

文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」

生命科学から 総合的人間科学へ向かう 脳研究

第2回公開シンポジウム 報告書

2010年2月5日(金)開催 よみうりホール

主催/文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」公開シンポジウム運営委員会



CONTENTS

3 開会挨拶

後藤 斎 文部科学大臣政務官

中西 重忠 脳科学研究戦略推進プログラム 課題A・B・C プログラムディレクター

7 「脳科学研究の基本的構想と推進方策について (平成21年科学技術・学術審議会答申)」概要

宫下保司 文部科学省学術審議会委員、脳科学委員会主査代理、東京大学大学院医学系研究科教授

12 課題A ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発 **日本の特長を活かした BMI**

川人 光男 株式会社国際電気通信基礎技術研究所脳情報研究所所長

19 課題B ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発 **ヒト脳機能異常の脳内植込み電極による制御** 片山 容一 日本大学医学部・大学院医学研究科 (脳神経外科学) 教授

27 課題C 独創性の高いモデル動物の開発

革新的遺伝子改変動物を用いた脳科学研究

岡野 栄之 慶應義塾大学医学部生理学教室教授

35 課題 D 社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発

ユースメンタルヘルスの実現へ向けた 統合失調症の早期介入研究

笠井 清登 東京大学大学院医学系研究科·精神医学教授

44 閉会挨拶

津本 忠治 脳科学研究戦略推進プログラム 課題Dプログラムディレクター

開会 挨拶

文部科学大臣政務官 後藤 斎

皆さん今日は。本日は、文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」第2回 公開シンポジウムを開催できますことを、準備いただきました関係者の皆さまに 感謝申しあげますとともに、大変お忙しいなかお集まりいただきました皆さまに 心から御礼申しあげます。

昨年9月16日からスタートした鳩山内閣として、本来ならば川端文部科学大臣 よりご挨拶すべきところですが、本日より予算委員会が本格的にスタートしまし たので、私が代理でご挨拶を申し上げる次第でございます。

私がこの職について4か月いろいろなことがございました。皆さんから見れば、 鳩山内閣がどのようなかたちで行政を進めるのか、まだまだご批判やご不安もあ ると思います。

国民生活も、本日ご発表いただく脳科学の専門の先生方の研究も、ともに日々動き、進化しております。このようななかで私が一番感じることは、これまでは、それぞれの研究所や大学でばらばらに行われていた脳科学研究が、昨年の第1次答申を踏まえ、科学のトータルとしての方向性を示しながら国民生活や医療にどのように役立つのかを国民の皆さまに示さなくてはならないということです。本シンポジウムは、このような趣旨に基づいて開催したものと認識しております。

昨今、脳は、テレビや新聞、本、雑誌においてあらゆる角度から取り上げられています。今、科学的・医学的知見から、脳神経細胞はおそらく150億個あるといわれています。私も自分の脳を見たことはありませんので本当にこのような脳神経細胞があるかどうかはわかりませんが、そのうち生涯で使われる脳神経細胞は10%くらいだろうといわれています。いろいろな研究の成果で、たぶん10%以上は使っているだろうということがわかってきています。しかし、これを目に見えるかたちで誰も実証できませんでしたから、ある意味で「神話」といえるかもしれません。それ以外に、右脳と左脳、子どものときに勉強すると将来もっと勉強ができるといった神話じみたものも多くあります。

いずれにしても、社会的課題として一ついえることは、この10年間、毎年3万人以上の方がみずから命を絶ち、また170万人を超える方がアルツハイマー病などの認知症になり、ご本人やご家族がご苦労されているということです。このような社会的に大きな課題に対する先生方の非常な努力の成果を、本プログラムを通じて少しでも皆さまにご理解いただきたいと思っております。

一方、これらの研究には税という公的なお金が使われています。昨年行われた 事業仕分けには、ご批判とよくやっているなという対極のご指摘をいただきまし た。この事業仕分けでも、科学や医療の分野が国民生活やみずからの仕事にどの ように活きているのかということも含めて国民的議論を生みました。公的なお金 である税金を使うなかで、きちんとした国民との対話を行うための切り口が必要 だということです。そのなかにはいって仕事をした人間からいわせていただけれ ば、やはり、できるだけ現在の成果を多くの一般市民の皆さまに示さなければな



らないと思います。

事業仕分けを踏まえ、またこれからの医療分野における社会貢献に対して脳が持つ重要性を踏まえて、私たちは「脳科学研究戦略推進プログラム」として今回の本シンポジウムを開催させていただきました。現在、国会では平成22年度の予算審議が行われています。昨年より9,000万円ではありますが増額の23億9,000万円として来年度事業を執行しようとしております。米国ではその10倍の予算と人材を活用しながら脳科学研究を行っているという話も聞いております。新しい民主党政権においては、これまで以上に、人的な部分に予算を投入しようという基本方針のもと、できるだけ皆さんにわかりやすいかたちでその成果を示すというキャッチボールを通じて、日本の脳科学は新しい成長戦略のなかでも大きな柱になると承知しております。皆さま方には、是非、活発なご議論のなかで新しい提案をしていただき、また今日ご発表いただく先生方のお話を聞いていただいて、ご意見・ご要望を文部科学省へお寄せいただければと思っております。

文部科学省には日本学術会議・金澤一郎議長を主査とする脳科学委員会がございます。本日は、主査代理である宮下保司先生からいろいろなお話をいただけると思います。専門的な部分もたくさんあるかとは思いますが、できるだけ活発なご議論と有意義な研究成果を吸収していただきまして、これからの脳科学分野はこんなかたちで進んでいくんだという共有認識をつくっていただくシンポジウムとなればと思っております。

私たちとしましても、医療や脳という専門分野の成果をわかりやすく示す機会をいろいろな角度からつくってまいりたいと思っております。是非とも皆さまのご理解とご協力を、今日、ご発表の先生方だけではなく文部科学省にもお寄せいただきますことを心からお願いし、大変お忙しいなかお集まりいただきましたことを心から御礼申し上げまして文部科学省を代表してのご挨拶とさせていただきます。

開会 挨拶

脳科学研究戦略推進プログラム 課題 A・B・C プログラムディレクター 中西 重忠

本日は多数のご参加をいただきましてありがとうございます。また、お忙しいなか後藤政務官からご挨拶を賜り、脳科学研究へのご理解およびわれわれ研究者への期待の御言葉をいただきましたことを大変感謝しております。

私からは、脳科学研究戦略推進プログラム(以下、「脳プロ」と略す)の考え方、 進め方、方向性についてご説明させていただきます(図1)。

平成19年10月18日の文部科学大臣の諮問により、脳科学研究の重要性のもと日本の脳科学研究をどのように進めていくかを審議する脳科学委員会(主査:金澤一郎・日本学術会議会長)が平成19年11月に立ち上がり、平成21年6月23日に答申が出されました。その答申を受け、「社会に貢献する脳科学」の実現を目指し、社会への応用を見据えた脳科学研究を日本の第一線の研究者を集めて戦略的に推進するために、本プログラムが組織され、初年度は2つのプロジェクトがスタートしました。

第1に、脳の情報を計測し、脳機能をサポートすることで身体機能を回復・補完する技術を開発する、いわゆる「情報脳」と呼ばれるプロジェクトです。最近では脳科学と同時に情報科学も大変に進んでまいりました。「情報脳」はこれらを組み合わせることで、脳の情報を読み取り、それを機械へ移すことにより、障害を受けた脳機能を積極的に回復させる技術を開発する脳と機械を融合した、いわゆ



平成 22 年度予算案: 2,390 百万円 平成 21 年度予算額: 2,300 百万円

概 亜

現代社会が直面する様々な課題の克服に向けて、脳科学に対する社会からの期待が高まっている(例 アルツハイマー病など認知症とされる人:約170万人、うつ病などを含む気分障害:約90万人、自殺者の数:毎年3万人以上など)

そのため『社会に貢献する脳科学』の実現を目指し、社会への応用を見据えた脳科学研究を戦略的に推進

脳の情報を計測し、脳機能をサポートすることで、 身体機能を回復・補完する機械を開発(情報脳)



社会性障害(自閉症、統合失調症等)の解明・ 診断等に資する先導的研究(社会脳)



社会への応用を 見据えた研究

新うつ病や睡眠障害、認知症等の予防・ 治療法に資する基礎・基盤研究(健康脳) -心身の健康を支える脳機能や健康範囲を逸脱するメカニズム解明



. 脳科学研究の 基盤

脳研究に役立つ実験動物の開発 -遺伝子工学を駆使し、脳科学研究を飛躍的に向上させる モデル動物を世界に先駆け開発



これらの研究開発を通して、精神・神経疾患の原因解明や予防・治療法の 開発等が可能となり、医療・福祉のみならず国民の生活の質の向上に寄与

図1 脳科学研究戦略推進 プログラム るブレイン・マシン・インターフェース (BMI) という研究を推進するものです。 この情報脳の推進のためには、単に機械の開発だけではなく脳の基本的な作用原 理を理解することも大変重要であり、しっかりとした研究開発を行うことが必要 であります。

第2は、脳研究に役立つ実験動物を開発するプロジェクトです。最近は遺伝子を扱うことで多くの研究が進みましたが、脳科学においては、より高次な脳機能を持つ人間に近い動物を使って高次な脳機能や病態・病因などを解析することが必要不可欠です。そのため、げっ歯類ではなくマーモセットを対象として遺伝子工学やウイルスを用いた遺伝子導入を駆使し、脳科学研究を飛躍的に向上させるためのモデル動物を世界に先駆けて開発するためにスタートしたプロジェクトです。

さらに2年目には、社会性障害(自閉症、統合失調症等)の基本的なメカニズムの解明と、その診断等をより科学的なものにするための先導的研究を進めるプロジェクト(社会脳)がスタートしました。

来年度からは、我々が生まれてから老人になるまでこころの面でも健全な一生を過ごすために、うつ病や睡眠障害、認知症、あるいは子どもの発達障害を含めて、そのメカニズムを明らかにしてその予防と治療法を探る基礎・基盤研究を行うプロジェクト(健康脳)がスタートします。先ほど政務官がご説明されましたように、この複雑な現代社会においては、身体だけではなくこころの問題も同じように重要であり、心身の健康があって初めて幸せな生活をすることが出来ます。その意味で、健康脳はこころの問題に焦点をあてています。この面での研究は、日本が世界をリードする多くの研究がなされており、その分野をピックアップして、融合的な研究を推進してまいります。

先ほどもご説明がありましたように、米国やヨーロッパ、中国では、融合的かつ大型の予算を導入した脳科学研究が推進されております。その意味で、日本のこれまでの脳科学研究の強さを活かすことで、基本的かつ社会へ還元できる問題を5年計画で戦略的に推進することで成果をあげ、さらなる発展につなげたいと思っております。本日は、その成果のなかから各分野における代表的な成果をご報告して、現在、脳科学研究がどこまで達しているのかを皆さまに理解していただくと同時に、われわれの研究にさらなるご理解を得たいと思っております。

本日は、最初に宮下保司先生から脳科学研究の基本的構想と推進方策を紹介していただき、その後、川人光男先生と片山容一先生からBMIに関する研究の成果を、岡野栄之先生からマーモセットを使った研究の成果を、最後に笠井清登先生から、昨年からスタートした社会脳の成果を報告していただくことになっています。われわれの研究がどのようなものであるか、現在の脳科学研究はどのようなものか、また今後どんなことをやらねばならないかということを、ご理解いただくと同時に、ご助言やご批判をいただきたいと思っております。ご協力のほどよろしくお願いいたします。

「脳科学研究の基本的構想と推進方策について (平成21年科学技術・学術審議会答申)」概要

文部科学省学術審議会委員、脳科学委員会主査代理、東京大学大学院医学系研究科教授 宮下 保司

本日のシンポジウムでは、脳科学の現場でのさまざまな研究成果が紹介されますが、その前に、そもそもこの「脳科学研究戦略推進プログラム」とはどのようなもので、それが脳科学研究全体のなかでどのような位置にあるのか、を俯瞰的にお話しさせていただきます。税金を使って研究している以上、私ども研究者には説明責任がある、というご指摘をいただく機会の多い時代です。研究者側も普段から、どのような学術政策的構造のなかで脳研究が進んでいるかという認識が必要だと思います。脳科学研究戦略推進プログラム自体については中西先生からご説明がありましたので、私はこのプログラムが生まれるに至った背景および全体のなかでの位置づけについてお話しさせていただきます。

脳科学は、どこで生まれ、どこへ向かうのか?

脳科学研究戦略推進プログラムは、脳科学研究の最近の発展を踏まえて、脳科学全体をもう一度見直そうというボトムアップの活動から始まりました。それが3年前の平成19年に文部科学大臣から科学技術・学術審議会への『脳科学研究の将来的、総合的なプランを考えてください』という諮問として国レベルの要請になりました。それを受け、平成19年11月に脳科学委員会が設置(主査:金澤一郎・日本学術会議会長)されて何度もの審議を経て、平成21年6月23日に答申が提出されました(図1)。この脳科学委員会での審議のキーワードが「総合的人間科学の構築」と「社会への貢献」です。これらは、今の時代においてようやく可能になったキーワードですので、少し歴史的な発展を振り返りたいと思います。

脳科学はいつ生まれ、どこへ向かい、今どんな状況にあるのでしょうか。私個人の考えを簡単にお話しします(図2)。脳科学という学問分野はそれほど昔からあったわけではありません。1970年以前に脳に関する研究がまったくなかったわけではありませんが、その

時代には解剖学、生理学、生化学、臨床神経学といった個別の学問がそれぞればらばらに脳や神経の形や働きについて研究していました。それが今から40年位前の1970年ころに脳科学という一つの体系的な学問にまとめようという機運が生まれました。日本では脳科学を推進するため日本神経科学学会が、米国でもSociety for Neuroscienceという学会が設立されました。諸学を統合して脳科学が誕生したのです。その意味で、脳科学はもともと統合的な性格を持っていました。

その後、1980年代から生命科学としての基盤を強化する方向で脳科学は発展しました。具体的には、当時急速に発展し始めた分子生物学、ゲノム科学・遺伝学、さらに心理学、計算機科学という隣接学問との相互作用、連携を求めながら方法論的に厳密な生命科学としての発展を始めたのが80年代以降です。これが今日までの脳科学隆盛の基礎になっています。

しかし、ここ5年ほど、少し質的な変化が起こり始 めています。脳科学は生命科学という学問領域を超え てより広い範囲の問題を扱うことが方法論的に可能に なり、またそれが必要であるということが広く認識さ れるようになってきました。臨床医学、たとえば、精 神科領域との相互作用が深まり、教育学や社会学のよ うな社会科学分野とも関係が深くなっています。たと えば、経済学ではホモ・エコノミクスという抽象的な 人間像を基礎において研究を始めますが、そもそもそ こで考えられているようなホモ・エコノミクスという 古典的モデルが、人間本来の姿に比べてどのくらい妥 当なのか違っているのかという吟味は重要です。その 意味で、脳科学は経済学と非常に強い関係があると認 識されるようになりました。同じように、教育学、倫 理学とも、人間はどのような存在なのか、という問い を共有しており、手をとりあって進むことが重要であ るという認識が強くなっています。つまり、脳科学は 総合的人間科学としての方向に将来発展するというこ

とが明らかになってきたわけです。そのことが2010年からの脳科学の発展にとって重要なことだと考えています。

新しい融合脳科学の目指すもの

もう一つ、脳科学が総合的人間科学という発展段階に到達して初めて可能になってきたことがあります。それは、「社会へ貢献する」ということです。このことは、基礎生命科学としての性格が強かった脳科学の時代にはなかなか難しかったことです。総合的人間科学としての性格が強まれば、社会的なさまざまな要請、たとえばブレイン・マシン・インターフェース(BMI)、教育実践や教育理論、精神疾患の予防・治療

などの側面での社会貢献等が、脳科学に対する直接の 課題として浮かびあがります。その意味で、「総合的人 間科学の構築」と「社会への貢献」というキーワードは 密接・緊密に連携しています。

今、少し単純化してお話ししましたが、このことを 脳科学委員会で検討したとき、『新しい融合脳科学の 目指すもの』の参考資料として描かれたものの一つが 図3です。たとえば、「社会性の生物学的基盤」「社会 性の発達過程メカニズム」という社会のなかにおける 人間という問題や、「情動・意思決定・思考の機構」と いう高次の人間の機能を脳科学の問題として扱うと同 時に、新しい技術的なイノベーションも期待されます。 また、人文社会科学や理工学・医学といった周辺諸分

背景

- 社会が高齢化し、多様化・複雑化も進む中で、精神・神経疾患や心に問題を抱える人の数が著しく増加
- ・少子高齢化を迎える我が国の持続的発展に向けて、社会的・科学的意義の高い脳科学研究を戦略的に推進し、成果を社会に還元することが必要

諮 問 (H19.10.18)

文部科学大臣から科学技術・学 術審議会へ以下の事項について 諮問

- 脳科学研究の在り方
- 大学、大学共同利用機関、独立行政法人等における推進体制や連携体制
- 学術研究、基礎研究、政策課題対応型研究開発の役割等
- 人材育成の在り方
- ・社会との調和について

審 譜

- 脳科学委員会を設置(主査: 金澤一郎 日本学術会議会 長)(H19.11)
- 「中間取りまとめ」をとりまとめ (H21.1)、これに対するパブリックコメントを実施し、さらなる審議を引き続き実施

答 申 (H21.6.23)

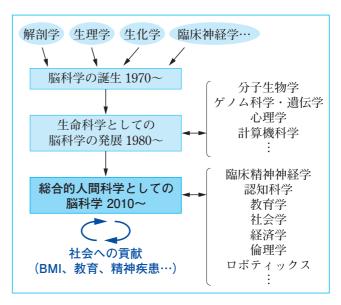
- 研究成果や国内外の政策の現状を分析した上で、科学的意義・社会的意義の高い脳科学研究の推進に向けた課題を提示
- 基本的構想 (目指すべき方向性等) と、その推進方策 (推進体制、人材育成等) を俯瞰したロードマップ (別表) を作成
- 基本的構想として、「総合的人間科学の構築」と「社会への貢献」の2軸を提示
- 学問の特徴 (テーマの拡がり、新しい技術) の観点から、短・中・長期の目標を 設定するとともに、関連諸領域の協働像を「新しい融合脳科学の目指すもの」と して整理 (別添)
- 「社会に貢献する脳科学」の実現を目指した重点的に推進すべき領域として、① 脳と社会・教育、②脳と心身の健康、③脳と情報・産業の3つを設定
- 研究推進基盤としての大学における「自己組織型」の研究教育体制、大学共同利用機関におけるネットワーク型共同研究拠点、独立行政法人における「集約型・戦略的研究」の強化を提言
- 研究段階の特色を踏まえ、学術研究、基礎研究、政策課題対応型研究開発を、 並行的かつ相補的に推進し、効率良く成果を社会に還元する必要性を提示
- 広範な学問分野を系統的に教育する体制 (将来的な脳科学研究教育センターや 脳科学に関する専攻の設置等)の構築や、多様なキャリアパス構築の必要性を 提言
- 倫理的・法的・社会的課題に対する継続的かつ注意深い検討の必要性や、社会 応用の前提としての被験者保護と倫理審査の重要性、研究者やメディア、産業 界、行政、消費者等の継続的なコミュニケーションの必要性を提言

図1 学術審議会の脳科学研究に関する文部大臣への答申

図 2 脳科学はどこで生まれ どこへ向かうのか?

野との連携をますます強めることが脳科学の将来の目 指すところであろうと考えられます。

そして、答申のなかにロードマップが書かれています(図4)。詳細をご説明する時間は今日はありませんが、これらの多様な下位目標をどのような手順で実現するのかに関しても、よく考えていかなければなりません。現状としてどのような問題があり、どんな目標を立ててその問題を克服すればよいか。また5年後、10年後には何ができていなければならないか。さらに、20年後には何ができているのだろうか。そのような観点から脳科学の将来の全体像を考えること、そしてそうした全体像に基づくロードマップの妥当性と必要性を、納税者を含む広範な社会的立場の方々に説明して、ご理解とご協力をいただく。こうした作業が脳科学の推進のために必要であると考えています。



脳科学研究戦略推進プログラムは 政策課題対応型研究開発

ロードマップの縦軸は、今日の私の話のもう一つの表題である推進方策に関係します。簡略化して申し上げますと、脳科学研究を効果的に推進するにあたっては3つの異なった相補的な研究支援のための枠組みが重要です(表1)。第1は、研究者の自由な発想に基づ

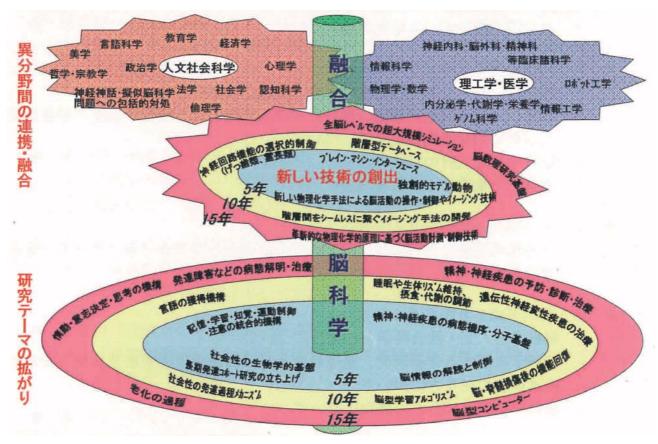


図3 新しい融合脳科学の目指すもの 既存の枠組みを超えた「総合的人間科学」の構築に向けた恊働

く学術研究、第2は、政策に基づき将来の応用を目指す基礎研究、第3は、政策課題対応型研究開発と呼ばれるものです。この3つの枠組みは、それぞれ目的と意味合いが違います。たとえば、「研究者の自由な発想に基づく学術研究」は、典型的には科学研究費補助金という形で研究費を支援されて研究者が進める研究です。基本的にそれぞれの研究者が自分自身のオリジナリティに基づいて、国の政策目標にはあまり縛られずに、自由に行う研究です。第2の政策に基づき将来の応用を目指す基礎研究は、新しいイノベーションを創り出すという基礎的な、しかしある意味では広い政策目標を立てたうえで、たとえばCRESTと呼ばれるようなタイプの研究費の支援によって推進しようとするも

のです。

第3の「政策課題対応型研究開発」は、社会への貢献を見据えて、政府が研究開発投資を行うものです。本日この講演会を主催している脳科学研究戦略推進プログラムは、この枠組みに含まれます。具体的な内容はこれから専門の先生方にお話しいただきますが、脳科学研究戦略推進プログラムとはこのような研究支援カテゴリーであるということを、研究者の方々自身にもよく理解しておいていただかなければなりません。つまり、脳科学の3種類の大きな推進体制のなかで、政策対応で社会に貢献するという役目をもっとも直接的に担うのがこの脳科学研究戦略推進プログラムです。自殺や難病といった具体的で社会的な問題が目の前に



図4 ロードマップ

表1 脳科学研究の効果的な推進体制 3 種類の相補的な研究支援カテゴリ

あります。それに対応して具体的な政策課題が考えられます。脳と社会・教育、脳と心身の健康、脳と情報・産業、それぞれが豊かな社会の実現に貢献し、健やかな人生を支え、安全・安心・快適に役立つような政策目標を掲げ、その実行のための脳科学研究という側面があります。

このような目標を見据えながらも、基礎研究の深まり・広がりなしには政策目標の実現は不可能です。ですから、実際に本プログラムで推進している研究に関しては中西先生からご説明がありましたが、脳情報の計測・身体機能の回復・補完技術を開発する「情報脳」(課題A・B)と、社会性障害の解明・診断等に資する「社会脳」(課題D)、研究基盤の開発に役立つ実験動物の開発(課題C)、そして今年から新しく始まるうつ病や睡眠障害の予防・治療法に資する研究である「健康脳」、この4つの課題が走ります。これらの課題

・研究者の自由な発想に基づく学術研究

例:科学研究費補助金による研究

・政策に基づき将来の応用を目指す基礎研究

例: CREST等の活用 **←** イノベーション創出を目 指す

• 政策課題対応型研究開発

例:脳科学研究推進プログラム ← 社会への貢献を 見据えての政府研究開発投資

がどのように基礎的な研究を深め広げているか、同時にそれがどのように社会貢献に結びつきうるか、ということを聴いていただくことが、本日の講演会の一番の目標です。

ここから先、具体的なテーマについての研究の進 捗状況をお聴きいただきますが、以上私が述べました のは、脳科学研究は30年、40年にわたる発展の歴史 のなかで少しずつ成熟して研究自体が深まるとともに 社会との接点を持ち、社会への貢献が少しずつ可能に なっていく段階にあるということです。ですから、皆 さんも今後私どもの脳科学研究に関して、さまざまな チャネルを利用してコミュニケーションをとり、ご支 援をいただければありがたいと考えております。

ご清聴ありがとうございました。

Q&A

脳と教育研究が世界的にさかんになっていますが、答申では、乳幼児教育も含めた教育に対して、どのような進展や注意すべき点が考えられているのでしょうか。

教育の問題は非常に重要です。すでに我が国においてはOECD (Organisation for Economic Co-operation and Development 経済協力開発機構)との協力で世界各国との協働が進んでおります。教育の問題は、ヒトの体と脳の発達の問題と不可分です。しかし、ここで注意しなくてはならないのは、胎内での成長、出産、身体および精神の発達というプロセスのなかで、脳がどのように変化、発達していくのかをよく理解したうえでなければ、教育の問題への具体的

な提言は難しいということがわかってきたということ です。

たとえば、「臨界期」は脳科学からでてきた重要な概念です。これまで、言語能力や認知の発達に関して、教育理論や実践に大きなインパクトを与えてきました。 最近は、いくつかの脳機能に関してお母さんの胎内環境が子どもの発達に及ぼす影響もわかるようになってきています。その意味では、非常に長いスペクトラムで発達の問題を捉えられるようになりました。このような研究の深まりによって、乳幼児教育に対しても具体的な示唆ができる段階が今後くるだろうと考えております。

日本の特長を活かした BMI

株式会社国際電気通信基礎技術研究所脳情報研究所所長 川人 光男

ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) にはいろいろな定義がありますが、医療・福祉分野に重きをおくと、脳の感覚・中枢・運動機能を電気的な人工回路で補綴・再建・増進する試みであるといえます。こういってもSFの夢物語のように思われるかもしれませんが、感覚と中枢に関してはすでに実用化され世界で何十万人に福音を与えています。一番有名なものは人工内耳です。世界で20万人以上が聴覚機能を回復しています。

視覚に関しても最近、研究が進んでいます。たとえば、米国で開発されている人工網膜の「アーガスⅡ」は、全盲の方がバスケットボールのゴールを成功させるレベルまで進歩しています。これ以外に、人工前庭器官を使ってひどいめまいを治す試みが世界中でさかんに行われています。脳の中枢機能に関しては、このあと片山容一先生が詳しくお話しされますが、震えの止まらないパーキンソン病患者さんの脳の奥深くを電気刺激する治療法が、すでに日本でも多数の方に実施されています。

現在、世界で激しい研究開発競争が行われているのは、運動機能を電気的な人工回路で補綴・再建・増進する運動型BMIです。その一例をビデオで紹介します。お見せするのは米国のサイバーキネティックス社というベンチャー企業が、2004年から患者さんに適用しているシステムのデモビデオです。4mm×4mm、10×10で100本の電極がある小さな剣山型の電極を大脳皮質の運動野に差し込んで、数十個のニューロンの活動を測ってコンピュータ処理すると、C4レベルの脊髄損傷で首から下が動かない患者さんが、自分の意思どおりにコンピュータのカーソルを動かして、テレビのチャネルを変えたり、メールを読んだり、ネットサーフィンを楽しんだりすることができるようになります。私たちが普通にポインターを使いながら話すことができるのと同じように、この方はBMIを使いな

がら、それを説明することができるような自然なインターフェースになっています。この臨床試験は米国では2004年から始まり、すでに20人前後がこのような実験に参加されています。

私どもは、この脳科学研究戦略推進プログラムに応募するにあたって、米国やドイツを中心とした欧米と、日本のBMIの研究状況を冷静に比較しました。米国では、1年に100億円以上の研究費がすでに10年以上にわたって投入されています。ですから、日本は米欧に比べて10年間遅れているような状態で追いかけて勝算があるのかと、いろいろな方からいわれました。残念なことに、さきほど紹介した人工内耳も脳深部刺激も100%輸入に頼っています。人工内耳などは非常に簡単な電気回路であるにもかかわらず、日本の患者さんは数百万円を輸入商社と外国の企業に払っています。

また、2025年には日本で脳卒中の患者さんが300万人に達し、その約半分、150万人に障害が残るだろうといわれています。運動制御型BMIは人工内耳や脳深部刺激よりさらに複雑なシステムで、かりに150万人が1,000万円ずつ払うとすると日本国内だけで15兆円の産業になります。にもかかわらず、今紹介したシステムの全世界のシェアを米国企業が占めれば、日本はそこに大金を払わなければなりません。

日本のBMI研究のスタートは遅れましたが、日本には脳科学やコンピュータ科学、ロボティックスに関する強いバックグラウンドがあります。その強みの背景を冷静に考えてみると、まず霊長類のシステム神経科学が強く、また、先端医療にBMI導入を検討している大学が複数あることがあげられます。また、マイクロメカトロニクスの技術が強い。脳活動の近赤外光計測法は日本が世界のシェアの大半を占めています。ロボット義手、ヒト型ロボットなどは日本のお家芸です。非侵襲で脳情報を解読し脳活動を推定する技術にも



日本は強みがあります。そこで、プログラム当初から 倫理の専門家にも参加していただくことで、予算規模 は小さいものの、小さい国土で研究者間に強いネット ワークを構築して米欧に対抗することを考えました。

具体的には、私が所属するATRで脳情報の解読と制 御を行い、大阪大学の吉峰俊樹先生のグループが皮質 脳波型のBMI (ECoG BMI) を患者さんに適用してい ます。また、慶應義塾大学の里宇明元先生のグループ はBMIをリハビリテーションに応用しています。そし て、これらを支える基礎技術として、電気通信大学の 横井浩史先生が義手や外骨格ロボットの開発を行い、 東京大学の鈴木隆文先生がマルチ電極を開発し、さら に島津製作所の井上芳浩さんたちが近赤外光計測と脳 波を組み合わせた非侵襲型BMIシステムを開発して います。そして、これら研究開発を支えるデータベー スと動物実験を、自然科学研究機構の南部篤先生のグ ループが構築して、全体として東京大学の佐倉統先生 がこういった研究開発を倫理面から吟味するプログラ ムを考えて約2年前に公募に提案して、採択していた だきました。

この1年半ほどの研究で、運動型BMIを成功させるためには重要な要素が3つあることがわかってきました。特に私たちが心を砕いたことは、神経科学のきちんとした知識に基づいているということです。運動制御型BMIを構成しようとすると、運動野からニューロンの発火頻度を記録して、しかもたくさんのニューロンを使ってポピュレーション符号化をする必要があります。また、性能をあげるためには、たとえば、歩行中に中枢パターン生成器と呼ばれるものの位相を推定したり、視覚の再構成のときには受容野の概念をうまく使う必要があります。

第2は、デコーディングとか脳情報解読、機械学習とかいろいろな呼び方をされるコンピュータサイエンス、数理統計の技法です。脳活動と抽出したい運動情報や画像等の両方をとっておき、脳活動から情報へのマップを、コンピュータプログラムが数理統計的な方

法で学習して獲得します。そこにはさまざまな手法がありますが、私どもはセンサから脳に活動を逆問題で推定する方法と、重要な特徴だけを取り出す手法を組み合わせました。

第3は、患者さん自身が訓練することで、脳のシナプス可塑性に基づいて、最初はうまく使えなかったBMIをなめらかに使えるようにすることです。

このうち機械学習と神経科学の知識をこの脳科学研究戦略推進プログラムで開発して、それを内部だけで使用するのではなくホームページでデータベースとして公開しています。BMI用の機械学習のための複数のスパース推定アルゴリズムを公開したところ、昨年9月の公開から8か月間でアクセス数が2,000以上、プログラムのダウンロード数は海外からのものを含めて1,000以上を記録しております。「Google」「Yahoo!」でスパース推定といれると、検索のトップにでてくるような人気のあるデータベースとなっています。このプログラムについては、日本語と英語の説明があり、論文も書かれています。。

この手法を用いた一つの成功例が、画像を見ている 人の視覚野の脳活動を非侵襲のfMRI装置で記録して、 その脳活動データで画像を再構成した例です。つまり、 脳活動からその人の見ている画像を推定することがで きるようになりました。これは技術的にはとても難し いことです。たとえば、非常に小さな画像ですが10× 10で100画素あり、一つひとつの画素は白か黒なので 2つの組み合わせがあります。そうすると、全体では 2の100乗の画像があることになります。これは、大 体10の31乗にあたりますが、被験者に10の31乗の画 像を見せることはできません。たかだか400枚程度の 画像しか見せられませんから、10の3乗だとして、10 の-28乗の割合の画像と脳活動の対応があるだけで、 まったく見たことのない新しい画像に対して脳活動か らきちんと画像を再構成することは統計学上、非常 に難しい問題です。しかし、スパース推定や受容野と いった手法をうまく使って、この程度まで再構成がで きるようになっています。

脳プロの第2の目覚ましい成果として、大阪大学脳神経外科学教室と東京大学工学部、ATRが共同で参画している皮質脳波によるBMIがあります。脳が活動するとき電場が変化します。その脳波を電極で測定することは一番古くからある非侵襲性の測定方法です。そして、皮質脳波は脳波のなかでも特別で、頭蓋骨と硬膜を開いて大脳皮質の表面に電極をおくと、信号が非常に強くなり雑音が少なくなるので、情報を取り出しやすくなります。最近では、肩・ひじ・手を持つ大型ロボット義手を、患者さんの皮質脳波を用いて制御し、物体をつかんだり、離したりするレベルにまで研究が進んでいます。

第3の目覚ましい研究成果として、脳卒中で麻痺し た手をBMIでリハビリテーションを続けると、リハビ リ前にはまったくでなかった筋電図が患者さんの意思 どおりにでてくるという成果があります。これは、慶 應義塾大学の医学部リハビリテーション医学教室と理 工学部の先生方の共同の研究成果で、昨年発表したば かりです。脳卒中が起きて数年たってもまったく病状 が回復せず左手首の伸展ができない重篤な患者さんの 脳波から、「手首を伸展させたい」という意図をBMI で読み出して、手首の下にあるロボット装具でほんの 少しだけ手首を機械的に伸展させる訓練を1日1時間、 20日間繰り返すと、初めはまったくでなかった筋電図 が、20日間の後には意図に応じてでるまでに回復する ことが見い出されています。現在ではより多くの病院 で、このようなリハビリテーション効果について研究 されています。

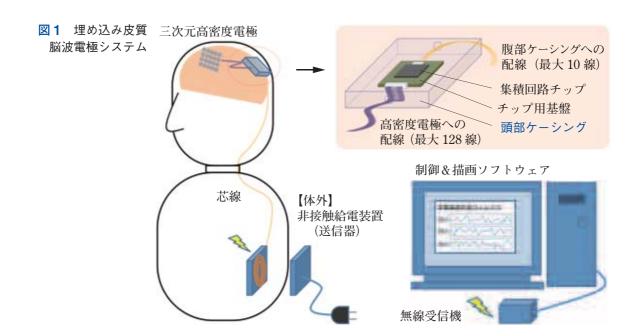
約2年前に脳プロのなかでBMIの研究を構想したとき、10年間の遅れを取り戻せないのではという悲観的な見方をする方もおられました。しかし、BMI分野全体で追いついたとはいえませんが、少なくとも皮質脳波(ECoG)BMIと治療型BMIでは、2年で形勢を逆転させたといえます。

その理由を考えてみます。米国を中心に行われている半導体電極による侵襲型BMIは、実際に大脳皮質

に電極を刺入します。電極自体は硬いため、頭蓋骨に 取りつけられて患者さんが動くと、電極と脳が相対的 に動きます。そうすると、生体防御反応が起きて電極 の周りにさまざまなものが付着します。その結果、最 初は信用できるよい記録ができても、数か月、1年ほ どたつとどうしてもきちんと記録できなくなるという 問題があります。また、脳情報を解読するとき、脳と 電極の位置が毎日相対的に変化すると、今日のプログ ラムは明日には使えません。毎朝キャリブレーション しなおさなければならないという欠点が初めから懸念さ れていました。その懸念があたってしまい、この方式 はアメリカ食品医薬品局 (FDA) の承認を得ることがで きず、企業はBMIの開発から撤退してしまいました。

それに対して、私どもが使っているECoG電極は、 長期安定性に優れていることが、同じ脳プロの課題B に属されている理化学研究所の藤井直敬先生のグルー プの研究でわかりました。サルの脳にヒトで使ってい るのと非常に近いECoG電極を1年以上留置すると、 その周りに安定的な膜ができ、ある日に設定した脳情 報解読アルゴリズムでパラメータを一定にしたまま数 か月後でもきちんと運動を推定できることを彼らは発 見しています。長期安定でしかも低侵襲のECoGは、 現時点では米国の半導体電極を用いたBMIを凌いでい るという意味で逆転したと考えております。

また、米国やドイツでさかんに研究されている脳波を使ったBMIやブレイン・コンピュータ・インターフェースは、意図でコンピュータのカーソルを動かす、ロボット、義手を動かす、あるいは筋肉を電気刺激するといった機能を代償させるタイプです。ということは、患者さんは一生BMIを装着し続けなければなりません。これに対して、慶應義塾大学医学部・理工学部で開発したBMIは、機能回復型・治療型BMIです。すなわち、患者さんの機能が回復すれば、脳波をとり続ける必要はありません。こうした治療型BMIは日本発の概念です。患者さんに適用して脳活動、筋電図も変化することを世界で初めて証明しました。



BMIの分野は非常に広いものの、そのなかで皮質脳波BMIと治療型BMIについては、日本が世界のトップランナーになったといえると思います。しかし、ここで基盤技術、基礎研究の継続を怠るとシンガポールや中国、韓国も一生懸命BMI研究を始めていますから、たちまち再逆転、あるいは追い越されることが懸念されます。そこで私たちは、成功したBMIの応用をより強くするために、来年度以降さまざまな技術開発を進めていく計画です。

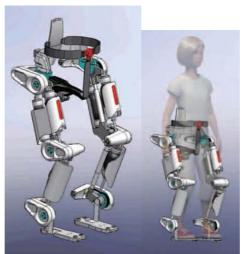
まず、これまでのECoG電極は、電極間隔が1cm以上開いているため高精度の空間的情報をとることができませんでした。これについては、課題Aで東京大学の鈴木隆文先生が中心となってパリレンという材質を使った超高密度の柔軟ECoG皮質脳波電極を開発しております。非常に小さなものですが、最終的には体内完全埋込型システムとインテグレートして使っていきたいと考えております。そのためには、いきなり患者さんに適用するわけにはいきませんので、サルを使った動物実験を来年度の終わりに向けて行う計画です。

また、成功したBMIリハビリテーションは、今は 手首だけのリハビリテーションですが、これを全身に 拡張するために空圧と電動モーターを組み合わせるこ とや、油圧を使った外骨格ロボットの開発を今年度か ら始めており、来年度にはより実用的なものが完成す る予定です。さらに、近赤外光と脳波を同時に計測す るシステムによる高精度の脳活動計測装置の開発とリ ハビリテーションへの応用を行う予定です。たとえば、 完全体内埋込型の脳波BMIは、頭蓋骨に埋め込むケー シング部分と、腹部に埋め込む主に無線と非接触給電装置の2つに分かれています(図1)。このようなものを初年度から鋭意開発を続けており、来年度には完成していきます。

そして、BMIによるリハビリテーションの姿勢制御・歩行応用を行うためには、非常にパワーがあり、かつ速く動く外骨格ロボットが必須です。図2左は、われわれが開発する油圧で動くヒト型ロボットで、シーソーのように台を揺らしても視覚や足裏の感覚に頼らずに安定な姿勢を保つことができます。もっと不安定な姿勢、一本の角材のうえに片足で立つこともできます。人間が持つ姿勢制御のいろいろなアルゴリズムを研究し、それをロボット制御に組み込むことで、人間でも難しいバランス制御が行えるようになりました。この技術を使ってリハビリテーションの外骨格ロボット(図2右)の開発を今年度から始めています。

ここでちょっと話題を変えてBMIと民生応用を考えてみます。紹介するのは、私どもが約2年前に行った実験です。米国東海岸にいるサルと京都にあるヒト型ロボットをインターネットで双方向につなぎ、サルの脳から歩行の情報を取り出してヒト型ロボットを動かし、そのロボットが動いている姿を映像でサルの目の前に見せる実験に成功しました。普通のインターネットを使って20分の1秒の遅れで双方向のやりとりができています。これはBMIとヒト型ロボットを使って遠隔地に自分の分身を置いて通信するという、未来の情報通信を目指した研究です。





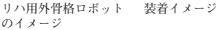




図2 (左) i-1、(右) リハビリテーション用外骨格ロボット

これまで医療と福祉に絞ってお話ししてきましたが、BMIはもっと広く、脳と情報通信機器を直接つなぐ技術であるというのがより一般的な定義だと思います。これまでにも失われた感覚を再建し、運動コミュニケーション機能を再建する研究が進められています。最初、米国では国防高等研究計画局(DARPA)という軍関係の機関からたくさん予算がでていました。それは超高速のコミュニケーション、機器操作が期待されたからです。また、非言語、意識下の脳情報のコミュニケーションも原理的には可能です。そのことをうたった応用も世の中にでてきました。

約2週間前にNHK「クローズアップ現代」で脳波の 利用が紹介されました(2010年1月18日放送「脳波 が暮らしを変える」)。米国では、脳波トイといって脳 波を使ってコントロールするという玩具が販売されて います。実際に遊んでいる様子を見ると、ちょっと顔 をしかめているので、たぶん脳波ではなく筋電でコン トロールしているんだと思いますが、目が動いている ので眼電位かもしれません。どこまでが本当に脳波を 使っているかの判断はなかなか難しいのですが、米国 ではこういうものが200ドルや400ドルで手に入るよう になっています。また、集中とリラックスをなかなか 同時に行えないという全米アーチェリーチームの4番 目くらいの選手が、脳波トイのマインドセットを使っ て大真面目にトレーニングして成果があがったという 事例も紹介されています。日本からもトヨタと理化学 研究所が開発した脳波を使った車椅子のリアルタイム 制御のデモンストレーションの様子が紹介されました。

さらに、ある広告代理店が米国のベンチャー企業と 組み、テレビコマーシャルを見たとき、脳がビデオの どの部分で感激するかを脳波から読み出そうという実 験もとりあげられました。結果、脳波で見られた感動 している部分がインタビューでの報告とかけ離れてい たのです。このようにインタビューではわからないこ とが脳活動計測でわかるというわけです。

こういったことがテレビ番組でとりあげられるほど世の中に影響を及ぼし始めています。番組でも申しあげましたが、脳神経科学者としては宣伝されていることをすべて受け入れることはできません。何よりも論文になっていませんので、脳神経科学の基盤があるとは、サイエンスの立場からはいえません。しかし、それとは無関係に、すでに世の中は動き出しています。また、BMIの応用には大規模で複雑なシステムの脳活動による直接制御ということもありますし、BMI技術は神経科学の道具としてもどんどん進んでいます。

最後に、これは脳プロの枠組みではありませんが、 ホンダと島津製作所、ATRが近赤外光計測と脳波計で ASIMOを制御するビデオを少しご覧にいれます。

『(ビデオ上映中・ナレーション部分を収録)

たとえば部屋のなかが暑いと思ったらリモコンを使 うことなく自動でエアコンが動いたり、両手に荷物を 抱えながら車のドアを開けたい。そんなとき、念じる だけでトランクやドアが開いたり、いろいろな家事を 同時にこなしたいと思うだけでロボットが手伝ってく



れたら助かります。このように考えるだけで機械を制御する技術はBMIと呼ばれ、世界各国で研究がさかんに行われています。ホンダとATRは2006年5月、機能的MRI装置を用いたBMI技術を発表しました。脳への電極の埋め込みや、特殊な訓練なしに脳の活動を解読してリアルタイムに近い速度でロボットを動かすことに世界で初めて成功したのです。人が手を動かすときに、脳の微細な変化を捉えて、ロボットハンドに同じ動作をさせる指示をだすことができました。

そして現在、技術はさらなる進化を遂げました。使 用者は、頭部に計測器のセンサを装着するだけです。

この実験ではBMIを使ってASIMOの動きを制御します。実験の参加者が4枚のカードから1枚を選んで使用者だけに見せます。使用者は、カードに書いてある身体の一部分を動かす姿を想像します。そして、身体は一切動かしません。このときの脳活動に伴う脳波と脳血流の変化を同時計測し、データをリアルタイムで解析して結果を導き出します。……ASIMOは右手を動かしました。そして参加者が選んだカードも右手でした。イメージが機械に伝わったことになります。

今回の実験では、世界最高水準となる90%以上の正 答率を達成しています。』

いかがでしたか。BMIの研究はこれからも続きます。 人と機械をつなぐ、新しいインターフェース。その可 能性はさらに広がっていくことでしょう。 こういったBMIの社会的課題は山のようにあります。神経倫理の問題でいいますと、軍事利用、企業による利益追求、似非脳科学の問題、医療倫理の問題、人間が激しく変わるのではないかという恐れがあります。特に、医療・福祉から一般ユーザーに対象が広がると、利益と危険のバランスが変化すると私は考えています。世の中にはこのことをよく知っておいていただかなくてはなりません。脳情報通信が実用化されると、コミュニケーション手段が変わる可能性があります。人の統一された意思や自由意思、コミュニケーションの様式などが根底から変革する危険性、可能性もあるほど根幹的な技術です。

こういったことをよくわかっていただくためには、神経科学と社会のよりよい関係が必要だと思います。2010年1月8日に神経科学学会から非侵襲脳活動計測の倫理指針改訂のアナウンスがありましたように、神経神話、似非脳科学、脳文化人、似非脳商品について学会から積極的に発言していくことが大切だと思います。また、学会メディア、業界ユーザー、一般社会の間のコミュニケーションを、たとえば、このような会で広げ、かつ質を高めていかなければなりません。新技術の実態、得失ポイントをなるべく正確に伝える努力は必要です。神経科学は基礎と応用の両輪を持つような学問分野に成長できたら非常にすばらしいことだと思っております。ご清聴ありがとうございました。

Q&A

BMIに関しては軍事利用も含めた倫理面が懸念されているということですが、今ご紹介されたような取り組みは、常に検討を行っているということでよろしいでしょうか。

米国の事情もだいぶ変わりました。10年以上前にBMIにかけた研究予算の大部分は、国防高等研究計画局 (DARPA) という軍関係がほとんどでしたが、最近になり、アメリカ国立衛生研究所 (NIH) やアメリカ国立科学財団 (NSF) からのヘルス・サイ

エンス関係の研究費が増えています。米国でも軍事利用から医療・福祉・一般利用へと動きが変わってきています。日本では、軍事利用は最初から対象外になっていますので、その意味では安心かと思います。

いわゆるベーシックな研究に偏るのではないか というような懸念をされている質問や、無線 による操作は実現可能になるのかというご質問もきて います。今ご紹介になったように、そういったものも 着々と進んでいるということですね。

A BMIは、基礎と応用の距離が非常に近いと思っています。たとえば、運動型BMIは、10年前から急に実現性が増してきましたが、そのベースとなるニューロサイエンスの論文は1980年前後にでたばかりです。わずか30年間で基礎研究からビジネスになるところまで世の中が変化しています。私たちも患者さんの役に立つことを真剣に考えています。一方で、それを支える基盤技術と、それを支える基礎研究とをいつもセットにして研究していないと、よいものは開発できない、提供できないと考えています。その意味で、脳科学研究戦略推進プログラムの課題Aではもちろん

皆さんに一番よくわかっていただけるような脳科学の 応用の一面を主に紹介しましたが、そこでも基盤技術、 基礎研究をおろそかにしては長続きする研究開発はで きないと考えております。

それから、いわゆるマインドコントロールやマインドリーディングを心配されると思いますが、本日お話ししたのは、技術の最先端の部分です。人の気持ちをその人の意思に反して読み取るとか、その人の意図に反して気持ちを外から制御するとかいった事態からはまだまだ非常に遠いところに技術はあるとご理解いただいてよいと思います。

ヒト脳機能異常の脳内植込み電極による制御

日本大学医学部・大学院医学研究科 (脳神経外科学) 教授 片山 容一

脳深部刺激術 (DBS) とは

私は、ヒトの脳機能異常を治療するために、脳科学の成果を応用している立場にあります。ヒトの脳内の神経回路の一部を、柔らかい植込み電極と体内埋設刺激デバイスから電気的パルスを送りこんで刺激すると(図1)、従来は治療が困難であった多くの脳機能異常を劇的に制御することができます。このような治療を脳深部刺激術 (Deep brain stimulation: DBS) と呼んでいます。左右の大脳半球に脳機能異常がある場合は、電極と刺激デバイスを2組使って脳機能異常を制御しています (図2)。

たとえば右手が勝手に震える振戦の患者さんの場合、 左半球の視床に脳機能異常があることから、それを人 工的に電気的パルスで調整すると、振戦が止まります。 この振戦は非常に困る症状ですが、薬はほとんど効き ません。そのため、DBSがたくさんの患者さんの福音 になりました。

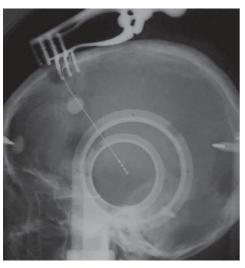
このDBSのための手術では、頭蓋骨にフレームをつけた状態で脳画像をとって三次元座標をつくり、その座標をもとに目的の部位に電極を挿入します。最近は、脳画像技術が非常に進み、さまざまな部位が脳画像で

見えるようになっています。**図3**では、中脳の赤核と 視床下核が見えています。この視床下核の脳機能異常 を制御するとパーキンソン病の症状が改善します。

ただし、脳画像を頼りに電極を挿入するだけでは、正確さが十分ではありません。そこで、治療用電極を挿入する前に、微小電極でニューロン1個1個の活動を記録しながら、目的の部位が正確に同定されているかどうかを確かめています。手術中に微小電極を挿入してニューロン活動を記録すると、たとえば振戦の患者さんでは、視床に振戦の周期と一致して活動するニューロンが見つかります(図4)。そこで、その部位に治療用電極を挿入して150 Hzほどの電気的パルスで刺激すると、振戦がピタッと止まります。

疾患とニューロン活動異常

このDBSのための手術の副産物として、さまざまな症状を呈している患者さんに、どのようなニューロン活動の異常があるのかが明らかになってきました。これは非常に貴重な研究材料であることから、詳細に分析しています。たとえば、ジストニアという症状では、筋緊張の亢進による姿勢異常を起こしますが、この症



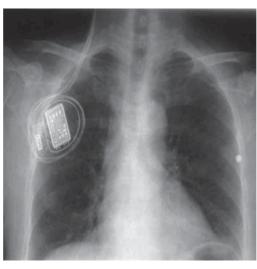


図 1 脳内植込み電極と 体内埋設刺激デバイス Deep brain stimulation (DBS)



図2 脳内植込み電極と体内埋設刺激 デバイス (メドトロニック社提供)

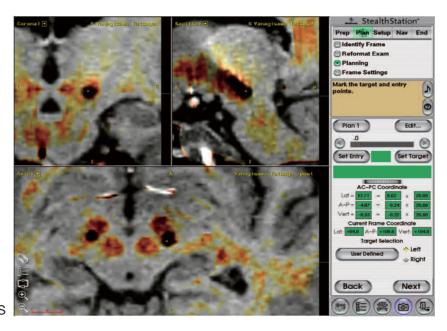


図3 パーキンソン病・視床下核 DBS

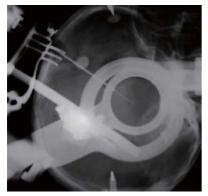


図4 本態性振戦・視床 DBS

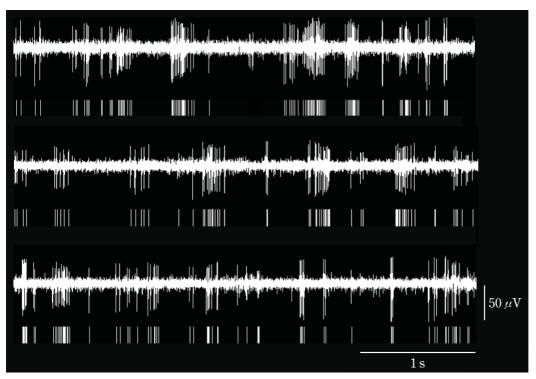


図5 ジストニアの 淡蒼球内節ニューロン

図 6 ジストニアの 淡蒼球内節ニューロン

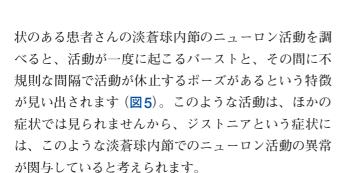
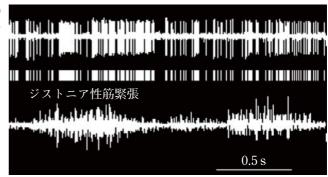


図6は、ジストニアのために筋緊張が亢進した瞬間と、淡蒼球内節で記録したニューロン活動の関係を示したものです。このように、筋緊張が亢進すると同時に活動が増強するニューロンがあります。その一方で、筋緊張が亢進するとぱたっと活動が停止するニューロンもあります(図7)。このようなニューロンが淡蒼球内節の広い範囲に分布しています。このようなことは、ジストニアという症状がないとまず観察されません。DBSのための手術は、このような貴重な情報ももたらしてくれます。



我が国の DBS の歴史

DBSは、10年ほど前に保険適用になってから世の中に知られるようになりました。それで、その頃に米国から輸入された技術だと思っておられる方もいるようですが、そうではありません。私たちは1970年代からDBSの開発と応用を開始していました。当初は、有線で脳深部に電気的パルスを送り込んでいましたが、1979年に現在のものに似た埋込み型のDBSを神経障害性疼痛の治療に応用しました。神経障害性疼痛は、感覚求心路の遮断によって起こるもので、手を切ったり火傷したときに起きる普通の痛みではなく、脳のなかで勝手に生み出される異常な痛みであるといってよいかと思います。

神経障害性疼痛は、一種の脳機能異常であるため、 末梢神経や皮膚のレベルでの治療をいくらやっても軽 減しません。脳機能異常を改善しないと軽減できない

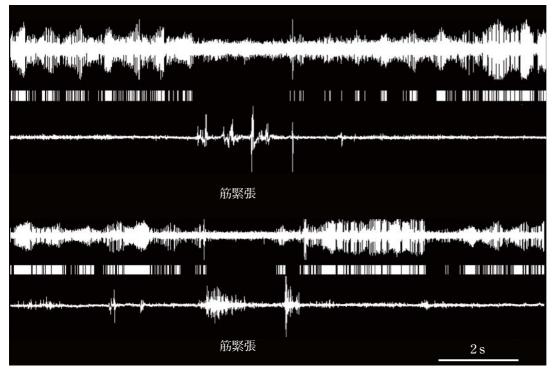


図7 ジストニアの 淡蒼球内節ニューロン

- 脳卒中後不随意運動の視床 DBS Tsubokawa et al. J Neurosurg 82:501-505, 1995
- 脳卒中後運動障害の大脳皮質 DBS (MCS) Tsubokawa et al. J Neurosurg 78:393-401, 1993 Katayama et al. J Neurosurg 89:585-591, 1998
- 本態性振戦の視床 DBS
 Yamamoto et al. J Neurosurg 95:1075-1078, 2001
 Yamamoto et al. J Neurosurg 101:201-209, 2004
- パーキンソン病の視床下核 DBS Katayama et al. J Neurosurg 95:213-221, 2001 Oshima et al. J Neurosurg 108:160-163, 2008
- ジストニアの淡蒼球・視床 DBS
 Fukaya et al. J Neurosurg 107:977-982, 2007

だろうと当時から予測されていました。また、いろいろな脳科学の成果から考えると、視床などのレベルでニューロン活動を調整してやると痛みが軽減するのではないかと予測されていました。そこで実際に、視床感覚中継核にDBSで電気的パルスを加えてその機能を調整したところ、かなりの効果があることがわかりました。その後、経験を重ねることによって一定の効果があることが確認され、1992年に難治性疼痛へのDBSが保険適用になりました。

その後、私たちは1988年からさきほどの振戦のような不随意運動に対しても、脳の一定の部位の機能をDBSで調整する試みを始めました。この不随意運動にも一定の効果が得られることが確認され、先ほど申し上げたように2000年に保険適用になりました。私たちは、保険適用されていないかぎり標準的な治療ではないと考えておりましたので、あまり声を大にしてメディアに成果を語ることはしませんでした。それで、DBSが世の中に広く知られるようになったのは、不随意運動治療に保険適用されてからなのです。

私たちは、かなり早い時期から DBSの研究を進めてきましたので、さまざまな成果をだすことができました。表1には、ここ20年くらいの間に、私たちが発表した不随意運動への応用に関する代表的な論文を一部だけですが示してあります。いずれも、新しい応用法や手術法についての論文です。私たちは、この分野で最先端の一翼を担ってきたと自負しています。

わが国における DBS の背景

DBSに関する研究は、1970年代に日本、米国、ド

表1 不随意運動に対する DBS

イツ、フランス、スウェーデンで始められました。なぜ1970年代に日本がDBSの先進国になりえたかについて簡単にお話ししておきます。

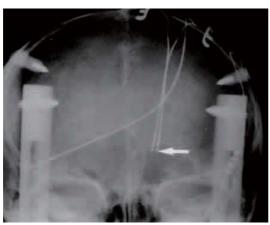
一つめは、定位脳手術が日本で高度に発達していたことがあげられます。DBSのための手術は、最初にご紹介したように三次元座標をもとにして行うものです。これを定位脳手術といいます。これは、1940年代に米国のスピーゲルとワイシスが始めたものですが、ほぼ同じ時期に日本でも楢林博太郎先生が定位脳手術を独自に開発され、多くの脳神経外科医がそれに続きました。私たちは、その土壌を引き継いでいます。

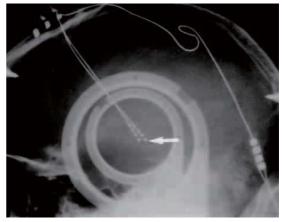
二つめは、1970年代には、最先端の脳科学がわが国に花ひらいていたことがあげられます。当時から、覚醒したままのサルの脳からニューロン活動を記録する研究がさかんに行われていました。私は、その技術を定位脳手術に応用したいと考え、京都大学霊長類研究所の久保田競先生のところにお世話になりました。そんな技術が目の前にあったことは幸運でした。

三つめは、1970年代には、日本の医療制度がほぼ完成レベルに達し、患者さんにできるだけよい医療を提供しようとする努力が高く評価されるようになっていました。当時の現場には、そんな努力に誇りがありました。それを背景として、さらによい医療を開発しようという意欲が現場にあふれていたといってよろしいかと思います。

そして、四つめ、どうしても必要なのが研究費です。 新しい医療技術の開発は多額の研究費を必要とします。 研究費を患者さんに負担してもらうわけにはいきません。しかも、まだ標準的な治療にはなっていない技術 を患者さんの同意を得て試みてみるのですから、簡単 に進むものではありません。10年、20年、30年と時間 をかけて一歩一歩進めていかなければなりません。そ の間、使用するデバイスなどの開発費はすべて研究費 に頼らなければなりません。幸いなことに、私たちの DBSについての研究には、国からも継続的に支援をい ただいてきました。日本でのDBSの発展には、手術の 技術、脳科学の成果、医療現場の意欲、研究費の確保

図 8 Dual-lead 視床 DBS 脳卒中後不随意運動 Yamamoto et al. J Neurosurg 95: 1075-1078, 2001





などが不可欠であったと思っております。

DBS手術の応用例

さて、具体的なDBSの効果を紹介します。脳卒中 を起こすと、重篤な場合、完全に半身が麻痺してしま いますが、中途半端に障害されると不随意運動が起こ ります。身体を動かす機能のバランスが崩れるためへ ミバリスムスと呼ばれる激しい不随意運動が起こるこ とがあるのです。このヘミバリスムスは、ふつう2週 間から1か月ほど我慢しているとだんだんおさまるの ですが、どうしてもおさまらない人がいます。ヘミバ リスムスが続いていると日常生活に大きな支障をきた します。しかたなく、絶え間なく不随意運動を起こす 手などを切断していた時代もありました。私たちはへ ミバリスムスがどうしてもとれない患者さんに対して、 視床腹外側核のDBSを試みました(図8)。これはある 程度の勝算をもって、患者さんと相談のうえで行った ことですが、幸いなことに大変有効でした。手術後1 週間で、ほとんど症状がなくなって自分で歩けるよう になり、日常生活がはるかに楽になりました。その患 者さんはすでに術後16年ほど経過していますが、現在 でも再発していません。字も書けますし、食事もでき ます。

さきほどお話ししたジストニアという症状では、身体のいろいろな筋が勝手に収縮してしまうため、たとえば、まっすぐ立つこともできず、変な姿勢をとったまま暮らしていかなければなりません。このジストニアには淡蒼球内節のDBSを試みました。かなり効果のある患者さんが多いことがわかりましたので、現在では有力な選択肢にあげられています。

次は、パーキンソン病です。パーキンソン病の患者 さんは、身体がカチカチに硬くなり、立ち上がること ができませんし、立ち上がっても倒れてしまいます。また、一生懸命立たせても、足が一歩前にでません。身体が非常に硬く、仮面様顔貌といって顔つきもこわばっています。それから、振戦があります。パーキンソン病は1,000人に1人か2人は罹患するため、このような状態の患者さんが多数おられます。このような方に視床下核のDBSを実施しますと、自分でスタスタ歩けるようになりますし、表情がまるっきり変わり、非常に明るくなります。笑い顔がでてくるということは、仮面様顔貌から解放されたということです。ひとりで普通に歩けるようになったことで、本人もご家族も喜んでくださることが多いです。

このような成果がでてきたことから、DBSをほかの 脳機能異常にも応用する動きがでてきております。植 物状態、難治性てんかん、また、運動機能回復のため のリハビリテーション、さらには精神疾患のうつ病や 強迫性障害、過食症などへの応用が検討されています。 薬物中毒にも応用されています。記憶改善のために行 うDBSも試みられています。

ただし、ここで注意すべきことは、これらはいずれも研究の段階で、けっして標準的治療になっているわけではないということです。神経障害性疼痛と不随意運動に対するDBSだけ、標準的治療の段階に到達しているというべきだと思います。

脳卒中後の運動麻痺の MCS による改善

いろいろな疾患への応用が試みられていますが、私たちは、17年前の1993年から大脳皮質の機能を調整することも重要であることを報告しています(図9)。なかでも、運動野の刺激術(Motor cortex stimulation: MCS)は、なかなか治療の難しい脳卒中後の神経障害性疼痛の半数くらいに効果があります。また、運



動機能の改善に有効です。脳卒中後に起こる不随意運動が軽減しますし、運動麻痺に伴う固痙縮も軽減して、随意運動も円滑になります。ただし、大脳皮質の一次運動野に電極を正確に設置しなければなりません。そこで、まず、大脳皮質から脊髄に下向する皮質脊髄路の活動を脊髄で記録します。皮質脊髄路から"D-wave"

と呼ばれる活動を記録できることが、動物実験で昔から知られていましたが、人間でも同様に記録できることを私たちが発見して(図10)、これを電極を正確に設置するために使っています。

脳卒中後の患者さんの特徴は、手が曲がって硬くなっていることです。指の対向運動をさせても、ゆっ

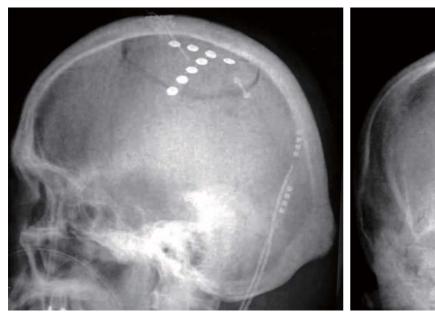




図 9 運動野の刺激術(Motor cortex stimulation, MCS) Tsubokawa et al. J Neurosurg 78:393-401, 1993. Katayama et al. J Neurosurg 89:585-591, 1998



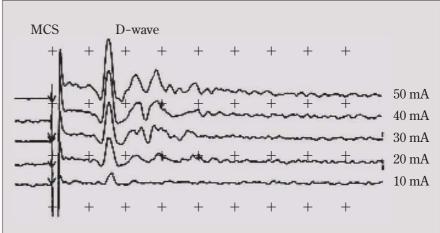
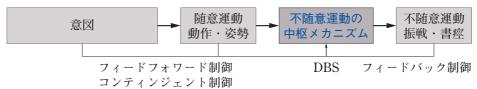


図 10 Corticospinal MEP の記録 direct activation of the axons of corticospinal tract neurons Katayama Y et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51:50-59, 1988



①オン・デマンド型 DBS (MCS) の開発



②オン・デマンド型 DBS (MCS)を利用した運動麻痺の制御



くりとしか動かせません。しかし、MCSをすると、まず、手のかたちが大変よくなり、手がやわらかくなるため、素早く動かせるようになります。それから、歩行もよくなる場合があります。たとえばステッキを使ってヨロヨロ歩いている状態でMCSのスイッチを入れると、急にスタスタと2倍くらいの速さで歩くようになります。いろいろな効果が総合的にでていると思われますが、一番大きいのは、麻痺側の足の硬さが変わる、固痙縮に対する効果です。

こういった効果があることを論文で報告したところ、 米国でマルチセンタートライアルが行われ、効果があ ることが確認されました。ただし、私たちの経験から すると、これだけではまだ標準的治療にはもっていけ ないと考えています。今後、いろいろな工夫を進めて いきます。つい最近までは、DBSをオン・デマンドに するデバイスを開発して、フィードバック、フィード フォワード制御を行うことを検討してきました。しか し、いろいろとやってみると、随伴性制御(コンティン ジェント制御) のほうがはるかによいことがわかってき ました。たとえば、手を動かそうとしている筋運動をそ のままピックアップして、手を動かしているときだけス イッチを入れた状態にしておく方法です(図11)。これ だけで、手が震えて丸い図形を描けない状態から、手 が震えないのできれいに渦巻きの絵を描くことができる ようになります。現在、随伴性制御のためのデバイス を開発しているところです。

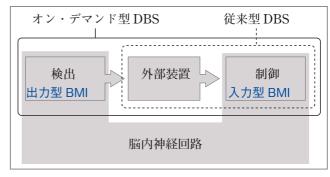


図12 入力型 BMI と出力型 BMI

まとめ: DBSの将来

現在の段階で強調したいのは次のようなことです。 DBSは、オン・デマンドにすると一種のクローズド・ループになります(図12)。つまり、脳に人工神経回路を付け加えることになるわけです。基礎実験で使われている言葉ですが、ハイブリッド神経回路になります。これは原理的にBMIとよく似ています。このような状態をつくりだすと、脳はそれまでの脳とは違って、人工神経回路を追加されたことで、脳内の神経回路を再構成しなければならなくなります。再学習といってもいいでしょう。それだからこそ、新しい脳機能異常の治療法につながるという望みもあるのです。

ただし、適切に再構成ないし再学習に誘導しないと とんでもないことも起こり得ると考えておかなければ なりません。人工神経回路を追加して脳をつくりかえ るのですから、何が起こるかわからないということで す。慎重に検討を積み重ねていく必要があるというこ とだけ申し上げたいと思います。

ご清聴ありがとうございました。

Q&A

DBS治療で成果がでていますが、完治後、再 発したりすることはないのでしょうか。その点 について、もう少しご説明いただけますでしょうか。

疾患によってまったく違います。再発する疾患もあります。たとえば、脳卒中後振戦や本態性振戦の3~4人に1人くらいは、しばらくして少しですが振戦がでてくることがあります。DBSのための手術をした時点ではよい制御ができていたにもかかわらず、何年かたつと、電極を入れた部位の調整だけでは不十分になるということです。振戦に関連するニューロン活動の分布が、ダイナミックに変わっていくことが原因のようです。その場合、別のDBSの電極を加えていっしょに使用すると、もう再発することなく優れた効果が得られることがよくあります。これは一つの例ですが、一般的にいえば大部分の疾患で7~8割の患者さんは10年、15年しても再発しません。一番長い方はもう25年ほど再発しない状態で経過を見ています。

DBSの効果は、刺激の効果なのか、抑制の効果なのでしょうか。

DBSの効果には、刺激なのか抑制なのかという 見方だけでは説明できないことがたくさんあり ます。脳内の神経回路は、なにも一直線に東海道新幹 線が東京駅で東北新幹線につながっているというよう な単純なサーキットではありません。いろいろな脳機 能異常では、時間的、空間的にくせのある活動パターンが脳内のネットワークに広がっているものと考えられます。その活動パターンを変えることが、DBSの効果ではないかと考えております。わかりやすいのは、時間的なパターンです。振戦の患者さんに見られるニューロン活動は、振戦と同じ3Hzから6Hzのバーストですが、これに150Hzの均一な電気的パルスを加えると、その活動が打ち消されてしまいます。時間的な活動パターンがそこで変更されたことになります。空間的な活動パターンにも同じことがいえると思います。

基礎的な知見を非常に参考にされているという ことでしたが、いきあたりばったりといっては おかしいですが、臨床研究だけでは、こういった成果 はなかなかでてこなかったのではないでしょうか。

そのとおりです。でなかったと思います。もちろん、臨床での経験は大変に重要です。それがヒントになることが大部分です。それをもとにして新しい展開を生もうとする動きがでるわけです。しかし、そのとき必ず、それに関連した脳科学の知見を参照します。そのプロセスが非常に重要です。脳科学の知見なしに、新しい治療法を試しにやってみるというようなことはできません。たとえできたとしても、うまくいく確率が低くて、とてもここまでは達しなかったと思います。

革新的遺伝子改変動物を用いた脳科学研究

慶應義塾大学医学部生理学教室教授 岡野 栄之

私たちが住んでいますこの地球という惑星が生まれて46億年ほど経ち、生命が生まれて38億年経ちます。この生命進化38億年のなかで、私たちヒトの脳は最高傑作物といわれています。神秘にあふれる臓器です。私たちの研究スタイルは、この脳をただ漫然と研究するのではなく、そこにおける問題点を発掘し、革新技術を開発・導入してその問題点を解明するということです。その意味において、私たちが対象としている脳科学研究は、神経再生・疾患研究と、もう一つは脳の機能、進化の問題です。その解決のためにiPS細胞技術や、遺伝子改変霊長類などを用いて技術の開発・導入を研究しております(表1)。

神経再生・疾患研究……パーキンソン病を例に

サンティアゴ・ラモン・イ・カハールという高名な神経解剖学者は1906年にノーベル医学・生理学賞を受賞されましたが、その受賞対象は、中枢神経系の細胞構築を詳細に記載したことです。彼は晩年(1928年)の著書で、「いったん損傷した中枢神経系は2度と再生しない」と明言しています。これは「カハールのドグマ」といわれたあまりにも有名な言葉です。

この問題に、私たちは、特に幹細胞研究を中心としてチャレンジしてきました。さきほど片山先生のお話にありましたパーキンソン病に対しての再生医学からのアプローチについて、少しご紹介させていただきます。

パーキンソン病は、65歳以上の方の2%が罹患する 高頻度の神経変性疾患で、ドーパミンを産生する神経 細胞がさまざまな原因で脱落していきます。このドー パミンの脳内での分布量をPETで画像化すると、パー

表1 革新的技術を用いた脳科学研究

- iPS細胞技術を用いた神経再生・疾患研究
- ・遺伝子改変霊長類を用いた脳科学研究

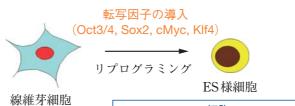
キンソン病患者さんではドーパミン量が著しく低下していることがわかります。ドーパミンの産生ニューロンが脱落するために、振戦や無動、筋肉が硬くなる固縮、そして歩行障害や姿勢障害など、いわゆるパーキンソン病の4大徴候が生じます。

この治療として、ドーパミンの材料となるL-ドーパの服用が一般的です。L-ドーパは血液脳関門をとおって脳内のドーパミンニューロンに取りこまれ、そこでL-ドーパからドーパミンが産生されます。しかし、ドーパミンニューロン自体がなんらかの原因で脱落していくため、やがてL-ドーパは効かなくなります。L-ドーパ服用は根本的な治療ではありません。

ちなみに、映画『レナードの朝』では、だんだんと薬が効かなくなることをロバート・デニーロが非常に見事に演じております。

ここで、根本治療の一つとして、失われたドーパミ ンニューロンを脳内で再建することが考えられます。 実際、第1世代の細胞治療として、ドーパミンニュー ロンを豊富に含む胎児の中脳の腹側部分をパーキンソ ン病患者さんの線条体に移植することが、1987年にス ウェーデンのルンド大学で行われました。ここでは、 ルンド大学とまったく同じプロトコルで行っているカ ナダのグループの臨床研究のビデオをご覧にいれます。 それは、若い女性のパーキンソン病患者さんで、移植 前と、移植1年後の映像です。その方には特徴的な歩 行障害、いわゆる「すくみ足」と、仮面様顔貌という 症状があることがおわかりかと思いますが、この方に 胎児のドーパミンニューロンを線条体に移植して1年 後には、食欲も回復してだいぶふっくらして、非常に スタスタと歩かれ、回れ右をするときも特に目立った 症状がなく、すっきりと回れ右をされるようになって います。このような結果から、パーキンソン病は、こ のような細胞移植によって治癒できると結論づけられ ました。

- 胎児由来神経幹細胞
- · ES 細胞由来神経幹細胞
- iPS 細胞由来一神経幹細胞
- 神経堤由来幹細胞
- 線維芽細胞から直接誘導した 神経幹細胞(induced NSCs)



iPS 細胞

(Induced Pluripotent Stem Cell)

図1 神経再生を目指した 幹細胞治療のソース

神経再生を目指した幹細胞治療のソース

しかしながら、この治療では胎児脳の一部を移植し ています。それ自体、大きな倫理的な問題を惹起しま すし、一人の患者さんに数体の胎児脳が必要であるこ とから移植細胞が絶対的に不足します。この問題を克 服する方法として、試験管中でドーパミンニューロン を誘導できる幹細胞の応用が考えられるようになりま した。私たちの研究室では、神経再生を目指した幹細 胞治療のソースとして、胎児期の神経組織から抽出し てシャーレ内で増殖した神経幹細胞を使ったり、ES細 胞から誘導した神経幹細胞を使ったりすることを考え、 それらの細胞の安全性と有効性を、私たちは特に脊髄 損傷をモデルとして検討してきました(図1)。しかし、 これらは胎児由来の組織から誘導したり、初期胚由来 の細胞を使用したりすることから、さまざまな倫理的 な議論があり、現時点では我が国では臨床に使える段 階に至っていません。

一方、iPS細胞 (Induced Pluripotent Stem Cell) 由 来の神経幹細胞や神経堤 (neural crest) 由来細胞、線 維芽細胞から直接誘導した神経幹細胞などは大人の組 織から分離することができます。このなかでiPS細胞 由来の神経幹細胞は、有名になった京大の山中先生ら が開発したiPS細胞から誘導しました。また、神経堤 細胞は、発生段階で背中のほうからでて身体中いろい ろなところに移動するため、神経堤由来の幹細胞は皮 膚などさまざまなところから分離・誘導することがで きます。

最近、私たちは線維芽細胞から直接、神経幹細胞を 誘導することに成功しております。これは、大人の組 織から分離することができます。うまくいくと、患者 さん本人から分離・誘導することができます。

iPS細胞の特徴

iPS細胞は、たとえば、皮膚のような線維芽細胞 に非常に強く発現しているDNAに結合して、ある

特定の遺伝子を読ませる遺伝子産物(転写因子とい う)を導入します。これは少し専門的になりますが、 Oct3/4、Sox2、cMyc、Klf4というたかだか4つの遺 伝子を導入するだけでES細胞のような性質を獲得しま す。ES細胞の特徴は、一つの細胞に由来しているにも かかわらず、消化管などの内胚葉、筋肉や血液などの 中胚葉、そして神経や皮膚などの外胚葉など、身体を つくるあらゆる細胞に分化することが可能であるとい うことです。

これだけ聞くと、非常に基礎的な研究で、ある特定 の形質を持った細胞について遺伝子を導入して誘導す ることができたというイメージを持たれるかもしれま せんが、iPS細胞が注目された理由の一つは、臨床的 な応用が期待されるためです。たとえば、患者さん自 身の皮膚細胞に4つの遺伝子を導入するだけで、身体 のどんな細胞にも誘導できるiPS細胞をつくることが できることから、そこから神経系の前駆細胞を誘導し てご本人に戻すことも可能となります。実際、私たち は、中枢神経系の再生医療の研究を行っております。 iPS細胞から神経系細胞を誘導し、それを移植する研 究を続けております。

iPS細胞技術を用いた脊髄再生戦略

まず、マウスを使って研究しました。マウスのiPS細 胞から誘導した神経系の前駆細胞を、脊髄損傷マウス に移植します。この胸髄損傷マウスは、胸髄の一部が 損傷しており、前脚を動かすことはできますが後脚は麻 痺して動かすことができません。このマウスの損傷部位 にiPS細胞から誘導した神経前駆細胞を移植して、後 肢の運動機能が回復するかどうか検討しました。対照 群マウスでは、損傷後49日経っても後ろ脚を引きずっ たままですが、iPS細胞からつくった神経系の前駆細 胞を移植すると、前肢と後肢の協調運動が回復し、後 肢で立ち上がってジャンプするところまで回復します。

また、iPS細胞から誘導した神経前駆細胞と、ES細

胞から誘導した神経前駆細胞を移植したところ、iPS 細胞由来の神経前駆細胞は適切なiPS細胞クローンを 選択することにより安全性を担保でき、ES細胞由来の 神経前駆細胞と同等の治療効果を示すことがわかりま した。

iPS細胞はさまざまなかたちで注目されていますが、 腫瘍を形成しやすいことが弱点です。しかし、いろい ろな方法で腫瘍を形成しないiPS細胞を、少なくとも マウスでは選択することが可能です。よいiPS細胞だ けを選別することで安全性を担保し、症状を回復させ ることが可能となってきています。

2007年11月に山中先生たちがヒトiPS細胞を樹立されましたが、私たちはそれをいただき、さっそくヒトiPS細胞由来の神経幹細胞をシャーレ内で培養し、そこから誘導した神経前駆細胞を、さきほどの脊髄損傷マウスに移植しました。この場合、ヒトの細胞をマウスに導入することから免疫学的拒絶反応が起こらないよう免疫不全動物を使っていますが、やはり、有意な運動機能の回復がみられました。これは、ヒト由来のiPS細胞を用いたあらゆる実験のなかで治療効果を初めて証明したものです(図2)。昨年(2009年)、讀賣新聞をはじめとしていくつか報道されました。

それ以降、どのようなメカニズムで治療効果が得られるのかを解析しています。また、ヒトiPS細胞に関しては、現在、どんな細胞を選べば腫瘍化しないかといったことも検討を進めております。

次は、今日の主題の一つです。脳と脊髄をあわせて 中枢神経系といいますが、脊髄の構造や機能は、われ われ人間とネズミの間では大きく異なっています。で すから、ヒトに近い霊長類の脊髄損傷モデルに細胞移 植をして、運動機能が回復するかどうかを調べること が、よい治療法の開発に必須です。私たちは数年前、 小型霊長類のコモンマーモセットを使って、脊髄損傷 モデルを開発しました。このコモンマーモセットにヒ ト神経幹細胞を移植して運動機能を回復させることに も成功しています。

そこで次の段階として、本年度から来年度にかけて、

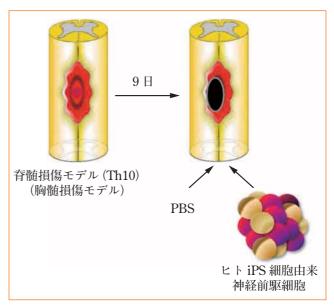


図2 ヒトiPS 細胞由来神経前駆細胞移植によるマウス 脊髄損傷の運動機能回復 ヒトiPS 細胞由来細胞を用い た治療効果を初めて証明

ヒトiPS細胞から分化させた神経幹細胞を移植してその安全性を確認し、やがては臨床に使えるようにしていきたいと考えております。

iPS細胞の医療応用の可能性

iPS細胞は移植にも使えますが、もう一つ、ある病気の方、たとえば、パーキンソン病患者さんのドーパミンニューロンからiPS細胞をつくると、その細胞の機能の詳細な解析が可能になります。なぜ、パーキンソン病のドーパミンニューロンが変性しているのか、どこに異常があるのかといったことの解明につながります。また、疾患の病因解明だけでなく、薬の開発にも応用することができ、開発した薬の副作用もそれを使って評価することも可能となります。

慶應義塾大学では倫理委員会の承認を得て、多くの神経疾患患者さんのiPS細胞を樹立しています。これも文部科学省のサポートのもと行っている研究の一環ですが、これまで学内外の多くの研究室と共同して、いくつかの疾患のiPS細胞の樹立に成功しております。たとえば、順天堂大学の服部信孝先生と共同で家族性パーキンソン病患者さんからiPS細胞を樹立しました。慶應義塾大学の神経内科とは、後発性パーキンソン病患者さんのiPS細胞や、後発性筋萎縮性側索硬化症患者さんからのiPS細胞、山梨大学とは発達異常を示すレット症候群患者さんのiPS細胞を樹立しています。

また、ジョンズホプキンス大学の澤明 先生と共同

ヒトに近縁であり類似性が高い

- 代謝経路、生理学的・解剖学的特徴がヒトと非常に類似している
- ヒトのサイトカイン、ホルモンと交差性を示す。

繁殖効率が非常に高い

- 性成熟まで約1年半と他の霊長類 (3~4年) に比べ短い
- 1匹の雌が年間5~6匹を出産/生涯産仔数40~80匹

神経科学研究モデルとして注目

- 社会行動研究モデル、特徴的音声コミュニケーション
- 自発運動量が多く、行動観察が比較的容易
- マカクにおける高次脳機能と関連した行動学的手法を適用できる (入來らが開発)
- ゲノム解析、脳MRアトラスなどの研究基盤の整備
- 各種ヒト神経疾患モデルが開発されている

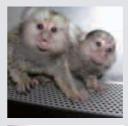




図3 コモンマーモセット の実験動物としての利点

で、統合失調症患者さんのiPS細胞を樹立しました。 ご存じのとおり、統合失調症は非常に複雑な疾患でさ まざまな症状を呈します。この統合失調症において物 質的にどんな異常があるか、診断する分子マーカーが 存在するかどうかを、統合失調症患者さんのiPS細胞 から誘導した神経細胞を用い、詳細に解析していると ころです。

さらに、慶應義塾大学の眼科と共同で、網膜色素変性症患者さんのiPS細胞を樹立しました。慶應義塾大学の小児科とは、ミエリン形成がうまくいかないペリツェウス・メルツバッハ病と、視床下部の異常によるホルモン異常に起因する過食と発達異常を示すプラダー・ウィリー症候群の患者さんからiPS細胞を樹立して、それぞれの病気メカニズムの研究を行っています。今日は家族性パーキンソン病に絞ってお話をします。

iPS細胞技術のパーキンソン病への応用

家族性パーキンソン病は、ある特定の遺伝子座に変異があり、それが原因の家族性を示すパーキンソン病です。現在までに責任遺伝子が十数個見つかっています。そのうちのPARK1は、α Synucleinという遺伝子産物が異常をきたして凝集することでドーパミンニューロンが不調となって発症します。また、パーキン遺伝子の欠失あるいは変異に起因する2型パーキンソン病(PARK2)があります。このPARK2という家族性パーキンソン病については、順天堂大学に受診されている患者さんからiPS細胞を樹立し、そこからシャーレ内で三胚葉性の胚様体を誘導し、さらにそこから神経幹細胞を誘導して非常に効率よくドーパミンニューロンを大量に誘導する技術の開発に、私たちは

初めて成功しました。パーキン遺伝子がないドーパミンニューロンを、シャーレ内で実際に手にすることに成功しています。それにより、各種の遺伝子解析、遺伝子発現解析、生化学的解析が可能になり、現在、さまざまな角度から研究を進めております。

その一つとして、山形県鶴岡市にある慶應義塾大学 先端生命科学研究所の曽我先生、冨田勝先生と共同 で、その研究所に豊富に備わっている高精度の質量分 析計を使い、非常に低分子の代謝産物の異常について 詳細に解析しています。その結果、現在のところ、あ る酸化ストレスに関係した代謝産物がパーキンソン 病患者さんで有意に増加していることを明らかにしま した。これまでドーパミンニューロンは、酸化スト レスに対する脆弱性があるといわれていましたが、こ ういったものがなんらかの原因で蓄積してドーパミン ニューロンが脱落し、パーキンソン病が発症すると考 えております。

このようなことが明らかになってくると、企業との共同研究が可能になります。つまり、このような患者さんのiPS細胞からつくった神経細胞と、正常なiPS細胞にいろいろな刺激やストレスを加えて、たとえば、パーキンソン病患者さん由来のドーパミンニューロンは変性していくが、正常な細胞は生き続けるといったような条件を明らかにして、細胞が変性脱落する病態の発現過程を解析することが可能になります。また、正常な細胞と比較することにより、どこが異常をきたしているのかを明らかにすることもできます。遺伝子の発現解析やメタボローム解析、プロテオーム解析などにより、実際にどの分子の異常によって発症するかを見つけることができます。

表 2 コモン・マーモセット 神経疾患モデル

その分子を標的とした薬の設計も可能になります。 いったん創薬のターゲット分子が見つかると、その遺 伝子の発現を siRNAという方法で落とすことができま す。また、ある特定の代謝産物であれば、それを合成 する酵素などの発現をブロックすることで、本来脱落 してしまうようなニューロンが脱落しないですむよう な条件を設定することが可能になります。これは創薬 研究の展開として、効果を示すような化合物ライブラ リをスクリーニングすることによりパーキンソン病の ニューロンが脱落しなくなるようにする薬の開発につ ながります。これまでは、ネズミの神経細胞を使って 研究してきましたし、ヒトの場合、がん細胞を使った 創薬研究しかできませんでした。しかし、直接パーキ ンソン病患者さんのドーパミンニューロンを手に入れ ることが可能となりますので、今後は、すぐれた薬を 開発する底上げになると考えます。

コモンマーモセットの実験動物としての利点

一方、脳研究をやっていますと、iPS細胞だけでは どうにもならないところがあります。というのは、われわれの脳の機能は、たくさんの細胞がつくる社会、 つまりシステムによって成り立っております。このようなシステム、そして細胞社会を理解するためには、 やはり個体レベルでのモデルが不可欠です。それもネズミではなくヒトに近い構造をもった霊長類が必須です。そこで、コモンマーモセットというヒトに近い霊 長類の一種を使って、この脳科学研究戦略推進プログラムでヒト疾患モデルの研究も進めています。

コモンマーモセットは霊長類ですので、代謝経路や生理学的・解剖学的な特徴がヒトと非常に類似しています(図3)。有名なサリドマイドの毒性試験は、ラットやマウスを使ってもけっして再現されませんが、妊娠したマーモセットにサリドマイドを投与すると、短指症といったヒトと同じような症状がでることがずいぶん前のNature誌に発表されています。このように、ヒトの代謝経路に似ていることから、各種薬物の毒性を調べる系として使われています。また、ヒトのサイ

疾患	疾患モデル作出法		
パーキンソン病	6-OH DA投与モデル MPTP-投与モデル		
アルツハイマー病	加齢に伴う内在性の アミロイド蛋白質の沈着		
多発性硬化症	実験的アレルギー性脳炎モデル (ミエリン蛋白質 MOG の免疫)		
脳梗塞	中大脳動脈閉塞モデル 全脳虚血モデル		
脊髄損傷	圧挫損傷モデル 半切モデル		

トカインやホルモンと交差性を示します。

繁殖効率が非常に高いことも特徴です。性成熟までの期間は他の霊長類の3年から4年と比べてわずか1年半と非常に短く、しかも、1匹の雌が年間5、6匹を出産します。また、生涯の産出数が40匹から80匹と繁殖効率が高くなっています。このことは発生工学的に非常に有利な点の一つです。

そして、脳科学、神経科学研究、社会行動研究のモデルとしても注目されています。特徴的な音声コミュニケーションをすることが知られており、社会行動研究モデルとしても重要です。また、コモンマーモセットは1回に5匹か6匹の子どもを産みますが、マーモセットにはマウスと違って乳房は2つしかありません。ですから、授乳されていない子どもは父親が面倒をみます。こういった特徴から、家族形成や父親の子育て参加モデルとしても注目されております。

さらに、これまで蓄積されてきているマカクザルを 使った行動学的な実験モデルを適用することができま すし、ゲノム解析、脳アトラスなどの研究の基盤が整 備され、ヒト神経疾患モデルが多く開発されています。 私たちは理化学研究所のグループと共同して、2009年 からコモンマーモセットの全ゲノム配列の決定を行っ てきました。神経疾患モデルに関しては、これまで パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、 脳梗塞、脊髄損傷モデルなどが報告されています(表 2)。ちなみに、脳梗塞および脊髄損傷モデルの2つは 私たちが開発したものです。また、中大脳動脈閉塞モ デルは、ある脳の血管をつまらせることによってでき る脳梗塞モデルです。

一方、パーキンソン病モデルは薬剤を投与すること によってドーパミンニューロンを人為的に脱落させる ものですが、実際はパーキンソン病と同じような神経



多量の前核期胚が必要 効率の良い IVF 技術が必須



図4 遺伝子改変マーモセット作製法



胚盤胞注入

キメラ作出能がある ES 細胞が存在しない

組織の変性異常などは見られません。いくつかのモデルは報告されていますが、実際のヒトの病気とはまだまだ違っています。

遺伝子改変マーモセットの作製

そこで、病気を起こすような遺伝子を導入した遺伝子改変動物による疾患モデルの作製が重要となります。実験動物中央研究所の佐々木さんたちと共同して、遺伝子改変マーモセットの作製を行ってきました。いろいろな方法が考えられます。遺伝子改変マウスの作製と同じように初期胚の核にDNAを注入する方法がありますが、これは非常に効率が低いため多くの卵が必要となります。また、ノックアウトといって、たとえばiPS細胞やES細胞を初期胚に導入してキメラ動物を作製する方法がありますが、今のところネズミでしか成功していません。やっと2009年、ラットが報告されましたが、私たちはさんざん試していますが今のところうまくいっていません。

そこで、私たちは、遺伝子を運ばせたウイルスに初期胚を感染させ、その卵を仮親のマーモセットに移植し、この方法で遺伝子を改変させた子どもを作製することに成功しました。**図4**は実際の方法です。いろいろ工夫をしています。普通の浸透圧では卵内にウイルス液を注入するスペースが狭いのですが、これを非常

に濃いショ糖液に入れると、細胞が脱水して小さくなるため、ウイルスの注入スペースが広がります。子どもみたいな発想ですが、これがけっこううまくいきました。これにより、非常に高効率に遺伝子導入が可能となりました。この方法を使って、私たちは遺伝子改変マーモセットの作製に成功し、昨年、Nature誌に発表しました(図5)。

この成果は、日経産業新聞の技術トレンド調査で、 総合評価および「話題+市場+実用」で1位となりまし た。どこが評価されたかをよくよく読んでみると、い ろんな神経疾患の治療法の開発に活用ということでし た。この期待には応えたいと考えて、この脳プロ研究 では、家族性パーキンソン病の原因遺伝子である変異 型 α Synuclein を発現させる遺伝子改変マーモセット の構築に成功しています。さきほどのように、ウイル スベクターに遺伝子を導入して、さきほどの高張のSucrose液を用い、卵内にウイルス液を注入します。遺伝 子が導入された卵を選んでお母さんのおなかに戻すと子 どもが産まれます。このようにして作製した子どもは、 変異型 α Synuclein を発現する遺伝子改変マーモセッ トであることがわかりました。現在、この動物のドー パミンニューロンをPETにより継続的に観察しており ます。ヒトの病態を模倣する非常に革新的な神経疾患 モデルを開発できたのではないかと考えております。

図 5 遺伝子改変マーモセット 個体の作出に成功 Nature 5.28.2009

Generation of transgenic non-human primates with germline transmission

Erika Sasaki¹, Hiroshi Suemizu¹, Akiko Shimada¹, Kisaburo Hanazawa², Ryo Oiwa¹, Michiko Kamioka¹, Ikuo Tomioka^{1,3}, Yusuke Sotomaru⁵, Reiko Hirakawa^{1,3}, Tomoo Eto¹, Seiji Shiozawa^{1,4}, Takuji Maeda^{1,4}, Mamoru Ito¹, Ryoji Ito¹, Chika Kito¹, Chie Yagihashi¹, Kenji Kawai¹, Hiroyuki Miyoshi⁶, Yoshikuni Tanioka¹, Norikazu Tamaoki¹, Sonoko Habu⁷, Hideyuki Okano⁴ & Tatsuji Nomura¹











こころを生み出す神経基盤の 遺伝学的解析の戦略的展開

もう少し高度な脳の機能と関連した研究も進めています。私たち人間の脳は、あらゆる動物に普遍的な機能と、大脳皮質の拡大にともなって獲得した霊長類に特異的な機能から成り立っています。たとえば、道具使用、言語、自己意識などの原型は、霊長類において大脳皮質の拡大にともなって獲得しました。これらについてはニホンザルでの詳細な行動解析とイメージング解析により研究されてきました。また、動物に普遍的な機能はノックアウトマウスなどの解析から研究されてきました。これらの2つの研究の方向性を融合するものとして、遺伝子改変マーモセットは大きなツールとなり、こころを生み出す神経基盤の解析に非常に役立てると考えております。脳プロ研究で、大脳皮質がどのように発達するかマーモセットで調べてみました(図6)。

マーモセットの胎児の脳を解剖することなくMRIでスキャンすると、3Dアトラスを作製することができます。この方法で、脳の構造が発生過程を追っていくと、9週目はネズミの発生9日目ころとそっくりで、10週目はネズミの胎生10日目とほぼ同じですが、ここからさすが霊長類です。どんどん大脳皮質が拡大して、しわなどができていきます。このようなメカニズムを詳

しく解析することで、どのようにしてわれわれ霊長類の大脳皮質が発生したのかという謎に迫っていきたいと考えています。

そして、霊長類のなかでもマーモセットはこの程度 のしわですが、チンパンジー、ヒトと高次機能を獲得 するとともに大脳皮質が拡大します。これはどういう ものかを次に明らかにするため、ヒトとチンパンジー の間でもっとも配列が違う遺伝子、HAR1遺伝子と ASPM遺伝子に着目しました。これら遺伝子のチンパ ンジーとヒトとの違いはチンパンジーとニワトリとの 違いと同じくらい大きく異なっています。それらはい ずれも大脳皮質の形成にかかわる遺伝子であるという ことがわかってきました。このHAR1遺伝子が欠損す ると、しわなどの乏しい脳になります。ですから、ヒ ト特有の遺伝子をマーモセットに導入して、ヒトと同 様の大脳皮質を持った動物を作製すると、ヒト特有の 病気の理解に有用となります。今後、アルツハイマー 病モデル、認知症モデル、多重発現のアルツハイマー 病モデル、そして今、導入遺伝子を検討していますが 精神疾患モデルとして統合失調症モデル、自閉症モデ ルの作製を計画しています。実際にそれらが発症する とどのような症状を示すかに関して、現在、理化学研 究所の入來先生らと高度心理学的なテストケースを現 在開発しております。

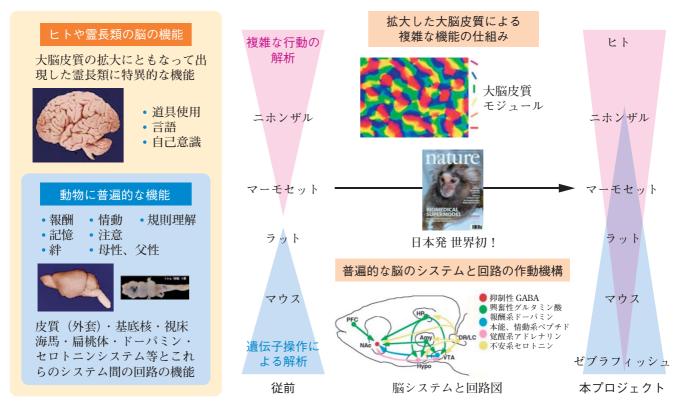


図6 こころを生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開

このような研究で、精神疾患モデル霊長類を確立し、 精神疾患の創薬および新規治療法開発、あるいはそれ にともなう神経基盤の開発、そして、iPS細胞だけで はできないところを補完する個体レベルのモデルを開 発して、脳や精神の病気の解明、脳や精神の謎の解明 に役立てたいと考えております。

ご清聴ありがとうございました。

Q&A

iPS細胞のヒトへの臨床応用等を考えたとき に、安全性について、どんな課題があるので しょうか。がん化についてはだいぶクリアされてきた というような話もありましたがいかがでしょうか。

iPS細胞ががん化するメカニズムについてはだいぶわかってきました。これは、いわゆる多能性幹細胞といって、内胚葉にも中胚葉にも外胚葉にもなる未分化な状態で増えると、やはり腫瘍を形成します。それは分化抵抗性細胞といいます。そして、iPS細胞のクローンごとによってかなり性質が違います。そのため、分化抵抗性細胞が残らないクローンを選ぶことが大事です。そういったものを徹底的に検討することによって、この細胞を使えばおそらく安全だろうといった研究を進め、その細胞を使って各種の動物実

験や臨床研究を進めることで解決が可能だろうと考えています。そのような細胞を今年から来年にかけてつくっていくことが非常に重要な課題だと考えています。

臨床を考えると、霊長類であっても、ヒトとは 差異がありますが、そこはどのようにクリアし ていこうとお考えでしょうか。

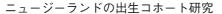
トにしかないような病気を理解するためには、これまでの霊長類ではできなかった、ヒトの脳の一部でもよいから、ヒトの脳の特徴を持ったような神経回路や、大脳皮質を持った霊長類モデルの作製が重要です。ヒトに応用する前に、いかにヒトに近い系をつくって使っていくかです。

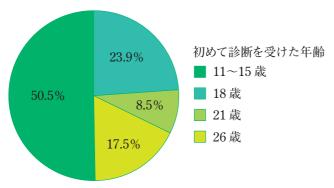
ユースメンタルヘルスの実現へ向けた 統合失調症の早期介入研究

東京大学大学院医学系研究科·精神医学教授 笠井 清登

私は普段、臨床医として精神疾患を持つ方の診療にあたっていますが、この脳科学研究戦略推進プログラムの課題D「社会脳」に加えていただきました。本日は、脳科学が社会に貢献するうえで精神疾患を解明し、その治療につなげることがいかに重要か、また最終的に脳科学が総合的な人間科学へと発展していくとき、精神医学、精神疾患の研究が橋渡し役になるといったお話をさせていただければと思っております。

まず、タイトルにある「ユースメンタルヘルス」は、私が勝手につけた名前で、まだ造語のようなものです。私は、最初に、精神医学、メンタルヘルスでは、10歳から20歳ころまでの思春期に注目することが社会的にも一番重要であるということをご説明します。次に、統合失調症についてご説明します。これは思春期に始まり、早く手当てをしないと慢性化して患者さんは生涯苦しい思いをされます。さらに、この統合失調症の脳病態について最近わかってきている知見をご説明します。そのことから、統合失調症を持つ方に早期に介入することの重要性をご理解いただき、最後にメンタルヘルスにおいて思春期の病態に注目することが総合的な人間科学につながるというお話をしたいと思います。





26 歳時点でいずれかの精神障害を持つ人の 1/2 が 15 歳までに、3/4 が 18 歳までに何らかの精神障害の診断を既に受けていた (Kim-Cohen et al, 2003)

図1 精神疾患は人生早期に発症

ユースメンタルヘルスの重要性

精神疾患は、一般人口において非常に多いことが最近知られるようになってきました。米国には精神疾患の一般人口における生涯有病率を詳細に調べた疫学的な研究があり、2005年に発表された内容によると、驚くべきことに、精神疾患の生涯有病率は46.4%にのぼっていました。これはWHOの基準にそって行われた全世界的な調査で、米国一般市民の2人に1人近くがこれまでの生涯の少なくとも一時点で何らかの精神疾患にかかっていたことがあることを示しています。なかでも、不安障害(28.8%)、感情障害(20.8%)の有病率が高いようです。

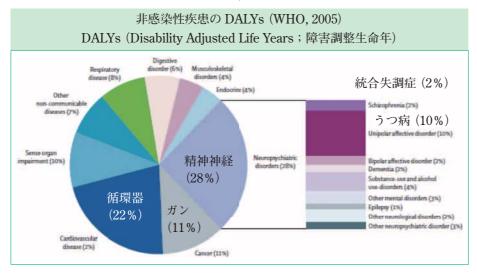
わが国の生涯有病率は、今のところ米国の状態には 至っておらず24%(不安障害9.2%、感情障害6.5%) です。これは4人に1人がかかる程度ですが、皆さんが 想像しているより多いかと思います。日本の問題点と して、精神疾患が一般にまだ理解されていなかったり、 社会の受け入れが整っていなかったり、偏見があって 精神疾患にかかっても治療される方が少なかったりと いう現状があげられます。中等症以上の患者さんの 19%しか過去1年に治療を受けていません。

また、冒頭に後藤政務官からご挨拶がありましたが、 日本では自殺者が2008年度まで11年連続で3万人を 超えておりますが、この自殺者の多くが、亡くなる直 前にうつ状態にあったことが知られています。そのた め、精神疾患の早期介入は自殺予防のためにも重要で す。また、精神疾患は非常に多いだけでなく、人生早 期、20代ころまでに初発しているという点が重要です。 ニュージーランドは島国で、人口移動が少ないで しょうから、それゆえ可能になったといえますが、多 数の一般市民を0歳時から26歳までフォローした出生 コホート研究があります。この研究では、26歳の時点 でいずれかの精神障害を持つと診断された方を、11歳、 15歳、18歳とさかのぼって、いつの時点で精神障害を

持っていたのかを検討しています。それによると、26

Global Mental Health 1

No health without mental health (Lancet, 2007)



歳時点でいずれかの精神障害を持つ人の半数が15歳までに、4分の3は18歳までになんらかの精神障害の診断をすでに受けていたことが判明しました(図1)。このように、精神障害は非常に若いころ、私が今使っている言葉でいうと「ユース」のときに始まることをご理解いただければと思います。

精神疾患の甚大な社会的損失

精神疾患は一般人口のなかでの割合が非常に多く、しかも若いころから発症して慢性化することが多いため、疾患の社会的損失は甚大なものとなります。この疾患の社会的な負担を示す指標として、WHOは障害調整生命年(Disability Adjusted Life Years: DALYs)を使っていますが、このDALYsにおいて、すべての疾患のなかで精神神経疾患が28%と1位を占めています(図2)。また、精神神経疾患のなかでも統合失調症(2%)やうつ病(10%)が占める割合が高くなっています。そのため、国際的な医学雑誌『Lancet』は、最近、精神疾患の問題を"No health without mental health"(「こころの健康なくして健康なし」)として取り上げ、こころの健康は国家的な課題であると指摘しています。

疾患による社会的な損失・負担は年代によっても違っています。図3は、オーストラリアのメルボルンがあるビクトリア州のデータです。縦軸のYLDsはDALYsと同じような疾病による損失を示す指標ですが、さまざまな疾患のうち精神疾患のYLDsを占める割合がいずれの年代でも高くなっていますが、特に、10代、20代は高いといわれています。このことは、私

が想像するに、岡野先生のご講演にもありましたが、 人間の進化の過程で格段に発達した前頭葉は、個体発生上も思春期に成熟しますが、その成熟過程の破綻が精神疾患であるといえ、それだからこそヒト独自であり、その時期に多く起こってくるといえます。人間においてユースの時期に疾患による負担の最大を占めるのが精神疾患なのです。

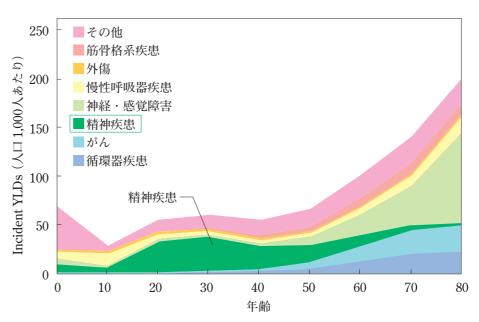
統合失調症の臨床的特徴

精神疾患はユースの時期に始まることから、その時期に全精力を集中して発症過程の解明に取り組み、治療につなげていくことが重要です。この精神疾患のうち統合失調症の臨床的な特徴について次にお話しします。

統合失調症は、一般人口のなかでの発病危険率は 0.7~0.8%と、非常に多くの方が罹患します。遺伝的素因の関与が知られていますが、すべてを遺伝的素因だけで説明することはできません。環境的素因も重要です。例をあげますと、理論的に遺伝子配列が 100% 同一な一卵性双生児で、片方が統合失調症を発症すると、もう片方が発症する確率は5割ですから、一般人口における比率より断然多いものの、一卵性双生児での発症一致率が 100% ではないことから遺伝的素因と環境的素因がいりまじって発症する複雑な疾患であるといえます。

統合失調症の多くは思春期に発症し、慢性的に社会機能低下状態が続くといわれてきました。そして重要なことは、そのうち5~10%の方が自殺で人生を終

図3 精神疾患による損失は ユース期が最大 (Victorian Burden of Disease Study, Australia, 2001)



えることです。日本の場合は一般の方が自殺で亡くなる確率も数%と多くなっていますが、統合失調症を持つことによって自殺で人生を終える確率がさらに数倍高まるわけです。そして、統合失調症で自殺をされる方の多くは、発症後数年以内といわれています。その時期を私どもは臨界期と呼んでおり、この非常にアクティブな時期に早期介入することが自殺の防止につながります。

統合失調症は人生早期に発症し、頻度も非常に高いことから、社会的な負担を計算すると全疾患中トップ10にはいります。疾患にかかった方が働けなくなることによる経済的損失と、治療費やいろいろな保健、福祉のコストがかかります。こうした疾患による経済的コストの試算を行うと、日本でも統合失調症による経済コストは年間1兆円以上に達するものと推定されます。

ちなみに、統合失調症は有名な方でも罹患されます。 ムンクもそうであったと考えられていますし、統合失 調症であったことを公の場で発表されたノーベル賞受 賞者、ジョン・ナッシュもいらっしゃいます。

統合失調症の発症過程

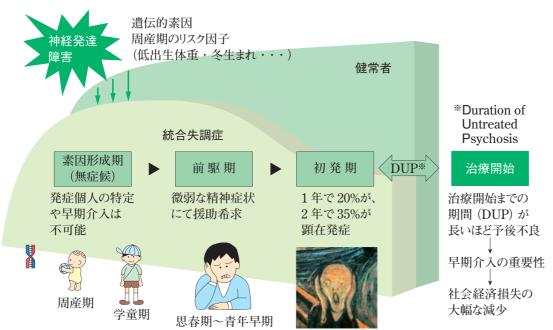
統合失調症の症状としてよく知られている幻聴・妄想は、いきなり出現するわけではありません。多くの場合、少し弱まったかたちで発現する前駆期を経ます。

あるユース期の女性は、学校を卒業して就職したば かりのとき、最初はいろいろなものが目にとびこんで きて煩わしいといった知覚過敏・亢進と、なんとな く後ろから見られている気がするといった被注察感と いった、統合失調症に似たような弱い症状がではじめ、それがつらいと訴えて来院されました。しかし、対人交流が自然で表情も豊かで、統合失調症の慢性期の像とはまったく異なっていました。このように、統合失調症とは確定診断できず、発症後にさかのぼって考えてみると前駆状態であったとわかる、萌芽的な症状の段階で来院される方がおられます。

しかし、この方は、数か月ほど面接を重ねているうちに、次第に、本を何度読んでも内容が理解できないという思考障害のような症状がでてきました。また、フィクションが本当に起こりそうだという妄想のはじまりや、自分が崩れていきそうな感じがしてこわいという自我障害の前駆的な症状がでて深刻な様子になっていきました。会社の上司と復職について話し合うといった心理的なストレスがきっかけになって、顕著な情動不安定、思考の混乱、言語性幻聴といって人の声が聞こえる、人の悪口が聞こえる、第三者どうしが自分の悪口をいっているといった声が聞こえるような症状が出現しました。こうなると、統合失調症と確定診断するに至ります。

そういった方には薬物療法を行います。単純にいえば、ドーパミンの過剰な放出を薬で抑えます。それによって急性期の嵐がすぎ、幻聴などはほぼ治まりましたが、意欲がでない、表情が乏しくなる、感情の振れ幅が狭くなる、あるいは、ひきこもってあまり外出しなくなるといった陰性症状は、薬での改善が部分的なものにとどまります。そのため、社会復帰をあきらめて地方の親元へ退院されていかれました。

図4 統合失調症の 臨床症例



統合失調症は前駆期、そして明確な発症の時期を経 て、徐々に陰性症状が進行したり、固定したりという 経過をたどります。それをまとめると次のようになり ます(図4)。統合失調症は遺伝的素因の関与が明らか となっていますが、臨床的には、思春期までは遺伝的 素因の効果は現れません。赤ちゃんから学童までの時 期にはほとんど症候は目立ちません。あとでさかのぼ ると、統合失調症の方と健常の方の学童期の通信簿や ホームビデオの記録などを大勢どうしで比較した研究 で、統合失調症の方が、発症前の健康な時期にも、健 常の方に比べて少しだけおとなしかった、孤独を好ん だり、あまり授業で発表をしなかったりといったこと が知られています。だからといって、それが統合失調 症になりそうだという診断にはつながりません。おと なしい方や発表しない方は大勢いらっしゃいます。そ れはまったく将来、統合失調症を発症しやすいという 予測の根拠になりません。

思春期になって初めて、前駆期といわれる弱い陽性症状、幻聴や妄想などがでます。その時期になって初めて理論的には介入可能な時期となります。ただ、この前駆期は症状が弱いため、統合失調症に発展するのかどうかを、どんな名臨床医でも100%確実に予測することは不可能です。将来統合失調症に発展しない方(偽陽性)に対しても、ハイリスク群と診断し、治療的介入をすることについては、倫理的な問題も大きくはらんでいます。だからこそ客観的な指標が必要になります。現在、進歩を遂げているニューロイメージング

や、各種のマーカーが見つかり、前駆期の診断が客観 的にできるようになり、早期介入の客観的な根拠とな ることが期待されています。

実際に前駆期を経て発病後、医療にかかるまでの精神病未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis: DUP) が短ければ短いほど治療効果は上がります。 DUPが長いと治り方が悪く、社会的な予後が悪いことが知られています。

統合失調症の病態仮説の歴史

統合失調症については、従来、神経発達障害仮説が 提唱されていました。遺伝的素因や出生前後の環境素 因によって神経回路網の形成が悪いことで脆弱性が形 成され、そのことが前駆期あるいは初発時期の思春期 に臨床症状となって現れるという考えです。

この統合失調症は100年ほど前、エミール・クレペリンという精神医学者が初めて定義した疾患群で、彼は"Dementia Praecox"(「早発性痴呆」)と名づけました。統合失調症の有効な治療法がない時代に、思春期で発病し、その後、陰性症状が進んでいくさまをみて、統合失調症には神経生物学的な進行機序があるに違いないと想定し、神経変性疾患に通ずるような早期に始まる痴呆ではないかと考えて命名したわけです。ところがその後、何十年もの間、亡くなった統合失調症患者さんの脳を病理学的に検索する研究が多数行われましたが、いくら探しても神経変性の所見が見つかりませんでした。そのため、統合失調症を持つ方の死後脳

図5 精神病未治療期間

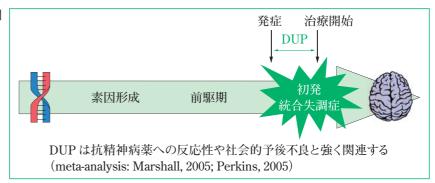
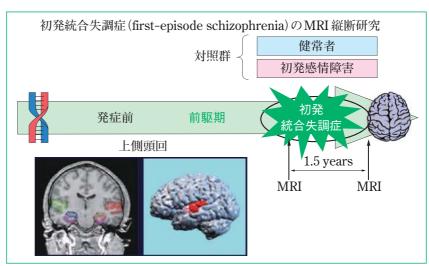


図6 統合失調症の進行性 脳病態仮説の再検討



研究は「神経病理学者の墓場」という有名な言葉を残 した神経病理学者がいらっしゃるそうです。

そうした研究結果に加え、疫学・遺伝子研究の進展にともなって遺伝的素因があることが双生児の研究などで明らかとなり、周産期のリスク因子も明らかになりました。周産期のリスク因子とは、具体的には、出生体重が軽い、冬生まれ、インフルエンザが流行った年に生まれたお子さんと、流行らなかった年に生まれたお子さんを20代くらいまでフォローすると、インフルエンザが流行った年に生まれたお子さんは統合失調症になるリスクがちょっとだけ高いといったことが疫学的調査で明らかとなり神経発達障害仮説が確立しました。

しかし、クレペリンに始まってこの100年近くの間、統合失調症の概念、治療概念はやや悲観的なものでした。神経発達障害が小さいころからあり、発症後はドーパミンが脳内で過剰になっています。そこで、抗ドーパミン作用を持つ薬で陽性症状は緩和しますが、陰性症状や社会的な機能は少しずつ進行していきます。この病態進行に対応する病理学的な所見が存在しないため、この進行性病態は治療ターゲットとなりません

でした。そのため、統合失調症を患うと、対症療法である抗ドーパミン薬を、ほぼ生涯にわたって服用する しかないという悲惨な病気であるといった概念が確立 したのです。

そのこともあって、われわれ精神科医は統合失調症と診断しても、患者さんに統合失調症と伝えると悲観して自殺してしまうのではないかといった、非常に苦しい判断をしていました。また、ご家族も本人に統合失調症であることを告げるのは忍びないということで、神経衰弱といったような仮の病名で説明したりしていました。

統合失調症の進行性脳病態仮説の再検討

ところが、さきほど述べましたように、精神病未治療期間 (DUP) という概念が確立し、統合失調症の疾患概念、治療概念のパラダイムシフトが起ころうとしています。このDUPを詳細に検討して、DUPが長ければ長いほど予後が悪いことが明らかになってきました(図5)。したがって、DUPを短くする努力をさまざまなかたちで行えば、統合失調症の予後は大幅に改善するのではないかという、悲観論から希望のある概念



へ転換しつつあります。

それにともなって統合失調症の神経科学的な基盤が再検討されるようになりました。これまでは死後脳を使って研究していましたが、最近ではニューロイメージングの手法を使って検討が進んでいます(図6)。統合失調症の患者さんでは幻聴の発症に重要と考えられている側頭葉の一部、上側頭回の体積が、発病してから1.5年ほどで進行性に約7%萎縮することがわかってきました(図7)。このことはニューロイメージングの手法が確立して初めて明らかになったことです。このことより、統合失調症が発症してから数年間の臨界期に早期介入して上側頭回や前頭前野などの萎縮を食い止めれば、予後が大幅に改善するのではないかという期待がここ数年ででてきました。さらに現在では、発症する少し前の前駆期で援助を求めてきた方々に対し

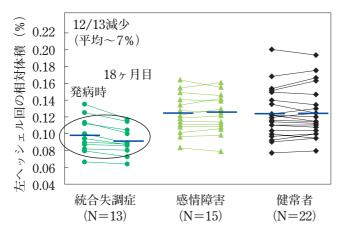


図7 上側頭回灰白質体積の進行性減少

表1 前駆状態の診断基準

前駆状態の診断基準 Criteria of Prodromal Syndromes (McGlashan, 2001; 小林・水野, 2007)

- ①短期間の間歇的な精神病状態 (brief intermittent psychotic syndromes)
- ②微弱な陽性症状 (attenuated positive symptom syndrome)
- ③遺伝的なリスクと機能低下 (genetic risk and deterioration syndrome)

て対応すれば、よりよいのではないかと議論されるようになっています。

近年、前駆期を客観的に診断する面接法が開発されています(表1)。その面接法にしたがって統合失調症の前駆期を満たすと診断した方をフォローアップすると、1年間で21.7%の方が統合失調症に移行し、2.5年待つと35.3%の方が統合失調症に移行することがわかりました(図8)。このように前駆期の診断は、ある程度妥当性があることがわかってきています。

また、前駆期にも脳の体積減少が進行するという データも得られ始めています。図9はオーストラリア のグループのデータですが、統合失調症の前駆期の基 準を満たす方をフォローアップすると、2割ほど1年間 で発症していますが、そうして発症した方は、前頭葉 の表面部分の体積が進行性に減少している可能性が示 されつつあります。

したがって、早期介入のターゲットを、前駆期に対しても広げることについて検討が始まっています。私たちも、東大病院精神科に「こころのリスク外来」を開設して、統合失調症の前駆期の症状を満たす方にお越しいただき、早期介入するような臨床と、また研究を進めています。

早期介入に向けて

こういうような試みで、さまざまな診断法を開発することと、治療法、治療の標的分子を見つけていくこ

North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS)

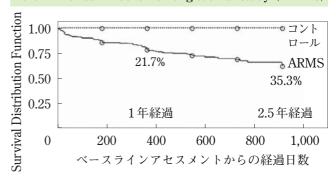
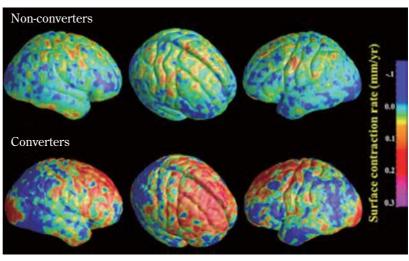


図8 前駆状態 (ARMS) から精神病への移行率

図9 統合失調症前駆状態の 脳体積の進行性減少





とが今後の目的です。ここでひとつだけ、診断法として有力視されている方法をご説明します。

この診断法は光トポグラフィー検査といわれ、近赤 外線によって前頭葉の血流パターンを知る方法です。 最近新聞等でもよくでていますが、光トポグラフィー 計測装置を装着して前頭葉の血流のパターンを調べる と、健常者と統合失調症の方、うつ病の方、双極性障 害の方とでパターンが異なっています。この光トポグ ラフィーの波形から計算して疾患を判定する場合と、 医師が臨床的に診断した結果が、7~8割がた一致する ことがわかってきました。また、医師の臨床診断と波 形の判定結果が異なっていた場合、波形結果に沿って 診断を見直すきっかけになったり、治療方針を変更し たら症状がよくなった、といった症例も経験するよう になりました。このような技術が確立してきたことか ら、現在、光トポグラフィーの技術を統合失調症の前 駆期診断の補助として用いるための研究を行っていま す。この診断法を用いることで、統合失調症の方の前 駆期の診断を臨床的な判断のみで行うのではなく、客 観的な指標を用いて診断を確実なものとし、早期介入 の根拠としたいと考えています。

まとめ

統合失調症は、これまで神経発達障害仮説があっ

て、思春期に前駆期を経て統合失調症として発症すると考えられてきました。ただし、このあたりの神経科学的なメカニズムがわかっておらず、介入の根拠がありませんでした。しかし、ニューロイメージングなどを通じて前駆期に介入することの根拠が明らかになりつあります。今後、分子的なメカニズムを含めて理解することができれば、統合失調症のやや悲観的な疾患概念や治療概念は大きく楽観的なものへ変化します。統合失調症の方の回復が治療ゴールであるということが現実になってくるかと思います。そういうことで、さきほど岡野先生のご講演にもありましたが、iPS細胞などの高度な技術も、精神疾患の治療法の開発に臨床応用されるようになってくる可能性に私も感銘を受けた次第です。

最後になりますが、今年のNature誌の新春号巻頭言を読んですごくびっくりしました。"A decade for psychiatric disorders"というタイトルです。2010年という節目の年に、自然科学雑誌のNatureが医学の話題を扱うだけでもすごいことですが、そのなかで精神疾患の解明が非常に重要であると謳っていたのです。統合失調症の早期介入や予防の話なども記述されています。

また、世界各国でメンタルヘルスが重要であるといわれています。Nature は一昨年の総説で、今後は、身

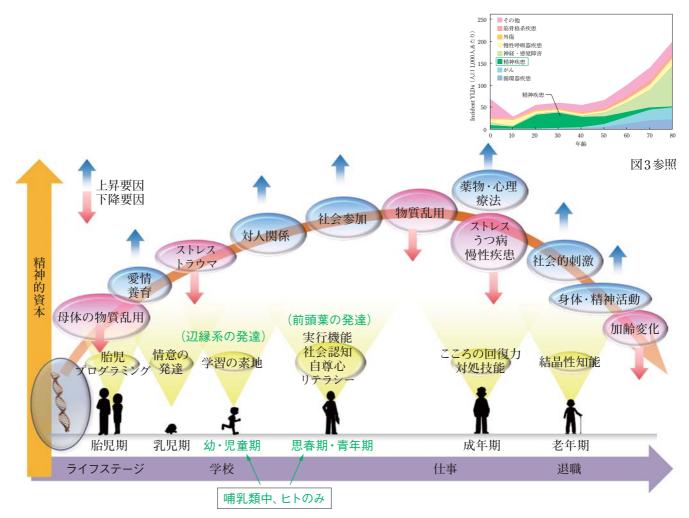


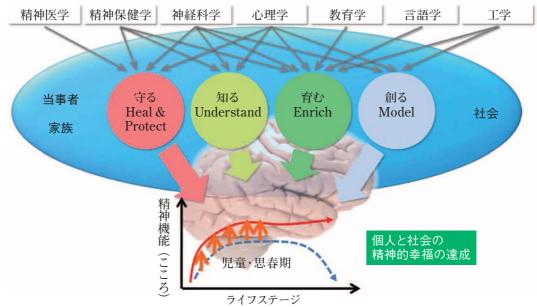
図10 前駆状態の診断基準

体の健康だけでなくこころの健康を指標として国家の富にしていくべきである、こころの健康を守ることは、国家の重要な目標であるとしています。このイギリスの提言では、"mental capital(精神的資本)"といっています。人間の認知機能みたいなものを"capital(資本)"ととらえています。ちょっとイギリスっぽい感じもしますが、イギリスでは「ゆりかごから墓場まで」という社会保障の考え方があり、ライフステージにそって精神的な資本を高めていくことによって、個人、ひいては社会全体の精神的な幸福を実現することが重要な国家的な課題であると認識しています。

図10は、Natureに載っていた図を少し改変したものです。幼児期や私が今日述べた「ユース」の時期は人

間独自のもので、この間に人間はみずからの前頭葉を 発達させていきます。その破綻が、とりもなおさず精 神疾患です。精神疾患が10代、20代において全疾患 中の社会的な負担の最大の要因になっています。そう いった観点からもこの時期に注力すべきです。ライフ ステージにそって、特に思春期、青年早期といった精 神疾患が好発する時期に、すべての労力を集中させる べきです。精神機能を高めることにより、個人とその 集合としての社会において精神的な幸福が達成されま す。それに対して、さまざまな学問分野と協働してそ のことを達成していくことが重要です(図11)。それが 脳科学の最終形であり、総合的人間科学であって、そ のなかでユースのメンタルヘルスは重要なモデル的な ものになっていくのではないかと考えております。

図11 統合的人間科学 としてのユース メンタルヘルス



Q&A

なぜ、発症期が思春期なのですか。

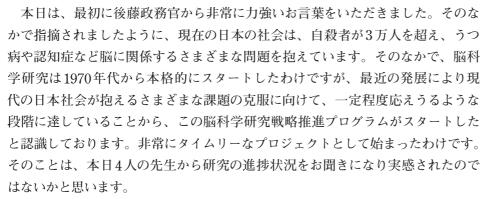
本ぜ統合失調症の発症が思春期なのかは、わかっておりません。しかし、私が少し想定しておりますことは、統合失調症は非常に高次な認知機能障害を持つ病気で、自我障害といって自己意識とか自我という高度な精神機能の障害であったり、幻聴という言語にかかわる障害がでたりしますが、そのような高度な精神機能は前頭葉の成熟と深くかかわっています。前頭葉の成熟は、個体発生上も思春期、あるいは成人早期に至るまで進みます。あるいはシナプスの刈り込みも20代前半くらいまで行われます。そうしたところの障害が精神疾患、特に統合失調症なのだろうと思います。現象としてはおそらくそういうことだと思いますが、なぜそうなのかを解明することは、今後の課題です。

統合失調症は、他の精神疾患と原因遺伝子と かそういったことで重なる部分があるというこ とは、かなり共通性もあるのでしょうか。

統合失調症と感情障害、特に双極性障害は、遺 伝的な素因が非常に共通しています。統合失調 症の研究で見つかってきた遺伝子は、双極性障害でも ほぼ同じようになっています。スコットランドに報告 されている精神疾患が多発する家系で、DISC1という 有名な遺伝子が転座している人は精神疾患を持ち、そ の転座がない人は同じ家系のなかでも精神疾患がない という興味深い知見があります。その家系で、転座し ている方のなかでは統合失調症もありますが、その他、 うつ病や双極性障害の方も非常に多くなっています。 ですので、遺伝的素因としては、統合失調症と感情障 害の間である程度共通したものがあると考えられてい ます。ただ、いろいろな環境的素因なども経て、さま ざまな精神疾患に分離され、それをヒトの目で認識す ると、いろいろな精神疾患の名前をつけていくという ことです。精神疾患は、本質的に症候群であって、そ のなかに、いわゆる医学でいう「疾患」という単一の病 気がいろいろ混ざってくるのが精神疾患の本質だろう と思います。

閉会 挨拶

脳科学研究戦略推進プログラム 課題 D プログラムディレクター **津本 忠治**



4人の先生方は応用に関してもすばらしい展開をご紹介されましたが、同時に強調されましたことは、応用研究の基盤となる基礎的研究も非常に重要であるということでした。その意味で、このプログラムでは、応用をみすえた研究を追究すると同時に、総合科学として、それに直結する基盤的な基礎研究も重視して進めていただきたいと願っております。また、宮下先生からお話がありましたが、現代の脳科学は総合的な人間科学を目指しています。その意味で、人文、社会科学との統合も重要な課題の一つです。たとえば、課題Dでは、神経経済学的な観点の研究を取り入れておりますが、その一方で、心理学、認知科学などの観点も重要であると私は思っています。このような認識のもとに、今後、どのようにすれば統合的な研究を展開できるのかを一緒に検討していく会を計画したいと考えています。

最後になりますが、本プログラムの重要なスタンスは、研究成果を社会に還元すると同時に、研究の現状、発展状況を一般社会の皆さまにお知らせして、皆さまのご意見をお聞きすることにあります。このシンポジウムは、来年も開催する予定です。場所と時間はまだ決まっていませんが*、来年も皆様に研究の発展状況をお知らせしたいと思います。この会の印象やご感想、ご意見がありましたら、今日お配りしておりますアンケート用紙やホームページを通して、お寄せいただければと思っております。

私たちは社会への応用を目指した研究を展開しておりますので、今後ともさらに、皆さまがたのご支援とご声援をお願いしたいと思います。今日はこの長きにわたりご参加いただきましたが、これで閉会とさせていただきます。長時間ご清聴ありがとうございました。





