

薬効評価系を目指した脳回路システムの大規模記録 Large-scale Recordings for Drug Screening in Brain Circuit Systems

池谷 裕二

東京大学大学院薬学系研究科

Yuji IKEGAYA

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

脳の高次機能は神経ネットワークによる「情報演算」と「情報保存」によって成立している。とりわけ、哺乳類のような高等動物の神経ネットワークには複雑な可塑性が施与されており、こうした可塑性を統べる法則を解明することは、脳機能を解釈するための基礎となる。一方で、100年以上に及ぶ近代神経科学の努力をもってしても、脳機能は十分に解明されているとは言えない。この理由はほぼ一点に帰着しうる。つまり従来の研究の多くは、一つひとつのニューロンを個別に解析したり、単シナプス伝達（つまり、わずか1ステップのニューロンの繋がり具合）を解析したり、あるいは逆にニューロンの個性を無視した平均値観測（いわゆるバルク測定）にとどまっており、「システム素子としてのニューロン」の理解に至っていないからである。脳は「回路システム」である以上、還元的アプローチのみでは限界がある。脳を理解するためのネットワーク解析には、少なくとも二つのステップ、すなわち、1) 大量のニューロンから一斉記録する方法、そして、2) 大規模データを扱う数理解析法（ニューロインフォマティクス）、のブレイクスルーが必須である。この2点について説明する。

まず大規模記録法について。一般に知られた大規模記録法には、脳波測定や機能的磁気共鳴画像法（fMRI）などがある。こうした技術が、脳の理解を一気に推し進めつつあるのは紛れもない事実だが、同時に欠点もある。それは「どの脳領域が活動しているかを大雑把に捉えられるものの、ニューロン個々の反応はわからない」という点である。脳回路がニューロンという機能素子が統合されたものであることを考えれば、“空間解像度”の低さは致命的である（fMRIは脳波よりも解像度がよく、最高で1 mm程度の分解能を持つが、それでも大脳皮質の1mm³には、まだ数万のニューロンが含まれている）。こうした背景から私はCa²⁺画像法を活用しようと思い立った。Ca²⁺画像法の基本技術そのものは20年以上も前から導入されていたが、色素負荷の効率化や検出感度の向上、細胞毒性の低減、シグナルの安定化などの独自の工夫を施すことで、大規模記録に耐えうるクオリティを達成した。

続いて問題になるプロセスは大規模データの解析である。上記の画像法を確立した当時、データを解析するための数理解析法はほとんど存在しなかった。実験自体が新しいものであるため、得られたデータもまた新しいタイプのものであり、これは当然のことだと言える（従来は十数個程のニューロンが限界だったのに対し、今や記録可能数は最大1500に達している！）。このためにマイクロ経済学やグラフ理論などの異分野の解析法を応用し、幾つかの有効な評価法を確立した。この解析法によってニューロンの集団挙動の新たな法則（流動性と常同性の非平衡的な共存）などが明らかとなっている。

当日はこの方法の応用例として、オセルタミビルが脳回路活動に与える影響を観察したデータについて紹介したい。複数のニューロンの活動をイメージングによって捉えられたオセルタミビルの作用は、パッチクランプ法などの古典的（あるいは還元的）な手法では捉えることは難しかった。