本稿は、当初、羊土社実験医学掲載用に執筆したが、サイズが大きくなりすぎたため web 記事にし、異なる内容で書いた実験医学掲載記事「”今この瞬間”を記憶するメカニズム--ショウジョウバエを使ったシナプトタグミン7の遺伝解析」から引用することにしたもので、研究の裏にある論理展開について詳述したものである。新しい仮説を案出する過程、その検証などについて、この論文を例にして一般論と共に解説した。生命科学研究の進め方について思案する若い読者諸氏の参考にされたい。文責はすべて著者一人にあるが（本稿の責任は、羊土社／実験医学には一切帰属しない）、論理の話題になるとありがちな良識を欠く感情的な批判や匿名でのご意見には対応しない。

記憶/シナプス可塑性の謎を、遺伝学の論理で紐解く

(副題) “今この瞬間”を記憶する分子メカニズム

吉原 基二郎
Motojiro Yoshihara
情報通信研究機構 未来 ICT 研究所 記憶神経生物学プロジェクト

主論文

Akira Sakuraia, Takaaki Fujiia, and Motojiro Yoshihara : PNAS, Vol 123 (39) : e2528214123, doi: https://doi.org/10.1073/pnas.2528214123 (2026)

主論文のポイント

1. “**即時性シナプス増強**” は、**シナプトタグミン 7** の分子内相互作用によって生じる（“**抑制—解除モデル**”）。
2. シナプトタグミン 7 の抑制-解除は記憶にも早期に必須なことから、**即時記憶**の実体(の一部)と考えられる。

はじめに ---“今この瞬間” の記憶（即時記憶）

私たちは、「たった今見たもの」や「たった今聞いたこと」を鮮明におぼえている。それは日常においてあまりにも当たり前で、そのしくみが問われることすらもない。しかし、一体どのような分子や細胞のしくみがそれを可能にするのかと、あらためて生物学として問い直してみると、瞬時にその爪痕が脳内に刻まれる**即時記憶**※1は、実に不思議な生理現象であることに気づく。しかし、そのしくみについては誰も何も知らないどころか、それについて考える手がかりすら見当もつかない、まさに「とりつくシマもない」状況であった。

即時性シナプス増強の分子メカニズム

私たちは、即時記憶の脳内実体の候補として、“**即時性シナプス増強**※2” に着目し、遺伝学を縦横無尽に駆使することのできるモデル動物、**ショウジョウバエ胚の神経筋シナプス**※3を材料として、その “遺伝学的解剖（genetic dissection）” を試みた。その結果、図 1 に総括した次の 3 つの真実が明らかになった。

1) “**即時性シナプス増強**” を作るための、直前の活動の残り香のような “**残存カルシウム**※4” を感受するセンサーが**シナプトタグミン 7（Syt7**※5)であることを初めて決定した。

2) “即時性シナプス増強” は、Syt7 の **C2B ドメイン**によるシナプス小胞からの神経伝達物質の放出抑制を、残存カルシウムに反応した Syt7 の **C2A ドメイン**が**抑制解除**することによって生じる（“**抑制—解除モデル**”）。

3) “即時性シナプス増強” をつくる Syt7 の分子機能は同時に、記憶のためにも、記憶過程の早い段階で必要である。このことは、“即時性シナプス増強” は**即時記憶**の脳内実体の少なくとも一部である可能性を示唆する。

多くの読者にとっては図 1 より先は不要と察し、data や実験の詳細について本編では説明しない。それより、著者が進めた論理の道筋について、可能な限り分かりやすく解説したい。この論文の論理展開はおきまりのパタ

ーンではないので、理解することがおそらくかなり難しい。これまで、研究をどのような論理的思考によって“どう料理したか”については、分かりやすく書かれた説明を読む機会はあまりなかったように思う。そのような解説は、著者側にとっては楽屋裏をさらすようで恥ずかしいことだから書かれることがないのだろうと推測するが、若い読者がこれから科学の大洋に船出したときの操舵の手掛かりの一つにでもなればと願い、母語である日本語だからこそ細かいニュアンスを自在に表現できるこの機会に、本研究を題材にして、研究を下支えしている論理の詳細について敢えて解説をこころみる。大学院生の頃の著者自身にとって、「こんな解説書があれば嬉しかった」と思えるようなものを目指した。

著者は以前、生物学全般に蔓延してしまった“偽の必要かつ十分 ※6”という似非論理の危険性に関し、世界に向けて警鐘を鳴らしたところ、ついには *Nature* 誌の社説でも取り上げられるほどに世界中の多くの人々から賞賛していただいた一方で [1]、生物学を研究される方の中には、論理の話となると思考を停止しプライドに触れた感情的な拒否反応 [2] を示す方も、特にシニア層には国内外共に少なくなかった。しかし、堅固な技術あってこそ新しい発見があるように、堅牢な論理の上にこそ新しいアイデアは生まれる。本研究でのいちばんの“見せ場”は、古典遺伝学を少し現代的にアレンジして駆使することにより、あたかも手品か錬金術のように全く新奇な分子メカニズムがふわっと浮かびあがるように“生成する”ところであるが、本編で綴った“種明かし”を読んでいただくことによって、そんな創造的なアイデアも、“天才的なひらめき”などではなく、先人による classics に respect を置いた地道で堅実な考察と積み重ねられた数々の注意深い実験から生まれていく、ということを、これからの生命科学を担う若い読者諸氏に感じ取っていただけたら幸甚である。

この論文での論理展開

この論文でキーとなるのは以下の 3 点である。それらの論理の道筋について順次解説する。

二つの遺伝学的概念、エピスタシスと *cis-trans* test

1） エピスタシス（epistasis）

エピスタシスとは、二つの遺伝子間の上位／下位関係を示す古典遺伝学の概念である。二つの遺伝子変異 a (a/a) と b (b/b)の表現型（症状）が違っていると仮定しよう。その二つの変異を合わせ持つ二重変異 a b の症状が a と区別がつかないとき、「a が b に対してエピスタティックである（a is epistatic to b）」という。つまりは、「変異 a によって変異 b の症状が被い隠される」ということである。大学院に入りたての頃、このエピスタシスには悩まされた。その当時は、ショウジョウバエを使った発生遺伝学上の大発見が次々と *Cell* 誌の表紙を毎号のように飾って衝撃を与えていた頃である。エピスタシスの代表例としても、(1) 発生を制御する遺伝子群のピラミッド型の遺伝子カスケードがあげられ、「エピスタティックな（上位の）遺伝子が上流に位置する」という説明には、「なるほど」と納得した。ところが、その一方で、(2) ラクトースオペロンのような“スイッチング回路”の場合は、「エピスタティックな（上位の）遺伝子が下流に位置することもある」という説明を読んで動揺し、さらには、(3)「エピスタシスの関係にある二つの遺伝子が、生物学的には互いに無関係な、“平行”という場合もある」、という説明を読んで、完全にノックアウトされた気分がした。(3) の“平行”は“茶毛&無毛”のような例で、無毛になる変異が茶毛になる変異を見えなくするのは、無毛変異の野生型遺伝子は毛の発生に関与する一方、茶毛変異の方は毛の色素をつくる遺伝子で、毛が作られなければ毛の色は見えないので、「茶毛は無毛におおいかくされる」という理屈である。しかし、両者に生命現象として直接の関係はない。「じゃあ、エピスタシスって、いったい何やねん？」と、エピスタシスの生物学的本質が何なのか「曰く不可解」と感じ、当時は悶々としていた。その後考え続けて随分後になって理解したことであるが、“エピスタシスの生物学的本質”などというものはそもそも存在せず、「片方がもう片方をおおいかくす」という、本当にただそれだけでしかなかったのだ。あくまで、「見かけ上の（表現系に現れるか否か、ということ）」相互の依存関係だけがエピスタシスによってわかることだったのだ。エピスタシスは、dominant（優性あるいは顕性）/recessive（劣性あるいは潜性）と同様、operational に（実験操作的に）定義された概念にすぎないからなのである [3]。そこで理解すべき大事な点は、「エピスタシス

の結果のみからは、何の理解も生まれない」ということである。なんらかの生物学的な枠組みが与えられてこそ、それに加わったエピスタシスが情報をもたらすわけである。古典遺伝学においては、その得られる情報は遺伝子間の依存関係に基づく位置関係、あるいは働く“順番”であった。多くの場合、扱われる変異は分子の全欠損で、ゼロイチであるがゆえに分子間の位置関係について明瞭な結論が得られた。

ここで、本研究で著者が使用した、少し“現代的な”遺伝学のエピスタシスについて考えてみたい。「片方がもう片方をおおいかくす」という点では同じであるが、本研究でのエピスタシスを調べた変異は、分子全体がなくなる欠損のような大きな変異ではなく、分子内の細かい機能だけを小さく変えた**特異的な変異**である。そのような変異は、近年、**CRISPR/Cas9 法**によって、容易に作成することが可能になった。本研究での C2A と C2B の二重変異のように、極めて近接する二重変異さえも、もし二変異間の組み換えによって作るとしたら困難を極めるが、CRISPR/Cas9 法を使えばたやすく作成できる。本研究では、Syt7 分子の二つのカルシウム結合ドメイン C2A と C2B の、それぞれカルシウムを結合するループにおいて負電荷をもつアスパラギン酸を電荷のないアスパラギンに変えた変異体を作成することによって、他の分子構造は正常に保ちながらカルシウム結合能だけを特異的につぶすことができる。このような特異的な変異の場合は、上で述べた”生物学的な枠組み”が極めて限定的であるため、エピスタシスの結果によって、二つの機能間の相互の依存関係をつかむことが可能になる。ここで、古典的遺伝学を良く知る方は、「severer allele の方がエピスタティックになるのが当たり前では」というご意見をお持ちかもしれない。従来の遺伝学では、severe alleles は、染色体欠失などでタンパク質が全くつくられない、また、タンパク質が正しく折りたたまれない、などの「全く機能しない」ケースが大半であったので、そのような印象が育ったのだと思われる。しかし、本研究のように CRISPR/Cas9 法で作られた非常に特異的な突然変異体を扱う場合、タンパク質全体の構造は正常に作られるはずだし、他ドメインは全く正常に機能するはずである。なので、assay 系の検出力さえ適切であれば、severe allele の存在下でも、依存関係がなければ weak allele の症状が隠されずに現れるはずで、severe allele がエピスタティックになるとは限らない。二つの機能間の少なくとも見かけ上の依存関係を、エピスタシスが反映するはずである。本研究の実験結果は明瞭で、「C2B が C2A に対しエピスタティック」であった。我々はすでに、C2B がシナプス小胞の融合を抑えていること、C2A が“即時性シナプス増強”をひきおこすこと、の両者をつかんでいたので、このエピスタシスの結果から、C2B による抑制と C2A による促進との相互関係を推論することができた。「C2B の変異の症状が C2A の変異の症状をおおいかくす」のであるから、それは、「C2B が働かなければ C2A は働けないが、C2A が働かなくても C2B は働ける」ということを意味する。そこで、まずひとつめには、(1) C2B による抑制は、C2A のカルシウム結合がなくても、C2B だけで実現することが可能である、と結論できる。そして、もう一つの結論は、(2) C2A による“即時性シナプス増強”は C2B のカルシウム結合に依存している、ということになる。

古典的なエピスタシスにおいては、分子間の機能的な”位置関係”が求められた一方、本研究のように細かい分子内の機能が“枠組み”としてすでに設定されている場合には、分子全体の機能の中のふたつの部分的な機能の間の依存関係について知ることができる（同一分子内でも、また、あるいは、異分子間の場合においても）。エピスタシスから示唆される「C2B が担う抑制が働いてこそ、即時性シナプス増強はおこる」という可能性は、大いに想像を掻き立てた。実は、この時点で既に、このエピスタシスの結果だけからの空想によって、“抑制―解除モデル”が著者の頭にはすでにあった。Syt1 の分子内拮抗のことが念頭にあったからである。以前に著者は、一連の Syt1 の機能解析[(4)(5)]の中で、C2A と C2B が拮抗して働くことを発見した[(6)]。その結果からの推量として、「シナプトタグミンファミリー※7分子がどれも、8-12 アミノ酸などの短いリンカーで繋がった二つの C2 ドメインを持つ」ことの進化的意味は、「カルシウム結合の閾値が異なる二つのドメインが、分子内で互いに物理的に拮抗することによってカルシウム感受の閾値を厳密に決めるためである」という考えに至っていた。この分子内拮抗を Syt7 においても想定し、上のエピスタシスの結果が示唆する「C2A の増強は C2B の抑制に依存する」を満たす可能性として、著者は図 1 のような“抑制―解除モデル”を想像した。それと、このモデルのもう一つのきっかけとしては、それは 2023 年末ごろのことで、その直前の 11 月に Wisconsin 大学の Ed Chapman 博士の研

究室から、「C2 ドメインがカルシウム結合すると、そのドメインが 90 度回転して膜にめり込む」という論文[7]がちょうど出たすぐだったこともあった。その論文の図に描かれたリアルな脂質二重膜上での C2 ドメインのダイナミックな動きに inspire されて、「もし、C2A がカルシウム結合したときに 90 度回転して膜にめりこんたら、その回転運動がリンカーでつながった C2B を膜から引っこ抜いて抑制を解除するのでは？」と著者は勝手に妄想していたのである。ちなみに、Ed Chapman 博士は、主にシナプトタグミンの研究によってノーベル賞を受賞した Tom Sudhof 博士と競い合いながら、“双璧”のようにシナプトタグミンの研究分野を長年引っ張ってきたもう片方の“壁”である。著者が Syt7 に着目したのも元はといえば、2011 年に Ed が Wisconsin 大学でのセミナーに呼んでくれた折に、「高親和性カルシウムセンサーの実体については、全くわかっていない」と著者が語ったその講演の直後に Ed が、最近出版されたゼブラフィッシュを使った Syt7 の論文[8]を見せてくれたのが始まりだった。

2) 相補性検定と *cis-trans* test

抑制―解除モデルは、残存カルシウムによるということ以外、他に何も解っていなかった即時性シナプス増強の分子メカニズムに、一気に具体的なイメージを与えるだけでなく、「シナプトタグミン分子は分子内拮抗によって機能する」という、上に述べた、シナプトタグミンファミリー全体の一般的な特徴に関する著者の持論にも重要で、その想像は著者の心を高揚させた。しかし、モデルを実際にサポートするなんらの実験的な証拠がないだけでなく、その時点ではまだ、大学院時代に悩まされた“茶毛&無毛の呪い”からさえも逃れられていなかったのである。

C2B はその発現量に比例してシナプス伝達を抑制する。その抑制が一発目のシナプス電流を発現量に応じて小さくし、シナプス電流を小さく抑制することによって、連発刺激による増強を可能にする[9]。どれだけ抑制されてどれだけ小さくなるかによって、変化しうる幅、いわばダイナミックレンジが Syt7 の発現量によって決定されることになる。その抑制が失われたショウジョウバエの Syt7 欠損変異では、最初から巨大なシナプス電流がみられ、一発目が大きいためにシナプス小胞が枯渇し、見かけ上、増強がみられない。**Syt7 ノックアウトマウス**※6[10]の症状も同様なのであるが、その症状が“Syt7=即時性シナプス増強のセンサー”の証拠と誤認されたのは、マウスの実験系では、増強の比は計測されるが、絶対値が計測しにくいので、抑制についての知見を得ることができなかったからである。増強がみられなかったその症状は、抑制の欠損のせいであって、即時性シナプス増強のセンサー機能の欠損によるわけではなかった（用語解説※5 参照）。このように、「C2B による抑制は、即時性シナプス増強を可能にする”prerequisite（前提となる必要条件）”」ということしか、エピスタシスの知見からはわからない。エピスタシスが教えることは、あくまで「表現系に現れるか否か」という「見かけ上の」依存関係でしかない。C2B による抑制は、一発目を小さくすることで増強を可能にする、ただの“お膳立て”であって、C2A がつくる増強の過程とは直接関係のない、いわば“準備”でしかない可能性もある。要するに、C2A が茶毛で C2B が無毛、という可能性だ。もしそうであるとしたらモデルは空想でしかなく、論文上でモデルを提示することさえためらわれてしまう。

そのとき、“天の助け”ともいうべきか、国立遺伝学研究所名誉教授の広海健博士から、「エピスタシスにおける“平行”（“茶毛&無毛”のような場合）を除外するためには、トランスヘテロ(C2A+/+C2B)を作って相補性検定をすればいい」という大変貴重なご助言をいただいた。もし、C2A と C2B が“茶毛&無毛”のように互いに全く無関係に独立して働くと仮定すると、両染色体は相補するはずである、という理屈である。ここで、遺伝学に造詣の深い諸先輩方から、「同一座位（遺伝子）内のアリル同士なんだから、相補しないのがあたりまえじゃないか。そもそも相補性検定は、同一遺伝子座かどうかを調べるテストだろう」とのお叱りをうけるかもしれない。ところが実は、そのお叱りは正しくない。著者も、致死の変異などについての相補性検定を長年数限りなくやってきたので、そのお叱りの気持ちは理解できる。大多数の遺伝子欠損や大きくタンパク質が壊れる場合などはアリル同士が相補しないのが当然である。しかし、少し“現代的な”遺伝学において CRISPR/Cas9 法によって分

子の部分的な小さな機能だけを特異的につぶしたような場合、しかも、シナプトタグミンのようにはっきりドメイン構造が分かれていて、それぞれが全く異なる機能を担っているような場合、もし、二つの小機能がお互いに干渉せずに独立に働いていたならば（要するに、“茶毛&無毛”関係ならば)、ふたつの染色体は互いに相補し得るのである（もちろん、CRISPR で特定の配列を狙って作った変異だけでなく、表現型から見つかってきた変異どうしでも、偶然そうなる可能性はある)。実際、本研究の C2B による抑制機能が良い例で、以下に述べるように、C2A からの干渉をうけないので、抑制に関してだけ見ると、C2A 変異と C2B 変異は見事に相補した。このように、

二つの変異が“平行（茶毛&無毛)”関係ならば、それらは相補性検定で互いに相補する。---（i）

という命題（i）は常に真である。だとすると、命題（i）の対偶もまた真であるはずなので、

二つの変異が相補性検定で相補しなければ、それらは“平行（茶毛&無毛)”関係ではない。---（ii）

という命題（ii）も常に真となる。よって、「互いに相補しない」という結果を得ることができたら“茶毛&無毛”を否定できるのだ。まさに、遺伝学に精通された広海博士の達見であった。

かくして、相補性検定を試みることにしたが、本研究の場合、抑制が発現量に比例しているので、ヘテロでは抑制がおおざっぱにいって“半分”になる。そうすると、約半分の抑制が“相補した”状態であるので、何と比べて“相補した”と言えるのかの基準が曖昧になる。致死のケースのようにゼロ/イチになるわけではないので、注意が必要だ。そこで、原点に立ち返って、相補性検定のプロトタイプともいうべき（あるいは、相補性検定の“一般形”と考えられる)、故 Ed Lewis 博士の始めた“***cis-trans* test**”を行うことにした。Ed Lewis 博士は、いうまでもなく、発生遺伝学における偉業をなしとげたノーベル賞受賞者である。夜通し自ら掛け合わせを繰り返して、発生現象の基本となる仮説をうちたてた。また、私達が現在使用しているバランサー染色体を自ら作成したり、著者も使っていた EMS 突然変異のプロトコルを確立したり、手法の上でも、ショウジョウバエ遺伝学の礎に大きな貢献をした。大きな研究室のボスとして論文を量産したタイプの科学者ではなく、自分で考えて自ら実験することで本質的に新しい方法も新しいアイデアも自分で作り出していく科学者であった。そんな Ed Lewis 博士は、著者が role model として何十年も一番尊敬してきた科学者だったので、上に述べたような解析の実際上の必要性も勿論あったが、院生の頃に読んだきりの“Ed Lewis の *cis-trans* test”を追体験してみたいとも感じていた。

Ed Lewis 博士のオリジナルな *cis-trans* test [11] では、化学の用語法に倣い、二つの隣接した変異 a と b について,

a b / + +

をシスヘテロ（*cis*-hetero）と、また

a + / + b

をトランスヘテロ（*trans*-hetero）と呼んで（その呼称については、Lewis 博士が始めたものではないが)、両者の表現型を比較する。その比較によって Lewis 博士は両遺伝子間の position effect（位置効果）について考察した。遠く離れた座位にある通常の独立した二つの変異の場合は、シスとトランスの結果は同じになり、“相補した”という結果になる（シスヘテロは、 “相補した”場合と結果的には同じ状態と考えられるので)。一方、相補せず、シスよりトランスの方がより強い症状になる場合は、両者は干渉している。その当時は分子生物学が確立する以前なので実体がつかめず、pseudo-allele というような表現がなされていた。しかし、実際には、それらは同じ遺伝子座内の変異であることが多く、Lewis 博士は、そのような変異同士の相互関係を詳細に解析することによって、「*Ubx* complex 内のタンパク質をコードしていない“調節領域”に順にならんだ各部位が各体節の

“個性”を決定している」という発生生物学上の重要な発見に至った。*cis-trans* test の時の *cis* という言い方が、のちの Seymour Benzer 博士によるシストロン（cistron）の概念につながり、今日日常的に使用される“シスエレメント”などの言葉にもつながっている。現在では、Ed Lewis 博士によって始められた *cis-trans* test は、Wikipedia においても“遺伝的相補性”という項目のなかの“相補性検定”に吸収されているように、今や死語のような扱いになっている。おそらく、シスヘテロを作成することが、近接した２変異の場合は、CRISPR/Cas9 法なしの組み替えによる従来の方法では困難なので（ショウジョウバエの場合、Syt7 は第四染色体上にあるので、第四染色体では組み換えがおこらないため、通常の組み換えによる二重変異作成は不可能である）、シスヘテロとトランスヘテロの比較は多くの場合、近年まで困難だったことが理由のひとつである。その一方で、白眼変異や致死変異のような野生型に対する劣性変異のように相補を容易に確認できる例において、シスヘテロなしでトランスヘテロを見るだけでアリルかどうかを判定する作業が頻繁に行われるようになったからでもあろう。かくして、*cis-trans* test はその後ほとんど顧みられることもなくなっていたのであるが、Ed Lewis 博士は、この *cis-trans* test の研究の流れから、上に述べたノーベル賞が与えられた発生遺伝学上の大発見に至っている。本研究においては、この“歴史上の遺物”として埋もれていた *cis-trans* test を掘り返すことによって、現代的な context で甦らせることを試みた。

上に述べたように、曖昧さのない相補性検定を行うため、Lewis 博士の顰みに倣って、技術員の藤居孝聡さんと共に次の電気生理実験を行った。

C2A C2B　/ + +

のシスヘテロと、

C2A + / + C2B

のトランスヘテロにおいて、２連発刺激を行って両者を比較した。シスヘテロは片方の染色体が野生型であるので、“相補した”のと同じ状態を示すコントロール実験と見なすことができる。そこで、このシスヘテロをコントロールとして比較すれば、定量性の高い比較が可能になる。その結果、一発目の刺激への反応はシスとトランス間で違いがない、すなわち、抑制に関しては C2A と C2B は“茶毛&無毛”のように独立であることがわかった。つまり、抑制機能は C2B だけが担っていて C2A はそれに干渉しない、ということである。ところが一方、即時性シナプス増強については、シスとトランスで大きな違いが見られた。ということは、即時性シナプス増強に関しては C2A と C2B は相補しないので、上の（ii）により“茶毛&無毛”の可能性は除外された。かくしてひとまず、「なんらかの実質的な相互作用により、C2A が C2B に依存する」ことが言えることになり、“平行（茶毛&無毛）”の可能性は排除されたので、モデルに関しても少しだけ心をつよくした。

しかし、このとき、著者の心には大きくひっかかるものがあったのである。そのときの違和感は、*cis-trans* test の結果と“茶毛&無毛”の判定がどうもしっくり行かない、「ものたりない」ような感覚だった。（i）と（ii）の命題は論理として完璧である。だから全く真実を映してはいる。しかし、著者がどうしても納得できなかったことは、*cis-trans* test が“線引き”するその線について、である。（i）と（ii）の論理は正しくても、*cis-trans* test が除外する線は、“茶毛&無毛”か否か、のそこの線ではない。その線だと、除外される範囲が、間違ってはいないが、それでは狭すぎるのだ。*cis-trans* test は、「全く無関係かどうか」だけでなく、もっと大事なことを教えてくれているはずだと感じていた。そこで、もっと *cis-trans* test の本質に沿って、線引きするその“線”を再検討しようと考えた。そう思いながら、シスとトランスの遺伝子型を眺めてみた。それで、はっと気づいたのが、シスとトランスの本質的な違いである。気づいてみれば全くあたりまえのことであるが、シスとトランスの持っている遺伝子配列はトータルでは完全に同じで、1 アミノ酸の違いもない。シスとトランス間の唯一の違いは、C2A と C2B の二つのドメインがリンカーで物理学的につながってるかつながってないか、だけである。ということは、その、「つながっているかいないか」が、*cis-trans* test が“線引き”する本質的な線であるはずだ。C2A と C2B をつなぐリンカーによる接続がもし任意の現象について必要なければ、その現象に関してシスとトランスは同じになるはず。逆に、リンカーによる接続が必要ならばシスとトランスは異なるはずである。Ed Lewis 博士の

cis-trans test を追体験して同様の実験をしてみたおかげで、実験の意味する本質が見えてきた。そもそも、Lewis 博士は、“position effect”として、「つながってるかどうか」の違いに関心を向けていたのだから、考えてみれば当然とも言える。

実験結果は、上に述べた通り、一発目のシナプス電流はシスとトランスで差が認められなかった一方、即時性シナプス増強は、シスとトランスで有意に異なり、シスの方がより facilitative（１発目と 2 発目を比較した時に、１発目より 2 発目が増える方向にシフトする）であった。この結果の意味するところは、「C2B による抑制は、C2A がなくとも C2B だけで可能である一方、C2A による即時性シナプス増強は、リンカーでつながった正常な C2B を必要とする」である。エピスタシス以上に追加された情報は、「リンカーでつながった」である。

cis-trans test が線引きする“線”が「リンカーによる物理的なつながり」の有無のその境い目だと気づいたとき、ぱっと目の前が開けたような気持ちがした。要するに、*cis-trans* test の意味するところは、「C2B による膜融合抑制を、物理的につながったリンカーを通じて利用することによって、C2A は即時性シナプス増強を実現する」ということで、ここまで来ると、もう「抑制の解除しかない！」と直感的に思えたからである。もちろん、こういう“直感”は motivation のためには有効であるものの、往々にして間違えを犯すので、要注意でもある。“溜飲が下がる”というような人々の直感的納得感が、”偽の必要かつ十分”のウィルス感染のような世界的な“蔓延”を招いた※6。そういう轍を踏まぬよう、次項で説明するように、モデルの妥当性については、冷静かつ慎重に、論理的に検討した。それでも、*cis-trans* test の結果は、さらにさまざまな遺伝子型を比較した結果からもサポートされ、少なくとも、モデルの提示を妥当にするだけの実験的根拠が得られた。

この抑制―解除モデルをさらに直接的な方法で検証するため、C2A と C2B の相互作用の要ではたらくリンカーを操作する実験を行った。C2A と C2B をつなぐリンカーの長さだけを変える変異を CRISPR/Cas9 法で作成し、それらを電気記録して即時性シナプス増強を調べた。驚いたことに、8 アミノ酸からたった 1 アミノ酸長くしただけで、即時性シナプス増強がおきたりおきなかったりと、不安定な症状を見せ、2、3 アミノ酸長くすると、抑制は正常である一方、即時性シナプス増強だけがぱったりと見られなくなった。リンカーを長くしたことによって、リンカーが“たるんで引っ張れなくなった”ような想像が浮かぶが、「リンカーを長くすると、C2A の動きが C2B の抑制を解除できなくなった」と推定される。リンカーを短くしたものでも、抑制自体が異常になったりして、即時性シナプス増強は見られなかった。進化の過程で、リンカーの長さは最適化されているようである。このリンカーの長さの変異の結果も、抑制-解除モデルによってよく説明できる。

３）仮説の蓋然性について

上に述べた、二重突然変異体の解析、*cis-trans* test により、物理的つながりに依存した分子内エピスタシスが明らかになった。その結果に基づいて、「物理的につながった正常な（抑制する）C2B を利用して、C2A は即時性シナプス増強をつくる」と結論できた。この結論からは、いたって自然に抑制-解除モデルが想像される。上に述べたリンカーの長さを様々に変えた変異の症状は、このモデルを仮定すると非常によく合うので、モデルを強くサポートする。また、Syt7 の強制発現のように即時性シナプス増強が著しく大きくなる時でも、「シナプス電流の絶対値がいくら大きくなっても、Syt7 欠失突然変異体において抑制が全くない状態ほどには大きくはならない」という事実も、抑制-解除モデルによく合致する。

しかし、慎重を期するため、このモデルがどれほどの蓋然性をもつか（つまり、どれほどの確からしさで「当たり」であるか、ということ）、についてさらに考えてみたい。まず、仮説／モデルと、実験によるその検証の方法についての一般論について考察する。このようなことは科学の現場で日常的に行われているにもかかわらず、その方法について実際の研究に即して書いてあるものを目にすることは少ないので、この機会に敢えて解説を試みる。と言っても、いわゆる“科学哲学”について語るつもりなどはない。著者は科学哲学について趣味的に興味があって、実は随分勉強した。しかし、自分が研究を進めるにあたって、その科学哲学の知識が役だったと思ったことはただの一度もない。読者諸氏も、著者のように面白がってメタ科学としての科学哲学を知ることも楽

しいことではあるが、今後の研究をより良くするために科学哲学を学ぶというのは、おそらく時間の無駄であろう。だから、ここでも、読者の研究に直接使える実践的な方法に絞って解説を行う。

そもそも、生物学では、本研究のようにモデルや仮説を検証するような作業が通常の研究の中心ではない。著者の場合も、仮説検証の論文の方が、「ある生物現象を観察し、何かを発見した」、「変異体の症状を解析したら...だった」というような種類の論文よりもはるかに少ない。では、そのような仮説検証タイプの研究はどのようにあるべきか？非常に有名な例として Albert Einstein の相対論の検証について考えてみよう。Arthur Eddington は、日食時に恒星の位置を観察することによって Einstein の一般相対論を検証した。ことの真否については後の議論もあるようだが、太陽の重力場による光線の曲がり方は一般相対論に一致し、それは世界に衝撃を与えたために、“Einstein の一般相対論が“証明された”などというデマを生んだ。実際には、Einstein の一般相対論が証明されたことなどは一度もないのであるが、そのような誇張的表現を何度も繰り返し読んだことがある。この相対論の例のように、「ある仮説が正しければ、ある実験結果が予想される」という場合、

仮説 A が真であるならば、実験結果 B となる----(iii)

を前提に、“十分条件”である仮説 A に対して“必要条件”である実験結果 B を得ることにより、仮説 A が支持される。しかし、注意すべきは、実験結果 B は必要条件でしかないので、仮説 A 以外の可能性も残ることである。ここで、実験結果が B にならなかった場合は、(iii)の待遇をとって、

実験結果 B が得られなければ、仮説 A は偽である----(iv)

といえるので、即座に仮説 A が棄却され、その場で一件落着なのであるが、

実験科学においては、通常、(iii)を前提に、必要条件としての実験結果を次々と多数拾っていく以外に方法がない場合が多い（二者択一の問題設定が可能なような特別な場合を除いて）。その場合、一つの論文の実験だけで決定的にはなりにくく、仮説をサポートするいくつもの実験結果、多数の論文が蓄積した末に、いわば帰納法的に仮説が“ほぼ”確定していく。例えば、著者がこの分野に参入した 20 世紀末では、“シナプトタグミン 1（Syt1）が伝達物質放出をトリガーするカルシウムセンサーである”という仮説が、アミノ酸配列と組織内局在しか証拠がまだなかったために、極めて不確かな“仮説”でしかなかった。その後の 20 年ほどの間に、著者らも含む[4-6]多くの研究者が数々の証拠を積み重ねた結果、Syt1 の仮説も今ではほぼ確定し、もっとも主要な貢献をした Sudhof 博士にノーベル賞が授与された。本研究の場合は、エピスタシス、*cis-trans* test に基づいて立てた仮説について、「C2A の動きを C2B に伝えているはずのリンカーの長さを変えたら即時性シナプス増強に影響するはず」という予想を立ててテストしたところ、少数のアミノ酸が加わっただけで、即時性シナプス増強が特異的に見られなくなった。その結果は、(iii)のようにモデルの必要条件なのであるが、操作（リンカーの長さ以外は、C2A も C2B も全く野生型と等しい）と実験結果（即時性シナプス増強だけが異常）の両方において特異的な分、モデルの信憑性についての説得力がより強い。さらに、エピスタシス、*cis-trans* test の結果もモデルの必要条件としては挙げられるのであるが、上の Syt1 のケースに比べるとモデルの証拠がまだ少ないことを認めざるを得ない。ではなぜ、あの Eddington の実験は、“証明された”などという誤解を生じるほど、一発だけで極めて強いインパクトを与えることができたのか？その答えは、

「ニュートンに勝ったから」

である。それまで、数学から天文学、工学まで世の中の森羅万象を支配し、人々が真理と信じて疑わなかった Newton の理論を対案として、Einstein の一般相対論が日食時の観察においてそれを打ち破ったからである。要するに、仮説の蓋然性は、その仮説以外の可能性の蓋然性による、ということなのだ。もちろん、Einstein の一般相対論以外の、より包括的な理論の可能性がないとは、まだ誰にも言えない。その意味で、必要条件としての実験結果の“十分条件”でしかない Einstein の一般相対論が“証明”されたことは当然ないのであるが、それまで真理と信じられていた Newton 力学にとってかわったので、「それ以外の可能性などありえない！」という錯覚を人々に感じさせたのだ。つまり、「それ以外の可能性」の蓋然性がどれほどあるか、が仮説の蓋然性を決めるのである。そこで、本研究の場合においても、「それ以外の可能性」について考えてみよう。

前世紀後半から分子生物学が台頭し、今世紀初頭にヒトやハエのゲノムが完遂されてから四半世紀たった今、細胞生物学的な知見も今や出尽くした感がある。その今日的な分子細胞生物学の知見にもとづいて、本研究の結果に合うような他の可能性を検討してみよう。その仕組みは、「物理的につながった C2B に依存」で、しかも、「C2B が放出抑制」の条件を満たし、しかも、リンカーの長さを変えた実験をもうまく説明できる必要がある。（可能性１）「C2B による抑制を C2A がリンカーを通じて利用することにより、即時性シナプス増強を実現している」と仮定するならば、抑制―解除以外のメカニズムは考えにくい。一方、（可能性２） C2B が小胞膜、SNARE（膜融合装置）に結合することが、膜融合の抑制とは別に、リンカーを通じた C2A の小胞膜との相互作用を容易にし、膜融合の確率を上げる、というシナリオは想像できる。C2B が小胞膜上の膜融合装置にアンカーされているために、それにリンカーでつながった C2A が小胞膜に結合しやすくなる、というような可能性である。しかし、この可能性を想定した時、「リンカーの長さをたった 1-3 アミノ酸長くしただけで、即時性シナプス増強が決定的に損なわれる」という実験結果は予見し難い。よって、（可能性２）も現実的とは言い難い。このように、今日の分子細胞生物学的知見に基づいた可能性を検討してみても、抑制―解除以外のしくみを想定することは困難であった。従って、いわゆる“消去法”によっても、抑制―解除モデルの蓋然性は、ほぼサポートされることになる。実は元々の原稿にも、“消去法（process of elimination）によって”と明言していた。しかし、むりやり複雑な過程を組み合わせるなどして他の可能性を考えることも、無理あるが不可能と断言もできないし、全く未知のメカニズムが隠れている可能性はどうしても否定できないので（これに関しては Eddington のケースも同様である）、reviewer からの批判を回避するために論文上での明言は避けた。結果、少々奥ゆかしい語調にはなったが、実際には、(iii)の命題における必要条件としての実験結果を良好に説明することのできる“抑制―解除モデル”が、消去法も考え合わせて、即時性シナプス増強のしくみであることはまず間違いないと考えた。よって、分子機能の詳細を直接調べる生化学的また生物物理学的な実験結果もさらに期待されるものの、このモデルが即時性シナプス増強の主要な分子メカニズムであると結論した。

終わりに

即時性シナプス増強のしくみとして“抑制―解除” モデルを案出した際の裏にあった遺伝学の論理について解説した。CRISPR/Cas9 法によって二重変異作成が容易になったおかげで、分子内エピスタシスも自在に解析できるようになった一方、死語のように扱われ、すっかり廃れていた *cis-trans* test も、現代的な形でリバイバルさせることができた。本研究を突破口にして、現代的な方法で装いを新たにした二つの古典遺伝学の方法が、新たな分子機能解析のための一般的な選択肢とし世界に広がって行くことを期待する。

このように、生命現象を支えるしくみとしての新しい仮説を考案することは、科学の醍醐味である。特に本研究では、今までにない新しい道筋で論理を展開したので、リアルな分子メカニズムが驚くほどの確度をもって浮かび上がってきた時には、著者自身、魔法にかけられたような感動があったた。本研究の場合は、一つの論文内で、実験結果から仮説を創出し、本研究中の実験結果に基づいてその妥当性を検証しているが、一方、仮説の案出から検証までが遠いケースもある。著者はかつて、神経筋シナプスの生理学実験に基づき、脳の記憶（長期記憶）の基本原理の候補として、記憶時のシナプス変化をつくる一般的なしくみ、“**局所フィードバック仮説**※8”を案出し、2005 年に *Science* 誌に発表した [12]。しかし、記憶時の脳内のシナプス変化を調べる方法が存在しなかったため、この仮説には検証する術がなかった。そこで、条件反射の要となる食べるコマンドニューロンをショウジョウバエの脳内に発見することから始めて [13]、**パブロフの条件反射**※9時の行動としての記憶とその細胞上でのシナプス変化を同時観察する実験系を確立し [14], [15]、20 年ほどかけて、ようやく、記憶時のシナプスの変化を直接観察できるようになった（発表準備中）。そうこうしているうちに、ここ数年の未発表データにサポートされて、2005 年の発表当初はただの夢物語だった仮説が、俄然現実味をおびてきた。すでに 20 年以上の歳月が流れ、なんとも気の長い話ではあるが、これもまた、科学の醍醐味、あるいは、ロマン（？）と言えるのかもしれない。

謝辞

本研究は、技術員の鈴木遼子さんが縦横無尽の掛け合わせで作成してくれたハエを使って技術員の藤居孝聡さんが極めて質の高い電気生理記録をしてくれたその結果に加えて、著者とともに新しい独自の記憶の実験系を確立してくれた櫻井晃博士の記憶行動実験のおかげで実現できた。研究室の若い力による優れた仕事に深く感謝したい。

文献

1）*Nature* (社説), 558: 162, 2018; Yoshihara, M. & Yoshihara, M. : *J Neurogenet.*, 32: 53-64, 2018.

2）Anderson, D.J. Sternberg, P.W. PeerJ Preprints, 7: e27812v1, doi:10.7287/peerj.preprints.27812v1, 2019.

3）An Introduction to Genetic Analysis, Fifth Ed. Griffiths, A, et al., W.H. Freeman and Company/New York, 1993.

4）Yoshihara, M., Littleton, J. T. *Neur*on 36, 897–908, 2002.

5）Yoshihara, M., Adolfsen, B., Littleton, J.T. *Current Opinions in Neurobiology* 13, 315-323, 2003.

6）Yoshihara, M., Guan, Z., Littleton, J. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 107, 14869–14874, 2010.

7）Courtney, K.C., et al., *Nat. Commun.* 14, 7761 (2023).

8）Wen, H. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 13906–13911, 2010.

9）Fujii, T., Sakurai, A., Littleton, J. T., Yoshihara, M. *Sci. Rep.* 11, 4059, 2021.

10）Jackman, S. L., Turecek, J., Belinsky, J. E., Regehr, W. G. *Nature* 529, 88–91, 2016.

11）Lewis, E. B.: *Genetics* 30, 137–166, 1945.

12）Yoshihara, M., Adolfsen, B., Galle, K.T. and Littleton, J.T. *Science* 310: 858-863, 2005.

13）Flood, T., Iguchi, S., Gorczyca, M., White, B., Ito, K. and Yoshihara, M. *Nature* 499: 83-87, 2013.

14）Yoshihara, M., *JoVE.* 62,e3625, 2012.

15）Sakurai, A., Littleton, J. T. Hiroaki Kojima, H. and Yoshihara, M., *Curr. Biol.* 31, 4163-4171, 2021.

参考図書

1.「“necessary & sufficient”に気をつけて一若き生命科学者の健全な思考法のために一」（吉原基二郎著）、実験医学 Trend Review 2019 年 Vol.37 No.4（3 月号）571-578 羊土社

2.「Ivan Petrovich Pavlov (1904) 条件反射を“発見”した，記憶神経生物学の先駆者」（吉原基二郎著）、Clinical Neuroscience, Vol. 40 (8) “ノーベル賞の神経科学”、928-933, 中外医学社, 2022

3.「シナプスの可塑性と記憶の形成とを結ぶショウジョウバエの摂食行動に関わるコマンドニューロン」」（吉原基二郎著）ライフサイエンス新着論文レビュー（http://first.lifesciencedb.jp/archives/7415#more-7415）2013

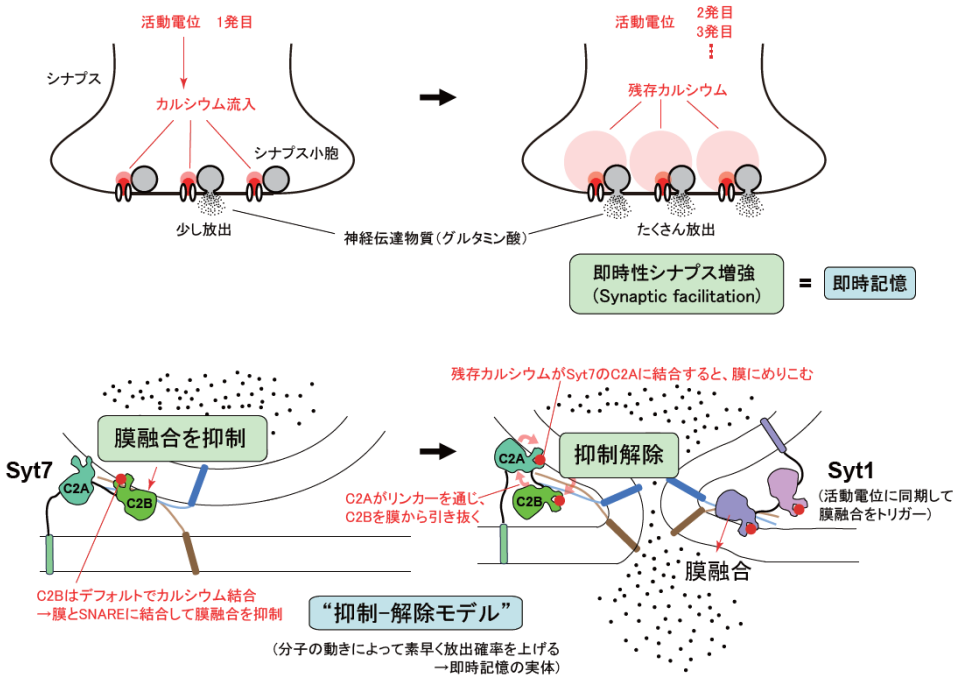

図 1　即時記憶と即時性シナプス増強のしくみ

Syt7 は、膜貫通ドメインで細胞膜にアンカーし、その C2A ドメインと C2B ドメインのカルシウム結合部位にカルシウムが結合すると、シナプス小胞膜へと結合する。Syt7 の C2B ドメインは常にカルシウムに結合しているため、シナプス小胞と SNARE（膜融合装置）への結合によって、デフォルト状態として膜融合を抑制していると考えられる。そこへ、活動電位後の残存カルシウムが C2A ドメインに結合すると、C2A ドメインはシナプス小胞膜に結合し、その動きがリンカーを通じて C2B に伝えられて、C2B による膜融合抑制を解除する。その抑制解除が Syt1 を介した膜融合による伝達物質放出の確率をあげ、即時性シナプス増強が生じる。

用語解説

※１　即時記憶（Instantaneous memory）

Hebb（1949）は、その古典的著書“The organization of behavior”において、脳が記憶する時、まず、即時的なシナプス強化が”生理学的な”仕組みによって生ずる、と考えた。その瞬時に経験したことを我々は感じることができるからである。その生理学的な変化がその後時間をかけてシナプスの形の変化を引き起こし、記憶を保持し続けるシナプスになる、と Hebb は考えた（図 2 参照）。そのように瞬時に爪痕を残すことのできる「即時的におこる生理学的な変化とは何か?」という生物学的な問いに対し、初めて答えを与えたのが本研究である。Syt7 の分子運動（図 1 参照）は一瞬にして起こるので、その動きによって瞬時に作られる即時性シナプス増強こそが即時記憶の脳内実体であることが、本研究から推測される。

“短期記憶（short-term memory）”と混同されがちであるが、短期記憶は、短い時間（1 秒以下から数分まで、実験系、対象により、様々であるが）維持されたのちに消滅する記憶を意味する。全ての記憶の初期段階で生ずる即時記憶は、短期で失われるものもあるし、記憶の強さによっては、Hebb が語ったようにその後、長期記憶として維持される永続的なものもある。思考のため一時的に維持される記憶、”ワーキングメモリー”は、心理学においてはその目的が特殊であるために即時記憶や短期記憶と違うカテゴリーとして分類がなされていることもあるが、細胞の機能を一般的に捉えることを試みる神経生物学においては、「即時記憶であり（すぐにできて）、かつ、短期記憶である（すぐに消える）」と言える。

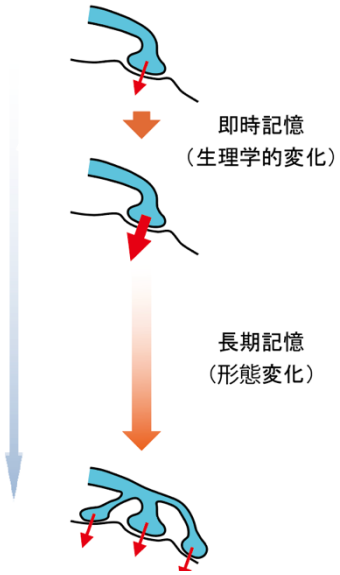

図 2 Hebb の考えた即時記憶と長期記憶

※２ 即時性シナプス増強（Synaptic facilitation）

活動電位が連続してシナプス部に到達するとき、前の活動電位によって流入したカルシウムの“残り香”=“残存カルシウム※４”によって後の活動電位によるシナプス伝達が強くなる現象。1940 年に中華民国の Feng によって初めて報告された。以来、Eccles や Katz などの主要な生理学者によって研究されてきたが、その分子機構もその意義も謎のままだった。
かつて”シナプス促通”という訳語が当てられていた。この文学的で格調の高い訳語に敬意を払うところはあるが、実際のシナプスで起こる現象をこの訳語から直感的に想像することは、現象を既に熟知する専門家以外には困難で、理解を助ける概念としての意義が薄かった。“促通”とだけ聞くと、「"通じ”を促す」という意味の婉曲的表現とも誤解されかねない。そこで、その分子メカニズムが明らかになったこの機会に、実験時の電気生理記録（図 3 参照）や脳内での現象を直感的に想像させ、また、長期増強などの他のシナプス可塑性の用語とも馴染みのいい新しい訳語として、“即時性シナプス増強”に変更したい。

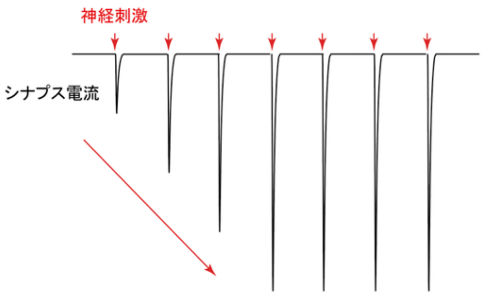

図 3 即時性シナプス増強
電気生理記録でみられるシナプス電流の模式図

※３ ショウジョウバエ胚（卵）の神経筋シナプス

ショウジョウバエの卵の中で育つ胚の運動ニューロンと筋細胞の間のシナプス（図４参照）。ショウジョウバエ遺伝学が縦横無尽に活用できる上に、発生途上ゆえに可塑性に富んでおり（Yoshihara et al., *J. Neurosci.* 1997）、記憶のメカニズムのモデルシナプスとして理想的である。著者らはかつてこの実験系を活用して、シナプス可塑性の実験を行い（図５参照）、記憶の一般仮説として、“局所フィードバック仮説”（用語解説※８参照）を結論した（Yoshihara et al.,2005, *Science*）。もう一つの利点として、著者らが開発したミオシンの突然変異体を使って筋細胞が収縮しないようにする方法（Yoshihara et al., *J. Neurosci.* 2000）が使えるので、様々な実験条件で安定した電気記録が可能である。しかも、同定されたシナプスであるので、シナプス電流を絶対値として計測することが可能である。そのため、本研究においても、抑制異常が巨大なシナプス電流として定量可能なため、マウスの実験では同じに見えた抑制異常と即時性シナプス増強の異常が、全く異なる症状として認識することができた。それによって Jackman et al.（2016, *Nature*）の解釈は誤っていたことが明確になり、Syt7 の C2A ドメインがが即時性シナプス増強のカルシウムセンサーとして働いている真の証拠を提示することに成功した（用語解説※５参照）。
シナプスレベルでは、人を含む哺乳類とショウジョウバエの間でほぼ同じタンパク質がどちらもフルセットそろっていて、それぞれの分子が非常に似た働きをすることによってシナプスが営まれている。そのため、遺伝学的解析が容易なショウジョウバエで分子機能を解析する、という戦略が一般的な分子機能を知るために有効となる。たとえば、著者らによって、膜融合装置タンパクであるシナプトブレビン（Yoshihara et al., *J. Neurosci.*, 1999）、伝達物質の分泌をトリガーするシナプトタグミン 1（Yoshihara and Littleton, *Neuron* 2002; 用語解説※７参照）の機能がまずショウジョウバエの研究で明らかになり、のちに、Sudhof 博士の研究室においてマウスを使ったほぼ同じ結果が確認された（Schoch et al., *Science*, 2001; Sun et al., *Nature* 2007）。それらの結果を元に Sudhof 博士にノーベル賞が授与されたことからも、ショウジョウバエの研究も微力ながら貢献したということができる。縦横無尽な遺伝学によって分子の働きを詳細に理解することができるショウジョウバエを使った研究を通して分かった分子メカニズムが記憶の仕組みの理解にもつながり、また、その分子機能はヒトの病気にまで応用されることが期待できる。

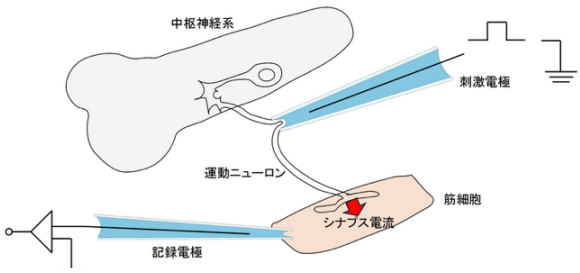

図 4 ショウジョウバエ胚の神経筋シナプスでのシナプス電流の記録

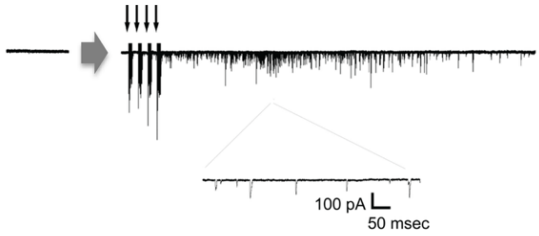

図 5 ショウジョウバエ胚の神経筋シナプスでの可塑的変化。高頻度刺激すると、微小シナプス電流が誘起される。

※４ 残存カルシウム（Residual calcium）

活動電位によってシナプス前終末にカルシウムが流入することにより急激にカルシウム濃度が上昇し、そのカルシウムが Syt1 に結合して膜融合がおこり、グルタミン酸などの神経伝達物質が放出される。そのときのカルシウム上昇は時間経過とともに約 100 ミリ秒の時定数で薄まるが、その“残り香”のように留まるカルシウムが“残存カルシウム”と呼ばれる。即時性シナプス増強のために残存カルシウムを感知するためには、“低親和性カルシウムセンサー”として働く Syt1 以外に、第二のセンサー、“高親和性カルシウムセンサー”の存在が必要であることが理論的に予測され（Yamada and Zucker, 1992）、実際に残存カルシウムが即時性シナプス増強をひきおこすことが実験的に示された（Kamiya & Zucker, 1994）。

※５ シナプトタグミン７（Synaptotagmin 7）

シナプトタグミンファミリー※7のシナプトタグミン 7（Syt7）は、Syt1 とは逆方向に、細胞膜の方に膜貫通ドメインでつなぎとめられ、低濃度のカルシウムに反応し結合するとシナプス小胞について、膜融合を制御すると考えられる（図１参照）。Syt7 の発現量が多いほどシナプス伝達をより強く抑制することが、私たちの先行研究から分かっていた（Fujii et al., *Sci. Rep.* 2021）。

以前、Harvard 大学の Regehr 博士の研究室から、Syt7 のノックアウトマウスで即時性シナプス増強が見られないことから、Syt7 が即時性シナプス増強のカルシウムセンサーとして同定されたかのように誤解された論文が *Nature* 誌に発表された（2016）。しかし、本研究で明らかになったように、Syt7 による抑制を解除するにはまずその抑制が必要で、抑制がかかっていなければ、そもそも即時性シナプス増強は起こり得ない。よって、抑制の欠損したノックアウトマウスの症状を見ることによって即時性シナプス増強を引き起こすカルシウム感受性について問うことは不可能なのである。Regehr 研究室からのこの論文は、「Syt7 は即時性シナプス増強がおこるために必要な前提条件である」ことを意味する重要な一歩ではあったが、Syt7 が即時性シナプス増強のカルシウムセンサーであることを示したわけではなかった。Syt7 のノックアウトマウスで即時性シナプス増強が見られなかったのは、抑制がなくて、最初からシナプス伝達が著しく大きいために増強比の分母が巨大となり、さらに、デフォルトで大きな伝達のために伝達物質を内包するシナプス小胞が枯渇するためと考えられる。即時性シナプス増強のためのカルシウムセンサー（“高親和性カルシウムセンサー”）は、本研究によって初めて、Syt7 の C2A ドメインとして同定された。

※６ 偽の必要かつ十分

論理学において、「A ならば B である」と言えるとき、「A は B の十分条件で、B は A の必要条件である」という。さらに、「A ならば B、かつ、B ならば A である」とき、「A と B は、互いに必要かつ十分である」といい、このとき、「A と B は“同値”」、すなわち、「A と B は本質的に等しい」という極めて強い意味となる。ところが、いつのころか、一部の生物学者たちがこの強い響きを利用しようと、次のような全く異なる意味で”必要かつ十分”を使い始めた。例えば、遺伝子に関する場合は、「遺伝子 X を欠損させると生物現象 Y がおこらなくなる（v）」という結果から、「X は Y に必要(necessary)（vi）」と主張し、「遺伝子 X を強制発現させると生物現象 Y が引き起こされる（vii）」という結果から「X は Y に十分(sufficient)（viii）」と主張する。この言い回しの悪質な点は、 “引き起こす”という意味なのに 、不当に“必要”とならべる目的のために“十分”という単語を故意に選択している点である。（vi）と（viii）は、上の真の必要かつ十分のような論理学で言う“逆”の関係でもないし、そもそも、（v）と（vii）の実験は全く異なる種類の実験なので、対にして扱われる理由もない。この“偽必要かつ十分”は、論理的にも、生物学的にも、何らの根拠も妥当性もない、完全にナンセンスな言い回しなのである。にもかかわらず、語呂がいいために、言うとなんとなく心がすかっとするのであろうか、80 年代から広がり始め、ウィルス感染のように徐々に広がって、多くの人たちの“溜飲を下げる”言い回しとして定着してしまった。しかし、この言い回しは、理解を捻じ曲げる、非常に害の大きいものなので、大変危険であり、「言葉の問題」と放置できるようなものではない。発生遺伝学においては害がさほど大きくなかったことが、この言い方の愛用者を増やす結果になってしまったと想像するが、神経科学においてはその害は深刻である。

例えば、Syt7 の実験結果においても、この“偽の必要かつ十分”が“鮮やかに”成立する。「Syt7 の欠損した個体では、見かけ上、即時性シナプス増強がみられなくなる」ことから、「Syt7 は即時性シナプス増強に“偽必要”」が成立する。一方、「Syt7 を強制発現すると即時性シナプス増強を促進する」ことから、「Syt7 は即時性シナプス増強に“偽十分”」も成立する。この二つの実験結果から、「Syt7 は即時性シナプス増強に“偽必要かつ十分”」ということになってしまう。しかし、本稿で詳説した通り、“偽必要”の実験は、抑制の欠損を見ているだけで、即時性シナプス増強は、“偽必要” の実験結果に何ら関与していな

い。一方、“偽十分”の実験も、主に抑制が過剰になって一発目の反応が小さくなること（つまり、分母が小さくなる）が即時性シナプス増強の見かけの変化に大きく効いてくるので、増強への効果については査定が難しい。つまり、即時性シナプス増強に関する情報は、この二つの実験から全くと言っていいほど、得られていないのである。にもかかわらず、「Syt7 は即時性シナプス増強に“（偽）必要かつ十分”」という極めて強い結論を得ることは、まるで Syt7 が即時性シナプス増強のために働いていることがこの二つの実験によって示されたかのような誤解を生じ、理解を混乱させる。その下に潜む生物現象に全く届いていないのにもかかわらず、言葉だけの虚しい納得感によって、誤って“溜飲を下げて”しまう。実際には、私たちのこの二つの実験が示したのは Syt7 による抑制の機能だけで（Fujii et al., *Sci. Rep.* 2021）、即時性シナプス増強に関する手がかりは、その時点でまだ何もなかったのだ。にもかかわらず、同じ実験結果を、私たちでなく、もし“偽必要かつ十分”の愛用者が得たとしたら、その場で “Syt7 は、即時性シナプス増強に必要かつ十分！”と、鬼の首でも取ったかのように高らかに宣言したことであろう。それによって“Case closed”のような誤解が生じ、理解が何も進まないだけでなく、真実と無関係な誤解と混乱だけが生まれる。この Syt7 の例は、非常に綺麗に“偽必要かつ十分”が成立してしまう例で、その一方で真実ではない誤解が明確に生じるので、この似非論理がいかに科学にとって有害かを理解するための好例である。実際には、任意の生物現象に関わるあらゆる因子を、どれでもうまく操作すれば、多くの場合、“偽必要かつ十分”の結果は容易に得ることができるのである。結果、たくさんの“必要かつ十分ニューロン”が神経回路上に散在するという実に奇妙な状況に実際なっている（例；Shiu et al., eLife, 2022）。それならば、“偽必要かつ十分”を主張することに、害以外の何か意味があるとは思えない。“百害あって一利なし”とは、このことである。

著者らが注意喚起（*Nature*, 558: 162, 2018; Yoshihara & Yoshihara, *J. Neurogenet.,* 2018）（吉原、“necessary & sufficient”に気をつけて一若き生命科学者の健全な思考法のために一、実験医学 Trend Review 2019 年 Vol.37 No.4 （3 月号）571-578 羊土社）を行った後、Wikipedia に“偽必要かつ十分” を正当化するような“Biological tests of necessity and sufficiency”という項目が忽然と現れた。おそらく、文献(2)のように、理解に達することができずに感情的になった人たちが、対抗的な気持ちで書いたものと思われる。しかし、“偽の必要かつ十分”が理解をさまたげる有害な言い回しであることは、著者たちの“意見”ではなく、“事実”であるので（その結論に至る経過において、通常の論理以外の何も使用していないので、反論の余地がない）、そんな主張をしてみたところで、mother nature に勝負を挑むようなもので、勝ち目はない。これには、若い読者諸氏も注意が必要で、そんな苦し紛れの Wikipedia を鵜呑みにしてはならない。おそらく、語呂が良くて言葉が強く響くので有利と感じてつい使いたくなるのだと想像するが、明確な悪意を持って使用する人は少ないと想像するものの、結果的には、利益のために虚偽を語る、いわば詐欺行為にあたるので、学問に真摯にとりくむ若い方々は、決してこれに手を染めてはならない。

※７ シナプトタグミンファミリー（Synaptotagmin family）

シナプトタグミンファミリーの分子は全て、図 6 のシナプトタグミン 1（Syt1）のように、膜貫通ドメインで膜につながれていて、二つのタンデムに並んだカルシウム結合ドメイン、C2A、C2B を持つ。カルシウム結合ドメインにカルシウムが結合すると膜にめりこむことにより、二つの膜構造を橋渡しすることができるタンパク質ファミリーである。最もよく研究されている Syt1 は、神経伝達物質を内包するシナプス小胞膜につながれていて、高濃度のカルシウムに反応して細胞膜につくことによって、膜融合を引き起こし、伝達物質の分泌をトリガーする。神経細胞の活動に応じたシナプス伝達を誘導する“低親和性カルシウムセンサー”と呼ばれる。

Syt1 の場合、C2A ドメインが活動電位に同期しない伝達物質の放出を抑制し、C2Bドメインが活動電位に同期した伝達物質の放出をトリガーする。この二つのドメインの拮抗がカルシウムセンシングの精度を鋭敏にしていることは、著者らによって発見された（Yoshihara et al., *PNAS*, 2010）。この研究に触発されて、本研究で Syt7 の C2ドメイン間の拮抗が調べられた。この拮抗こそが、シナプトタグミンファミリーの分子が二つの C2 ドメインを持つ理由であると、著者は考えている。

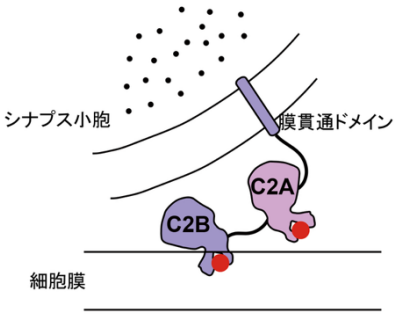

図 6 シナプトタグミンファミリーの代表、シナプトタグミン 1（Syt1）。
膜貫通ドメインでシナプス小胞につなぎとめられており、二つのカルシウム結合ドメインがカルシウム（赤）を結合すると、細胞膜にめりこむ。

※８ 局所フィードバック仮説（The local feedback hypothesis）

活動する神経細胞の間に即時記憶が形成され、それが固定化されて長期記憶へと変化するための細胞

機構を説明する一般仮説。シナプスにおいて、両側の細胞がお互いに強め合うことが即時記憶をつくり、それがシナプスの成長を促して長期記憶に変化する、と仮定した（図7参照）。ショウジョウバエの運動ニューロンと筋細胞間のシナプス可塑性（用語解説※3 参照）における知見によって当グループの前身において提唱されたが（Yoshihara et al., *Science*, 2005）、当グループにおいて、上述の条件反射の実験系（用語解説※９参照）を活用して、脳内の記憶時での検証が進んでいる。
Hebb の法則に始まってこの仮説も示すように、プレとポストの活動が同期することによって長期間続くシナプス特異的な強化が生じると予測される。本研究では、即時性シナプス増強はプレだけの反応であったが、このプレの変化にどのようにしてポスト側の活動がカップルするのか、その相互作用が、長期記憶を見据えた次の重要なステップと考えられる。

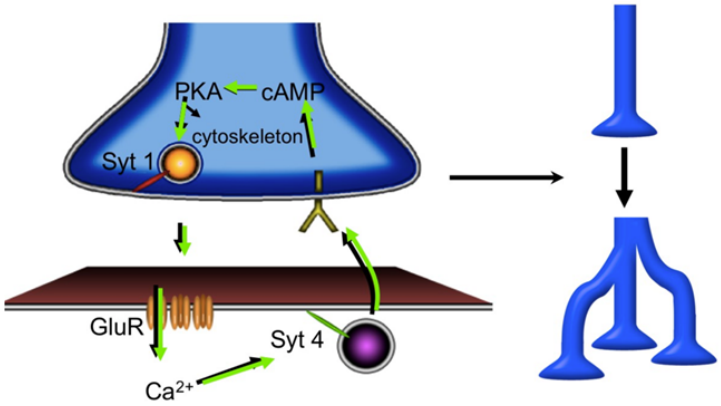

図 7　記憶の一般メカニズム候補としての局所フィードバック仮説（Yoshihara et al., *Science*, 2005）

※９パブロフの条件反射（Pavlovian conditioning）

イワン・パブロフが 19 世紀末にイヌを使って行った実験。また、同じ構造で行われる行動実験の総称（“古典的条件付け”という用語はあえて避けている; 吉原、Clinical Neuroscience, 2022、 Vol. 40 (8) “ノーベル賞の神経科学”、 928-933 “Ivan Petrovich Pavlov (1904) 条件反射を“発見”した，記憶神経生物学の先駆者”）。メトロノームの音のような条件刺激に続いてエサの無条件刺激を与えることを繰り返すと、音の刺激だけでよだれをたらすようになった（図8参照）。当グループでは、この記憶形成の脳内過程を目の当たりにすることを目指し、最初に、ショウジョウバエの脳内に摂食を司令するニューロン、“フィーディング・ニューロン”を行動スクリーニング（*G3*, 2013）によって発見した（*Nature*, 2013）。このフィーディング・ニューロン上で記憶をつくるため、メトロノームの音の代わりに、棒を離す刺激を条件刺激として使用して条件付けの実験を行ったところ、棒を離す刺激がフィーディング・ニューロンを活動させ、摂食行動を引き起こすようになった（Sakurai et al., *Curr. Biol.* 2021）。現在、当グループにおいて、記憶に伴う脳内変化を追跡する実験を進めている。

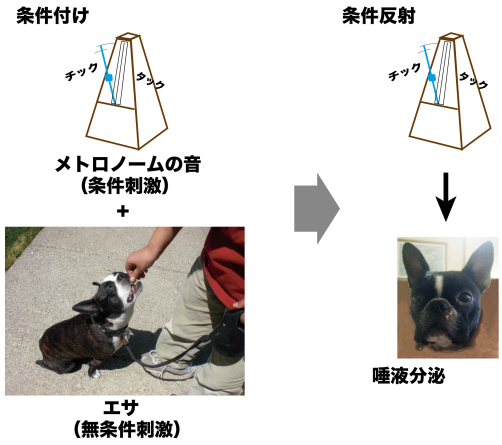

図8　イヌを使ったパブロフの条件反射