

神経科学からの人間理解

渡 邊 正 孝

東京都医学総合研究所

Contributions of neuroscience to the understanding of human nature

Masataka WATANABE

Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

In the early part of the 20th century, there were many studies on the functional differentiation of the brain. However, many psychologists considered the brain to be a “black box”. Although there were a few psychologists who investigated the brain in relation to cognitive processes, the majority of the studies in psychology and in neuroscience were conducted independently. In the latter part of the 20th century, advancements in neuroscience research clarified the mechanisms in the brain relative to various cognitive processes, such as perception, memory, and motivation. In this era of the 21st century, there are many, newly-devised neuroscience methods, such as gene recombination, optical recording, see-through brains, optogenetics, and chemical genetics, which are used to determine brain mechanisms involved in cognitive processes, including attention, consciousness, theory of mind, and social interaction.

Recently, in many universities in Europe and in the USA, the departments of psychology have been combined with the departments of neuroscience, resulting in the departments of psychology and neuroscience. It appears that neuroscience and psychology are not distinct fields and that the fields should cooperate to clarify cognitive processes.

Key words: black box, neuroscience, psychology, optogenetics, chemical genetics, cognitive process

キーワード：ブラックボックス、神経科学、心理学、光遺伝学、化学遺伝学、心的過程

1. はじめに

「社会のための心理学」という特集において、この論文は少し異質なものとなると言える。すなわち、他の論文は心理学の立場から心理学がどのような形で社会のためになるか、という内容の記述になるのに対し、この論文では、心理学がではなく、神経科学（脳科学）が人間理解にどのように役立つか、について述べることになるからである。私は大学、大学院で心理学を学び、心理学のバックグラウンドをもつものの、学生時代から神経科学（当時はこの用語は少なくとも日本ではそれほど用いられず、生理心理学と呼ばれることが多かった）領域で研究を始め、その後もずっとこの領域で研究を行っており、その立場からこの論文を記述することにした。

2. 心理学領域における脳研究の始まり

行動主義的立場を代表に、心理学において脳はかつてはブラックボックスとされ、わからないもの、扱う必要はないもの、とみなされることが多かった。心理学と神経科学はあまり接点がなかったと言えるが、中には脳と心の問題に取り組んだ心理学者もいた。1920年代にLashley (1929) はネズミの脳の切除に伴う学習能力を調べる研究をもとに、脳のどの部位を切除したのか、ではなく、切除した脳の量が学習能力の障害の程度と相關する、という「量作用の法則」、および「大脳皮質は部位に関係なく等しい能力を持つ」という「等能性」仮説を提唱した。また1940年代になるとHebb (1949) は「シナプス前ニューロンの繰り返し発火によってシナプス後ニューロンに発火が起こると、そのシナプスの伝達効率が増強される」というシナプス可塑性に関する仮説（「ヘッ

「仮説」とも呼ばれるが、この現象は実験により実証されており、仮説ではなく法則と言える）を提唱するとともに、経験の反復は脳内において特殊な循環回路をもつ細胞集成体（cell assembly）を生じさせ、その細胞集成体が集まって位相連鎖（phase sequence）をなして知覚や思考を促進させると主張した。1950年代に入ると Olds and Milner (1954) は、ラットの脳内に電極を埋め込み、ラットがレバーを押すと弱い電気刺激が与えられるようにしておくと、電極の位置が特定の脳部位にある場合、ラットは好んでレバー押しを続ける（脳内自己刺激行動）ようになることを報告し、ネズミ脳に快中枢があることを示した。1950年代後半に Milner ら (Scoville & Milner, 1957) は、有名な患者 H.M. を調べた研究から、海馬切除患者には過去の記憶はあるものの、新しい出来事を全く記憶にとどめることができないことを報告し、記憶固定に果たす海馬の重要性を明らかにした。こうした心理学者の研究の中で、学習、記憶、動機付けなどの心理現象を考える上で、脳を調べることの重要性について少しずつ認められてきた。しかし1950年代までは依然としてこころの問題を考える上で脳はブラックボックスであるとする見方が主流であった。

3. 20世紀の脳研究

すでに19世紀に、言語には特定の脳領域が重要であることが示され、脳機能に関する研究が行われていた。また事故で前頭連合野に大きな障害を受けた人物（フィネアス・ゲイジ）の行動についても広く知られるようになっていた (Harlow, 1848)。20世紀初頭に Brodmann (1909) は細胞構築に基づき大脳を47の領野に分け、その後の脳研究に多大な貢献をした。1940年代終わりには、覚醒状態を維持する脳内機序に関して、Moruzzi and Magoun (1949) は脳幹網様体賦活系の働きについて報告した。第一次、第二次の大戦では銃弾などにより脳損傷を受ける患者が増え、そうした患者を調べる研究の中で脳の部位別機能に関する知見が増した。Penfield は脳の電気刺激を行い、大脳の機能地図を作成するとともに (Penfield & Jasper, 1954)、側頭葉の電気刺激で過去の記憶想起が生じることを報告した (Penfield, 1952)。ま

た Aserinsky and Kleitman (1953) はヒトの睡眠中に眼球がキョロキョロ動く時期が定期的にあり、この時期（rapid eye movement: REM 期）には夢を見ていることが多いことを報告した。1960年代以降には心理学に大きなインパクトを与える研究が相次いだ。その一つが Hubel and Wiesel (1962, 1968) のものである。彼らは麻酔中のネコやサルの前頭連合野にある単一ニューロンが特定のパターンの視覚刺激にどのように応答するかを明らかにするとともに、動き、立体感、色などの処理に関して視覚野の働きを解明し、視覚の脳メカニズムについて多くの知見を提供した。1960年代にはまた分離脳患者に関する研究が多数報告され (Gazzaniga, Bogen, & Sperry, 1962, 1965)、右脳と左脳の機能差についてだけでなく、言語や意識の脳メカニズムを考える上で多くの知見が得られた。

一方、無麻酔で学習行動を行っている動物のさまざまな脳部位から単一ニューロン活動を記録する技術が開発 (Evarts, 1968) されたことにより、1970年代以降には動物が何を一時的に憶えているか（ワーキングメモリー）(Niki, 1974)、どのような反応をしようとしているのか（意図）(Watanabe, 1986b)、何を期待しているのか (Watanabe, 1996)、というような過程を反映した単一ニューロン活動がサルの前頭連合野で次々と報告された。また、刺激の意味 (Watanabe, 1986a)、報酬予測誤差 (Schultz, Dayan, & Montague, 1997) などに関係したニューロン活動なども報告されるとともに、こうした心的過程にはどのような神経伝達物質が関わっているのか (Watanabe, Kodama, & Hikosaka, 1997) についても明らかにされるようになった。

4. 非侵襲的脳機能研究法の発展

かつてのヒトにおける脳機能の研究では、損傷患者の行動を調べ、死後の剖検により精神機能と脳部位との対応を調べる方法が主流であった。治療のための脳手術により切除部位が想定できる場合でも、切除部位は死後剖検でしか確認できなかった。しかし1970年代初めに開発されたコンピュータ断層撮影 (computed tomography: CT) により、放射線を利用して対象を走査し、コン

ピュータを用いて処理することで、非侵襲的に脳の断層画像を得ることが可能になった。やはり1970年代前半には磁気を用いて非侵襲的に脳の断層画像を取得する、磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)と呼ばれる技術が実用化した。CT, MRIにより、死後剖検を待たずに、損傷脳部位と精神機能の変容の関係を明らかにすることができるようになり、脳の機能分化に関する研究が大いに進むことになった。

神経科学の研究法でこころの理解にもっとも大きなインパクトを与えたものは「非侵襲的脳機能研究法」の発展であろう。Berger (1929) の報告で知られるようになった脳波は、覚醒水準、知覚、注意などと関係して20世紀後半には心理学でも広く用いられていた。一方脳波は、人における場合、特殊な場合を除いて頭蓋の表面からしか記録できないという制限があり、空間解像度も低いことから、脳メカニズム解明に強力な武器とはなっていなかった。そのような中、頸動脈注入や吸入により放射性同位元素を脳内に入れて脳局所血流を測定する方法(Lassen & Ingvar, 1961)が開発され、健常人の脳の表面部位の血流量を非侵襲的に測定することが可能になった。その後のさらなる技術の進歩に伴い、深部を含め全脳の部位別血流量あるいは部位別糖代謝量を捉えることができる陽電子放射断層撮影画像(positron emission tomography: PET)が開発された。血液に含まれるヘモグロビンは酸素との結合状態によって磁性が変化する。脳に活動が起こると、局所血流量が増加し、酸素化ヘモグロビンを含んだ血液が多量に流入すると同時に脱酸素化ヘモグロビンが急速に灌流されることになり、活動部位における血中ヘモグロビンの磁化率は変化する。Ogawa et al. (1990) はMRI装置を用いて測定できるこの血中酸素レベル依存性(blood oxygen level dependent: BOLD)効果を利用して部位別脳活動を捉えようと試みた。現在その方法は機能的磁気共鳴画像(functional magnetic resonance imaging: fMRI)として知られている。時間・空間分解能がPETより優れるfMRIの開発により、知覚、運動から学習、記憶、注意、情動、動機付け、社会性などほとんどあらゆる心理活動に関係した脳活動を捉える研究が行われるようになった。また1990年代には脳活動に伴って生じる磁気変化を非侵襲的

に捉える脳磁図(magnetoencephalography: MEG)や、近赤外線を使って脳内(主に表面)の血流量を調べる近赤外線スペクトロスコピー(near infrared spectroscopy: NIRS)も普及した。また脳表面の特定部位を磁氣的に、あるいは電氣的に刺激して精神作用に及ぼす影響を見る方法としての磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)法、直流電気刺激(transcranial direct current stimulation: tDCS)法などが普及し、ヒトで認知、記憶、動機づけを直接操作することもできるようになった。

5. 最近の神経科学研究法の発展

神経科学研究は、新たな方法の開発に伴って急速に進歩する。Evarts (1968) の「覚醒して課題を行っている動物から単一ニューロン活動を記録する」方法の開発により、高次脳機能メカニズムの解明が進んだことは先に述べた。また、PET, fMRI, NIRS, MEG, TMS, tDCSなどの開発は人の精神作用の脳メカニズムの解明に多大な貢献をしてきていることも述べた。こうした方法はさらに洗練化され、たとえば覚醒動物に多数(数十から時には百以上)の電極を入れ、同時に多数の部位のニューロン活動を記録し、ニューロン相互間の機能的関係を含めて多量のデータを解析する方法も確立している。またfMRIを2つ同時に動かし、2人の人のコミュニケーションに関して社会性に関係した脳活動を捉えようとするハイパーキャン(hyperscan)法も実用化している(Koike et al., 2016)。MRI装置を使った別の応用として、水分子の拡散異方性を測定することで非侵襲的に神経線維を可視化する拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging: DTI)計測が広く用いられるようになっており、動物だけでなく、ヒトでも1mm程度の分解能で神経線維の走行を明らかにできるようになっている。脳信号を取り出し、その信号でものを動かすBMI(brain machine interface)研究では、コンピュータ処理した脳信号を利用して麻痺した手や足を動かすことが可能であることも示されている。さらに、被験者の脳から情報を読み出し、その情報をもとに被験者に一定のフィードバックを与えることにより、特定の脳領域の活動を特定のパターンに誘導することで、

被験者の知覚や行動に変化を引き起こすデコーディッドニューロフィードバック (decoded neuro-feedback: DecNef) の試みもなされている (Shibata et al., 2016)。21 世紀に入ってから次々に斬新な神経科学的方法が考案され、それらは脳メカニズム、ひいては心的メカニズムの解明に大きな貢献をしている。以下に 20 世紀終わりごろ用いられるようになったものも含めそれらの一部を紹介することにします。

6. ウィルスベクターを用いたトランスシナプス標識法による神経回路解明

脳の情報処理のしくみを理解するには、ニューロン間の結びつきの解明が欠かせない。先に述べた DTI 法により人でも神経線維の走行を調べることができるが、その解像度は低く、ニューロンレベルの解像度は得られない。従来から動物において用いられている逆行性および順行性神経トレーサーを用いた神経回路標識法では、脳領域間の結びつきについて DTI に比べてより詳細な情報を得ることができるものの、ニューロンレベルの解像度は得られず、また接続するニューロンの種類も明らかにできない。また複数のシナプスを介する多シナプス性神経連絡を調べることも困難である。

最近、特定の種類のニューロンに選択的に侵入し、シナプスを介してニューロンからニューロンへと情報伝達の流れとは逆行性に神経回路内を移動し、次々と (多シナプス性に) ニューロンに蛍光タンパク質を発現させる組換えウイルス (代表は狂犬病ウイルスの変異体) が開発された。この方法を用いることにより、脳の特定部位、あるいは特定集団のニューロンがどのような経路を通過して脳のどの部位のどのようなニューロンと結びついているのか、に関して多くのことが明らかになっている。この方法は、後に述べる脳内の結びつきを解明し、脳の働きを総合的に理解する、という「脳コネクトーム」研究の重要な一翼を担っている。

7. 脳の透明化

同じく脳コネクトーム研究に重要な役割を果た

す技術として、脳の透明化技術が開発されてきた。生体は、水、脂質、タンパク質などの屈折率が異なる化学物質からなっており、光学的な撮影法では不透明な脳組織の奥を見ることはできない。生体試料を屈折率の高い化合物に置換することで組織を透明化する研究は古くから進められてきたが、ここ数年でいくつかの優れた方法が実用化している。代表的なものに理研グループを中心に開発された、(尿素を含む) 水溶性溶剤を用いて組織を透明なゼリー状にして蛍光観察を可能にする Scale 法 (Hama et al., 2011)、スタンフォード大学のグループによって開発された、細胞膜を親水性ポリマーで置き換え、次いで電気泳動により脂質を除去する事により脳を透明化する技術 (CLARITY 法) (Chung et al., 2013) がある。こうした方法により、ニューロンの大規模ネットワークをかつてないほど容易かつ正確に可視化することが可能になり、神経伝達物質などの重要な分子は、そのままの場所で蛍光染料等により視覚化することが可能になった。この方法はヒトの死後脳組織にも用いることができ、複雑な脳内配線の地図を作ることを目的としたコネクトーム研究において、DTI で得られるよりはるかに詳細な情報を提供してくれることが期待されている。

8. ニューロン活動の光学的記録法 (optical recording)

従来のニューロン活動の記録は、脳内に電極を挿入して電位変化を捉えるものであったが、電極の数を増やしたとしても 100, 200 のオーダーのニューロンからの活動しか捉えることはできない。ニューロン活動の光学的記録法は、ニューロン活動に伴う膜電位変化を光学的に捉えようとするものである。そのためにスライスにした脳標本に、あるいは頭蓋骨と脳膜を取り去って脳表面を露出した面に、電位変化に応じて色変化を示す「電位感受性色素」(voltage-sensitive dye) を投与する。投与後はフォトダイオードアレイを用いた測定機器により光学的に脳活動を計測するものである。これにより生体標本上の多数の領域から膜電位変化を計測し、画像化することが可能である。例えば 1 cm 四方の脳部位の全ての部位で刺激や反応に関係してどの部位で活動が始まり、そ

の活動がどのような時間経過でどのような経路を
通って情報が伝わるのかを $50\mu\text{m}$ の解像度で知る
ことが出来る。光学的記録法はすでに数十年の歴
史があるが、技術的進歩により最近では覚醒して行
動している霊長類の脳から記録もできるようになり、
従来の電極を用いてニューロン活動を記録した研究
では明らかにできなかった問題についても解明の手が
かりが与えられるようになっている。

例えば視覚連合野の中の V4 と呼ばれる部位は色
覚に重要な役割を果たすことが古くから知られてい
たが、その後の研究で V4 には視覚刺激の色以外
の側面にも感受性のあるニューロンが多数あること
が見出され、V4 の役割や V4 内の機能分化につ
いて解明が求められていた。Tanigawa, Lu, and
Roe (2010) は様々な刺激を用いて覚醒下のサル
の V4 の反応性を光学的記録法で詳しく調べ、V4
内で色に特異的に反応する部位は傾き選択性を持
つ部位とはっきり分かれていること、しかし色反
応性が高い部位にも傾き選択性を持つニューロン
が、あるいは傾き選択性が高い部位にも色選択
性を持つニューロンが少数あること、さらにど
ちらの部位にも両方の特性に選択性を持つニュー
ロンがあることを示した。こうした複雑な分布ゆ
え、これまでの単一ニューロン活動の記録や fMRI
研究においては V4 の機能分化について明らか
にできなかったものと考えられる。また、V4 内
において、色選択部位にも傾き選択性部位にも
視野再現が多重になされていることもこの方法
で明らかになった。

9. 遺伝子改変 (gene recombination)

遺伝子改変とは、遺伝子工学を用いて人為的に
生体の遺伝情報を変化させることを言う。外来
の遺伝子を動物細胞の染色体上の不特定な場所
に挿入する場合、その動物を「トランスジェニ
ック動物」と呼ぶ。それに対し、狙った特定の
場所の遺伝子改変をすることも多い。代表的な
ものとして、狙った遺伝子と相同な配列を持
ちながら、内部にその遺伝子の機能を失わせ
るような操作を施した DNA を入れた外来遺
伝子を、ゲノム上の特定の遺伝子の特定の部
分と置換させることにより、その遺伝子を破
壊する「ノックアウト」法、特定のニュー
ロン群に発現することが知られる遺

伝子末端部分などのタンパク質をコードする
相補的 DNA 配列を特定の遺伝子の特定の部
分に挿入する「ノックイン」法がある。現在
ではさらに、特定の組織やニューロンで「個
体発生後」に遺伝子変化が起こるような仕
掛けを施すコンディショナルノックイン、
コンディショナルノックアウト法も用いら
れるようになっている。具体的には、「特定
の脳部位」のみで機能の欠損をさせる「領
域特異的ノックアウト法」や「特定の時期」
にのみ機能欠損をさせる「時期特異的ノ
ックアウト法」が開発されている。例えば、
時期特異的ノックアウト法を用いると、記
憶の記録、固定、保持、再生などのそれぞ
れの時期に特定分子がどのように関与して
いるかを明らかにできる。また感覚能力の
臨界期についても、時期特異的ノックア
ウト法を用いることにより、臨界期に関与
する分子メカニズムの解明が可能になる。

領域特異的ノックアウト法で反復学習のメ
カニズムを明らかにした最近の研究として
Matsuo (2015) のものがある。ここでは予
めの遺伝子操作により、学習時に働いたニ
ューロン群のみが抑制されるように仕組ん
だ遺伝子改変マウスが作製された。このマ
ウスでは環境刺激と電気ショックを結び
つける学習訓練の後、学習時に働いたニ
ューロン群のみの働きが抑制された (コン
ディショナルノックアウト)。その結果、学
習内容は固定されることなく、後のテスト
場面でマウスは電気ショックと結びつい
た環境でフリージング (すくみ) 反応とい
う学習反応を示さず、学習した記憶を思
い出すことができないことが示された。さ
らに、この学習に関係したニューロン群
を抑制した状態で同じ学習訓練を再び行
っても記憶の強化が起こらないことが分
かった。一方、上記と異なる学習訓練を
行った場合は、マウスは記憶を獲得し、
想起することができた。これらの結果は、
いったん記憶情報が割り当てられたニ
ューロンの組み合わせが、同じ学習を行
う際にも再び使われ、代替え補償が効
かない仕組みが脳内に存在することを示
している。

10. 光遺伝学 (optogenetics)

光遺伝学とは、光によって活性化される
タンパク分子を遺伝学的手法により特定
の細胞に発現さ

せ、その機能を光で操作する技術である。これまで神経活動を操作する方法としては電気刺激が広く用いられてきたが、電気刺激は電極近くのニューロンも神経線維も区別なく活性化してしまうし、刺激が興奮作用をもつのか抑制作用をもつのか（あるいは両方なのか）メカニズムが不明である。薬物の局所投与でも同じ問題がある。特にこれらの方法では時間的精度が低く、ニューロン特異性、シナプス特異性がないという欠点がある。

光遺伝学ではそれに対し、ミリ秒単位の時間的精度で特定のニューロン群の活動のみを光ファイバーを通したレーザー光により制御することが可能になる。具体的には、チャネルロドプシン2またはハロロドプシンと呼ばれるたんぱくを特定のニューロン群に遺伝子工学的手法を用いて強制発現させた後、この発現位置に光照射することができるようになる光ファイバーを取り付ける。後にこれらのニューロン群に特定の波長のレーザー光を照射することにより、標的とするニューロンを興奮または抑制するものである。この方法は、生きたままの脳を人為操作できる技術と言えるもので、ここ数年、この方法を用いて新たな発見が数多くなされている。

理研-MITの利根川のグループは、マウスに恐怖条件づけを行って恐怖記憶を形成させた時に活性化した海馬のニューロン群に特異的に光感受性たんぱくを発現させるような遺伝子操作をしたマウスを作製した。その後マウスを「まったく別の環境」のもとで、光ファイバーを通した光照射により光感受性たんぱくを発現しているニューロン群のみを選択的に活性化すると、マウスは恐怖を感じた時に示す、すくみ行動（フリージング）を示すことが見出された（Liu et al., 2012）。つまり、特定のニューロン群の活性を光照射により制御することで海馬における記憶痕跡の物理的存在が示されたわけである。

さらに最近では、「過誤記憶の形成」に関して次のような研究がなされている（Ramirez et al., 2013）。実験ではまず、不快な経験を伴わない安全なA箱という環境の記憶痕跡をマウスの海馬に形成し、そこを遺伝子工学的手法を用いて光感受性タンパク質で標識した。次に、このマウスを異なった環境のB箱に入れ、A箱の環境の記憶を

思い出させるためにこの記憶痕跡があるニューロン群に光ファイバーを通して特定の波長の光をあて、同時にマウスの足に弱い電気刺激を与えた。すると、電気刺激とA箱の環境の記憶痕跡が結びついて、このマウスはもともとは安全であるA箱に入れられてもすくみ反応を示した。さらに、A箱の環境の記憶痕跡に対応したニューロン群を光刺激しただけで、すくみが生じることが見出された。これにより、安全なA箱の記憶痕跡は、恐怖と一緒にあった別の記憶痕跡へと再構成されたことが明らかになった。

光遺伝学の手法により、霊長類においても特定の神経回路だけをターゲットとして、適切なタイミングでその回路の活動を操作・調節することも可能であることが示されている。井上ら（Inoue, Takada, & Matsumoto, 2015）はウイルスベクターを用いてチャネルロドプシン2をサル眼球運動中枢である前頭眼野ニューロンに発現させた。その後、チャネルロドプシン2を発現した前頭眼野のニューロンの軸索末端を光ファイバーを通して刺激すると、上丘ニューロンの活動が上昇することが示され、サル前頭眼野—上丘路の選択的刺激が可能であることが明らかになった。さらに固視課題実行中のサルの前頭眼野—上丘路のみを光ファイバーを通して刺激することにより選択的に活性化すると、衝動性眼球運動（サッカード）が誘発されること、また、視覚誘導性サッカード課題実行中のサルではサッカード開始時間が光ファイバーを通した刺激により変化するという行動制御ができることも示された。

11. 化学遺伝学（chemical genetics）

光遺伝学とともに、最近開発され、脳研究の重要な方法の一つになりつつあるものに化学遺伝学がある。これは予め狙った対象に遺伝的変異を引き起こす操作をしておき、その後にその遺伝的変異に関わりのあるたんぱく質と特異的に相互作用する化合物を投与することにより生じる脳と行動における変化を調べるものである。その一つにDREADDと呼ばれるものがある。これはdesigner receptor exclusively activated by designer drugsの略語で、日本語の定訳はまだない。これは特定の機能あるいは形態をもったニューロン群

に、遺伝学的手法を用いて特別の薬物にのみ選択的に反応する人工受容体を強制発現させる手法である。特別な薬物としては、生体分子に対して活性を持たない人工リガンド（特定のタンパク質や細胞膜の各種受容体などと特異的に結合し、それらを活性化する物質）である clozapine-N-oxide (CNO) が用いられる。この薬物投与により人工受容体が活性化されると、その薬物にのみ選択的に反応する特定の機能あるいは形態をもったニューロン群が働き、そこで行動をコントロールすることが出来る。この方法の利点として、人工受容体を強制発現させた動物には、（光遺伝学を用いる場合と違い）その後の麻酔や手術などの手続きをしなくても、覚醒下の生体のままで人工リガンドを腹腔投与することもでき、かつ効果は十数十分の遅れのみで現れるところにある。

この方法を用いた研究例を挙げよう。マウスの「前頭連合野内側部」は破壊実験や刺激実験でいろいろな社会行動や情動、報酬行動に関係していることが示されている。Warthen et al. (2016) は DREADD 法を用いてこの脳部位のアウトプットを担う「錐体ニューロン」という種類の細胞のみを活性化させることで、マウスの行動がどう変わるかを調べた。その結果、餌を得ようとする行動が増えたのに対し、他の動物との交流や、オープンフィールドでの行動量、餌の摂取量に変化は見られなかった。また、合図が出てからの反応にしか餌は得られないのに、合図前に反応してしまう、というマウスの衝動的反応は錐体ニューロンの刺激で抑制されることも示された。このように、特定の種類のニューロンのみの活動を特定の時期のみコントロールすることで、その特異的な役割が明らかにできることが示された。

この手法は霊長類でも用いられるようになっていく。従来のサルにおける研究で、報酬行動に関わる前頭連合野眼窩部と記憶に関わる嗅皮質の連絡を切断すると、サルは大きな報酬が得られる時も、小さな報酬しか得られないときも、同じような正解率で反応する（切断されていないサルは大きな報酬で正解率が高くなる）という形で報酬の量に関心が小さくなることが示されていたが、そのメカニズムについては不明であった。Eldrige et al. (2016) は、嗅皮質を破壊したサルで DREADD 法を用いて前頭連合野眼窩部の活動を

抑制し、この連絡路のみを選択的に、かつ可逆的に切断する試みを行った。その結果、切断状態でも反応時間や試行数に変化はなく、注意やモチベーションに差は見られないものの、報酬の量のみに関心が小さくなることが示され、報酬の相対量の想起には、この両部位の結びつきが必須であることが明らかになった。

DREADD 法の応用として、最近はさらに、サルの脳局所に注入したウィルスベクターによる DREADD 受容体の発現位置と発現レベルを PET イメージングで生きたまま追跡することが可能になっている (Nagai et al., 2016)。しかも、DREADD による経路選択的な活動操作によるネットワーク機能変容を可視化する技術開発もなされている。この方法が確立すれば、局所脳活動からネットワーク活動、そして行動までの関連性を一貫して検証する系が構築できる可能性が開けてくる。

12. 神経科学を取り巻く環境

以上述べてきたように、最近の神経科学では、技術的進歩に伴いこころの問題にも直接かわる研究が数多く生まれており、さらに世界中でこころの働きを含む脳研究推進の動きは高まりを見せている。

アメリカでは 20 世紀最後の 10 年を「脳の十年」と呼び、さまざまな基礎的、応用的脳研究がなされた。オバマ政権の時代には 2013 年から 10 年間で 10 億ドルの予算により、新たに BRAIN イニシアティブ Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies Initiative 事業が始まった。そこでは特に測定・解析に関わる新規技術開発を行い、脳の神経細胞の接続（コネクトーム）を解析する、あるいは脳のダイナミックな動きを調べることで脳の動きと行動の関係を解明する、という試みがなされている。ヨーロッパでも、EU においては 2013 年から予算総額は 11.9 億ユーロの 10 年計画で、神経科学と情報科学を融合し、多様で膨大なデータを総合的に整理、分析するというニューロインフォマティクス研究や、脳の原理を取り入れた計算科学の展開により人の脳をシミュレートする研究を行うという Human Brain Project が始まっている。

日本でもアメリカの「脳の十年」事業に刺激さ

れ、1997年に首相を議長とする科学技術会議のライフサイエンス部会内に脳科学¹⁾を総合的に進める組織が設立された。そこでは「脳を知る」、「脳を守る」、「脳を創る」という3分野（後に「脳を育む」が加わり4分野となる）にわたる、中、長期的な達成目標が掲げられ、各省庁からの研究予算が配分されるようになり、新たに埼玉県のリ化学研究所内に「脳研究センター」も設立された。

10年を経た見直しの中で、文部科学省内の科学技術・学術審議会に「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について」の諮問がされ、審議会内に「脳科学委員会」が設置された。脳科学委員会からは2009年に「総合的人間科学の構築と社会への貢献を目指して～（第1次答申）」が出された。また、委員会の議論の中から、「社会に貢献する脳科学」の実現を目指し、2008年より「脳科学研究戦略推進プログラム」（略称：脳プロ）が実施された。そこでは、心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子、BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発、などの研究に多額の予算が投入された。また霊長類（特にマーマセツ）の高次脳機能を担う神経回路の全容をニューロンレベルで解明し、精神・神経疾患の克服や情報処理技術の高度化等につなげるための基盤構築を目的とした「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」（略称：革新脳）が2014年より始まった。さらに2015年より、文部科学省及び厚生労働省の関連事業を一体的に運営するために日本医療研究開発機構（略称：AMED）が発足した。それとともに、脳プロ及び革新脳は、認知症やうつ病等の精神疾患等の発症メカニズムの解明、診断法、適切な治療法の確立を目指す「脳とこころの健康大国実現プロジェクト」の新たな枠組みの中に位置付けられることとなった。

その後の脳研究の指針となった2009年の答申（http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu0/shiryo/attach/1267208.htm）から一部を引用

すると、

脳は、人間が人間らしく生きるための根幹をなす「心」の基盤である。そのため、脳はいつの時代においても人間の科学的興味の大きな対象となってきた。脳科学は、認知、行動、記憶、思考、情動、意志など、人間の心の働きを生み出す脳の構造と機能を明らかにすることを通して、真に人間を理解するための科学的基盤を与えるものである。

また、脳科学研究は、ライフサイエンスにおける生命システムの統合的理解の鍵であり、「脳の10年（Decade of the Brain）」、「脳の世紀」等の標語のもとに一定の財政支援が行われてきた。こうした支援にも支えられ、「人間とは何か？」という哲学的な課題を解決する糸口を与えることが期待できるところまで研究は進んできた。

こうした研究の進展により得られる脳科学の研究成果は、多くの関連領域の発展に寄与するものであり、その波及効果は生物学や医学にとどまらず、薬学、化学、工学、情報学等の自然科学の多くの領域に広く及ぶ。また、これまでの知の枠組みの中では、自然科学と距離があると考えられてきた哲学、心理学、教育学、社会学、倫理学、法学、経済学等の人文・社会科学の領域に加えて、芸術等の諸領域を含むあらゆる人間の精神活動の所産である文化が、脳科学研究の対象となりうる。

このように研究対象分野の広い脳科学においては、脳の構造と機能についての知見を学問として究めるのみならず、これまで専門分化して高度な発展を遂げてきた関連諸領域の成果を融合・活用していくためのプラットフォームを築く役割を果たしていくことが期待される。

社会的行動の確立においては、自己と他者を識別し、他者の意図や感情を理解することが必要不可欠である。他者の心的状態を推測する精神機能は、認知心理学の分野では「心の理論」として研究されてきたが、その脳における実体を電気生理学的手法や脳機能イメージング法を用いて解明しようとする研究が現在行われている。運動の実行と他者の行為の両者に関わる「ミラーニューロン」は、当初、サルの前野腹側部で発見されたが、これと類似の活

1) 本論文では、「脳科学」を「神経科学」と同義として扱っている。文部科学省など政府機関関係の文書では「脳科学」という用語が用いられることが多い。政府関係文書の引用や、それらに言及する場合は、本論文でも「脳科学」という用語を用いている。

動がヒト脳機能画像でも検出されると、これを言語やコミュニケーションの基盤と見なした研究が進められ、「心の理論」と共通の脳活動も報告されている。このような「心」の働きを制御する脳機能の理解は、情緒障害、ひきこもり、いじめなどの社会的病理の解明に本質的であり、動物モデルとヒト脳機能イメージングの相互作用による研究の一層の進展が期待されている（引用終わり）。

13. 神経科学と比較した心理学の現状

日本学術会議 心理学・教育学委員会の「心の先端研究と心理学専門教育分科会」では「心理学分野の展望—学術からの提言2010」を出しており、その中では、「新しい学際的な心の研究において、こころを最も直接的に科学する心理学が、ゲノム科学、神経科学、ロボティクスなどと連携しながら、全体をまとめる「扇の要」のような役割を果たすべきである」と提唱されている。2014年にはこの提言の改訂版が出され（<http://www.scj.go.jp/ja/member/iinkai/kiroku/1-260521.pdf>）、その中では次のように述べられている。

神経科学は、脳の構造を理解し、物理化学的活動を測定する方法を飛躍的に進歩させて来た。しかし、脳活動の測定法がいかに進歩しても、機能を特定し、定量化することができなければ、脳神経科学が心の理解に貢献することは難しい。事実、認知心理学の成果は、脳損傷、精神疾患患者の機能障害の理解に多大な貢献をしてきた。神経ネットワークの動的変化を通して、学習や記憶がどのように形成されるかを調べる最新の技術を使った研究の根幹を支えるのは、行動主義とそれに続く長年に渡る動物を使った実験心理学の理論である。

もはや、心の科学的理解に神経科学、遺伝子工学の技術が大きな役割を果たすという流れは、大きくなる一方である。その中で、心理学は心の機能に関する現象的記述と理論を提供するだけでなく、神経科学、遺伝子工学と密に連携し、そのための新しい心理学教育も考えていかなければならない。MRIをはじめとする最先端機器の心理学研究の現場への導入も始まっ

たが、十分というにはほど遠い（引用終わり）。

かつてはLashleyやHebbなどごく一部の心理学者がこころの理解のために神経科学的研究を行ったのに対し、現在は神経科学の中で、「こころの問題に神経科学は迫れるようになった」とされる。現在の心理学は「脳活動の測定法がいかに進歩しても、機能を特定し、定量化することができなければ、神経科学が心の理解に貢献することは難しい」、というように、「機能を特定し、定量化」することにより神経科学におけるこころの研究を支える立場であるかのように見える。

こころの研究にますます神経科学が浸食してきて、心理学は領域を侵されているかのように思われる。神経科学が心理学を包摂するようになってきているとも言える。

14. 神経科学からの人間理解について

神経科学は、従来心理学の問題とされた認知、記憶、感情、発達、社会的相互作用、さらには意識についても多くの知見を提供しており、それらの中には心理学的手法のみでは明らかにできなかったものも少なくない。さらにTMS, tDCS, BMIなど、脳を刺激、操作して行動をコントロールする技術も進んでおり、（倫理的問題を抱えながらも）心を読む、心を操作する、心的能力を高める技術についても研究が進んでいる。こうした神経科学の研究成果は心理学だけではカバーできないところまで人間理解を促進したと言えるであろう。例えば「意識メカニズム」について、分離脳研究は「人には意識できない心的働きがあり、それが行動に影響する場合がある」ことを脳活動の実態に基づいて明らかにした（Gazzaniga, 2011）。fMRI研究でも、被験者にフィードバックがどのように与えられているかの意識がなくても、初期視覚野における特定の視覚特徴に対応する脳活動パターンのくり返しだけでその視覚特徴に対する知覚学習が起こることが示された（Shibata et al., 2011）。発達脳研究においては、発達の過程で最初は脳内に多量のシナプスが形成され、その後経験に基づくシナプス刈り込みの過程があること、それらの過程は薬物でコントロールすることができることなどが明らかにされ、発達

障害の原因解明と克服のための手掛かりが得られるとともに、心の発達の理解が深まった (Hensch, 2016)。

こうした流れの中で心理学と神経科学の垣根がますます低くなり、欧米では心理学・神経科学部というような垣根を取り払った学部も数多く生まれ、心理学者、神経科学者と区別しないで研究がなされるようになっていく。さらに北米の神経科学で最も大きな学会である Society for Neuroscience 会員約3万人の中で、心理学教育を受けた人、あるいは心理学が含まれる学部・研究部に所属する人の割合は増加しつつある。つまり心理学は、その少なくとも基礎研究においては神経科学と融合してきている、と言える。心理学は神経科学に取り込まれている、とも見受けられる。私自身は心理学者であり神経科学者であると思っており、特に心理学が神経科学から浸食されている、という感じは持っていない。むしろ、心理学は神経科学の一部をなしている、というように考えており、こころの理解につながるものなら研究分野が何であるかは重要ではない、と考えている。神経科学からの人間理解は心理学からの人間理解と区別する必要はなく、こころの理解は一緒になって追求すべきものと言えよう。

日本ではまだ理系と文系の垣根は高く、心理学・神経科学部のような組織はできるに至っていない。それゆえ、神経科学者が心理学について十分に学ぶ機会がないまま心の神経メカニズムの研究に従事する、あるいは心理学者が神経科学の知識が不十分なまま心の神経科学的研究を行う、という場合が少なからずある。大学における教育において、神経科学分野の学生、院生が心理学をもっと学べるようにするとともに、心理学分野において神経科学の教育が十分になされるようになることを期待したい。さしあたりは、こころの脳メカニズムの解明を目指す神経科学者、心理学者ともにお互いの学問を意図的に学ぶ機会を自ら持つとともに、共同研究の場を広げ、互いが補いあうような体勢が望まれる。そこでは特に心理学者は心理学的測定法、オペラント学習法など、心理学の武器を積極的に利用するとともに、十分なコントロール条件を備えた実験が出来るよう、実験計画の精緻化にリーダーシップを発揮することが期待される。

引用文献

- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 118, 273–274.
- Berger, H. (1929). Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87, 527–570.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
- Chung, K., Wallace, J., Kim, S. Y., Kalyanasundaram, S., Andalman, A. S., Davidson, T. J., Mirzabekov, J. J., Zalocusky, K. A., Mattis, J., Denisin, A. K., Pak, S., Bernstein, H., Ramakrishnan, C., Grosenick, L., Gradinaru, V., & Deisseroth, K. (2013). Structural and molecular interrogation of intact biological systems. *Nature*, 497, 332–337.
- Eldridge, M. A., Lerchner, W., Saunders, R. C., Kaneko, H., Krausz, K. W., Gonzalez, F. J., Ji, B., Higuchi, M., Minamimoto, T., & Richmond, B. J. (2016). Chemo-genetic disconnection of monkey orbitofrontal and rhinal cortex reversibly disrupts reward value. *Nature Neuroscience*, 19, 37–39.
- Evarts, E. V. (1968). A technique for recording activity of subcortical neurons in moving animals. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 24, 83–86.
- Gazzaniga, M. S. (2011). *Who's in charge? free will and the science of the brain*. New York: HarperCollins. 藤井留美 (訳) (2014) 〈わたし〉はどこにあるのか ガザニガ脳科学講義 紀伊国屋書店.
- Gazzaniga, M. S., Bogen, J. E., & Sperry, R. W. (1962). Some functional effects of sectioning the cerebral commissures in man. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 48, 1765–1769.
- Gazzaniga, M. S., Bogen, J. E., & Sperry, R. W. (1965). Observations on visual perception after disconnection of the cerebral hemispheres in man. *Brain*, 88, 221–236.
- Hama, H., Kurokawa, H., Kawano, H., Ando, R., Shimogori, T., Noda, H., Fukami, K., Sakaue-Sawano, A., & Miyawaki, A. (2011). Scale: a chemical approach for fluorescence imaging and reconstruction of transparent mouse brain. *Nature Neuroscience*, 14, 1481–1488.
- Harlow, J. M. (1848). Passage of an iron rod through the head. *Boston Medical and surgical Journal*, 39, 389–393.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley and Sons.
- Hensch, T. K. (2016). The power of the infant brain. *Scientific American*, 314, 64–69.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1962). Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's

- visual cortex. *Journal of Physiology*, 160, 106–154.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1968) Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *Journal of Physiology*, 195, 215–243.
- Inoue, K., Takada, M., & Matsumoto, M. (2015). Neuronal and behavioural modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor system. *Nature Communications*, 21, 8378.
- Koike, T., Tanabe, H. C., Okazaki, S., Nakagawa, E., Sasaki, A. T., Shimada, K., Sugawara, S. K., Takahashi, H. K., Yoshihara, K., Bosch-Bayard, J., & Sadato, N. (2016). Neural substrates of shared attention as social memory: A hyperscanning functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 125, 401–412.
- Lashley, K. S. (1929). *Brain mechanisms and intelligence*. Chicago: University of Chicago Press.
- Lassen, N. A., & Ingvar, D. H. (1961). Blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton⁸⁵. *Experimentia*, 17, 42.
- Liu, X., Ramirez, S., Pang, P. T., Puryear, C. B., Govindarajan, A., Deisseroth, K., & Tonegawa, S. (2012). Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature*, 484, 381–385.
- Matsuo, N. (2015). Irreplaceability of neuronal ensembles after memory allocation. *Cell Reports*, 11, 351–357.
- Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogram and Clinical Neurophysiology*, 1, 455–473.
- Nagai, Y., Kikuchi, E., Lerchner, W., Inoue, K. I., Ji, B., Eldridge, M. A., Kaneko, H., Kimura, Y., Oh-Nishi, A., Hori, Y., Kato, Y., Hirabayashi, T., Fujimoto, A., Kumata, K., Zhang, M. R., Aoki, I., Suhara, T., Higuchi, M., Takada, M., Richmond, B. J., & Minamimoto, T. (2016). PET imaging-guided chemogenetic silencing reveals a critical role of primate rostromedial caudate in reward evaluation. *Nature Communications*, 7, 13605.
- Niki, H. (1974). Differential activity of prefrontal units during right and left delayed response trials. *Brain Research*, 70, 346–349.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation: *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87, 9868–9872.
- Olds, J. & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47, 419–427.
- Penfield, W. (1952). Memory Mechanisms. *AMA Archives of Neurology and Psychiatry*, 67, 178–198.
- Penfield, W., & Jasper, H. H. (1954). *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*, Boston: Little Brown.
- Ramirez, S., Liu, X., Lin, P., Suh, J., Pignatelli, M., Redondo, R. L., Ryan, T. J., & Tonegawa, S. (2013). Creating a false memory in the hippocampus. *Science*, 341, 387–391.
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275, 1593–1599.
- Scoville, W. B., & Milner B. J. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 20, 11–21.
- Shibata, K., Watanabe, T., Sasaki Y., & Kawato, M. (2011). Perceptual learning incepted by decoded fMRI neuro-feedback without stimulus presentation. *Science*, 334, 1413–1415.
- Shibata, K., Watanabe, T., Kawato, M., & Sasaki Y. (2016). Differential activation patterns in the same brain region led to opposite emotional states. *PLoS Biology*, 14, e1002546.
- Tanigawa, H., Lu, H. D., & Roe, A. W. (2010). Functional organization for color and orientation in macaque V4. *Nature Neuroscience*, 12, 1542–1548.
- Warthen, D. M., Lambeth, P. S., Ottolini, M., Shi, Y., Barker, B. S., Gaykema, R. P., Newmyer, B. A., Joy-Gaba, J., Ohmura, Y., Perez-Reyes, E., Güler, A. D., Patel, M. K., & Scott, M. M. (2016). Activation of pyramidal neurons in mouse medial prefrontal cortex enhances food-seeking behavior while reducing impulsivity in the absence of an effect on food intake. *Frontier in Behavioural Neuroscience*, 10, 63.
- Watanabe, M. (1986a). Prefrontal unit activity during delayed conditional Go/No-go discrimination in the monkey. I. Relation to the stimulus. *Brain Research*, 382, 1–14.
- Watanabe, M. (1986b). Prefrontal unit activity during delayed conditional Go/No-go discrimination in the monkey. II. Relation to Go and No-go responses. *Brain Research*, 382, 15–27.
- Watanabe, M. (1996). Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature*, 383, 629–632.
- Watanabe, M., Kodama, T., & Hikosaka, K. (1997). Increase of extracellular dopamine in primate prefrontal cortex during a working memory task. *Journal of Neurophysiology*, 78, 2795–2798.

— 2017. 9. 21 受理 —