

脳PRO Newsletter



文部科学省 “社会に貢献する脳科学”の実現を目指して
脳科学研究戦略推進プログラム
 Strategic Research Program for Brain Sciences
 Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan

Vol.11, August, 2014

■発行元

脳科学研究戦略推進プログラム事務局

愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38 生理学研究所内
 tel: 0564-55-7803,7804 fax: 0564-55-7805
 website: <http://brainprogram.mext.go.jp/>

平成 26 年 8 月 15 日発行 / August 15, 2014

©2014 MEXT SRPBS Printed in Japan

本書を無許可で複写・複製することを禁じます

脳プロは “社会に貢献する脳科学” の実現を目指し、平成 20 年度からスタートした国のプログラムです。

CONTENTS

- 1 コラム：脳プロの “技術”
狙った遺伝子を素早く改変「CRISPR/Cas9 システム」
- 2 特集：脳プロ 公開シンポジウム in HIROSHIMA アフターレポート
- 3 ホットトピックス
- 4 シリーズ：「これが私の生きる道」
慶應義塾大学 大学院医学研究科 リハビリテーション医学教室
里宇 明元 教授 編



Information!

第 10 回脳プロサイエンスカフェ

愛情と絆の脳科学

日時：2014 年 10 月 4 日 (土) 14:30 ~ 16:30
 場所：3331 Arts Chiyoda
 (東京メトロ銀座線 末広町駅)
 講師：西森 克彦 (東北大学大学院)

9 月上旬より脳プロウェブサイトでご案内いたします!

コラム 脳プロの “技術”

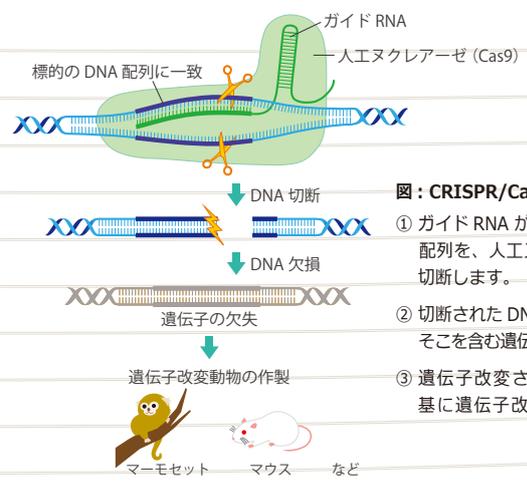
狙った遺伝子を素早く改変

「CRISPR/Cas9 システム」

脳プロではショウジョウバエやマウス、マーモセットなどの様々なモデル動物を用いた脳科学研究を進めています。そこで重要なのは、遺伝子を欠失させたり新たに挿入することのできる遺伝子改変技術です。今回は、狙った遺伝子を素早く改変できる「CRISPR/Cas9 システム」についてのお話です。

脳で働く遺伝子の機能を調べたり、脳内の神経細胞やその活動を生体内で可視化するためには、遺伝子を人為的に操作した遺伝子改変動物を作製し、遺伝子を欠失させたときに脳内での機能がどのように変化するかを調べたり、神経細胞で蛍光タンパク質などを発現させて解析することが重要です。また、ヒトの精神・神経疾患の研究には、遺伝子を改変することによりヒトの疾患と同様な症状を示す疾患モデル動物を作製し、詳しい病態を解析することが重要です。しかし、従来の遺伝子改変動物の作製方法は、動物種に限られ、効率が悪く 1 年程度の時間が掛かるという問題がありました。

近年、目的の DNA 配列を認識し、切断する酵素、人工ヌクレアーゼを使ったゲノム編集技術が開発され、それを用いることで様々な動物種で遺伝子改変動物の作製が容易にできるようになり



- 図：CRISPR/Cas9 システム**
- ① ガイド RNA が見つけ出した標的 DNA 配列を、人工ヌクレアーゼ (Cas9) が切断します。
 - ② 切断された DNA 配列の末端が欠損し、そこを含む遺伝子の機能が欠失します。
 - ③ 遺伝子改変された細胞 (受精卵) を基に遺伝子改変動物を作製します。

ました。特に 2013 年に登場した「CRISPR/Cas9 システム」は、僅か 1 か月で迅速かつ簡単に遺伝子改変動物を作製できることから、研究者の間で急速に広まっています。「CRISPR/Cas9 システム」は人工ヌクレアーゼを使って細胞内で標的 DNA 配列を切断し、修復する際に DNA 配列の末端に欠損が起こり目的の遺伝子を改変することができます (図参照)。また、蛍光タンパク質などの遺伝子を目的の場所に挿入することも可能です。

脳プロでは、この技術により、今まで遺伝子改変が極めて困難であった動物種での改変などに取り組むことで、脳で働く遺伝子の機能解析や精神・神経疾患解明のための研究を大幅に加速させています。

特集：脳プロ 公開シンポジウム in HIROSHIMA アフターレポート

うつ病の起源から未来医療へ

開催日：2014年7月19日(土)
 会場：広島国際会議場 フェニックスホール
 (広島市中区 平和記念公園内)

今回のシンポジウムは脳プロ初の広島開催！日本うつ病学会との共催で実施いたしました。現代人の多くが苦しめられている「うつ病」にスポットを当て、多様な講師陣による様々なお話、そしてパネルディスカッションを行いました。当日は500名ほどの方にご参加いただき、遠くは九州や東京からのお客様もいらっしゃいました！



講演1 「脳の進化から探るうつ病の起源」 山本 高穂 (NHKスペシャル「病の起源」ディレクター)

2013年10月に放送した「NHKスペシャル・病の起源 うつ病」の番組取材を通して、うつ病の起源、そしてなぜ現代人にこの病気が急増しているのかを探りました。その起源は、進化の過程で脊椎動物の脳内に生まれた「扁桃体」と呼ばれる領域にあり、扁桃体は危険や恐怖から身を守るための重要な働きを持つと同時に、その活動が過剰になることが、うつ病になる一因であることが分かってきました。特にヒトにおいては、社会性を発達させ、文明を築いてきた中で直面する

孤独への不安や複雑な人間関係などが扁桃体を過剰に活動させうつ病を引き起こすリスクの一つであることが明らかとなってきました。今後も、うつ病に限らず、動物の進化や人類の歴史など幅広い視点から、現代社会が抱える問題やその解決策について皆さんと一緒に考えていけたらと思います。



講演2 「心のスランプとどう向き合うか」 為末 大 (一般社団法人アスリートソサエティ 代表理事)

25年間の競技人生において、自分が経験したことや周囲から感じたことなどから、「心のスランプ」について幾つかの角度から考えてみました。競技を続け、良い成果を出すためには、モチベーションの持続力、試合で実力を出し切る当日の精神状態、ライバルへの嫉妬や目標達成後に襲われるむなしさなど、自分自身の気持ちや心のあり方が重要となる局面があります。まずは、自分をよく観察し、体や表情に出てくる変化を敏感に捉え、場合によっては、休息を十分に取るなど

して、スランプに陥るのを防ぐことが大切です。さらに、自身を客観的に見つめ、向き合うことで、自分自身で作り上げている「心のスランプ」から少しずつ立ち直れるのではと思います。アスリートに限らず、どんな人でも経験するであろう「心の苦しみ」に対しても同じことが言えると考えています。



講演3 「うつ病の現状と脳科学研究の応用」 山脇 成人 (広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 教授)



うつ病や自殺による社会的損失は莫大なため、至急の対策が求められています。そこで国策として、平成20年度に開始された脳プロや、今年度開始した認知症・うつ病の客観的な診断・予防・治療法の開発を目指すプロジェクトなどが進められています。現在までの研究成果として、最新の脳機能画像

解析によりうつ病では脳のどこに異常があるのかを可視化できるようになってきました。今後、更に研究を進めることで、精神疾患の解明へとつなげていくとともに、画像を用いた正確な早期診断法の開発や、脳深部刺激やニューロフィードバック療法(DecNef)等の脳科学研究に基づいた技術を応用した未来医療を目指して、引き続き研究を進めていきたいと思っています。

講演4 「BMIなどの脳科学によるうつ病の治療創成」 川人 光男 (ATR 脳情報通信総合研究所 所長)

BMI(ブレイン・マシン・インターフェース)とは、脳と情報通信機器をつなぐ技術のことで、失われた感覚や運動・コミュニケーション機能の再建や、非言語・意識下での機器操作など、医療・福祉用を中心に盛んに研究が進められています。例えば既に実用化されている人工内耳や、スポーツの世界ではメンタルトレーニングに活用されていますし、筋萎縮性側索硬化症や脳卒中後麻痺の患者さんに対する運動支援等の研究も進んでいます。新しいBMI技術の一つである

DecNefは、リアルタイムにフィードバックされた自身の脳活動を自分でコントロールできるようにする治療法のことで、脳を電気系として捉えた新しい治療法です。今後、薬物療法でも認知行動療法でもない、DecNefの精神疾患治療への可能性が期待されています。



パネルディスカッション 座長：加藤 忠史 (脳科学研究戦略推進プログラム プログラムオフィサー)

為末氏のご講演の間、そのお話があまりにも山脇先生の研究内容にマッチしていることに驚き、その余韻と共に、パネルディスカッションに入りました。

川人先生がお話の中で、アーチェリーの選手が脳波のフィードバックで集中力を高めていることや、為末氏も心拍の自己コントロールを試みていたことをお話しされたので、まずは、DecNefについての感想を為末氏に伺いました。為末氏は、ゴルフでは打つべき瞬間というものがあり、それを身体の感覚でつかむことを練習するが、どのようなタイミングがベストなのかは、実は脳を見れば分かるのではないかとお話しされました。これに対して川人先生も、その可能性について言及されました。為末氏が、自分を客観視できなくなることがスランプにつながるのではないかとお話しされていたのですが、DecNefが精神疾患に有効かも知れないことと合わせ、最先端の脳科学テクノロジーによって、脳内も含めて、自分を客観的に見られるようになるということが、精神をより豊かにさせることにつながり得るかも知れないと考えさせられました。

山本氏に、今回の取材で、初期人類に近い狩猟採集生活をしているハザの人たちにうつ病が見られなかったことについて、その理由は



「競争のない平等な暮らし」であること以外に何かあるだろうか、と伺ったところ、長期の目標を立てずに、その場その場で対応するという姿勢が良いのかも知れない、というお話がされました。これは、為末氏の、遠すぎる長期目標や高すぎるモチベーションでは逆に頑張れないといった話と符合して興味深く、さらに、報酬予測の時間割引に関する最近の神経経済学研究成果とも一致・対応すると感じました。

また、山本氏のお話にあったように、うつ病が「文明による病」だったとしても、日本人が突然、文明発達前の世界に戻るわけにもいきません。「文明による病」は「文明」で克服するしかない、そのためにはうつ病の脳科学研究が重要である、と改めて考えさせられました。

為末氏、山本氏にお話しいただいたことで、研究者とはまた違う視点でうつ病研究を見る機会をいただき、大変有意義なパネルディスカッションになったと思います。



…… ホットピックス ……



自閉症スペクトラム障害 (ASD) の客観的な診断基準に期待



ASDは社会的コミュニケーションの障害や限定した興味と反復行動などが特徴で、症状が軽い人たちまでを含めると約100人に1人いると言われています。

福井大学子どものこころの発達研究センターの小坂浩隆特命准教授らは、ASDがある方は特定の脳領域間の連携が弱いことを見つけました。

MRIを用いて安静状態の脳活動を調べたところ、ASDがある青年期男性は健康な青年期男性と比べて、相手の心を理解する際に活動する内側前頭前野と、過去の記憶を思い出ししたりする際に活動する後部帯状回の機能的な連結が弱いことが明らかになりました。このことから安静時の脳活動パターンの測定がASDのバイオマーカー(生物学的指標)になる可能性が示唆されました。

今までASDの診断は医師が臨床経験を基に患者の行動観察や家族からの聞き取りなどから判断していました。今回の発見がASDの客観的な診断指標につながれば、MRIで脳活動を8分程度測定するだけでASDの診断補助が可能になり、幼少の方における早期発見や早期治療、治療的アプローチの効果判定に応用できることが期待されます。

サイエンティスト's voice

幼少の方を含め誰の脳機能でも簡単に測定する方法がないか、と思っていたところに、世界的に「安静時fMRI研究」が流行りだし、私たちも行いました。ただ横になっているだけでいい簡単な撮影とは裏腹に、解析はかなり複雑で苦労しました。この研究成果が一般的に応用されると、ASDの診断補助・早期発見などに役立ちます。そのことより、私個人として嬉しかったのは、二つの脳領域間の機能的連結の強さが誰でも持っている自閉症スペクトラム傾向と関連していることを証明できたことです。「スペクトラム」の名の通り連続性であり、ASDと診断された方は特別な病気や障害ではないということです。身長や視力や走力人がそれぞれのように、自閉症スペクトラム傾向も個性の一つに過ぎないことが普及し、ASDと診断された方々が社会参加をしやすくなる世の中になることを期待したいです。(小坂 浩隆)



Hiroataka KOSAKA

本成果は、福井大学の佐藤グループを中心に、名古屋大学、金沢大学、自然科学研究機構との脳PRO内の共同研究として行われ、科学雑誌「Molecular Autism」(6月11日)に掲載されました。M. Jung, et al. "Default mode network in young male adults with autism spectrum disorder: relationship with autism spectrum traits" Molecular Autism. 11 June 2014.

This is my life

シリーズ：「これが私の生きる道」

慶應義塾大学 大学院医学研究科 リハビリテーション医学教室
里宇 明元 教授 編



脳プロで取り組んでいるお仕事について

BMI (ブレイン・マシン・インターフェース) は脳の電気信号を利用して脳と機械をつなぐ技術のことです。私たちは、脳卒中で重度片麻痺を負った患者さんへの治療法として、BMI 技術をリハビリテーション (リハビリ) に応用した “BMI リハビリ” の開発を行っています。



リハビリテーション医学へ

私が 35 年前に慶應義塾大学医学部を卒業した当時、リハビリテーション医学は医学界でも一般でもあまり知られておらず、全国の医学部で講座があったのは僅か三つでした。卒業してリハビリテーション科に行くと言ったら親や知り合いから止められましたね。



そのような状況の中、何故リハビリテーション医学を志したかと言いますと、一つは、障害を持った方のボランティアを学生の頃にしている、医療でそういった方の役に立つことができたらいいなと思ったからです。

もう一つは、医学部の 5～6 年生時に臨床実習で色々な科を回るのですが、どこも興味深く思えてなかなか一つの科に絞れなかったんです。人が動くということ幅広い視点で見るといことに関心があると同時に、当時既に学問として体系付けられた分野に行ったら、自分でできることは限られるだろうと思いました。その点、リハビリテーション医学はまだ確立していない分野でしたので、幅広さと自由度があり、枠にはまらずに何か新しいことができるのではないかと考えました。

それで、卒業後、2 年間大学で学んだ後は、地域の病院に行って 1 人でリハビリテーション科を立ち上げるということ、四つの病院で行いました。新しい科を作っていくという、今ではなかなかできない経験ができて非常に良かったと思います。



臨床医としての研究

私が医学部を卒業して 4 年目に行った病院は、筋ジストロフィー症の患者さんが世界で一番多いところでした。そこで筋肉がどのように障害されていくかを定量的に測定することができたら筋ジストロフィー症の治療法の開発に役立つのではないかと考えて、臨床医と

里宇 明元 Meigen LIU

1979 年 慶應義塾大学医学部卒業。1984 年 米国ミネソタ大学リハビリテーション科レジデント研修。1987 年 日本リハビリテーション医学会リハビリテーション科専門医取得。1989 年 医学博士号取得 (慶應義塾大学)。2002 年 慶應義塾大学医学部助教授。2004 年より現職。2008-2012 年 日本リハビリテーション医学会理事長。

しての仕事の合間を縫って、80 人ほどの患者さんについて筋肉の CT スキャンによる解析を行い、学位論文にまとめました。

その後、2002 年に慶應義塾大学に戻るまでの約 20 年間、地域の病院で臨床医として多くの患者さんを診ながらも、様々な臨床研究を行いました。脳卒中などで重度の麻痺を起こされた患者さんは、従来のリハビリで運動機能を回復することは困難です。そういった方のために理工学部との密な連携のもと、“BMI リハビリ” と呼ばれる治療法を開発しました。私にとって研究は、臨床の場における問題を解決するための手段なんです。

一方で、基礎研究によって疾患の本質的な部分が解明され、根本的な治療ができるようになるのは素晴らしいことです。臨床の現場で私たちに見えてくる課題を基礎の先生にフィードバックして研究を進めていけるのは、脳プロの良いところだと思います。



最近嬉しかったこと

初孫が生まれたことです。今 7 か月の男の子です。私は 50 代になってまた野球を始めたのですが、孫は手が大きいので将来一緒に野球ができるのを楽しみにしています。



若い方々へのメッセージ

最近道筋があることを好む人が多い気がします。だけど、たまには道を外れてやりたいことをやってみるのが大事です。誰かが作った道を辿ればあるところには到達しますが、それは人が作った道です。そのような道から外れて挑戦することで、失敗するかもしれないけれど、新しい道や分野を切り開いていけるかもしれません。だから、あまり考え過ぎないで、自分がやりたいことや夢にチャレンジするのが大切だと思います。

(取材: 矢口 邦雄)



里宇先生の
研究

脳卒中重度片麻痺の回復に向けた “BMI リハビリ” の開発に挑戦しています!

脳卒中の患者さんは全国で約 300 万人にのびますが、病後の麻痺をどのように克服するかは大きな課題です。里宇先生は脳プロ BMI 技術に参画し、従来のリハビリで回復が見込めない重度片麻痺の患者さんの上肢麻痺や歩行障害の回復に向けた、革新的な BMI リハビリ手法の開発と臨床応用に取り組んでいます。

詳しくは、脳プロウェブサイト BMI 技術のページへ
▶▶ <http://brainprogram.mext.go.jp/missionBMI/>



事務局通信

こんにちは! はじめまして、脳プロ事務局の矢口邦雄です。ニューズレター第 11 号、いかがでしたか? 今号では、脳プロ公開シンポジウム in HIROSHIMA のアフターレポートをお届け

しました。今月には出張授業やラボツアー、10 月には東北大学の西森克彦先生をお呼びして第 10 回脳プロサイエンスカフェを開催します。次号の特集では、これらイベントのアフターレポートをお届けします。それでは、次号もお楽しみに!