

ハエからヒト脳を探る——分子レベルと非侵襲的ヒト脳の革新脳科学研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/5489

ハエからヒト脳を探る—分子レベルと非侵襲的ヒト脳の 革新脳科学研究

金沢大学大学院医学系研究科 脳細胞遺伝子学・シナプス発達学
21世紀 COE 革新脳科学教育研究拠点リーダー

東田 陽博

ここでは、平成 16 年度に採用された、金沢大学 21 世紀 COE 「発達・学習・記憶と障害の革新脳科学の創成：文理架橋型研究による挑戦の第一ステージ」と言う課題について、どのような研究なのか紹介する。

一言でいうと、金沢大学が蓄えてきた脳科学と障害児教育の研究実績をいま 1 つにして、教育現場で生じ、社会問題化している（自閉症、アスペルガー症候群、多動症や学習障害などの）発達障害児の脳機能障害に真っ正面から取り組み、原因解明と脳の発達支援のプロトコルを提示するという明確な目標をもつ研究である。

1. 研究の背景

このような研究を思いついた背景に、私の恩師のニーレンバーグ先生の話から始める。ニーレンバーグ先生の神経化学研究のスタートは、記憶が脳の中にどのように蓄えられているかを解読（decoding of memory）しようとした 1960 年代後半へさかのぼる。遺伝子情報がどのように書かれているかを解明し、川端康成と同じ年の 1968 年、遺伝子暗号解読 decoding of genetic code の業績により、ノーベル生理学医学賞を貰った時点である。1960 年当時タンパク質合成のメカニズムの仕事が終わり、多くの分子生物学者が膜タンパク質の生化学（細胞-細胞間の分子生物学）に移り、神経生物学（Neurobiology）という領域が開拓された。ある人は細胞接着因子、アセチルコリン受容体、トランスミッターの合成再吸収、神経細胞増殖因子にと広範な研究が展開されてゆく中、ニーレンバーグ先生は遺伝子学の基本的手法であるクローニングという方法を動物神経細胞の培養に持ち込まれた。コリン作動性やアドレナリン作動性などのマウスの神経芽細胞腫の株化細胞が作成された。（同じ時研究室にいたグリーン博士は後に PC 12 フェオクロモサイトーマ株を確立した）。これがどれほど先駆的の仕事であったかは、現在、パーキンソン病治療にドーパミン合成能を持つヒト神経幹細胞株樹立が必要であるとされるが、その動物細胞における基礎的根拠になっている事からも解る。その後、ショウジョウバエの前後軸を決める Vnd とホモロジーを持つ NK 2 がニューロblast 発生の一番最初に発現していることを見出し、その転写因子活性を研究されてきた。おもしろいことに、NK 2 の哺乳動物同族体である Nkx 2-5 は心臓の発生に重要であることが解ってきた。

筆者はニーレンバーグ研究室のニューロblastoma細胞の電機生理学的研究および京都大学の故沼教授や福田（現麻酔科）教授との共同研究から出発して、ムスカリン受容体反応を研究し、10秒から10分位持続する神経の興奮生変調のメカニズムを追求してきた。15年に渡る研究により、Slow EPSP（緩徐興奮性のシナプス電位）の発生は、A-kinase anchoring protein（AKAP）に結合したプロテインキナーゼC（PKC）によるM（KCNQ）カリウムイオンチャネルのリン酸化によるイオン透過性の減少であることをつきとめた（Nature Neurosci., 生理学会ホームページ）。私としては、短期記憶（Short-term memory is the ability to acquire new information and retain it for periods of time ranging from a few seconds to some minutes.）の研究と思い研究を続けてきた。普通PKCは細胞質にあって、受容体刺激にともない細胞膜へ移行し作用すると考えられている。それが、すでに細胞膜のイオンチャネルと結合し準備万端整えられていたPKC-AKAPシグナル複合体により、迅速かつ正確にターゲットのKCNQへ信号を伝えていたことになる。したがって、この短期記憶はヘップの記憶説のようなシナプス可塑性の伴う変化ではなく、特殊化されたシナプス構造の利用で行われていたことになる。

記憶解読（decoding of memory）研究開始後40年のニーレンバーグ先生の講演を聞いていて、はっきり解ったことがあった。それは、遺伝情報に使われたような4つの言葉（A、T、C、Gと略される塩基）に対応する記憶解読に必要な「言葉（分子）」はニーレンバーグ先生40年の努力によってもまだ発見されていないということである。そして、これこそが、総力をあげて立ち向かわなければならない21世紀の神経科学研究の最大の課題であり、かつそれに向けて、誰でもが挑戦できる課題でもある。

ことに、記憶をシナプスの中のタンパク質やタンパク複合体に求める事ともに、今、新しいヒントがでてきたように思われる。ヒト遺伝子の数の少なさの中に秘密が隠されているかもしれないし、記憶に関係した何かをDNAのシーケンスの中に見いだす作業も可能になったし、動物細胞においても見いだされたRNA-依存的RNA合成酵素やmicro RNAによるRNA翻訳制御作用などから、RNAが記憶過程に関与することなど、いままで否定されていた事も含め、全く新しい視点で取り組める研究環境が整ったように思える。記憶解読に必要な「言葉（分子）」研究に希望がみえてきた様に思える。このような、現在の神経生物学の認識にたって、本COE研究の根幹が打ち立てられている。

2. どのような目的の研究か？

人の精神神経活動の解明は人が人を理解する究極の目標である。20世紀に、脳神経細胞の特異分子の発見や神経ネットワークの機能解明が進み、いくつかの分子の人為的変異が発達、学習、記憶に影響を与えることが断片的に明らかになった。しかし、学習や記憶過程を解読するための分子実体（言葉）とそれらの相互作用（遺伝暗号が解読されたように）の理解は未だ模索の状態にある。したがって、心の発達、学習、記憶とそれらの障害を分子レベ

ルの変化として解明する研究は、21世紀に全世界が総力をあげて挑戦すべき課題である。本拠点は、最近の技術革新を最大限に活用し、医学・自然科学系（脳神経科学、遺伝子細胞生物学、実験動物学、神経臨床学）と人文社会学系（認知、発達、言語、教育臨床など）との文理架橋型研究により脳科学を拓く革新学術分野の創成を目指すものである。

3. どのように拠点を形成するのか？

- (1) 本拠点は、ここ数年で飛躍的に進歩した低分子 RNA 技術による発達・学習・記憶関連遺伝子の包括的探索、神経ネットワーク形成と可塑性の新たな分子機構の究明、非侵襲的計測機器の小型・ポータブル化による自由行動下での脳神経活動測定と動物への応用、幼児学童の発達・学習・記憶と臨床的な障害の機序の解明などを目的とする。分子・細胞レベルから哺乳動物、さらには人間個体にまで及ぶ機能や挙動をユニークな架橋型研究として推進する。
- (2) このような革新脳研究領域を創成するため、本学大学院の医学系研究科、自然科学研究科、社会環境科学研究科を跨いだフロンティア科学研究機構を措置し、理系・文系の研究グループから成る全学研究体制を構築する。
- (3) 異なる領域を架橋・融合した研究の推進とそれを担う若手研究者の育成に重点を置く。そのために、本学で既に堅牢な基盤を持って先駆的な研究を展開している担当者に加え、学長裁量による重点化定員をもって拠点形成に必要な研究者を学外から補強する。具体的には、平成 16 年度に、神経発生のゲノム解析、神経可塑性分子細胞機能解析、及び非侵襲脳機能計測装置の開発のために 3 名の研究者を補充した。神経発生のゲノム解析、神経可塑性分子細胞機能解析については、既に中核を担う研究者を招聘済みであり、アスペルガー症候群の臨床研究の第一人者も客員教授として本プログラムに参加した。
- (4) 若手研究者の流動的な配置と大学院生に対する競争的謝金と外国短期研修制度、異なる研究領域を跨ぐ研究教育プログラムの提供によって、架橋型新領域の若手研究者育成を競争的環境で進め、世界最高水準の研究を促進する。

4. この研究拠点のユニークさはどんな点？

本拠点は、階層的な脳研究を連結・統合し、高次脳機能解明のための革新的な新分野の創成につなげることを目的としている。本拠点計画は、堅固な成果を基盤としており発展性があること、事業推進担当者はそれぞれ先駆的で優れた研究に取り組んでいること、研究教育を推進・支援する学内外の準備体制が整っていることなど、COE にふさわしい条件を満たしている。

- (1) 「発達、学習、記憶」のいずれかを標榜する文理融合型研究は北海道大学や玉川大学などで行われているが、心の発達、学習、記憶とそれらの障害を分子レベルの変化とし

て解明しようという視点は本拠点に特有のものである。本拠点は RNA 新技術の適用によるショウジョウバエの発達・学習・記憶関連遺伝子の包括的探索と機能分子同定、及びそれらのマウスモデルへの拡張を行う。さらにはヒト高次脳機能の非侵襲的計測機器の小型化とその小動物への応用によって、分子からヒトに至る異なる階層と学術領域が架橋融合型研究を推進して、心の発達、学習、記憶を解くための拠点形成を目指す点がユニークである。

- (2) 個々の研究の先駆性と発展性については、東田と小泉は、低分子 RNA を用いたショウジョウバエの網羅的研究による発達・記憶・学習関連分子の探索を、ノーベル賞学者のニーレンバーグ博士（金沢大学名誉博士）と共同で進めている。狩野と平井は、シナプスの機能発達と成熟及び可塑性に関して先端的成果を発表し、発達、記憶、学習の基礎過程の解明に貢献した。更に本拠点は、国際的に評価の高い多くの医学生物学系脳研究者と、ヒトの発達・学習・記憶と障害児（者）教育の人文社会学系研究者を擁し、光トポグラフィーの小型化の開発研究グループの創設によって、架橋的融合型研究の原型を整える。このような豊富な陣容は他に例を見ない。
- (3) 幼稚園から高校さらに養護までの附属学校が整備されており、幼児から思春期までの学習発達過程を長期追跡調査ができる環境が整っている。医学系研究科とすべての附属学校が整備されているのは、本学と愛媛大学だけである。

5. 研究の発展性はどこに？

発達・学習・記憶の新領域創成は金沢大学の長期展望の中核であり、20-30年後には世界的拠点としてノーベル賞受賞者を輩出することを目指す。本拠点はその一環として5年後の目標を設定する。

- (1) ショウジョウバエの脳神経発生遺伝子の包括的探索の成果を、小動物脳神経系変異モデルに移転し、脳の発達・学習・記憶への効果を明らかにして、記憶分子の探索解明の端緒を得る。発達期の脳神経系の過剰なシナプス除去と有用なシナプスの強化と機能的成熟の分子機構を解明する。シナプス可塑性の主要責任分子の特定と機能解明により、学習・記憶の基盤の革新的展開が図られる。
- (2) 光トポグラフィーの小型化とポータブル化を目指す次世代非侵襲計測機器の研究開発によって、幼小児の脳発達学習と記憶またその障害を脳高次機能の変化として記載すると共に、小動物の脳高次機能の計測と遺伝学的・生理学的研究との照合により、双方向の架橋のプラットフォームが構築される。
- (3) 学習記憶モデルに基づく行動計測および注意・視覚・言語表象の非侵襲的計測、年齢縦断的・脳領域横断的学習記憶検査の開発による脳高次認知過程の解明が期待できる。障害臨床における重症心身障害、自閉症・アスペルガー症候群など脳機能計測による新

たな認知機能査定が可能になり、診断知見の集積により認知障害メカニズムが解明され、治療戦略のプロトコールが構築される。

- (4) フロンティア科学研究機構の創成により、①本拠点の研究教育の基礎となる研究科横断的教育プログラムの整備と異分野から新領域に進学可能な柔軟な博士課程制度の確立、及び、②分野を越えた研究交流と国際化プログラムにより、先端研究及び融合型研究を担う世界水準の創造的若手研究者の創出、が実現される。

6. 本研究の国内外の研究との関連や社会的意義？

- (1) 学習記憶の分子機構に関して、利根川や Kandel、本邦の中西、三品らは、グルタミン酸受容体、蛋白質リン酸化酵素、転写因子（CREB など）などの関与を示したが、学習記憶の理解は未だ模索の中にある。低分子 RNA は Science 誌の“Breakthrough of the Year 2002”の No.1 に選ばれた。その新機能を利用したショウジョウバエの発達・記憶・学習関連遺伝子の包括的探索は未だ世界中で報告がない。東田らは既に遺伝病関連の既知及び新規遺伝子を数多く単離するなどの未発表の成果を挙げており、その研究に高い先駆性と将来性があることを証明している。記憶はシナプスの働きの変化として貯えられる（シナプス可塑性）と広く考えられているが、本邦では、小脳に関して、伊藤らの世界的な研究がある。狩野らの過剰なシナプス除去の研究は高く評価され、脳の神経回路発達の基本原理に迫るものとして期待されており、また、内因性のマリファナ類似物質による逆行性シナプス伝達は、学習・記憶研究の新展開として世界的に注目されている。浅野らはこれまでに約 40 個の遺伝子改変マウスを作成するなど世界有数の実績があり、本拠点研究の中核となるモデルマウスの効率的な作成と形質解析への展開と、貴重な生物資源開発による脳科学への多大な貢献が期待される。
- (2) 非侵襲脳機能計測機器の開発は、認知行動など人文社会領域の研究成果を脳高次構造の変化として理解できる可能性をすでに提供した。殊に日本で独自に開発された光トポグラフィーは、軽量で被験者を拘束しない利点があり、小型化とポータブル化は、幼児児童の脳活動計測や小動物での適用を視野に入れることで応用範囲が飛躍的に広まることが期待される。脳機能計測のプラットフォームとしての重要性は、アメリカ NIH の生体イメージング・生体工学研究所の設立で明らかである。
- (3) 心の発達と人格の形成を脳の分子と機能から理解しようとする本 COE の架橋・融合型研究は、社会構造の変容の中で教育が抱える諸問題の解決に基盤を与えることが期待される。OECD の教育研究革新センターの Learning Science and Brain 研究の一環として取組みを強めることになり、文部科学省により報告されている日本の「脳科学と教育」研究の推進に向けた体制整備の一助となる。
- (4) 発達・学習・記憶障害を持つ人々に、より良い診断基準と対処の治療戦略の提供が期待できる。

7. どのように研究を実施するのか？

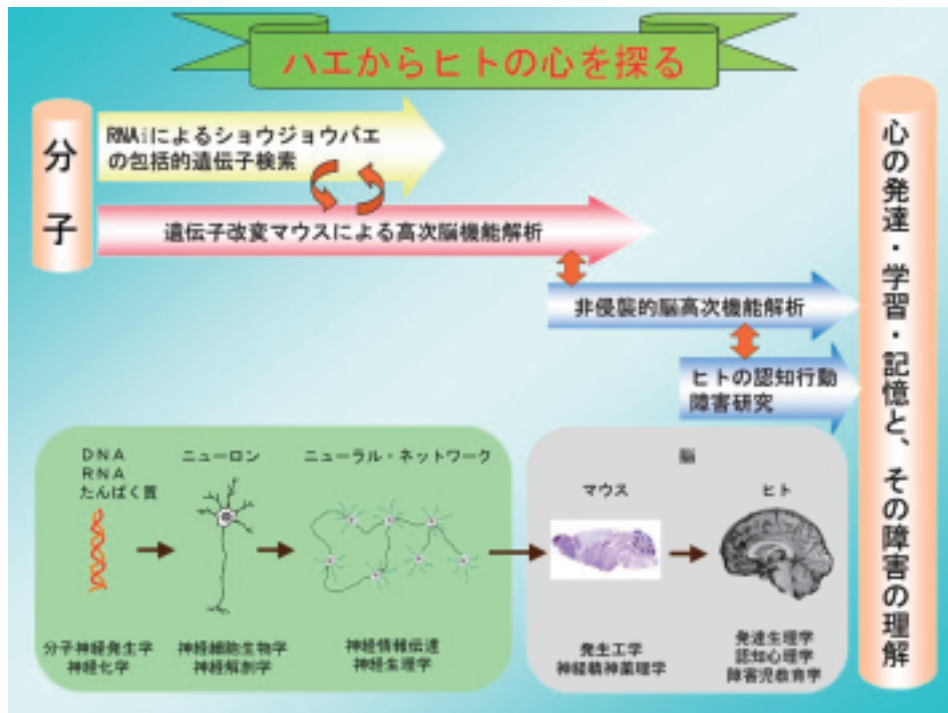
(1) 研究拠点形成のグランド・デザイン

- ① 科学技術の加速度的な発展と社会構造の急激な変化の中で、人の生涯にわたる学習の仕組みを明らかにして健やかな脳を育むための脳研究が世界的に求められている。ゲノム解析と脳の非侵襲的計測先端機器の開発は、異なる階層の脳研究が架橋型研究を進める条件を提供している。
- ② 本拠点は、人間の脳を育む総合的な研究の創成を目指し、発達・学習・記憶を共通課題として、包括的遺伝子探索と変異モデル動物の作成による発達・学習・記憶関連分子の機能研究と、非侵襲的計測先端機器開発研究を架橋として、理系の脳科学研究と人文社会学系の認知・障害児研究の共同による革新領域創成を目的とする。
- ③ 本拠点は、フロンティア科学研究機構を創設し、異なる階層と学術分野が固有の画期的発展を促進しつつ、異分野間の研究教育の交流と共同を促進し、引きこもり、多動症、学習障害など現代社会が解決を求める重要課題の学術的基盤を創成する第1ステージとなる。
- ④ 本拠点は、世界水準の創造的な研究能力を備えた若手及び大学院生の育成による独創的な研究の推進を目指し、競争的環境で、国際的な研究交流を促進し、成果を広く社会に還元する。

(2) 研究計画および達成目標

- ① ショウジョウバエを中心とした発達・学習・記憶関連遺伝子の包括的探索と、全ゲノム遺伝子配列やプロテオーム情報を基礎に、ヒトまで保存された分子を同定する。
- ② 最新の発生工学を駆使して、発達・学習・記憶に変化を持つ多くの遺伝子改変マウスを確立する。脳の形態学的、電気生理学的、生化学的解析に加え、マウスの行動学的解析と種々の脳機能計測により、遺伝子変異による表現形質の記載と責任部位の特定を行なう。
- ③ 脳の発達・学習・記憶関連遺伝子の細胞分子レベルの機能と構造の研究を強化し、それぞれの素過程の機構解明を進める。さらに、神経細胞死と神経変性疾患の分子機構を追求する。
- ④ 光トポグラフィーを中心に非侵襲性脳機能計測の応用を進め、ポータブル化による非拘束下の測定と小型化による小動物への適用を目指す。
- ⑤ 発達・学習・記憶障害を持つ人々の行動レベルにおける学習記憶機能の測定と非侵襲性脳機能計測との対応を評価する。
- ⑥ 健常者と発達・学習・記憶障害を持つ人々の系統的計測による長期的観察を行い、データベースの蓄積を図る。
- ⑦ 発達・学習・記憶障害を持つ人々に対する臨床的処置・対応方法を開発し、現段階で最も好ましい臨床的対応方法のプロトコールを作成して、金沢方式として社会に公開する。

- ⑧本研究が、幼児や学童の健常者や障害者及び患者を対象とした研究が含まれるので、インフォームドコンセントと倫理的な取扱いを慎重に行なうと共に、本拠点として「脳を育む」研究のガイドライン自体の研究を行なう。



8. 平成 16 年度はどのような研究をしたか？

- (1) RNA interference (RNAi) 法による包括的ゲノム解析をショウジョウバエの胚発生に適用し、発達・学習・記憶関連遺伝子を探索する。哺乳類の同族体を検索し、ゲノム DNA を単離する。
- (2) 発達脳におけるシナプス除去と強化の機構、及び内因性マリファナ類似物質（カンナビノイド）による逆行性伝達の機構を追及する。シナプス可塑性の標的で、学習記憶を担う重要な分子のひとつである、グルタミン酸受容体の神経細胞内の動態を解析する。
- (3) 神経細胞死と神経変性疾患の分子機構を追及すると共に、関連分子の遺伝子改変マウスの作成を開始する。
- (4) 脳の領域特異的な遺伝子改変マウスの作成方法の効率化と網羅化の新技法研究を開始する。
- (5) 発達期の幼児、学童に対する空間認知と記憶・学習に関する年齢縦断的認知機能測定検査を行い、光トポグラフィーを主とする非侵襲脳機能計測研究者を外部から招聘して、非侵襲脳機能計測を開始する。健常児、障害児、患者を研究対象とするので、インフォームドコンセントと倫理問題に充分配慮する。学問的検討を深め、金沢大学脳研究倫理規

定を定める。

- (6) フロンティア科学研究機構創成の基本構想を立案する。
- (7) 山本長三郎*スライス標本発祥の地記念「第1回脳細胞・記憶分子シンポジウム」を開催する。

* 本学名誉教授の山本長三郎の開発した脳スライス標本は、学習記憶の神経科学的研究手法として現在世界中で汎用されている。

9. 平成17年度はどのような研究をしたか？

- (1) ショウジョウバエのRNAi法による包括的発達・記憶・学習関連遺伝子の探索研究を終了し、候補遺伝子の哺乳類同族体DNAを単離する。哺乳類同族体DNAの解析を進め、脳の領域特異的な遺伝子改変マウス作成を開始する。
- (2) 発達脳におけるシナプス除去と強化、及び内因性カンナビノイドによる逆行性伝達に関連する新規分子を同定し、その遺伝子改変マウスの作成を行う。グルタミン酸受容体の細胞輸送の異常に関連する分子の遺伝子改変マウスの作成を行う。
- (3) 神経細胞死と神経変性疾患の分子機構の追及と関連分子の遺伝子改変マウスの作成を継続する。
- (4) 健常者と発達・学習・記憶障害を持つ人々の年齢縦断的かつ系統的計測による認知機能障害項目と脳機能障害領域に関するデータベース化を開始する。
- (5) 非侵襲脳機能計測による幼児学童の脳機能測定技術を開発する。ことにアスペルガー症候群の子供ではその両親をも測定し両者の比較を行う。
- (6) フロンティア科学研究機構構想を学内で協議する。
- (7) 第1回ニーレンバーグ記念国際記憶シンポジウムを開催する。

10. 大学院教育と若手研究者養成

(1) 理念・目標

- ① 世界水準の創造的先端研究の担い手となる発達・学習・記憶の脳科学若手研究者の育成を目指す。具体的には、たとえば、石川県の知的クラスター事業（16年度開始）の脳機能計測研究に金沢大学は重要な貢献をするような人材を作る。
- ② 深い専門知識、国際性、異分野の研究者との共同作業などの能力によって、新しい研究分野に挑戦できる世界水準の研究教育者の輩出を達成目標とする。
- ③ 脳と人間を対象とする研究を自覚し、細見ら本学野倫理研究グループによる集中講義を通じて倫理的考察と人間尊重の上で思慮深い知性の獲得を目指す。

(2) 研究科横断的「発達・記憶・学習と障害の脳科学」教育と国際化プログラム

- ① 異分野から進学可能な柔軟な制度を導入し、院生と若手研究者が異分野の基本概念的

修得を図る。

- ②世界の先端研究者との議論を重視し、国際的に著名な研究者や新進若手研究者を招き、国際セミナーを開催し、世界水準の情報交換と本拠点の先端的研究成果を問い、外部からの評価を受ける。
- ③国内外の研修コースへの参加を奨励し、単位として認定する。外国の共同研究グループに短期留学を実施し、実質的交流を強化する。留学生、外国人研究者を受入れ、研究の国際化を推進する。

(3) 他機関との連携

- ①発達・学習・記憶の脳科学領域で、進行している多数の国際共同研究を更に発展させるため、研究者や院生の相互交流を促進する。ニーレンバーグ博士らによる集中講義など、優れた教育を提供する。
- ②北陸国立大学連合では、既に脳科学と学習・記憶の共同研究が進行している。

(4) 将来的に見た研究人材等の創出の見込み

脳を育む研究は、医薬、理工、人文に跨がる既成学術区分を超えた新たな研究領域創成を目指すものであり、世界水準の創造的な若手研究者の育成は、21世紀が求める革新的学術の担い手を創出する。本拠点によって創出される広い素養、創造的探究心と国際性を身に付けた研究人材は、研究、研究開発、教育で新領域開拓を担うことが期待できる。

(5) 教育目標・プログラムと評価改善システム

教育目標の改善のために、学内評価、進捗の自己評価と外部評価によって計画の見直しを行なう。

- ①学内評価：学内評価委員会は、目的と計画を事前評価し、効果的な資源配分を行なう。計画実施の達成度と資源の効果的活用を途中評価し、拠点組織の改組と資源投入の見直しを行う。
- ②計画と自己評価：計画は拠点コアグループが立案し、研究促進と共同研究の課題発見を目的に、相互評価セミナーを開催する。院生による研究教育評価を実施する。
- ③外部評価と国際的評価：著名な研究者からなる外部評価委員会は、世界水準の先端的研究としての成果と将来性、創造的若手研究者育成の到達度、架橋型新領域形成の基盤の達成度の三項目を評価する。関連分野の著名外国人研究者による国際的な評価を受け、外部評価委員会の資料とする。