

Brain and Mind

●●●● volume.9 2009 03

特集 1 対談 伊佐 正×大隅 典子
脊髄損傷に迫る vol.2P2~4

特集 2 脳と心のお話 (津本 忠治)
脳発達と感受性期のお話P6~8

特集 3 東京都神経科学総合研究所
脳研究のメッカを訪ねて vol.4P9



「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

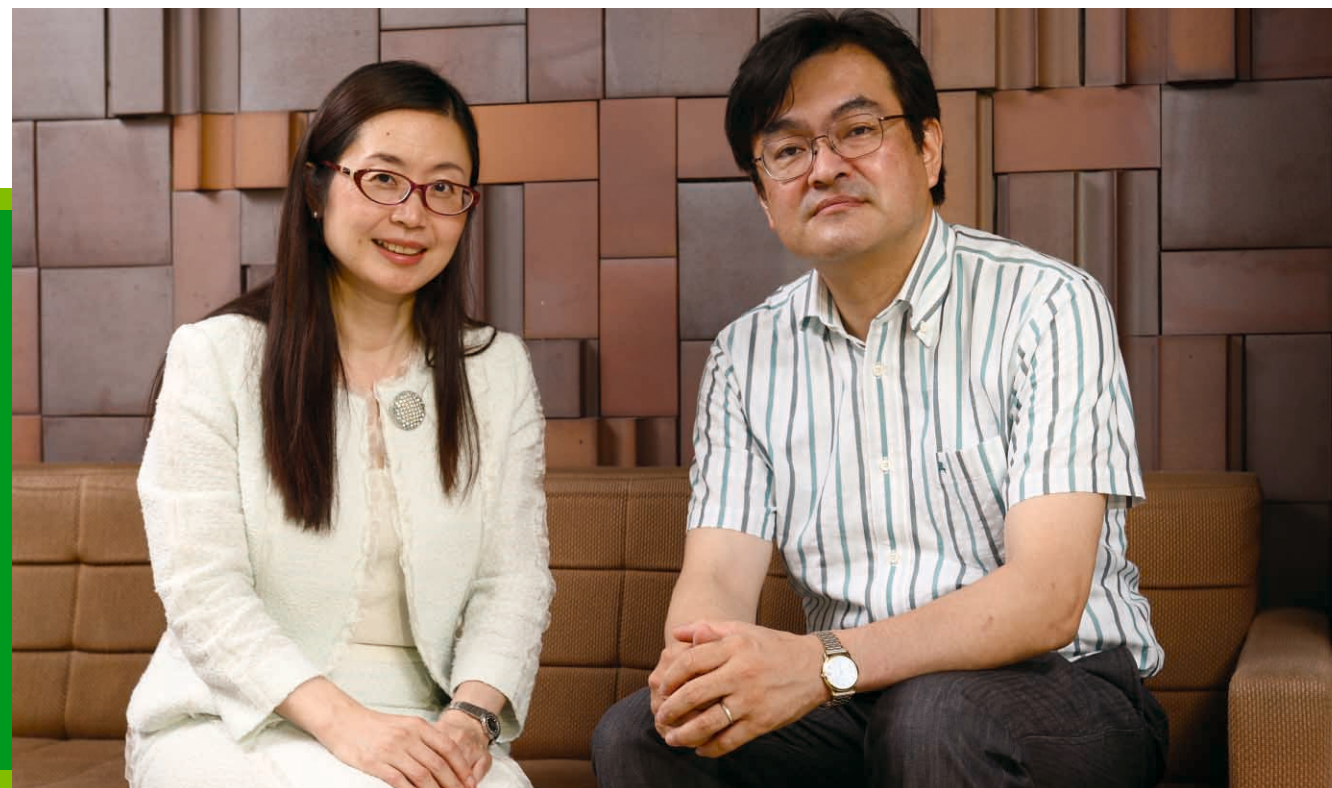
●●●● volume.9 2009 03

脊髄損傷に迫る

vol.2

伊佐正 × 大隅典子

前号から引き続き伊佐氏との対談をお届けします。



大隅 脊髄損傷の研究を始められて、研究の出口を意識されるようになりましたか。

伊佐 これから、リハビリにつながる話はいろいろと出てくるのではないかと思います。すぐに、応用までいなくても、臨床の現場で聞く話が、どういう脳の働きのためにおこっているのか、仕組みを説明できるようになると思います。たとえば、リハビリ中の患者さんで、昨日はやる気があるが随分上手になったけれども、今日は機嫌が悪くてやる気がないから、上手にできないということを、理学療法士から聞きます。これは、脳の中の意欲にかかわる神経回路と、運動を制御する神経回路につながりがあることを示しているのかもしれない。

大隅 それは、アスリートのトレーニングでも同じでしょうね。



伊佐 そうです。意欲を引き出す工夫が、治療に使えないかと考えますよね。こういう話を一般の人にすると、どうしたら意欲を高められますかと必ず聞かれます。ほくは、それがわかったら自分でやりますとっています。(笑)

大隅 学生さんに利用するとか。(笑)ところで、最近非常に注目されているブレインマシンインターフェース(BMI)について、先生も研究をなさるのですね。

伊佐 是非ともやりたいと思っています。BMIは、今後、システム神経科学が発展していく中で、避けて通れない道だと思います。一つには、役に立つ研究ができるという意味があります。脳の信号を読み取ることは、外界に対する働きかけが非常に限られている状態の患者さんにとって福音になる可能性があります。

大隅 ただ、機械が自分を動かすといったことに対する抵抗感のある方はいらっしゃいますね。

伊佐 脳に対する介入は、気持ちが悪いという見方は強くなると思います。コーヒーを飲んで、カフェインをとり、気分を整えることだって、ある意味では脳への介入なのですが、より直接的なかたちを取ると抵抗感が出てくる。一方、パーキンソン病の治療で、脳の深部に電極をうめこむ深部脳刺激(DBS)という治療は、安全性も向上し、かなり社会に受け入れられてきています。

大隅 何をどこまで認めてもいいかということは、集団の価値観によりますね。

伊佐 ええ。倫理観については、常にボーダーラインがあると思います。しかし、このようなボーダーラインは、その時々知識や、リスク・ベネフィットのバランスによってかなり変わるものだと思うんです。たとえば、60~70年代に、精神

科の病棟で電気ショックが、治療目的だけではなくて、懲罰的な意味で使われていた。現在では、電気ショックは、ちゃんとコントロールをかけて行くと、うつ病に対して効果的な治療だと言われています。どこにボーダーラインを引くかはあらかじめ決まっているのではなくて、その時々科学技術の到達点があたりにあるのかによって変わる。神経科学と社会との接点で起こりうる問題について考える「脳神経倫理」が今後、重要になってくると思います。

大隅 「脳神経倫理」についてはどのようにお考えですか？

伊佐 研究者は、何か夢があるから研究をしているので、できそうなこととか、これからできるかもしれないことについて、楽天的に語ってしまう傾向があります。ただ、それが一般社会に伝わったときに、どう受け取られるのかは、別の次元の問題です。例えば、クローン技術などについては大隅先生はどのようにお考えですか？

大隅 断片的な技術はすべてクリアしているので、それを全部やってしまうと、クローン人間はまったく不可能ではない。私たち研究者は、やっちはいけないことだろうと線は引いていますが、どこかの大金持ちがまったくプライベートの研究所で科学者を雇えばできる。

伊佐 いまのクローンの技術は、本当に完全なクローン人間が作れるような状況ではないかもしれないけれど、ある一定の確率でできてしまう可能性はある、ということですね。今、科学者である自分が話していることはいまの科学で本当にできてしまうことなのか、それとも単にできたら

いいなと思っていることなのか、混同せずに科学の現状を正確に伝えるサイエンスコミュニケーションは重要だと思います。

大隅 正しく伝えるには、具体的に個別に、例えばこういう事例がもしあったとしたらどう考えるか。そういうふう考えていかないとだめですね。

伊佐 ええ。これは、ここまでできるけれども、どういう場合なら応用していいというように、具体的な議論をしないと、倫理の問題というのは先へ進まない感じがします。

大隅 たとえばBMIでは、どこまで行けそうですか。

伊佐 手足を動かすことができない患者さんの意図を読み取って、パソコンのカーソルを動かすとか、手紙が書ける段階にすでになっています。ただし、それは、患者さんがたくさん訓練をして初めてできるようなことなのです。最終的には、脳の働きをより深く理解することで訓練なしで誰でもできるレベルにする必要があります。その点は5年か10年でかなり進むのではないかと思います。





からちょっとずれていたという情報が脳に戻り、今度は、ほんの少し右にずらすとか、微調整しながら、腕の動きを制御しています。BMIでも、フィードバックをちゃんと戻して、はじめて正確さが実現されるはず。こうして、BMIの方法や考え方を使うことで、逆に、フィードバックを使って脳が何をやっているのかという問題が解けるきっかけになるかもしれないと考えています。

大隅 応用に近い研究をすることが、原理原則というか、真理の探求とか、そういった方向に役に立つかもしれない。双方向性ですね。

伊佐 ええ、双方向性は必ずあると思います。また、ひょっとしたら、脳の報酬系の中枢を刺激することによって、ある種のリハビリを促進するとか、そういったこともできるのではないかという期待もあります。もちろん、どこまで許されるかという問題がありますが、そういうことを追求することで、逆に報酬系と学習の問題が明確になってくるかもしれない。BMIのアウトプットはもちろん大事なのですが、その過程で神経科学として非常に重要な問題もいくつか存在している。それが、今後の研究に期待しているところでもあります。



伊佐 正 (いさ・ただし)
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、最近で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、個体と様々な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の魅力を感じます。

大隅 意図を読み取る方法は。

伊佐 米国では、脳に剣山のような電極を刺して、神経細胞の活動を読み取る研究がされていますが、電極の耐久性の問題など、クリアなくていけない課題がまだまだ残されています。10年、20年使えないといけないのですが、現状はそうなってはいません。そこで目指すべきもう一つの方向として、針を刺すのではなくて、脳波、特に大脳皮質の表面から記録する皮質脳波 (ECoG) を使う方法が目まぐるしく注目されています。ハンディキャップが少ない人に関しては、より非侵襲的な方法で、近赤外線や脳波を使う。より重度の障害で、切実度が高い人の一部は、より侵襲的な方法も採りえるのだらうと思います。

大隅 近赤外線より脳波ですか。

伊佐 勿論侵襲度に違いがあるので適用の範囲が異なりますが、取り出せる情報に関しては、特に皮質脳波が有利だろうと思います。いずれにせよ、サルをモデルとして皮質脳波がどのような情報を持っているかを明らかにするといった基礎的な研究がもっと必要です。

大隅 脳から読み取るどころの研究をちゃんと進めないと、それを応用するということに行かないですよ。

伊佐 はい。もう一つの問題は、フィードバックです。たとえば腕を伸ばしてコップをつかむという命令を脳が出して、腕を伸ばさずとします。最初に腕を伸ばした方向だとコップ



今回は、比較的手にしやすい新書を2冊取り上げましょう。

イチローの脳を科学する なぜ彼だけがあれほど打てるのか

西野仁雄著 幻冬舎新書 2008年刊行

まずこちらは、8年連続200本安打達成という「イチロー」の超人的なプレーや生活態度、向上心を題材に、脳・神経の働きを解き明かす、という趣向の読み物。著者の西野仁雄氏は現在、名古屋市立大学学長という重責に就かれていらっしゃるが、ご専門は神経生理学で、大の野球好き。イチローの実家が名古屋市近郊であることから、たびたび鈴木家を訪問され、「チチロー」こと鈴木宣之氏にも直接お話を聞いているとのこと。

イチローについての本は『イチロー思考—孤高を貫き、成功をつかむ77の工夫』『イチロー哲学—至高の頭脳が自然と身につく』『イチローイズム—僕が考えたこと、感じたこと、信じること』『イチロー—262のメッセージ』『イチローの流儀』『イチロー式集中力』……などなど、数十冊は出版されているだろう。一方、脳に関する本も、これまた昨今の「脳ブーム」とやらを反映して大型書店の1コーナーを占めている。だが、「イチロー」と「真面目な脳科学」を合体させた書籍は、本



書をおいて(現時点では)他にない。

本書の読みやすさは、筆者の長年にわたる脳・神経科学に対する造詣をベースとしつつ、名古屋市の小中高校生に対する出前授業の経験をもとにしていることにあると思われる。2003年から、子どもたちの興味を惹きそうな「イチローはどうしてあんなによくヒットを打てるのか?」などのテーマを設定し、その目線に合わせて、脳の素晴らしさとその可能性、可塑性をできるだけわかりやすく話すことを、自ら年に数回〜10回も繰り返された訓練・鍛錬の賜物といえよう。

つまり、本書はイチローの超人的エピソードをネタとして使いつつ、普通の人間の神経機能や脳の作用について説明している。とくに、「神経細胞はいくつになっても作られる」という、比較的新しい研究成果についても10ページ近くを割いて、脳の可塑性がダイナミックなプロセスであることを解説している点を指摘しておきたい。出張などのお供の読み物としてお勧め。

脳内イメージと映像 吉田直哉著 文春新書 1998年刊行

2冊目はちょうど10年前に書かれたもの。著者の吉田直哉氏は元NHKのプロデューサーで、テレビ放送の進化とともに歩んだ方。ドキュメンタリー番組の『日本の素顔』や、歴史ドラマの『太閤記』を手がけたというエピソードによって親近感を持つ方もいらっしゃるかもしれない。

本書は著者が67歳のときに発行されている。中心となっているのは、半世紀にわたる映像との関わりから導き出された「映像論」であり、同時に素晴らしい「日本文化論」でもあるのだが、本書執筆のきっかけは自らの臨死体験という。曰く「空想の風景のなかでも三途の川などはいしばん月並みなものと思っていただけに、ニアデスのとき自分にそれが現れた、というのがこれまたショックだったのです。……臨死体験というのはこうして、とくに忘れていないイメージと、固定観念的類型と、肉親の風貌のような切実な記憶とが、妙な具合に混ざって修験するもののように思えました。」

著者の臨死体験は合計3回あり、それらと著者の職業的経験から、次のように述べている。「人間の脳の中にはきわめてすぐれた『映像の現出装置』というべきものがある。……しかし、ふだんはほとんどフル稼働せず、持てる力の一部しか発揮していないようだ。……いま社会にあふれている映像というのは、その神経機構をフル稼働させない代わりに



脳が求める、一種の代用品ではないのか?」きっと様々な脳画像的解析などがなされれば、著者の仮説はいつか確かめられるのかもしれない。

実は、数年前に財団法人癌研究所が有明の新しい建物に移った記念式典の折、吉田直哉氏の講演を聴く機会があった。「癌研究者の吉田直哉の息子である自分が、癌で死ぬわけにはいかない」という強い意志を持って闘病に立ち向かわれたということだったが、こんな風に締めくくられた。「……当時、大塚の病院の病室からは、研究所がよく見えました。寝付けない夜に、ふと見ると白衣を着た人達が忙しそうにしている様子が伺えました。もちろん遠いので、何をしているか、何を話しているかは分かりません。でも、そんな風に夜中まで研究所で働いている人達を見ると、そういう研究をしている人達が側にいる病院に入院できて、本当に良かったと思いました。……」基礎研究の向こうに暖かく見守ってくれる方々がいることは、研究者にとって大変有り難い。そして、このように夜遅くまで実験をしているのは癌研究者に限らない。

吉田直哉氏は、昨年9月末にこの世を去られた。ご冥福を心からお祈りしたい。合掌。

紹介文©東北大学大学院医学系研究科 大隅典子

脳と心のお話 (第九話)

「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
理化学研究所脳科学総合研究センターグループディレクター
津本 忠治

乳幼児期には、脳の働きが経験や学習によって変わり易い時期があり、それを“臨界期”或いは“感受性期”と言う、という話は既にお聞きのことと思います。また、「三つ子の魂百までも」という言い伝えと関係付けて記憶されている方もおられるかも知れません。戦略的創造研究推進事業の「脳と学習」領域にも脳発達や感受性期を研究対象としているチームがいくつかあり、このBrain and Mindにも6号と7号でヘンシュ貴雄氏と大隅典子氏の対談が掲載されています。その対談でヘンシュ貴雄氏が述べていますが、乳幼児期に脳の働きが経験によって変わるという話は元々は動物実験から得られたものです。最近、その動物実験の結果はヒトにも当てはまるのではないか、という話が出てきて、例えば早期教育の重要性を示しているのだ、と言う方もおられます。ただ、この“臨界期”の話には誤解や早とちりも多いので、科学的にはどこまでわかっていて、どこに注意すべきか整理して理解する必要がありますと思われる。“臨界期”に関する最新の研究成果はヘンシュ貴雄氏が述べておられますので、ここでは研究の歴史を振り返りながら、“臨界期”という概念の出来かた、問題点などを説明したいと思います。

動物で見出された行動や視覚機能発達の“臨界期”

1973年にティンバーゲンらとともにノーベル賞を受賞したローレンツは、すでに1930年代に鳥で「刷り込み」(英語ではインプリンティング)現象を見出しています(図1)。これは、よく知られてますように、孵化直後のヒナ鳥が、目の前で動く対象を、その後、ずっと追いかける現象で、実験的には、親鳥でない、例えばおもちゃでも刷り込みを起こすことができます。この刷り込みが起きる期間は厳密に決まっており、孵化後約8時間から24時間の間だけで、その後は起きないので、この期間を“臨界期”と呼ぶようになりました。



図1.ローレンツ博士(うしろ姿)を追いかけるガンの群れ。このガンは臨界期にローレンツ博士の姿を見て刷り込みが生じた。(Neuroscience 第3版, edited by Purves D et al., Sinauer Associates, 2004より)

このような鳥類でみられる刷り込み行動形成の“臨界期”や、その行動の基礎にある脳機能発達の“臨界期”が哺乳類にも存在するかどうかは、しばらくは不明でした。1960年代

になって、哺乳類でも鳥類の“臨界期”と呼べるような時期があることが明らかになりました。それを示した研究は、1981年にノーベル賞を受賞したウィーゼルとヒューベルが始めた仔ネコの片眼遮蔽実験です。この実験は、仔ネコの片眼を一時的に遮蔽した後、大脳視覚野の神経細胞がどちらの眼に与えた光刺激に良く反応するかを調べたものですが、その結果、視覚野の神経細胞は遮蔽した眼に反応しなくなっていることが発見されました。また、このネコの行動を観察してみると、遮蔽した眼からはものが見えなくなっていることも明らかとなりました。ただ、この変化は、生後3、4週頃に最も起こり易いが、生後15週を過ぎると起こらないことが見つけられ、ネコ視覚野の機能発達でも“臨界期”と呼べる期間が存在することが明らかとなりました(図2a)。

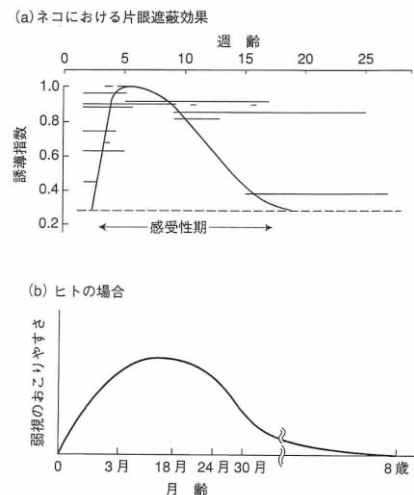


図2.a, 仔ネコの片眼を一時的に遮蔽した後生じる視覚野神経細胞の両眼反応性変化の強さと遮蔽時期との関係。一本の横線は一匹のネコの遮蔽期間を表す。曲線は全体の傾向を示す。(Blakemore C et al., Cold Spring Harbor Symposium Quantitative Biology 40, 601, 1976より改変)
b, 片眼に弱視を起こした子供の乳幼児期における遮蔽時期と弱視の起こり易さとの関係。(栗屋忍, 日本眼科学会誌 91, 519, 1987より)

その後、そのような片眼遮蔽による変化はネコだけではなく、サルやヒトでも起きることが確認されました。ただ、哺乳類の場合は、鳥類と違い、変化が起きる期間は長く、しかも終わりがたがゆっくりで急に終止するというわけではありません。ですから、“臨界期”というより“感受性期”と呼ぶほうが良いと思われる。

このような片眼遮蔽実験に続いて、縦縞しか見えない環境で仔ネコを飼育すると縦縞に良く反応する神経細胞が増えるが、横縞に反応する神経細胞は減り、その結果そのネコは横縞の視力が悪くなることが報告されました。また、プラネタリウムのように星状の光刺激が、一方向、たとえば右方向にだけ動くような環境で仔ネコを育てると、同じ方向に動く刺激に反応する神経細胞が増加することも報告されました。このように動く視標に反応する細胞は視覚対象がどちらの方向にどの程度の速さで動いているかを知る運動視に関与し

脳発達と感受性期のお話

ているので、運動視の能力も生後の環境によって変化することになります。さらに、この一定方向に動く視標に対する反応性変化の感受性期は、前述の片目遮蔽実験で示された両眼視の感受性期より早く終わることがわかりました。

つまり、脳の視覚機能といっても、両眼で対象の奥行きを知る両眼立体視、色覚、運動視、パターン視等いろいろあるのですが、少なくとも両眼立体視と運動視では感受性期が異なることが示されたわけです。この実験結果は、多種多様な脳機能発達には全て同期した感受性期が存在するのではなく、機能によって時期が異なることを示すものと考えられます。

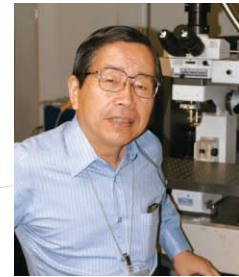
ヒトの両眼視機能の感受性期

上記の仔ネコの片眼遮蔽実験の結果が報告されたすぐ後に、ヒトでも両眼視機能の発達には感受性期があることが名古屋大学眼科の栗屋忍教授(当時)のグループから報告されました。この研究では、幼稚園や小学校に新しく入ってきた子供で片方の眼が眼鏡をかけても矯正できない視力低下(弱視と呼びます)を示す子供を集めて乳幼児期の病歴を調べました。その結果、乳幼児期に目やまぶたの病気で、手術のため一時的に眼帯をかけていたことがわかりました。つまり、仔ネコの実験で示されたように片眼に眼帯をかけたことが原因で、その眼の視力が低下したと考えられました。また、その子供達が何歳何ヶ月の時に眼帯をかけたかを調べたところ、図2bに示すように、3歳ごろまでは一時的な片眼遮蔽が弱視を起こし易く、危険性は8歳近くまで続くことが明らかとなりました。つまり、ヒトの両眼視機能の場合、1歳半ころがピークで8歳近くまで感受性期が続くことになります。

この感受性期が両眼視や運動視といった単純な機能ではなく色や顔の認知など高次視覚機能にも存在するかは重要な問題ですが、子ザルを使う非常に難しい研究ということで世界の誰も手をつけていませんでした。本研究領域の杉田陽一チームはこの問題に取り組み、色の認知には感受性期における生後体験が重要ですが、顔認知には生後体験が不要らしいことを見出しています。

ヒトの脳機能イメージングで明らかとなった訓練による脳の変化

1970年代まで、ヒトでは脳の働きを直接調べる事ができないため、研究があまり進展しませんでした。しかし、80年代後半になって、ヒトの脳を傷つけずにその構造や機能を画像化する非侵襲的イメージング法が実用化され、90年代に



プロフィール

1967年大阪大学医学部卒業。医学博士。1972年大阪大学医学部附属高次神経研究施設助手。1975年西独(当時)マックスプランク生物物理化学研究所留学。1977年金沢大学医学部助教授。1980年米国カリフォルニア大学バークレー校留学。1983年大阪大学医学部教授。2005年理化学研究所脳科学総合研究センターユニットリーダー。2008年同センターグループディレクター。現在の専門は大脳皮質視覚野神経回路の可塑性。著書に「脳と発達—環境と脳の可塑性」(朝倉書店、1986年)等。2000年よりNeuroscience Research(日本神経科学学会英文機関誌)編集主幹。2005年より日本神経科学学会会長。

入ってヒトの脳機能発達とその感受性期に関する研究が本格的に始まりました。その結果、訓練や学習に伴い脳の構造と機能は変化することやその変化の程度は訓練や学習の開始年齢に関係があることが明らかとなりました。次に、そのような研究結果の一部を紹介します。

弦楽器奏者の大脳皮質の変化と練習開始年齢との関係

ヒトで早い時期からの訓練や学習などで脳の働きが変わることは、楽器の練習をしている子供で多くの研究がされ、興味深い結果が得られています。例えば、バイオリンの例が報告されています。バイオリンは演奏するとき、弦を押さえるため左手の小指をよく使います。一方、演奏しないヒトの場合は親指の方をよく使い小指はあまり使いません。したがって、大脳皮質の左手親指の領域は小指の領域より広いことになります。ドイツコンスタンツ大学のエルバートらは、それぞれの指を刺激した時の反応を脳磁図という方法で調べたのですが、小さいときからバイオリンを練習しているヒトの左手小指を刺激しますと、大きな反応が出ました(図3上)。これは、大脳皮質の小指を担当する領域が広がっていることを示しています。さらに興味深いことは、そのような変化の程度は何歳からバイオリンを練習し始めたかが関係していて、例えば、5歳とか10歳から始めたヒトは大きく広がるが、14歳以後に始めた場合は、わずかしかが広がらない結果になりました(図3下)。このように、大脳皮質の指の感覚情報を処理する領域が、繰り返しの刺激によって変化すること、その変化の程度は練習開始年齢と関係することがわかりました。

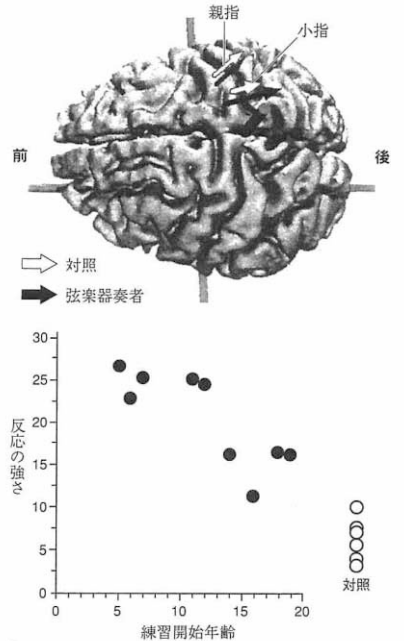


図3.弦楽器奏者の左手小指刺激に対する脳反応の強さと弦楽器を練習し始めた年齢との関係。上は大脳を上からみた模式図で矢印の大きさは左親指と小指を刺激した時に右大脳体性感野のそれぞれの部位に生じる反応の強さをあらわす。対照は弦楽器を弾いたことのない成人。下は左手小指刺激に対する反応の強さと弦楽器を弾き始めた年齢との関係を示す(Elbert T et al., Science 270, 305, 1995より改変)。

脳と心のお話 (第九話) 脳発達と感受性期のお話

言葉の学習と年齢

ヒトの言語能力の発達は遺伝的にかなり決まっています。一定の順序で獲得されていくと言われています。しかし、だからといって自動的に獲得されるわけではありません。例えば、母語の習得に関しては、言語刺激の必要な“臨界期”があり、それは12歳ごろ迄であると古くから言われています。この説の根拠は、言語刺激から隔離された特殊な環境で育った子供、あるいは言語中枢のある左大脳半球の切除手術を受けた子供の言語機能回復の観察などにもとづいていますので、正常な子供でもそうなのか、さらに研究が必要だとされています。

言語の獲得に関しては、英語などの外国語習得の速さや習得度と年齢との関係に多くの関心が持たれてきました。例えば、大人になってから新しく外国語を学んでも子供ほど上達しないことは体験的に良く知られ、外国語習得に感受性期があることは古くより想定されてきました。この点はヘンシュ貴雄氏が詳しく述べられています。現在、我が国では、英語学習は中学から始めたのでは遅すぎるのではないかと、ということで小学校から英語学習が一部で始まっています。当研究領域の酒井邦嘉研究チームは脳機能イメージング法を使って、文法中枢と呼ばれる領域が脳にあること、この領域の活動の強さは、英語を習い始めた時期では、学習の達成度と関係があることを見つけています。また、学習が進むと文法中枢はあまり使われなくなることも見出しています。さらに、英語学習を早く始めた方が良いのかどうかを科学的に明らかにするため、酒井チームは小学校から英語を学習しているグループと中学から始めたグループを比較した研究を行っています。この結果によると、英語学習による文法中枢の活性化はいつ始めたかよりはどれほど長く続けたかに関係しているということです。ですから、英語学習の開始時期の年齢はそんなに問題ではなく学習期間の長さの方が重要らしいのです。ただ、小学校から始めれば学習期間が長くなりますから有利だとは言えるのかも知れません。また、この研究では幼稚園から始めた場合は調べていませんので、その問題に答えるには新たな研究が必要と思われる。

感受性期の存在しない脳機能

上述しましたように、感受性期は視覚系や言語など一部で明らかとなっていますが、その他多くの脳機能に同様の感受性期があるのかは良くわかりません。むしろ、感受性期がなく成人後も獲得或いは習得可能な機能の方が多いと思われる。最もわかり易い例は空間学習能力でしょう。

建物や通りなどを覚えて特定の場所へ行きつく空間学習には動物実験の結果から海馬が関与しているといわれています。ヒトでも空間学習と海馬との関係が多数報告されています。その中でも、興味深いのはロンドンにおけるタクシー運転手の海馬の大きさを計測した報告です。被験者であるタクシー運転手は2万5千以上あるといわれるロンドンの通りの名前と位置関係を覚えなければいけないため、空間学習を強いられています。このタクシー運転手の海馬後部の大きさを計測したところ同年齢の対照群の男性よりも大きかったということです。しかも、運転歴の長い運転手ほどその変化は大きいのです。この結果は、成人後も学習にともなってその学習に関与する脳部位(この場合は海馬)が変化することを示唆しています。つまり空間学習による脳の変化には感受性期は存在しないことになります。最近になって、このような成人における学習に新しく生まれる神経細胞が関与する可能性が示され、大隅典子チームが研究されていますが、その成果の紹介は別の機会にあると思いますのでここでは省略します。

教育への示唆

上述しましたように、楽器演奏などの運動のスキル、或いは楽器音の聞き分け、などの運動感覚機能に関与する脳のはたらきは幼児期からの繰り返し練習によって変化を起こすことが明らかとなりました。この変化は、楽器演奏が上手であることと必ずしも直結するものではありませんが、少なくとも優れた演奏スキルを獲得するための土台を与えるものでしょう。逆の見方からしますと、楽器演奏の練習開始が遅くなればなる程脳に変化を起こすことは困難になるということを示唆しています。外国語の習得にも同様のことは言えるでしょう。ただ、現在までの研究は楽器演奏や言語習得などに限られており、ヒトの多種多様な脳機能の発達に感受性期が存在するかどうかは、未だ良くわかっていないといわざるを得ません。

子供は複雑で多様な自然及び社会環境の中で育っていく存在です。したがって、子供の心身を健やかに発達させるには、多種多様な脳機能を偏らずに十二分に発達させる方が望ましいと思われます。生後初期環境による脳の構造変化を調べた最近の研究は、感受性期にはシナプス間で競合があり活動しないシナプスは脱落することを示しています。ですから、偏った早期教育による他の刺激の遮断や訓練の欠如は偏った脳、ひいては偏った人格を形成する危険性ははらんでいると思われます。子どもの教育や訓練に当たっては偏りのない全人的な教育への配慮が必要不可欠でしょう。

脳科学研究のメッカを訪ねて vol.4 東京都神経科学総合研究所

東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・事務室調査係

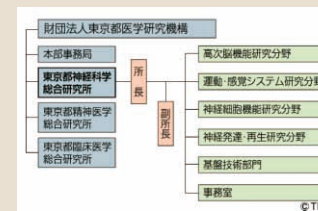


<神経研とは?>

東京都神経科学総合研究所(神経研)は、神経系及びその疾患並びに神経疾患による心身障害児(者)に関する研究を統合的に行うことを目的に昭和47年4月に設立されました。設立以来、一貫して神経科学に関する基礎医学的、臨床医学的および社会医学的研究に邁進し、脳・神経系疾患の原因・病態の解明と予防法・治療法の開発、さらに医療と看護による脳・神経系疾患患者の社会福祉の向上を目指し、府中キャンパス内の都立の関係医療機関などとの連携のもとに多くの研究成果をあげてきました。これらの研究成果は広く臨床の場で活用され、医療福祉の向上に寄与しています。平成16年度からはプロジェクト研究制度を導入し、脳・神経系疾患の解明と治療に結びつく研究をさらに強力かつ組織的に推進しています。

<神経研の研究体制>

4つの研究分野と基盤技術部門、および12のプロジェクト研究で構成される研究体制のもと、脳・神経系に関する様々な研究



を行っています。高次脳機能研究分野(脳構造・認知行動・心理学・神経機能分子治療)では、脳の高次機能に関する生理学および心理学的研究を行うとともに、その障害の克服を目指しており、運動・感覚システム研究分野(神経病理学・システム生理・統合生理・分子神経生物学・神経学・難病ケア看護)では、運動・感覚システムの統御機構と病態の解明に関する研究を行うとともに、その障害の克服およびQOLの向上を目指しています。また、神経細胞機能研究分野(分子神経病理・分子神経生理・神経薬理・微生物・免疫統御)では、神経細胞の情報伝達および物質代謝機構に関する研究を行うとともに、その障害の克服を目指しており、神経発達・再生研究分野(発生形態・病態代謝化学・分子発生生物学・臨床神経病理)では、神経系の発達と障害機序の解明、および神経機能再生に関する研究を行うとともに、その障害の克服を目指

しています。さらに、基盤技術部門では、研究の基盤となる技術の管理・運営を行い、各分野の研究活動を支援しています。

<研究成果の普及・交流活動>

神経研では、研究成果を広く社会に普及・還元し、研究活動を活性化するため、講演会やシンポジウムなど、様々な活動を展開しています。

・神経研シンポジウム

研究成果の普及と神経科学の発展を目的として、都民の医学的関心に応えるテーマを選び、一般都民から研究者、医療従事者まで幅広い層を対象に、毎年1回開催しています。

・神経研都民講座

脳・神経系の構造と機能およびその疾患に対する関心を高め、これらの疾患に対する正しい知識の普及を図るとともに、神経研に対する都民の理解を深めることを目的として、日常生活に身近な脳・神経に関する問題を取り上げてわかりやすく解説します。毎年1回、科学技術週間に合わせて開催しています。

・神経研夏のセミナー

研究成果を社会に還元するとともに、神経科学の発展を図ることを目的として、基礎的な実験技術、研究方法論および看護技術などの指導を行っています。主に大学院生などの若手研究者、医師および公衆衛生・保健指導従事者を対象に、毎年夏期に1週間にわたって開催しています。

・神経科学セミナー

研究者間の相互啓発と研究活動の活性化を目的として、国内外の講師によるセミナーを開催し、各分野における先端的研究情報の交換を行っています。

・広報物

神経研ニュース:神経研における研究活動・事業活動を紹介することを目的として、年6回発行しています。

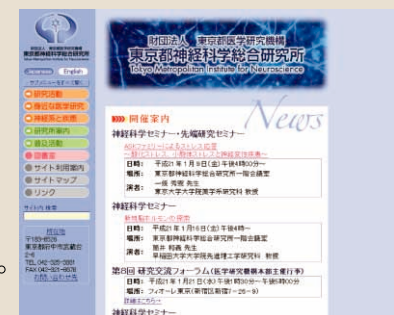
身近な医学研究情報 :神経研ホームページに掲載している「身近な医学研究情報」を冊子にして、都立の医療機関、図書館等に配布しています。

・神経研ホームページ

(<http://tmin.ac.jp>)

セミナーや講演会の開催

情報を随時更新しています。



Tohoku University - Fudan University Neuroscience Workshop for Young Scientistsに参加して

吉崎嘉一(よしざきかいち)
東北大学大学院医学系研究科・特任助教

平成20年10月15日～18日にかけて、中国・上海にある復旦大学の神経生物学研究所に於いて、Tohoku University - Fudan University Neuroscience Workshop for Young Scientists(東北大学-復旦大学若手研究者のための神経科学ワークショップ)が開催されました。

東北大学からは東北大学脳科学グローバルCOE拠点サプリーダーであり東北大学の飯島敏夫副学長を代表として教員11名、大学院生・博士研究員22名が参加しました。また、復旦大学からは教員20名、発表者22名が参加され、さらに聴講者を含めると100名を超す大規模なワークショップとなりました。プログラムでは、移動日の翌日から2日間のワークショップを行いました。ワークショップでは、東北大学および復旦大学から交互に若手研究者による口頭発表(プレゼンテーション10分、質疑応答5分)が行われ、ショウジョウバエの神経発生に関する研究からサルなどの大型霊長類を用いた脳機能の解析、さらにはヒトを対象とした脳機能と内分泌系の疫学研究に関する発表等がなされました。

お互い母国語でない英語でのプレゼンテーションにも関わらず、発表に対して教員のみならず若手研究者からも積極的な質問・コメントが相次ぎ、活発な議論がなされました。また、本ワークショップでは、各セッション後にコーヒーブレイクを兼ねて約30分間ポスター発表する形式が取られました。この形式を採用することにより、時間の制約を受けずに白熱した議論が展開されました。さらに、研究以外の会話をする機会にもなり、復旦大学だけでなく東北大学の若手研究者とも知り合いになることができました。

最終日にはそれぞれの研究室訪問をさせて頂きました。私は、脳卒中に関する研究を行っていますが、これまで他の研究室の実験虚血システムを見学する機会はありませんでしたが、今回初めてDr. Zhen-Gang Yang先生の研究室を訪問した際に研究室の学生さんをお願いして拝見させて頂きました。私が予想したよりも簡易なシステムではありましたが、吸入麻酔導入システムや低酸素導入用の混気調整用機器などが機能的に配置されており、大変興味深く見学させて頂きました。



また、今回のワークショップでは、復旦大学の大学院生および若手研究者の英語でのコミュニケーション能力が高いことに驚かされました。ほとんどの大学院生および若手研究者が英語で自身の研究に関して質疑応答が可能であり、また、日常会話に関しても私の拙い英語を理解して頂きよい友好関係を築くことができました。今回のワークショップは、私にとって海外で参加する初めての国際会議であり2回目の英語での口頭発表でしたが、個人的には、研究室のみならず貴重な研究の時間を割いて頂き、発表前日には深夜遅くまでワインオープナーをポインター代わりに大隅先生にお付き合い頂いたおかげで、及第点を与えられる程度の発表ができたと思っています。その一方で、リスニング力や質疑応答などの課題も見えてきました。今回のこの経験から、研究室で行われる英語でのセミナーやラ

ンチを取りながらの英語の勉強会に積極的に取り組むようになりました。課題を解決するには多くの時間が必要かもしれませんが、少しずつでもステップアップできるように努めていこうと思います。

今回のワークショップでは、優れた発表を行った若手研究者に対して、復旦大学の発表に対しては東北大学の教員が、東北大学の発表に対しては復旦大学の教員がそれぞれ採点を行い、東北大学および復旦大学からそれぞれ5名の若手研究者が選出、表彰されました。受賞者は右記の通りです。

復旦大学は、かつて仙台医学専門学校(東北大学医学部の前身)で学んだ魯迅Lu Xunに縁のある大学です。



プロフィール

東北大学大学院医学系研究科形態形成解析分野 東北大学脳科学グローバルCOE特任助教
研究テーマ:精神疾患における神経新生の関与
Tel: 022-717-8203/ Fax: 022-717-8205 E-mail: yosizaki@m.tains.tohoku.ac.jp
1999年3月 近畿大学生物理工学部生物工学科卒業
2004年3月 九州大学大学院生物資源環境科学府遺伝子資源工学専攻修了(農学博士)
2004年4月 国立長寿医療センター研究所老化制御研究部
2004年8月 国立長寿医療センター研究所血管性痴呆(現:認知症)研究部
2008年4月 現職

Best Presentation Award (演題順)

【東北大学】

佐藤耕世(生命科学系研究科・GCOEフェロー)

演題:flutless and longitudinals lacking cooperate to generate the sexual differences of the brain and courtship behavior of Drosophila.

吉崎嘉一(医学系研究科・GCOEフェロー)

演題:Development of a novel post-stroke depression model in mice.

大原慎也(生命科学系研究科・博士課程)

演題:Dual Transneuronal Tracking by using Recombinant Rabies Virus Vectors.

藤原寿理(医学系研究科・GCOEフェロー)

演題:Personality-dependent dissociation of absolute an relative loss processing in orbitofrontal cortex.

中島敏(医学系研究科・GCOEフェロー)

演題:Neuronal Activity Representing Second-Next Movement in the Primate Medial Motor Areas: A Comparison of the Pre-Supplementary and Supplementary Motor Area.

【復旦大学】

Min-juan Bian

演題:Parkin prevents dopamine neurons in the substantia nigra from neurodegeneration.

Long-zhen Cheng

Nan-Nan Guo

演題:b1- and b2-adrenoceptors in basolateral nucleus of amygdala and their roles in fear memory in rats.

Long-Zhen Cheng

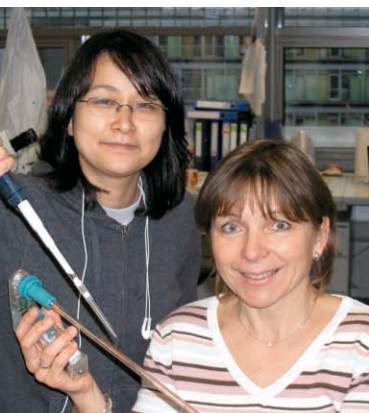
演題:Nociceptive input-induced LTP in the spinal cord requires presynaptic ryanodine receptors.

Xin-Jun Zhang

演題:Functional expression of the glycine transporter 1 on bullfrog retinal cones.

Shuai Liu

演題:Altered Neuromodulation Sensitivity of An Epilepsy Related Nav1.1 Channel Mutation by Protein Kinase A.



ぐうたらママの子育ては子供の脳の発達を助ける？

Max-Planck-Institute of Molecular Cell Biology and Genetics 新井 洋子(あらい ようこ)

ビールとソーセージがおいしい国、ドイツに移り住んで早くも3年が過ぎた。私は東北大学大学院医学系研究科の大隅典子教授のもとで学位を取得後、ドレスデンにあるマックスプランク研究所のWieland Huttner研究室でポストドク研究員として働いている。6歳になるやんちゃ盛りの一人息子は、毎朝7時半からテレビ放映される“機関車トーマス”をみるために早起し、朝ご飯を自分で用意したあと、寝坊常習犯の母親の起床を待っている事が多い。これは“働くお母さんは大変なのよ”などと私が言い聞かせた訳ではなく“母親を待っていても朝ご飯は出てこない”ことを子供は繰り返し学習してしまったのだろう。

保育園で特別な行事がなければ、息子は朝9時前に保育園へ出向き、私は保育園から徒歩10分にある研究所へと仕事に向かう。息子の通う保育園ではドイツ語が共通語であるため、渡欧から3年たった今では日本語と同様にドイツ語も息子の母国語になりつつある。初めはおもちゃの取り合いで身に付けたドイツ語だったが、小学校入学を一年後に控えた現在では、先生や友達と正しいドイツ語文法で会話をし、本を読み、字を覚え、同じ年頃のドイツ人の子供と同程度の語学力を身につけるまでに成長した。子供がドイツ語を話している様子を覗いてみると、まるでドイツ語用と日本語用の二つの脳を持っている様である。言語の切り替えは相手の人種で判断し、頭の中でそれぞれの言語が混乱することはほとんど無い。脳がフル回転している幼少期に、必要に迫られドイツ語を繰り返し学習した結果として、息子は大人になってから新しい言語を覚えた者とは明らかに異なった言語回線を身に付けたのだろう。

言語が発達し、それらを習得する過程には脳の中でどのような出来事が起こるのか。成熟期の脳はとても柔軟で、脳の機能単位である“神経細胞”の数は増え、さらに細胞同士のネットワークが形成され始める。これら脳の発達過程に重要な神経細胞の数や種類、それらの配置を決める全ての基本作りは、母親の胎内で既に始まっている。哺乳類の中でも特にマウスの脳の発生研究は盛んに行われており、私もマウスから多くの事を学んでいる。発生途中のマウスの胎児の脳を注意深く調べると、脳を形づ

くる基本細胞である“神経上皮細胞”から多くの異なった神経細胞を作る様子を知らることができる。哺乳類は、神経上皮細胞や神経細胞の数と種類を調節することで、マウスならばマウスらしい、ヒトならばヒトらしい脳を作り出すことに長い年月をかけて成功した。マウスとヒトはそれらの遺伝子をほぼ等しく共有するため、脳を作る基本の多くはマウスの脳を調べる事で理解できるようになるだろう。さて、言語の発達といえば、もちろんヒト脳の進化の過程にもみられたことである。我々の祖先は現在の言語とはほど遠いレベルの言語能力しか持っていなかったが、やがて効率的に狩りをするために言葉を使って仲間との会話を始めた。会話には呼吸の調節が必要でそれを裏付ける骨の形成も化石として発掘されている。脳がどのように発達するかは、ヒト脳の進化を遡る事で理解できるのかもしれない。脳の基本発生から発達・進化へ、脳の研究はこれからも息子の成長同様、目が離せない分野である。

息子がドイツの環境に適応し、自立しつつある様子を見るから、私の朝寝坊も息子の繰り返し学習の一つになったのではないかなと、自分を正当化している。ぐうたらママには残念な事に、来年からは小学校入学なので、遅刻防止策として、爆音目覚まし時計を買うつもりでいる。最後に、私のテクニカルアシスタントとして研究を支え、さらにドイツ語が話せない私のプライベートライフを助けてくれているChristianeを紹介できたらとおもう。一緒に撮った写真を載せようと、少しわざとらしく実験している様子を撮影した。彼女には心から感謝を述べたい。



私と脳科学の10年

(財)東京都医学研究機構

東京都神経科学総合研究所 統合生理研究部門 井上 謙一(いのうえ けんいち)

自分の10年後の姿を想像することはなかなか難しいことですが、私の場合、現在神経科学の研究者として日々を送っている自分の姿は、約10年前の大学入学当初の自分が思い描いていたものとそれほど変わらなかったのではない

でしょうか(もっとも当時はもっとスマートな研究者を想像していたような気もしますが)。私が中学か高校生の時だったと思いますが、「ソフィーの世界」という本が流行り、私もそれを読んでから古代の自然科学に大変興味を抱き、幾つかの本を読みました。古代ギリシャの哲人達が何故そのような考えに至ったかを想像しワクワクしたのを覚えています。当時はそれ以上興味が発展することは無かったのですが、ちょうど大学入試の直前あたりに、「脳科学」という学問があることを知り、もっとこの学問のことを知りたいと考えるようになりました。その頃の私にとって(今もですが)脳科学はソクラテスが良く用いた格言、“汝自身を知れ”に最も直接答えることの出来るものだと考えられたのです。もう少し平たく、当時の思いをそのままに言えば、「何で僕はこんなに人と違っているのだろう?この性格や行動はいついどこから来るのだろう?」という問いに答えられる学問が脳科学だったわけです。

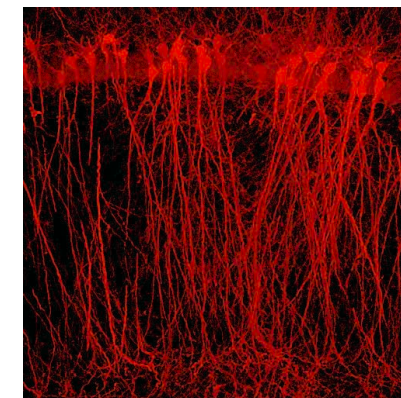
こうして大学入学当初から脳科学の門を叩き、親切な先生方からいろいろと興味深い話を教えて頂いて、さらに期待を膨らませて入った研究活動でしたが、待っていたのは、上記のようなナイーブな疑問に直接答えてくれるような“素敵な”研究ではなく、地道な作業の繰り返しで細部を丹念に洗っていくような「科学」でした。多少の期待はずれ感を感じつつも、当時は余りにも無知だったために言われるがまま実験を行っていたのですが、その無知のなせるわざか、とてつもなく大きな脳の謎に迫るには武器、すなわち科学的なツールが足りてないように感じ始めました。それが修士過程から現在まで私の大きなテーマの一つであり続けている「遺伝子導入ベクターの開発」を始めたい

脳には1000億を超える神経細胞があり、それらの神経細胞の間では複雑かつ精密な回路が構築されています。運動や学習、思考といった脳の全ての機能は、このような巨大な神経回路網の上に成立しています。ですから、脳

の機能を理解するためには、この神経回路上のどの位置でどのような処理が行われているかを知る必要があります。特定の神経回路、あるいは回路中の特定の神経細胞に機能遺伝子を導入できるようなツールがあれば、この理解に大変役立ちます。それどころか、このようなツールは遺伝子治療など、より医学に近いような分野にも大変役立つものとなります。

そんな経緯で、修士過程の頃から特定の神経回路にのみ遺伝子を導入出来るようなベクターの開発研究を続けてきました。もちろん初めは失敗ばかりだったのですが、ある時初めて、自分が作成したベクターで光輝いている神経細胞を見ることが出来ました。その時の感動は今でも忘れられません。顕微鏡を通して見えた、細胞体・軸索・樹状突起が織り成す神経細胞という機能体は、教科書で知っていたのとは桁違いに美しいものであり、これらが複雑に絡み合っ出来る神経回路とその機能の美しさ、深遠さを想像させるには充分過ぎるものでした。

現在私が所属している研究室では、行動発現に関わる神経回路の解明というテーマのもとに、げっ歯類から霊長類まで様々な系を用いて神経回路の仕組みを探っています。私自身も自分で開発したベクターを元にいくつかの研究を行っていますが、その過程で、近年では研究者としての責務や使命感といったような新たなモチベーションも感じるようになってきました(これは10年前には想像できなかったことの一つです)。今から10年後の自分を想像することはやはり難しいですが、今後10年間に自分が見ること、知ること、実現できることを考えるとワクワクしてきます。いつの日か“汝自身を知る”ことを夢見ながら、現在充実した毎日を送っている今があるのも“脳”のおかげです。少し感謝しなければいけないかもしれません。



ベクターにより蛍光タンパク質を導入された神経細胞



What's New?

研究の背景

我々の脳には、様々な性質をもつ数多くの神経細胞（ニューロン）が決められた場所に配置され、緻密な神経回路が構築されることで、様々な行動や感情などの脳機能が制御されている。したがって、胎児期から生後にかけての神経系の構築過程は、将来様々な脳機能が正確に発揮されるための基盤であり、そのメカニズムを明らかにすることは、今日の生命科学において非常に重要な課題となっている。近年の神経科学では、脳の初期発生から高次の脳機能、さらには、神経疾患のような複雑な原因解明の問題にアプローチすることが可能となってきているが、このことは、分子生物学や細胞生物学分野で得られた多くの知識を様々な形で統合し、新しい技術が開発されてきたことに大きく依存してきたと考えられる。その中でも、遺伝子破壊（ノックアウト）法の開発に対する2007年のノーベル医学生理学賞の授与は、記憶に新しく、哺乳類において遺伝子レベルの操作を加えた実験動物を解析できるようになったことは、生命科学において革命をもたらした。哺乳類では、母親の子宮の中で受精卵が成長するため、実験動物として古くから用いられている両生類や鳥類とは異なり、発生過程の胚に微細な操作を加えることは一般には困難である。哺乳類特有の現象を研究するためには、このような困難さを解決し、より簡便な遺伝子レベルの操作を可能にする新しい技術の開発が必要とされてきた。今回は、哺乳類胚における遺伝子機能解析法の一つとして大隅研究室で開発された哺乳類全胚培養胚への直接的遺伝子導入法とその応用についてまとめられた最近の総説より、その研究内容を簡単にご紹介したい。

研究の内容

哺乳類胚発生におけるダイナミックな器官形成や神経系構築の分子メカニズムを個体のレベルで解明するためには、特定の遺伝子を破壊したノックアウトマウスや外来遺伝子を受精卵に注入し過剰に遺伝子を発現または本来働かない場所で発現させたトランスジェニックマウスを作製し、その個体の表現型から遺伝子の機能を推測することが行われる。しかしながら、このような実験は、特別な施設や多大な時間および費用が必要とされる。そこで、哺乳類胚において、解析したい遺伝子を個体の狙った場所へ直接導入し、短時間で研究を進められないかと考えたのが、井上高良博士（現国立精神神経センター神経研究所室長）と大隅典子博士（現東北大学医学部教授）であった。そのためにまず必要とされた技術は

哺乳類全胚培養法である。げっ歯類胚を母体外で育て、操作を加えることができるこの技術は、ノックアウトマウス作製技術の登場より以前に確立され、主に培養液に薬を加えることで、その薬効を判断するための試験に用いられていた。両博士は、鳥類の脳研究に導入されたばかりの電気穿孔法を哺乳類全胚培養法と組み合わせて、マウスやラット胚の脳の中に直接遺伝子を注入し、効率良くそれら遺伝子を脳細胞へ導入することに成功した。

図1Aは実際の培養装置の写真である。現在までに様々な種類の培養装置が開発されてきたが、現在のところ最も操作性に優れていると考えられるのが、この回転ドラム方式（IKEMOTO RICA、東京）であり、他の方式に比べ、長期間の培養が可能である。胎盤がついた状態で胎児を子宮から丁寧に取出した後、培養液の入ったボトルの中に移し、回転させながら適切な酸素を供給すると、胎児はほぼ母体内での発生に近い状態で成長する。図1Bは実際に培養を続けているラット胎児の写真である。まるで、羊水の中で浮かんでいるかのようである。胎児には太い血管がすでに形成されており、心臓が拍動し、各脳の原基もほぼ大まかに形成されているのが分かる。

次にこの培養した胚に遺伝子を導入するための電気穿孔法について説明しよう。遺伝子を細胞へ導入するにはベクター（運び屋）が必要である（図2A）。まず、ベクターに導入したい遺伝子を挿入する。次に細いガラス管を用いてベクターを含む液を直接的に脳の中に注入し、胚に害がない程度の電圧を短時間かける。ベクターは物質的には水溶液中で負電荷を帯びるDNAからできているので、電流の方向を上手くコントロールすることで、電圧により細胞の膜が一瞬開いた際に、ベクターは目的の場所の細胞の中に取り込まれるという仕組みである。前述のように全胚培養法は、胎児を母親の子宮から切り離し、臍帯により胎児が胎盤と連

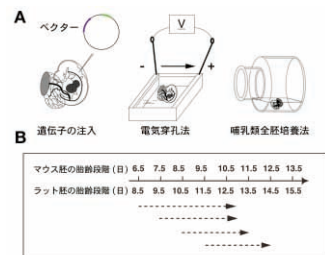


図2: 電気穿孔法による遺伝子導入法と胎児の培養期間 (A) 遺伝子導入法のストラテジー。環状型のベクターには、スイッチの部分(紫部分)があり、さらに導入したい遺伝子が挿入されている(緑部分)。ベクターを脳室へ注入した後、胚には電圧がかけられ、遺伝子はプラス電極方向に移動する。(B) 培養のタイムスケジュール。破線矢印は、電気穿孔法を行った際の培養可能な期間を示している。

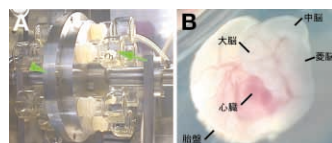


図1: 哺乳類全胚培養法の実験 (A) 回転ドラム式培養装置。1つの回転ドラム(矢印)に12個の培養用ボトル(矢印)が取り付けられている。培養中、酸素はドラムの中を流れて、各ボトル中に供給される。(B) 培養中のラット胎児。胎児は胎盤がついた状態で、しばらくの間、母体外で成長させることができる(研究室HP: http://www.dev-neurobio.med.tohoku.ac.jp/wec_movie.html を参照)。

哺乳類全胚培養法と電気穿孔法による遺伝子導入法の神経発生研究への応用

Takahashi, M., Nomura, T. and Osumi, N. Transferring genes into cultured mammalian embryos by electroporation. *Dev. Growth Differ.* 50, 485-497, 2008

絡した状態で培養されることから、胎盤機能が発達する発生後期の胚に対しては培養時期に限界がある。しかしながら、発生初期の脳形成の多くのイベントに対しては十分適用可能である(図2B)。図3Aは実際の遺伝子注入の実験操作の様子である。ベクターが注入された位置がわかるように、溶液に青い色素が加えられている。注入後、胚を再びボトルに移し、胚が成長している間に、導入遺伝子にスイッチが入る。

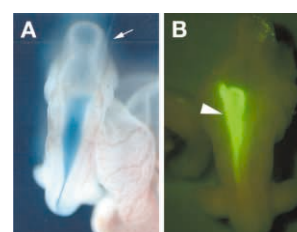


図3: 緑色蛍光タンパク質(GFP)遺伝子の導入 (A) 培養ラット胚脳室への遺伝子の注入。矢印は微小ガラス管を示している。(B) 遺伝子導入1日後におけるGFPタンパク質の検出。脳の左側のみGFP遺伝子が導入されている(矢印)。

電気穿孔法を行って約3時間後には、遺伝子はタンパク質に翻訳される。図3Bは、2008年のノーベル賞でさらに有名になったクラゲの緑色蛍光タンパク質GFP (green fluorescent protein) 遺伝子をラット胎児の脳へ導入した一例である。実験室では、蛍光顕微鏡を用いて、短い波長の光をGFPに当てることで、緑色の美しい蛍光を容易に観察することができる。GFPは脳の中の様々な細胞の複雑な形や胚の中で動く細胞の軌跡を可視化するためだけでなく、解析したい他の遺伝子と同時に導入し細胞に色を付けることで、1細胞レベルでの遺伝子機能を解析する上でも非常に有用なツールとなった。図4は、GFPにより可視化された脳の神経幹細胞(神経上皮細胞)の

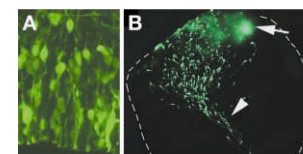


図4: GFPで標識された細胞 (A) ニューロンを生み出す神経幹細胞(神経上皮細胞)。脳室のレベル。(B) 大脳原基背側領域(矢印)の神経上皮細胞を標識すると、生み出されたニューロンが数多く腹側方向へ移動し、さらに、後方へ方向を転換する様子(矢印)が見られる。破線は大脳原基の輪郭を示している。

形(A)と脳の初期形成過程で秩序だてて移動する神経細胞の様子(B)を示している。神経上皮細胞は長い突起を有する細胞であり、最終分裂を終えるとニューロンに分化する。図4Bに示したように、生みだされたニューロンの中には、目的地的を目指し、遠く旅をするものがあり、非常に面白い。

大隅研究室では、今回紹介した哺乳類全胚培養胚への遺伝子導入技術を用いて、これまでに多くの実験が行われ、哺乳類神経発生における様々な遺伝子の機能を明らかにしてきた。最近の生命科学では、遺伝子の機能を阻害する方法としてRNA干渉法(2006年ノーベル医学生理学賞)が非常に良く用いられるようになり、全胚培養系においても効率良く遺伝子機能を阻害することに成功している(参照、Brain and Mind, vol. 3, What's New?)。またある遺伝子ノックアウトマウスにおいて発現が消失する遺伝子を、電気穿孔法によりそのマウスへ導入(救済)することで、脳形成における遺伝子間の相互関係を簡便に解析する手法を示したことも特筆すべきことであろう(参照、Brain and Mind, vol. 4, What's New?)。

今後の研究の展開

これまでに、アメリカ、ドイツさらにインドからの研究者が大隅研究室を訪問したことにより、哺乳類全胚培養胚への遺伝子導入技術は海外の研究室へも広まった。今後は、さらに多くの研究者と議論しながら、新しく開発される様々な遺伝子操作技術を既存の方法へ上手く融合させ、より精密かつ巧妙な遺伝子解析方法を確立して、哺乳類脳形成の知られざるメカニズムの解明にアプローチしていくことが求められるであろう。

Editor's Postscript

今回のBrain & Mindは第9号になります。今回の「脳と心のお話」は、CREST「脳学習」領域総括である津本忠治先生にご執筆頂きました。対談は前号からの続きで伊佐先生。「脳科学研究のメッカを訪ねて」では、東京都神経科学総合研究所を取り上げました。「Meeting Report」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復旦大学とのジョイントワークショップの様子をレポートしています。「What's New?」では、2008年のノーベル化学賞の対象になった緑色蛍光タンパク質

(GFP)を使った研究手法を取り上げました。どうぞ御笑覧下さい。(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しています。以下のホームページからPDFファイルをダウンロードすることもできます。バックナンバーを含め冊子体の購読を希望される方は、送付先のご住所、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および問合せ先 URL: <http://www.brain-mind.jp/> E-mail: info@brain-mind.jp