスライス・パッチクランプ法の開発者の一人である高橋智幸教授（当時・東京大学大学院医学系研究科、現・OIST）から薫陶を受け、電気生理学者として研究人生をスタートさせました。その後、スイス連邦工科大学ローザンヌ校（EPFL）の Carl Petersen 教授の下で in vivo パッチクランプ法を用いてバレル皮質による触感覚の情報処理メカニズムを研究しました。帰国後はシリコンプローブを用いた in vivo 多点記録を始め、最近ではナノ電極を用いた in vivo 細胞内記録も行っています。このように電気生

理学が中心にある研究を展開してきましたので、少なくとももしばらくはこの路線は変わらないでしょう。私が精度の高い実験で得たデータを基にして堅実な論文を書くよう育てられたため、同様のスタンダードを要求される学生・ポストドク諸君は大変かもしれません。しかし、その分長く引用される良い論文になると信じて指導しています。

研究室のもう一つの特徴は、新しい技術の開発を自ら積極的に行っているということです。前勤務地の名古屋大学では、研究室主宰者である山中章弘教授のご厚意でほぼ独立して研究をさせていただいておりました。その頃、私のグループに初めて参加した大学院生である松原崇紀君（現・藤田医科大学）とともに、X線を用いた光操作法を開発しました。この研究は、山中研究室に出入りしていた放射線技師養成コースの学生と雑談をかわしていた時にふと思いついたアイデアに端を発しています。X線は生体を透過しますので、X線照射により発光する物質があれば、それを光遺伝学に使えるだろうと私が言うと、彼が「そういうのありますよ」と言ったのです。調べてみると、X線を当てると可視光を放出するシンチレータと呼ばれる物質はX線検査やレントゲン撮影、CTスキャンなどに広く使われていました。光遺伝学で使われる光は可視光なので生体透過性が悪く、脳深部を刺激しようと思うと光ファイバーを脳内に刺すという侵襲性の高い手術が必要です。それにより様々な問題が生じますが、シンチレータを使った方法でこれを根本的に解決できるのではないかとこの考えでした。最初はどうせうまく行かないだろうと思ってあまりやらないでいたのですが、そのアイデアでJST さきがけにたまたま採択され、領域の総括である七田芳則先生（現・立命館大学）から猛烈なプッシュをいただいたことで、うまく行かないとしてもどうにも逃げられない状況になりました。そこで一念発起してシンチレータの開発を専門とする柳田健之先生（NAIST）に相談し、めばしいサンプルを送ってもらうところからはじめ、松原君の手を借りながら試行錯誤を繰り返して2年ほどしてようやく成功にこぎつけました。種々の技術改善を行った結果、現在では臨床に使わ

れる程度の低いX線被ばく量で自由行動中のマウスの脳深部神経細胞の活動操作や動物行動変化の誘発ができるようになってきました。この技術（「X線光遺伝学」と勝手に名付けています）は、現段階では未熟な技術ではありませんが、将来的にはこれまで開発されてきた様々な光操作法を組織深部へ適用するための重要な基盤技術となることが期待されます。今後も本技術のさらなる改善と応用範囲の拡大に向けて努力を続ける所存であります。

X線光遺伝学の説明が長くなってしまいましたが、研究室では、神経生物学的な研究に加えて、このような新技術の開発も重要なテーマとして位置付けています。私が一時期所属していたOISTでは当時シドニー・ブレナー先生が理事長をされていました。彼が遺した言葉に“Progress in science depends on new techniques, new discoveries and new ideas, probably in that order.”というものがあります。これは全くその通りで、新しい技術により誰も見たことがないものを見るのが新しい発見につながり、それにより新たな仮説が導出されるというわけです。そういう意味で、技術開発は科学の進歩の根幹にあり、私の研究室から神経科学分野の発展に資する新技術を提供したいと願っています。

このような考えのもと、研究室員たちは、新しい記録法・神経操作法の開発や新しい実験パラダイムの構築を行うことで、誰も見たことのない現象を見つけ出すことを目指し、あるいはすでに見つけ、日々研究に励んでいます。とはいえ、いつでも面白いことが見つかるわけもなく、新しい実験ほど失敗が多く、技術開発は気が滅入る条件検討の連続です。私の役目は彼らの熱意を削ぐことなく応援し続け、研究を進めやすい環境を整えることかと思えます。幸運にも私の研究室には学部生や大学院生といった若い皆さんが参加してくれています。彼らの潜在能力を最大限引き出し、若者のエネルギーを学問発展の原動力に変えられるよう、うまくコーディネートしていきたいと思えます。

今回縁あって研究室を持たせていただいている藤田

医科大学は、故・藤田啓介先生が1964年に開学された名古屋保健衛生大学が改称したものです。藤田先生は戦後間もない時期にNature誌に論文を3報も出した大変優れた研究者だったというのは、恥ずかしながら着任してから知りました。建学の理念は「独創一理」という「自身を持つ創造力で新たな時代を切り拓く」という考え方で、これが驚くほど大学全体に行き届いています。挑戦的なことをどんどんやっていきたい私にとっては非常に心強い精神であると感じます。大学がある沓掛町田楽ヶ窪は、1560年の桶狭間の戦いで沓掛城から出た今川義元が織田信長に討たれた場所だと伝えられています。藤田先生は、戦国時代の転機となるジャイアント・キリングを成し遂げた織田信長と、どのような大きな相手（自然）にも自らの創造力で果敢に立ち向かう研究者とを重ね合わせたのかもかもしれません。今年度より、貝淵弘三先生をセンター長として精神・神経病態解明センターが設立され、基礎と臨床の両者を含む学内の神経系研究室がタッグを組んで研究を推進する体制が整いました。また、こちらも貝淵先生のご尽力が大きいのですが、学内の共通利用機器が大変なスピードで充実してきています。私のような新米PIの研究予算では到底手が出せない高額機器へアクセスできるのは有難い限りです。この田楽ヶ窪から世界を変える研究成果を発信するべく、より一層精進してまいります。学生・ポスドクは随時募集中ですので、電気生理学を基礎からしっかり身に着けたい方や研究室が進めるテーマに興味があった方がいらっしゃいましたら、いつでもご連絡お待ちしております。

最後になりましたが、私がこのように夢にあふれて幸せな研究生活を送っているのは、恩師である高橋智幸先生・Carl Petersen先生をはじめとして多くの先輩方、共同研究者の先生方、研究室のスタッフ・学生たち、支えてくれる家族・友達のおかげです。この場をお借りして感謝申し上げます。日本神経科学学会の皆様には今後ともよろしくご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



ラボの集合写真（真ん中の白衣を着ているのが筆者）、2021年4月