



「脳と学習」大隅プロジェクト広報室*

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1
東北大学大学院医学系研究科
附属創生応用医学研究センター
形態形成解析分野

Phone:022-717-8203
FAX:022-717-8205
URL:<http://www.brain-mind.jp>

* 独立行政法人科学技術振興機構(JST)
戦略的創造研究推進事業チーム型研究(CRESTタイプ)
「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」研究領域
研究総括:津本忠治
研究代表者:大隅典子

Brain and Mind
volume.7 2008 03

特集 1

対談 ヘンシュ 貴雄×大隅 典子
脳のやわらかさ 第2弾

P2~5

特集 2

脳と心のお話 (伊佐 正)
脳が変わればこころも変わる—こころが変われば脳も変わる

P6~8

特集 3

樋口輝彦 (国立精神・神経センター)
脳研究のメッカを訪ねてvol.2

P9

Brain and Mind

volume.7 2008 03

ヘンシュ 貴雄×大隅 典子

前号から引き続きヘンシュ氏との対談をお届けします。



大隅 いま世間では脳科学に対する関心が高まっていると感じますが、脳科学のほうからは、どんなことを提示できると思いますか。

ヘンシュ 研究が進むことによって、いろいろなことがわかってきます。しかし、たとえば、臨界期は、その子の将来を決める大事な時期ですから、そこを下手に操作してしまうと、おかしな発達が起こる可能性があります。むやみにいろいろな刺激を与えたり、根拠がないようなことはいけないと思っています。

大隅 もっと研究が進めば、治療に役立つようなこともわかる可能性がありますね。

ヘンシュ はい。臨界期の基礎原理がわかってくると、どの時期にどういった刺激を与えることによって、正常に持つていけるかということが考えられます。正常の定義は難

モデルで、大人になってから、この病気で欠けている分子を戻すことによって、完璧に治すことができました。

大隅 この病気の子供の親たちにとってはとても期待がもてるデータですね。

ヘンシュ この分子が原因ということが、99%確実でしたので、可能な実験でしたが、そうした成功例を元に、いろいろな病気の脳の神経回路レベルを考えて、治療することができるようになると思います。しかし、逆に、正常なわが子の脳の発達をプラスアルファにしようと思われる親たちには、注意の言葉が必要かと思います。アメリカで、集中力が低下しているために、学校でうまく成績が上がらないADHDの子供たちに、リタリンという薬を使うのですが、正常なわが子にもリタリンを与えて集中力を高めて、さらに優秀な学生にしようと思うお母様方がいらっしゃいます。

大隅 それはどうかという話ですね。ブレイン・マシン・イン

しいところですが、理想的な発達に持つていけるかということです。実際に動物モデルでは、時期を操作することが可能になりますから、うまく活用することによって、臨界期の異常を示した子どもたちにとって、何らかの救いになる可能性があります。

例えば自閉症の一種にレットシンドロームというものがあります。これは主に女児がかかり、これまで治療法がない病気とされていました。今年の2月にレットシンドロームのマウス

脳のやわらかさ

vol.2

ターフェースという、脳と機械をつないで、脳の信号をとりだし、コンピューター操作ができるようにする試みがあります。脊髄損傷の方が使えるようになるのはいいことだと思います。でも、非常に強力なサイボーグを作るのはどうなのか。そういう方向が行き過ぎていいのかというと、ちょっと違いますね。

ヘンシュ そうですね。自然を超えたようなことはあまりお勧めできない。あるいは一つの実験結果から極端な応用をすることもいけない。臨界期を早めることができれば早いほどいいではないかという解釈は間違っています。臨界期はいくつかの段階を経て、特定の脳機能を組み上げます。すべてを一気に早めてしまうと、最初の段階がまだ未熟な状態で次の段階が形成されてしまうおそれがあります。

大隅 そうですね。

ヘンシュ 私たちは、ベンゾジアゼピンという薬を使ってマウスの臨界期を早めることができました。これは、てんかん発作を抑える精神安定剤ですから、臨床医がよく使う薬です。もちろん発作を抑えるのが目的ですが、副作用として、臨界期が早まって開始する可能性が考えられます。

大隅 小児のてんかんはかなり多いですからね。

ヘンシュ ええ。いま小児病院で、そういうケースがあるのかどうかみています。実

際に人の子どもの脳の発達に何か影響があるのか。よい影響とは思っていません。未熟な脳に臨界期を開始させることによって、未熟な視力が定着するということが考えられます。

大隅 CRESTの研究でも何かされていますか。

ヘンシュ 鳥のさえずり学習をモデルとして同じような結果を得ています。鳥は3段階の臨界期をへて、歌を歌うようになります。まず、親の歌を聞いて、それを暗記します。次に、それをテンプレートとして、未熟な発声から始まって立派な歌にまで磨いていきます。そこで、実験ですが、暗記する最初の段階にベンゾジアゼピンを投与すると、臨界期が早まったかのように、未熟な歌が定着して、固定化されます。歌は鳥にとっては交尾に重要な機能を持っていますから、ラブソングがうまく歌えないと、行動に影響すると考えられます。





大隅 教育についていろいろお考えになっていらっしゃるでしょう。

ヘンシュ 臨界期の概念は、教育にとって、とても重要ではないかと考えられます。一言で臨界期はどれぐらいの期間であるかはお答えできませんが、だいたいの機能は生後6歳から8歳ぐらいまでに成立してしまいます。それを考えると、小学校に上がる前の時期が最も重要であると考えられます。最近、脳科学と教育を結びつける動きが、日本国内でも国際的にも見られています。正式な学校以前の期間が、最も重要ではないかという見方になってきています。

大隅 たとえば、外国語の習得とか。

ヘンシュ 全世界どこへ行っても共通ですが、外国語の勉強は中学校から始まります。言語の臨界期は長いものなんですが、だいたい12歳ごろまでにはネイティブの発音や文法の理解が身についてしまいます。ちょうど中学校に上がるときには、臨界期が終了しています。なぜ臨界期の終わりをねらったかのような時期に、外国語の勉強を始めるのかと疑問がわきます。最近の発達心理学者の結果から見ると、生後6ヶ月ごろに聴覚の訓練が始まらないと、ネイティブの発音を理解する基本的な神経回路の形成が終わってしまうおそれがあります。

大隅 でも、別の考え方の方もいらっしゃいますよね。つまり母語がしっかりしない時に、二つの言語を並行して学習するということは、脳に対して非常に過度な負荷をかけているのではないか。そういう考え方の方もいらっしゃると思うんです。

ヘンシュ それは伝統的な教育学者の発想だと思います。言語がバッティングするのではないか。たしかにそういう現象も見られます。しかし、脳の基本的な「マップ」とよばれる基本的な神経回路をつくっておかないと、あとで、それを使おうと思って、ないものは使えませんので、とりあえず作っておくことが重要だということが、動物実験からは示されます。帰国子女の経験話からも、似たようなことがわかります。脳科学を理解することによって、どういう刺激の与え方をするのがよいか、ということもわかるようになります。

大隅 社会とのかかわりを私たちの研究フィールドで考えますと、遺伝子ですべてのことが決まってしまうと思っている方たちがまだ非常に多いんですね。例えば、精神病にか

と思います。

大隅 最後に、ヘンシュ先生は、理化学研究所のほかに、米国に研究室をもたれ、行ったり来たりでたいへんだと思いますが、日米の比較で、何か、ご意見はございますか。

ヘンシュ いちばんの違いは、アメリカは研究者人口が多いということです。とくにボストンは大学が集中していて、情報が早い。お互いにうまく手を組んで、何か目標をたてて一緒に仕事をするにはいいですね。しかし、競争は激しい。日本の神経科学会に参加すると、ちょうどいい人数で、みんなで仲良く仕事ができるような印象を受けますが、違いますか。

大隅 私自身はそう思いますが、刺激が足りないといわれ



かる確率が何パーセントだと、遺伝子でわかることになったら、自分の運命がそこに書き込まれてしまっているということで、非常におそれたり、拒絶されたりする方が多いように思います。そういったものではないということを、私たち脳科学者が常にきちんと説明していかなければいけないと思っています。遺伝子の働きは、生まれるところではなく、学習などの外からの刺激によってその働き方が変わる。毎日、遺伝子が働いているから、生活できている。そういうお話を市民向けの講演などでするようにしています。

ヘンシュ そうですね。環境によって遺伝子の働き方を変えることはできるでしょうね。ここは阻害しているけれども、ほかの機能を発達させることによって十分に補えるといふこともできるでしょうから、絶望的になってはいけない

方もあります。また、日本の場合、コミュニケーションの取り方のベースが違うのではないかと思うことがあります。

ヘンシュ 米国では、いくつかのラボが共通の機器を使い、そこで自然に会話が始まり、意見の交換があり、共同研究が生まれます。

大隅 東北大学では、今回、グローバルCOEの脳科学の拠点ができました。生命科学研究科や医学系の14人ぐらいのメンバーですが、そのインターアクションをどううまく発展させるかを今、考えているところです。共通機器で交流が生まれるというのは、大事なポイントですね。



理化学研究所脳科学総合研究センター



ヘンシュ 貴雄(へんしゅ・たかお)
1988年Harvard大学卒業後、東京大学医学部にて、修士号。1991年ドイツMax-Planck研究所のFulbright研究員を経て、カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)にてHHMI大学院生、博士(医学)取得。1996年より理化学研究所・脳科学総合研究センター神経回路発達研究チームリーダー。2000年から臨界期機構研究グループ・ディレクターを兼務、理研長期在職権付研究员。2006年よりHarvard大学教授(Center for Brain Scienceとボストン小児病院)。2001年にブレインサイエンス振興財團「塚原伸見記念賞」、2005年に北米神経学会Young Investigator賞、平成18年度文部科学大臣賞等受賞。著書には「頭のいい子ってなぜなの?」(海竜社)。

脳と心のお話 ((第七話))

自然科学研究機構生理学研究所教授
伊佐 正

1980年代の末に2年ほどスウェーデン西岸の都市イエテボリに留学していた頃、週末に何度もE5と呼ばれる高速道路を300キロ余り車で北上して、ノルウェーの首都オスロを訪れた。晩秋のオスロの早い黄昏の空はエドワード・ムンクの「叫び」の背景そのままに人をどうしようもなく不安にさせる。そして市の中心部にあるフロゲネル公園の寂寥な彫像群はこのような厳しい北の大地に根を張って生きる人々の芯の強さを強く印象付けていた。

Alf Brodal(1910-1988)はオスロ大学の解剖学の教授を長く務めた神経解剖学の泰斗である。Brodalの著した神経解剖学の教科書「Neurological Anatomy - in Relation to Clinical Medicine -」は、1948年に初版が出版され、私が神経科学の研究の道に進んだ1980年代中頃は既に第3版となっていたが、多くの文献を網羅した解剖学的知見の丹念な記述とその機能的な考察が素晴らしく、私たちにとって神経解剖学のバイブルであった。その後免疫組織化学や分子生物学的手法が発展し、脳の構造と機能に関する知見は飛躍的に増大したが、逆にBrodalの教科書に比肩しえるような脳全体を網羅した神経解剖学と機能を論じた教科書は著されていない。そういった意味でBrodalは脳全体の構造と機能を見渡すことのできた最後の神経解剖学の巨星と言えるのかもしれない。

そのBrodalが著した数多くの論文の中で異色を放っているのが、1973年に神経学の代表的な学術誌Brainに発表された"Self-observations and neuro-anatomical considerations after a stroke"と題する論文(Brain 96:675-694, 1973)である。これはその題名のとおり、Brodal自身が経験した急性脳卒中の患者としての記録である。1972年4月12日、当時62歳だったBrodalは外国への講演旅行中の朝、起きて寝返りを打ったときに突然発症。数分間の重く、名状しがたい眩暈を感じた。その後物が2重に見え、左手と左足に顕著な麻痺を生じた。意識の喪失は無く、頭痛や嘔吐、頸部の硬直もない。4日後オスロに搬送された頃には初期症状の一部は軽減してきた。初日は左半身は完全に麻痺していたが、次第に回復。5日目には手指や肘の屈曲が少し可能になる。そしてこの回復過程に関する、自身の長年の神経解剖学の蓄積に基づく考察は大変興味深い。中でもこの論文で特に目を引くのが、脳卒中の機能回復過程における「こころ」の問題である。通常、脳損傷の患者の機能回復過程を「観察」する立場にある臨床医は、外から見ることのできる身体の症状は詳細に記述してきたが、その患者の内面は、必ずしも深く考察されて



オスロ市中心部のフロゲネル公園の彫像群



Alf Brodal教授

きたわけではなかった。その点で、神経解剖学の大家が論じる脳卒中患者のこころの内面に関する記述は示唆に富むものが多い。

Brodalは、例えば「麻痺のある手を動かすには非常に強い力を出すような努力が必要である。」とか、「単なる麻痺以外にも疲れやすさ、思考力の低下、意欲の低下など様々な症状が脳卒中の後、長期にわたって感じられる。」と論じている。このような麻痺患者

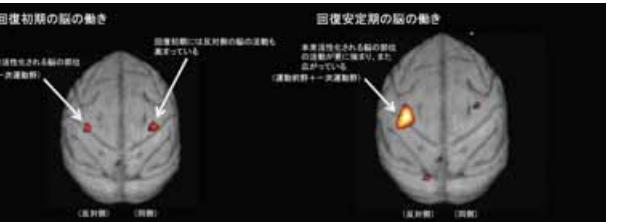
が必要とする「努力」とは生理学的には何を意味するのか?また「疲れやすさ、思考力・意欲の減退」は通常は患者の「不定愁訴」として扱われるがちだが、Brodalは「脳の神経回路は、特殊性が高く、障害部位に対応した特異的な症状が観察される。その一方で、脳の各領域は間接的には様々な部位と広汎な接続をしている。従って、一部の障害が、全体の機能に影響することもまた、ありえることである。」と論じている、つまり脳損傷の患者において避けがたいものであると議論している。この「疲れやすさ、思考力・意欲の減退」のneural correlateは何だろうか?脳障害後のリハビリテーションにおいて患者のモチベーションが大変重要であることは、現場でよく論じられていることであるが、それではどのようにすればモチベーションを高められるのか、さらにモチベーションと機能回復の関係といった問題を考えると、このような患者の内面を神経生理学的に理解することが必要である。当初この論文を読んだとき、神経科学が対象とすべき新たな地平がそこに広がっているように思えた。

この7~8年ほど、脊髄を部分損傷した後の手指の巧緻運動の機能回復過程をサルを用いて調べている。大脳皮質の運動野から脊髄に下行して運動を制御する皮質脊髄路は脊髄の白質の側索背側部を通過する。この皮質脊髄路を頸髄レベルで切断すると手指の器用な運動は一過性に障害を受けるが、訓練を続けると2週間から1~3ヶ月程度で回復する。このような機能回復はおそらく、損傷を免れた脊髄の部分を通過する網様体脊髄路や脊髄固有路など皮質脊髄路の迂回路によって成し遂げられると考えられる。このようにして回復したサルは半年もするとどちらの手に障害があったのか一見わからなくなるほどになる。しかし、ある時、サルに処置を施すために軽く麻酔をかけた際に、意識レベルが低下していくにつれて再び障害側の手に麻痺が現れた。このとき、一見左右の手を同じように動かしているように見えても、健常側と回復側の脳にかかる負荷、脳に必要とされる活動量には大きな違いがあるのだと理解した。そして、脊髄に損傷を受

「脳が変わればこころも変わる こころが変われば脳も変わる」

けた後に機能回復する際の大脳など上位中枢の活動を見てみたいと思うにいたった背景のは、以前に読んだBrodalの論文のことが頭の片隅にあったからだろうと思う。

脊髄損傷から回復する過程の上位中枢の活動を観察するためにはまずは脳の活動を丸ごと観測する脳機能イメージングの技術がふさわしい。そこで覚醒行動下のサルの脳活動を計測できる陽電子断層撮影装置(PET)を有している(株)浜松ホトニクス中央研究所の塚田秀夫先生に共同研究を申し入れたところ、ご快諾いただき、研究をスタートさせることができた。ポスドクとして来てくれた西村幸男君の頑張りで、3頭のサルにおいて皮質脊髄路の損傷前、損傷からの回復初期の1ヵ月後、さらに回復が安定する3ヶ月後の手を伸ばして細かい餌をつまむ際の脳の活動を記録・解析することができた。その結果、回復初期においては本来用いられている反対側の一次運動野の手の領域に加えて、同側の一次運動野の活動が増加していることが明らかになった。ところが、回復の安定期に入るとこの同側の活動の増加は消失し、反対側の一次運動野の活動増加領域が顕著に広がるとともに、両側の運動前野に活動の増加が観察された。このように回復の初期と安定期においてどうやら異なる領域が回復に関わるようである。しかし、ここまで結果だけでは、回復過程と並行して活動が変化するという相関関係を示しただけで、実際に回復にこれら活動が増加した領域が貢献しているのかどうかという因果関係を実証したことにはならない。そこで、このように活動の増加が観察された大脳皮質の部位にムシモルという薬物を局所的に注入し、その部位の活動を一過性に止めた場合に回復してきた行動にどのような影響が出るかを観察することでこれらの部位の活動の増加が実際に機能回復に貢献しているのかどうかを調べた。そして例えは傷害と同側の一次運動野は健常時にブロックしても運動に何の効果も及ぼさないが、機能回復の初期にブロックすると、回復してきた運動が障害された。従って回復初期の運動には同側の一次運動野の活動が実際に貢献していることが示された。



皮質脊髄路を中部頸髄で損傷した後の機能回復の初期段階(1ヵ月後;左)と回復安定期(3ヶ月以降;右)に手指の把持運動の際の活動が損傷前に比べて増加する部位(陽電子断層撮影装置PETによる計測)。初期には両側の一次運動野(M1)の活動が増加するのに対して、安定期では、反対側のM1の活動が増加するとともに両側の運動前腹側部(P-Mv)の活動が増加する。(Nishimura et al. Science, 2007より改変)

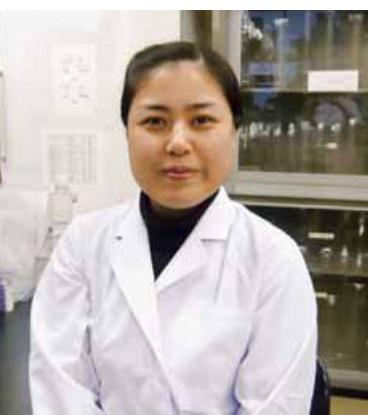


プロフィール
1985年東京大学医学部医学科卒業、同大学院博士課程、スウェーデン王国イェーテボリ大学留学、東京大学医学部助手、群馬大学医学部講師、助教授を経て1996年より現職。眼球運動と手の運動を制御する神経回路の働きを調べることが仕事の中心ですが、最近は損傷後の機能回復のメカニズムや注意・意識といった認知機能にも手を出しています。細胞・回路・個体と様々に異なる階層で実験を通じて得られる知見を有機的に統合して脳全体の働きを理解する思考過程に脳科学的魅力を感じます。

このようにして、脳機能イメージングで観察された結果と機能回復過程との因果関係を実証することができた(Nishimura et al. Science, 2007)。この結果は先に述べた「機能回復過程にある患者の内面」の一部に過ぎないだろう。しかし一方で同時にいわゆるモチベーションのセンターと呼ばれる部位も機能回復過程で一次運動野と相關しつつ活動を変化させている結果も得られており、さらに研究を進めていくことで「やる気と機能回復にかかる運動学習の関係」という、より本質的な問題に切り込めるのではないか、と考えている。

これらの研究と並行して、一次視覚野を一側性に損傷した動物の行動についても研究している。一次視覚野が損傷を受けるとその反対側の視野が「盲」となるが、それでもその障害視野に物体を提示し、それに眼を向ける、ないしは手を伸ばすという行動を強制されるとかなり正確にできてしまう、ということが知られている。このような「意識と行動の乖離」は盲視(blindsight)として知られ、多くの神経科学者、心理学者、哲学者の関心を集めてきた。私たちはこのような「盲視」のメカニズムを知るべく一次視覚野を損傷したサルの眼球のサッケード運動とそれに関連する神経活動を調べている。その結果明らかになりつつあることは、傷害後、一時的にサッケードの遂行は障害を受けるが、機能回復の過程で起きていることは、単に一次視覚野を通らない視覚経路がよりよく使われるようになっただけではなく、どうやら意思決定や行動計画、注意の機構などに新たな戦略を獲得する、つまり脳の使われ方が大きく変貌しているらしいということである。

これまで、神経生理学・脳科学の主たる目標は正常な脳機能を明らかにすることで、傷害を受けた脳の機能回復過程を研究することはやや本筋から離れることであるように考えられがちだった。事実、私もそのように考えてきた。しかし、我々が「正常な機能」と考えていることも、たまたま現在の地球環境のもとで脳が示している形質であって、環境が激変したり、様々なストレスを受けた場合に脳がどのように変化していくのということもまた脳が有している本来的な機能とみることができる。実際に我々の脳も発達、老化、また日常においても疲労やストレスなど様々な状況の変化に対応して生存していることを考えれば、環境変化への適応も脳の生存戦略のひとつのかたちであるとも言える。さらに言えば、環境の操作へ適応の仕方によって、我々が「正常」と考える状態を見ているだけでは理解しない脳の本来の機能を知ることができるかもしれない…こう考えて当面、環境を操作された脳が示す驚くべき適応能力についての研究を深めていきたいと考えている。



ママさん研究者として生きること

国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第4部 紺谷千穂(こんや ちほ)

私は分子生物学の研究者であると同時に男の子2人の母でもあります。長男を出産したのは京都大学大学院修士2年の秋でした。出産の3日前までラボに通い、前日に新幹線で実家に帰りました。大学院時代のラボでは「新幹線で産んだ」という話になっていますが実際にはぎりぎり病院で出産しました。とてもスリリングな体験でしたが、医師や看護師さんから怒られたのは言うまでもありません。出産後2ヶ月で復帰することにして、子どもは保育園に預けながら博士過程で研究を続けました。その4年後に次男を出産しました。次男の出産前に家族で東京に引っ越し、現在在籍している国立精神神経センターへ来る事になりました。

2人の子ども達はセンターの中にある保育所に預けています。預けている時間は9時から18時ですが、18時を過ぎてしまって最終時間の19時に迎えに行くこともあります。職場から徒歩5分というとても近い距離があるので、次男が0歳の頃は仕事の合間に縫って授乳に通つたりもしていました。職場の近くに保育園があるというのはとてもいい環境だと思います。最近では学会等でも託児所が用意されるようになって参加しやすくなりました。親になっても研究を続けている人が増えているというのも理由にありますが、そういう方々の努力があってこそ出来たシステムだと思いますので非常に感謝しています。

「研究者であり母親です」と言うと、たいていの方から研究と育児の両立は大変でしょうと言われます。確かに他の研究者に比べるといろいろな制限があることは事実です。ですがどんなに大変なことがあっても研究をやめたいと思った事は一度もありません。

それは何より研究が楽しくて大好きだからです。「こんなことあり得ないかな」と思いながらいろいろなことを空想して仮説を立て、それが正しいかを論理的に検証していくことは私にとって『わくわくときどき』する事です。研究というのは一つの滑り台をすっと滑っていくようなものと私はイメージしています。時々分岐している滑り台もあってどちらを選ぶべきか悩んだりしますが、その滑り台が大きい程やり甲斐もありますし滑り終わったときにも大きな達成感を得られるのです。

私の研究は神経変性疾患という病気について、その発症機構の解明と治療法の確立を目指しています。神経変性疾患にはアルツハイマー病、パーキンソン病、ALSやボリグルタミ

ン病などがあります。これらの病気は原因タンパク質が神絆細胞内に蓄積して凝集体を作ると共通点があります。すなわち細胞内にはタンパク質を管理する機構があるのですが、それに異常が生じた結果として病気が発症すると考えられます。例えてみるならば、細胞と言う部屋の中で異常タンパク質というゴミが溜まってきたとします。始めは小さくまとめて処理していたのですが、何らかの理由により処理能力が落ちてしましました。するとゴミは一ヵ所に集められ、やがて部屋のかなりの広さを占めるようになりました。やがてこの部屋ではふつうに生活できなくなり部屋は壊されてしまいます(細胞死という状態です)。そこでゴミを溜めないようにするにはどうしたらいいのか、あるいは部屋を壊さないようにするにはどうしたら良いのか、そういうことを分子レベルで考えて解析しています。

そもそも私が神経変性疾患研究に興味を持ったのは祖父がアルツハイマー病と診断された事がきっかけでした。別人のようになった祖父を見て、アルツハイマー病がなぜ発症するのか、どうしたら治療できるのかと疑問に思いました。ですから今行っている基礎研究を通じて同じような病気に苦しむ患者さんやその家族の皆さんのお手助けをしたいと心から思います。基礎研究は人間の将来の夢や希望を感じさせるとてもすばらしいものです。そういう世界に自分が居られることを幸福に感じます。

私は研究者という道を選んだ事に誇りを持っています。そしてそういう親の姿を子ども達に示し続けていきたいと思います。子ども達が大きくなってどういう職に就くか分かりません(先日はお寿司屋さんになりたいと言っていました)。どんな職に就いたとしてもその職が持つ社会的意義を認識し、それを選んだことへの責任感と誇りを持つ人間になってほしいです。

日本でも女性の研究者がとても増えました。ママさん研究者も沢山居ます。私達は常に「女性」や「母」という看板を背負っています。時にはその重みをずつしり感じますが、その看板があるからこそ発揮できる力もあります。夏休みも冬休みも無く保育園で頑張っている子ども達へ、そして研究と育児の両立を理解して御協力くださるラボの皆さんへの恩返しと言う意味でも、これから先もその看板を堂々と掲げて研究人生を歩んでいきたいと思っています。



二人の息子達と祖父。祖父はアルツハイマー病で普段ほとんど表情が無いのですが、子ども達と撮ったこの写真では自然と笑顔になりました。

脳科学研究のメカニズムを訪ねて vol.2 国立精神・神経センター

国立精神・神経センター 樋口 輝彦

日本には国立高度専門医療センターが6つあります。設立順に記すと、国立がんセンター、国立循環器病センター、国立精神・神経センター、国立国際医療センター、国立成育医療センター、国立長寿医療センターです。当センターの役割は、わが国の政策医療(国としてやるべき医療、国でしかできない医療)を実践することにあり、精神・神経・筋・発達障害を中心に専門的、先駆的研究と医療を行っています。



「世界にひとつだけの花」という歌がありますが、当センターは「世界にひとつだけの精神・神経センター」です。世界には類似の研究機関、医療機関がないわけではないのですが、ほとんどは精神疾患か

神経疾患のいずれかに限定されており、精神疾患、神経疾患を同じ機関で、かつ連携して研究する場所は他にありません。また、研究所と病院があり、研究所の研究成果をすみやかに病院の場で実践、検証できるセンターは大変ユニークであると言えます。

当センターには2つの研究所と2つの病院があります。研究所は神経研究所と精神保健研究所の2研究所ですが、神経研究所は遺伝子工学、免疫学、形態学、生化学、発生学などを武器とした7つの基礎研究部門と神経・筋疾患、精神疾患、発達障害などを対象とした7つの臨床研究部門及び実験動物とアイソトープに対する研究管理部門で構成されています。精神、神経、筋疾患、発達障害の分子生物学的研究は主として神経研究所中心に行われていますので、ここでは神経研究所中心に行われている病気の原因解明や新しい治療法の開発に関する研究を紹介したいと思います。

まず、神経研究所を代表する筋ジストロフィー研究を紹介しましょう。筋ジストロフィー(デュシャンヌ型)はジストロフィン遺伝子の変異によって生じることがわかっていますが、有効な治療法はまだみつかっていません。当研究所の筋ジストロフィー研究グループは現在、有望と考

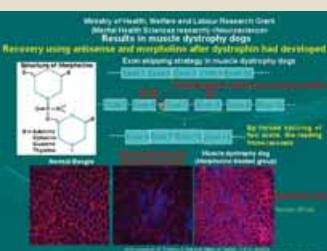
えられる3つの手法を用いてこの疾患の治療研究を行っています。第一のアプローチはアデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療であり、第二は幹細胞を用いて骨格筋に分化する細胞を移植する治療の研究です。第三のアプローチはジストロフィンを高発現化させる新規薬物の開発です。特に注目されるのは、最近、患者さんへの適応が検討されているモルフォリノという薬剤を用いた遺伝子のエクソンスキッピングによる治療です。

次に神経疾患の研究を紹介します。神経疾患研究の対象となる疾患は多くありますが、ここではパーキンソン病を代表とする神経変性疾患と免疫系の異常が関与する多発性硬化症の研究を紹介します。神経変性疾患の発症にまつわる現象を分子レベルで解明し、根本的治療法を開発することを目的に研究が進められています。神経変性モデルマウスの原因遺伝子を解明し、神経変性疾患におけるユビキチンシステムの重要性を示した実績を持ち、現在、原因遺伝子産物の除去、神経機能不全の修復、変性ニューロンの再生を目標に根本治療法の研究を行っています。自己免疫疾患である多発性硬化症およびその動物モデルの研究、2) 遺伝性神経変性疾患における免疫病態の解析、3) 免疫学的方法による治療の3つを柱に研究が進められています。

精神疾患の分子病態研究は統合失調症と気分障害中心に行われています。両疾患の遺伝子解析が精力的に行われており、病院と連携して得られた臨床情報あるいは生物学的指標(脳画像、神経内分泌指標、PPIなど生理学的指標など)との関連研究等も進められています。

発達障害の研究も精力的に行なわれており、中でもミトコンドリア病の研究と脳発達障害の研究が代表的です。

以上、神経研究所を中心に行なわれている脳研究(筋疾患の研究も含む)の概略を記しました。



アンチセンスマルフォリノを用いたエクソンスキッピング法により筋ジストロフィーの筋肉に注入されたジストロフィンが発現することが確認された。現在、ヒトへの応用研究が始まっている。(神経研究所 武田伸一郎部長提供)

「脳カフェ」に参加して

東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学センター
形態形成解析分野
篠原 広志(しのはら ひろし)

【東北大学脳科学GCOEのURL:<http://ja.sendaibrain.org/>】



2007年7月に東北大学脳科学グローバルCOE(以下GCOE)「脳神経科学を社会に還流する教育研究拠点」が立ち上がり、12月16日「せんだいメディアパーク」を会場に、一般の方へ脳科学を紹介する「第1回脳カフェ:杜の都で脳を語る」を開催し、GCOEの若手フォーラムメンバーとして企画運営を行いました。

講演は、作家であり東北大学機械系特任教授である瀬名秀明さんによる「ミトコンドリアと脳のふしげ」と、本GCOE拠点メンバーの東北大学大学院医学系研究科教授 森悦朗先生による「認知症と脳」の2題。ナビゲーターはサイエンスZEROでお馴染みのNHKアナウンサー熊倉悟さん(東北大学工学部出身)が務めてくださいました。彼の講演途中の軽快な合いの手や質問により、専門用語等が分かり易い表現で言い換えられ、理解し易いかたちでお二人の話が来場者の方々へと届いたことと思われます。さらに各講演後には30分の質問時間が設けられて、その間途切れる事無く様々な質問が会場を飛交っていました。

瀬名さんの講演は「クリスマスの奇跡と脳科学」とのメッセージのもと、坂口尚氏の『石の花』に書かれている「鍾乳洞にある巨大な石柱の壮大さを「石の花のようだ」とたとえ、石が花に見えるのには自己の「まなざし」のちからが必要なのだ。」という場面を引用されておりました。このようなモノの見方により奇跡が生まれるというのは、我々研究者が意識することで、日々の何気無いところからハッとする発見に繋がるのではないかと考えさせられたりもしました。また森先生の講演では、認知症が他人事ではなく自分自身あるいは家族に訪れるかも知れないため、来場者の関心は非常に高く、熱心にメモをとられている方が多く見受けられました。

学生やポスドク(博士研究員)からなる若手メンバーは、展示ブースを担当しました。GCOEは14名の拠点メンバーが3つのグループに分かれており、各グループの若手研究者(学生やポスドク)がそれぞれのグループの研究に因み、一般の方々が興味を抱くような脳科学研究の内容をブースに展示し、来場された方々に分かり易く説明を致しました。

グループの1つであるゲノム脳機能科学グループは、「色々な動物の脳を見てみよう」と題し、さまざまな昆虫や甲殻類、哺乳類の脳神経標本をルーペで観察したり、顕微鏡でショウジョウバエの脳やラット脳切片の神経細胞の形態をみてもらう展示を行いました。また身体性認知脳科学グループは、工学研究科

の石黒章夫研究室によるロボット展示と、錯視や計数課題の体験ができる展示をしました。もう1つのグループである社会脳科学グループは「こころの病気の研究」などのポスターを掲げ、ムービーによって、野生型マウスの記憶に関する物体認識実験や、マウス本来の行動であるグルーミングや探索行動、他者認識行動などを上映し、説明を加えました。

どのブースも常に大勢の方で賑わっており、若手による展示説明中、自ら説明に立つ拠点メンバーの先生もいらっしゃって、分かり易く伝える説明の仕方を若手の方に伝授している場面も見られました。このように来場者に説明している先生が、科学の面白さを一生懸命に伝えようとするひたむきな姿勢に心打たれ、また展示に見入っている方々の多さに脳科学へと寄せる関心の高さを再認識させられました。

そんな中、私は今現在、研究を生業としている一人として、忘れかけていた本当の気持ちを思い起こされたような、例えば「夢中で顕微鏡を喰い入るように眺めていた子供の頃……。時に芳しくない実験結果の続く日々のなかで、溜息混じりに接眼レンズに目を寄せている昨今の僕は、あの頃のボクに胸を張って会えるかな?」などと、時折物思いに耽りながらブースでの説明をしていました。

開催された日はSENDAI光のページントの期間中でもあり、数十分後には会場表の定禅寺通りのケヤキ並木が無数のイルミネーションで彩られるという時間になると、点灯までの時間を過ごそうと、何気なくメディアパークに足を運ぶ、同じバッヂを胸につけたツアー客の方々も目立ってきました。彼らも始めは何をやっているのかと怪訝そうに会場を見ていたのですが、やがて珈琲片手に講演に耳を傾けたり、夢中になって神経標本をルーペや顕微鏡で覗いたり、錯視体験に驚いたりといつの間にか脳科学の世界に魅了されました。

脳という生命の中の謎多き宇宙を感じ会場を後にすると、並木道を彩る眩いばかりに輝く星空が眼前にひろがっていました。「脳カフェ」は多くの来場者にとって一足早いクリスマスプレゼントとなったのではないでしょうか。

最後に、本GCOEの理念に謳われているような「先端脳神経科学の素養を社会に還流する人材の育成」と成り得るべく、来年以降の「脳カフェ」やその他のGCOEイベントの経験を将来に生かしていきたいと思います。

「第4回CREST小林チーム・大隅チーム合同研究会」に参加して

東北大学大学院医学系研究科 形態形成解析分野
須藤文和(すどう ふみかず)



2008年1月25日、第4回CREST小林チーム・大隅チーム合同研究会が樹氷で有名な蔵王にて開催されました。当日は冬の嵐が吹き荒れる中、関東甲信越、中部、そして地元の東北から研究者が集い、最近の研究進捗の発表と議論が行われました。本年1月に東北大学大隅研究室に赴任した私にとっては、今回が初めての研究会参加でした。

本研究会はお互いの専門の知見を生かし意見交換を行うことで研究発展させることを目的として、小林・大隅チーム間で毎年行われています。私は、これまでに名古屋大学、国立遺伝学研究所においてCRESTのお世話になってきましたが、このようなチーム「間」での研究会には初めて参加しました。国立遺伝学研究所時代には、お互いのデーターに対し様々な視点から意見を出し合い、固まりつつある脳を一度搔き回して新しいアイデアを生み出すことを目的に、通称Brain Stormingというチーム「内」での研究会を経験してきました。今回の研究会はそれをさらに発展させ、チーム「間」で行うことにより、さらに広い視点で新しい研究アイデアを生み出そうとするものを感じられました。

研究会は、主に前半を小林チーム、後半を大隅チームから研究発表がおこなわれ、小林チームからは神経回路を可視化する新しい技術開発とその技術を応用した中枢神経回路の解析、また、神経伝達物質の新たな検出技術開発の報告、認知行動と成長因子の関与などが報告されました。どの研究分野にも共通するのですが、これまでに明らかにできなかったことが新しい技術の開発や、他の分野の知識の応用、または、知識の融合を契機に解明されることがあります。本研究会でも、新技術によってこれまで知られていなかった神経回路が存在することが報告され、また、生物学以外の分野の知見をもとに新しい技術開発に取り組み、これまでに仮説であったことを証明する試みについても報告がありました。

大隅チームからは、成体マウスの海馬における神経細胞新生について、また、神経細胞新生と行動との関係などが報告されました。大隅チームでは生後脳での神経細胞

新生と精神機能とに密接な関係があるというアイデアのものと、神経細胞新生の分子基盤と精神機能との関係を解明しようと研究が進められています。今回は、Fabp7と呼ばれる脂肪酸結合タンパク質やその関連分子である脂肪酸が動物の行動や神経細胞新生にどのように寄与しているかという報告がなされました。これらの研究の一部は、昨年、PLoS BIOLOGY誌に発表され、新聞でも取り上げられた研究成果です。この研究は、理化学研究所の吉川先生のグループを中心として行われ、マウスの近交系間での行動様式の違いをもとに、遺伝子多型解析により原因となる遺伝子であるFabp7を突き止められました。また、ヒトの精神疾患のリスク遺伝子を突き止めるために従来とは異なるアプローチ、つまりマウスからヒトへ研究を発展させていたところがとても興味深く参考になりました。また、この研究は、近年、マウス近交系間での行動様式の違いをもとに行動を制御する遺伝子を突き止めようと試みる研究者たちの励みにもなると感じました。さらに、Fabp7遺伝子の機能を失わせたマウスでは成体海馬での神経細胞新生の低下が認められていて、成体における神経細胞新生が行動との密接に関係していることが大隅グループから報告されました。

今回の交流会では、私がこれまで研究の対象としてきた軸索誘導分子について発生初期の神経路回路形成から、生後脳での役割や機能についてどのようにアプローチしていくかについても紹介させていただきました。これまでとは異なる分野ではありますが従来興味を持ち続けていた分野もあり、試行錯誤しながら研究を発展させたいと思っています。また、異分野からの新参者として自分のこれまでの経験や知識をこのCRESTに活かしたいと考えています。

最後に、本研究会で行動解析を実際に行っている研究者から、「行動といっても解っていることはあまり無くて、行動とは一体どういうことなのかを解明していきたい」と伺ったことがとても印象的でした。





ブレインサイエンティストの書棚から

Mind Hacks 実験で知る脳と心のシステム

Tom Stafford, Matt Webb 著／夏目 大 訳／オライリー・ジャパン／2005年12月発行

"Hacker"と聞くと何を思い浮かべるだろうか。回線経由でコンピュータに侵入して、機密情報を盗んだり、勝手に自分の口座に資金を振り込んだり、ホームページを改竄してからかたり、コンピュータを武器にして好き勝手をするならず者を思い浮かべるのが普通だろう。Mind Hacksという書名からは、なにやら心を乗っ取るような、洗脳関係の怪しい内容が連想されるかもしれない。しかし、それは誤解である。本書によれば"hack"と言う名詞は何かの問題を解決するときに、手近な手段を使ってとりあえずやり遂げる賢い方法のことを指すのだそうだ。"Hacker"は何かをやり遂げる創意工夫と技術に優れた人に対する賛辞となり、反社会的な意図とは無関係な言葉になるのだそうだ。

すると"Mind Hacks"という書名は含蓄にとんだものになる。われわれの心は、脳という手近にある装置を使って、賢く問題を解決する方法の宝庫である、という意味になる。本書には脳の賢い(そしてある意味適当な)問題解決法="Hack"が100個収録されていて、どこから読んでもよいように構成されている。

私はたまたま原書を読む機会があり「やられた」と思った。書くならこんな本を書いてみたかった(本を書いたことはないのに)。しかし、すでに書かれてしまったのだから、日本語訳して紹介しよう、という殊勝な気持ちが芽生えた。が、この計画も頓挫した。日本語版はすでに準備中だった。

何がやられたかと言うと、とりあげられている内容がまず面白い。面白い上に科学的な正確さを失っていない。さらに、随所に体験できるしかけが用意されていて、簡単で意外な実験の結果をもとに、誰でも脳の働きについて考えることができる。

一例を挙げよう。Hack #65:「自分で自分をくすぐってもくすぐったくないのはなぜか」。誰でも理解できる設問であるところが嬉しい。導入の一節がまた楽しい。チンパンジーが笑うのは有名だが、ネズミもくすぐられると喜びの叫びを上げるという(本当か?)。フランシス・ベーコンやチャールズ・ダーウィンがくすぐりについて言及しているのも初耳だが、古代ローマではなくすぐりが拷問の一つとなっていたと聞くと、「へえ」と感心するのみである。

さてここで、実験である。はじめに、自分の手のひらを自分でくすぐってくすぐったいかどうかを確かめる。次に、他の人に頼んで同じようにくすぐってもらう。「他人にくすぐ



られた方がはるかにくすぐったいはずだ。」

他愛ないと思われるかもしれないが、実は1970年のNatureの論文に基づく実験なのだ。百聞は一「験」に如かずである。本当にそう感じたなら「これはどういう脳の働きによるものだろうか」と好奇心が刺激される。脳はくすぐったのが自分か他人かをどうやって区別しているのだろうか。皮膚受容器のセンサーは同じ信号を発しているはずなのに。本書は要領よく現在の有力な仮説を説明し、関連する脳領域を知るために行われた脳機能画像の研究と、ロボットを使って自分をくすぐるハイテクを使った研究を紹介する。その後、さらに話は発展して、「自分で自分をくすぐってもくすぐったくない」理由と「けんかがエスカレートしやすい」理由が同じである可能性が、実験付きで語られる。脳科学は社会学にも通じるのである。

この本の最大の美徳は、どの実験にも、その後の謎解きにも、すでに出版された研究論文の裏づけがあることである。この辺りが昨年問題になった「科学番組」と一線を画しているところである。このHackの内容は5本の論文、しかもNatureやScienceなどの一流誌に掲載された論文、研究成果だけを使って書かれている。

研究論文の成果だけを使うという制限の中でこれだけ楽しめる話を書ける著者は何者なのか。実はこの本の著作には、多数の、主としてイギリスの、認知神経科学の現役研究者が参加している。例えば、紹介したHack #65の著者はSarah Blakemore博士であり、引用文献の一つ(Nature Neuroscience)の共著者本人でもある。一般への科学知識の普及に熱心な現役研究者達の共同作業が本書の成功の背景にあると言えるだろう。

この本は、脳と心に興味のある方ならどなたでも安心して楽しめる。もちろん、本書の説明がすべて証明されているわけでも正しいわけでもないが、どこまでが分かっていることで、どこからか推測であるのか、がきちんと書かれているという意味で安心である。私は本書を研究室の院生にも薦めている。院生なら、本書出版以降の文献を調べてHackの続きを書く、という楽しみができる。研究者が読めば、自分の研究内容を一般に紹介する時の参考になる。科学番組のディレクターの皆さんにも、是非一読をお勧めしたい一冊である。

紹介文◎文責:北澤 茂

このコーナーは脳研究者による書評を載せています。必ずしも本そのものはサイエンスに関係しない場合もあるかもしれません。興味を持たれた方は、是非読んでみてください。

切磋琢磨するアメリカの科学者たち

管 裕明著／共立出版

本を買っても必要な部分しか読まない。途中で飽きてしまい半ばで読むのをやめてしまうことが殆どである小生が、久しぶりに最後まで一騎に読んでしまった。かつて文科省科研費POとして研究費制度構築に少しだけ関わったものとして、アメリカの科学分野の各種制度をこれほどわかり易く記述したものは他に見当たらない。いろいろ批判はあるものの、アメリカのサイエンスが世界をリードしているのは事実である。研究費額の違いがその一因ではあるが、学部学生から大型研究取得まで、その公平な評価体制が他の国よりも確立していることも大きな要因である。努力すれば報われる可能性がより高いから、お互いに切磋琢磨し優れた結果を出せる背景がある。もちろん、科学=競争、アメリカの成果・制度が優れているのかどうかは疑問を投げかけざるをえないが、今後日本がどのような科学・科学者育成戦略をとるのか、この本を読むことによってアメリカの制度を理解することは重要であると考える。

第1章は、研究者を育てる教育について、大学入学から大学院進学の制度を学生、大学さらには、受け入れる研究室PIのそれぞれの立場での視点で書いてある。さらには、アメリカでは学位取得のモチベーションがなぜ高いのか、アカデミアおよび企業の研究者に対する考え方を伺い知ることが出来る。また、大学院などの研究者養成機関のとりくみ、および学生評価基準、および評価者に対する評価システムなど現在日本が模索している大学における評価システムについて重要な参考となる。

第2章は、PIを目指す博士研究員に対する大学などの研究機関による公募・選抜、研究室立ち上げの苦労とやりがい、スタートアップ費用およびTA・RA制度や、教育負担に関する研究機関からのサポートなど、PIとして研究室を確立するまでの重要なプロセスについて細かく、かつ明確に書いてあり、読んでいるだけで自分がその課程にいる錯覚を覚える。また、研究者が最大限研究に専念できるような各種機関サポートについて、効率的体制を模索し作り上げているのか、研究機関の努力も読み取れる。大学側が何故優れた研究者を必要としているのか、研究者がどのような基準で研究機関を選択するのかなど、日本との共通点や相違など研究者間の切磋琢磨だけではなく、研究機関間での競争について記述されている。なぜ、アメリカは研究者の流動性が高いのか、生活に係わる話も面白い。また、アメリカの新任研究者の最大かつ重要な関心事

であるテニュア制度に関して、評価項目、評価者の選定、評価の過程、評価基準など簡潔にまとめてある。特に評価は外部評価者が加わり大学内基準ではなく研究機関を超えた基準で行なわれることがうかがい知れる。ここにおいても、評価者の評価という点が強調されており、つねにフェアな評価システムを構築する努力がなされているのかよく理解できる。

第3章は研究費配分について、おもにNIHとNSFグラン트の申請について著者が経験した苦労も交えて記述されている。NIHグラン트の申請書の作り方と研究機関による申請サポートについて細かく書いてある。面白いのは評価システムの項目である。アメリカではPO(program officer)制度がもっとも充実している国である(各國のPOについては、「科学研究費補助金制度におけるプログラムフィサー制度の構築における調査研究」H16-17年度特別研究促進費成果報告書:代表

蓮尾昌裕 を参照)。この本ではPO制度そのものについては簡単に触れているだけだが、PO制度のもとに選定されたアカデミアの評価者が申請課題について、研究室での作業一ワシントンDCでのディスカッションからその日の過ごし方まで著者の経験したままに、かつ如何にフェアな審査を心がけているのかうかがい知れる。現在、日本の科研費審査制度もフェアに行なわれ、よりよい制度確立のために改正が行なわれている。現時点で大きな違いは、アメリカのほうが、各審査員が担当する件数がはるかに少ないため、専門性を生かした十分な審査が可能であるとともに、不採択課題に対し次回申請時に追加・訂正すべき点を細かく指摘したコメントを返す制度が確立している点である。近年、科研費のいくつかの大型グラントでは、不採択理由を指摘した通知を返す制度が確立したが、アメリカにおけるより細かなフォローの制度や、採択された経験のない研究者からの申請についての特別配慮など細かな点についても記述してある。

最後に、日本とアメリカの学部・研究室・研究費配分体制について比較とともに著者の意見が述べられている。著者の意見への賛同・反対はともかく、アメリカの研究者教育、各種審査制度を日本と違う点について詳細にかつ客観的に記述している。これから研究者を目指そうとする学部・大学院学生、これから留学を考えている研究員、研究室を運営している研究者ばかりでなく、研究費配分体制構築に係わっているアカデミアおよび各省庁関係者、更には大学運営関係者に是非一度読むことをお勧めする一冊である。

紹介文◎鍋倉 淳一





What's New?

胎児期の不飽和脂肪酸代謝不全を示唆する統合失調症の遺伝子を発見 — 統合失調症の病因解明・治療・発症予防に新たな道 —

○1,010匹の孫マウスの遺伝学的解析で、統合失調症の原因遺伝子を同定

統合失調症では、幻覚や妄想などの精神症状の他に、周囲の不必要な雑音などを意識に上らないようにシャットアウトする感覚フィルター機能が弱まる症状が見られます。この感覚フィルター機能は、驚愕音への反応を弱めるプレパルス抑制 (prepulse inhibition:PPI) という生理学的な検査で評価することができます。マウスでPPIの制御に関係している遺伝子を見つけることができると、その遺伝子をヒト統合失調症にも関連付けて、病気のなりやすさを解くことができる可能性があります(図1)。研究グループは、PPIが良好なマウス系統とPPIが低下しているマウス系統を選び出し、それらを掛け合わせて1,010匹の孫マウスを作成しました。これらの孫マウスで各個体のPPIを測定し、系統間のゲノムの差異を調べて遺伝子解析を行ったところ、マウス染色体10番にPPIに関わる遺伝子の存在を示す一番大きなピークが得られました(図2)。

このピークをさらに詳細に調べることによって、Fabp7という遺伝子に行き着きました。

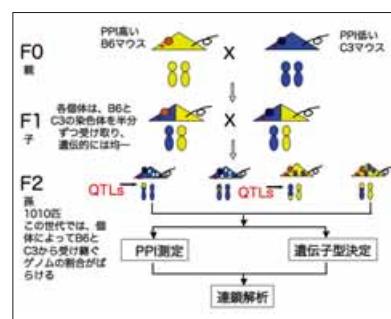


図1 遺伝子解析の手順
孫の世代(F2世代)になると、親の世代(F0世代)から受け継ぐゲノム(染色体)の割合がばらけ、さまざまな表現型(今の場合、PPI)を示すマウスができる。各個体について、表現型と遺伝的バックグラウンドを調べて連鎖解析することによって、ゲノム(染色体)のどの部分が表現型(PPI)に関連しているかがわかる。

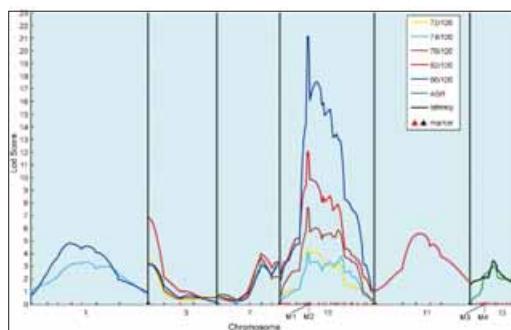


図2 詳細なQTL解析の結果
QTLピークが得られた染色体について、DNAマーカーを増やして解析したところ、染色体10番に、86dBのプレパルス音に対するPPIに関して、最も高いロッドスコアのピークがみられる。

○発見した遺伝子は、DHAやARAなど不飽和脂肪酸と結合するタンパク質をコード

Fabp7遺伝子がコードするFabp7タンパク質は、脂肪酸結合タンパク質 (fatty acid binding protein) の1種であり、特にドコサヘキサエン酸(DHA)およびアラキドン酸(ARA)という不飽和脂肪酸と結合することが知られています。さらに解析を進めると、このFabp7遺伝子の発現が、脳の発達の一時期で低下していること(成体のマウスでは逆に増加)が分かりました。また、Fabp7遺伝子機能が失われたマウス(Fabp7 KOマウス)でも、PPIは低下していました(図3)。さらに、Fabp7 KOマウスの海馬において、新しく生まれる神経細胞を調べたところ、神経細胞を産み出す神経幹細胞の増殖が著しく低下している(図4)ことから、PPIの低下をきたす神経回路基盤が構築されてしまっていることが示唆されました。

さらに、この遺伝子をヒト統合失調症の死後脳で調べたところ、遺伝子の発現が上昇していることがわかりました。またFABP7遺伝子のゲノム上の個人差が、統合失調症の

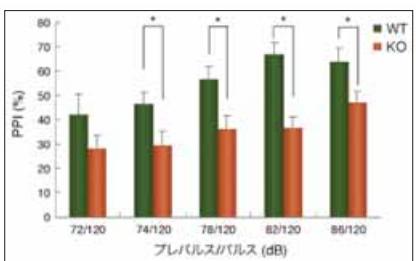


図3 Fabp7ノックアウトマウス(KO)と野生型マウス(WT)におけるPPI
Fabp7ノックアウトマウスでは、プレパルスが74dB, 78dB, 82dB, 86dBで、野生型と比べてPPIが有意に低下している(左図)。

本CRESTチームのメンバーである理化学研究所・脳科学総合研究センターの吉川武男研究室と、東北大学の大隅典子研究室は、うつ病と並ぶ代表的な精神疾患である統合失調症^{※1}の発症に関与している新たな原因遺伝子を発見しました。

この記事は科学技術新興機構(JST)および理化学研究所・脳科学総合研究センター(BSI)からのプレス発表(平成19年11月13日付け)を元にしました。詳細は以下のURLをご参照下さい。
<http://www.riken.go.jp/r-world/info/release/press/2007/071113/detail.html>

発症に影響するかどうかを、FABP7遺伝子の一塩基多型(SNP)を調べることによって検討しました。その結果、アミノ酸変化を伴うSNPを含むFABP7遺伝子の領域が、日本人の統合失調症の発症に関連していることが分かりました。

○胎児期の(必須)不飽和脂肪酸の代謝不全が統合失調症の発症原因となる可能性

統合失調症は、いくつもの遺伝子と環境要因などが複雑に関与して発症すると考えられていますが、詳しいことはよくわかつていません。今までの研究では、グルタミン酸受容体(特にNMDA型受容体)を介する神経伝達の障害や、微細な神経発達障害が大きな原因であると考えられてきました。今回、マウスの解析からスタートして得られたFABP7という遺伝子は、上記2つの仮説のどちらも説明できる因子で、注目に値します。

妊娠中の母親が飢餓にさらされると子供の統合失調症発症率が2倍に増加することが知られています。今回の研究において、統合失調症の死後脳でFABP7遺伝子の発現が高かったのは、統合失調症の特徴のひとつを持つC3マウスが脳の発達期でFabp7遺伝子の発現が低く、成長後かえって発現が高くなることと合わせて考えた場合、一部の統合失調症の患者には脳の発達期にDHAやARAなどの(必須)不飽和脂肪酸の代謝不全があり、それを補うべく成長後

にFABP7遺伝子の発現が高まっているという、胎児プログラミングの機構を連想させます。

妊娠中の栄養状態と疾患に関しては、妊娠中に葉酸というビタミンを十分取ることで二分脊椎の発症を予防できることが知られており、すでに対処策が確立しています。しかし、統合失調症の発症予防に関しては、現状では全く手つかずの状況でした。今回の研究成果をもとに、妊娠中の(必須)不飽和脂肪酸の適正な摂取が統合失調症の発症予防に役立つかどうかを調べることが、今後の重要な研究ポイントになってくると思われます。またその際、FABP7の遺伝子多型と不飽和脂肪酸摂取状況という、遺伝的要因と環境要因との相互作用の観点も大切な課題となるでしょう。

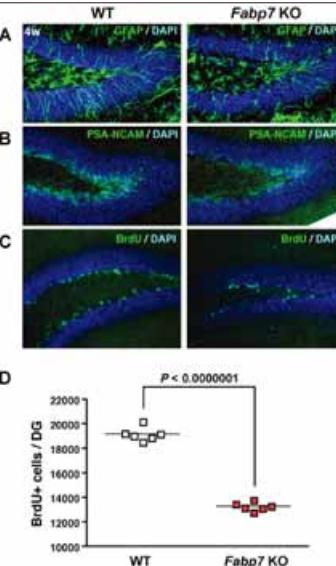


図4 野生型(WT)とFabp7ノックアウトマウスにおける神経新生
(A)(B)生後4週齢の海馬の組織。神経幹細胞およびその系列細胞のマーカーであるGFAPとPSA-NCAMの発現はノックアウトマウスで減少している。DAPIは、細胞一般を染めるマーカーである。(C)(D)分裂増殖する細胞に取り込まれるBrdU(5-ブロモ-2'-デオキシリブン)の取り込みは、Fabp7ノックアウトマウスで減少している。

Editor's Postscript

今年の仙台の冬はさほど雪は多くありませんでした。立春も過ぎると確実に屋間が長くなっていくのが嬉しいですね。

今回のBrain & Mindは第7号になります。今回の「脳と心のお話」は、同じくCREST「脳学習」研究代表者である伊佐正先生(生理学研究所)に執筆頂きました。前号から開始したシリーズ「脳科学研究のメカニズムを訪ねて」は、国立精神・神経センター総長の樋口輝彦先生に原稿を頂きましたが、隣のページの「研究する人びと」の紹谷千穂博士も、同研究所で和田圭司先生(CREST「脳学習」研究代表者)の元で研究されている方になります。ヘンシュ貴雄先

生(理化学研究所・脳科学総合研究センター、CREST「脳学習」研究代表者)との対談は、前号からの続きです。「Event & Meeting」のコーナーでは、東北大学脳科学グローバルCOEの主催として行いました「第1回脳カフェ」の様子と、昨年に引き続き、小林CRESTチームとの合同で行いました研究会についてレポートしています。

今号の「What's New?」では、2007年に本CRESTチーム内の連携の成果として発表された論文について、少し詳しく載せて頂きました。日本人の統合失調症のリスク因子の一つを明らかにしたものになります。また、私達のCRESTチームのメインテーマである「ニューロン新生」(神経幹細胞から新たな神経細胞が生まれること)に、この

リスク因子(脂肪酸結合タンパク質Fabp7)がどのように関わるか、また遺伝要因と環境要因が関係しあうことなどを報告しています。どうぞご笑覧下さい。(文責:大隅典子)

Subscription Information

このニュースレターは独立行政法人・科学技術振興機構(JST)の支援による「ニューロン新生の分子機構と精神機能への影響の解明」のプロジェクトの一環として、市民への情報発信を目的として刊行することができます。

バックナンバーを含め冊子の購読を希望される方は、送付先の住所、お名前、必要部数を明記の上、下記問合せ先まで、必ず電子メールにてお申し込み下さい。無料で配布致します。

CREST「脳と学習」大隅プロジェクトHPおよび合せ先
URL: <http://www.brain-mind.jp/>
E-mail: info@brain-mind.jp