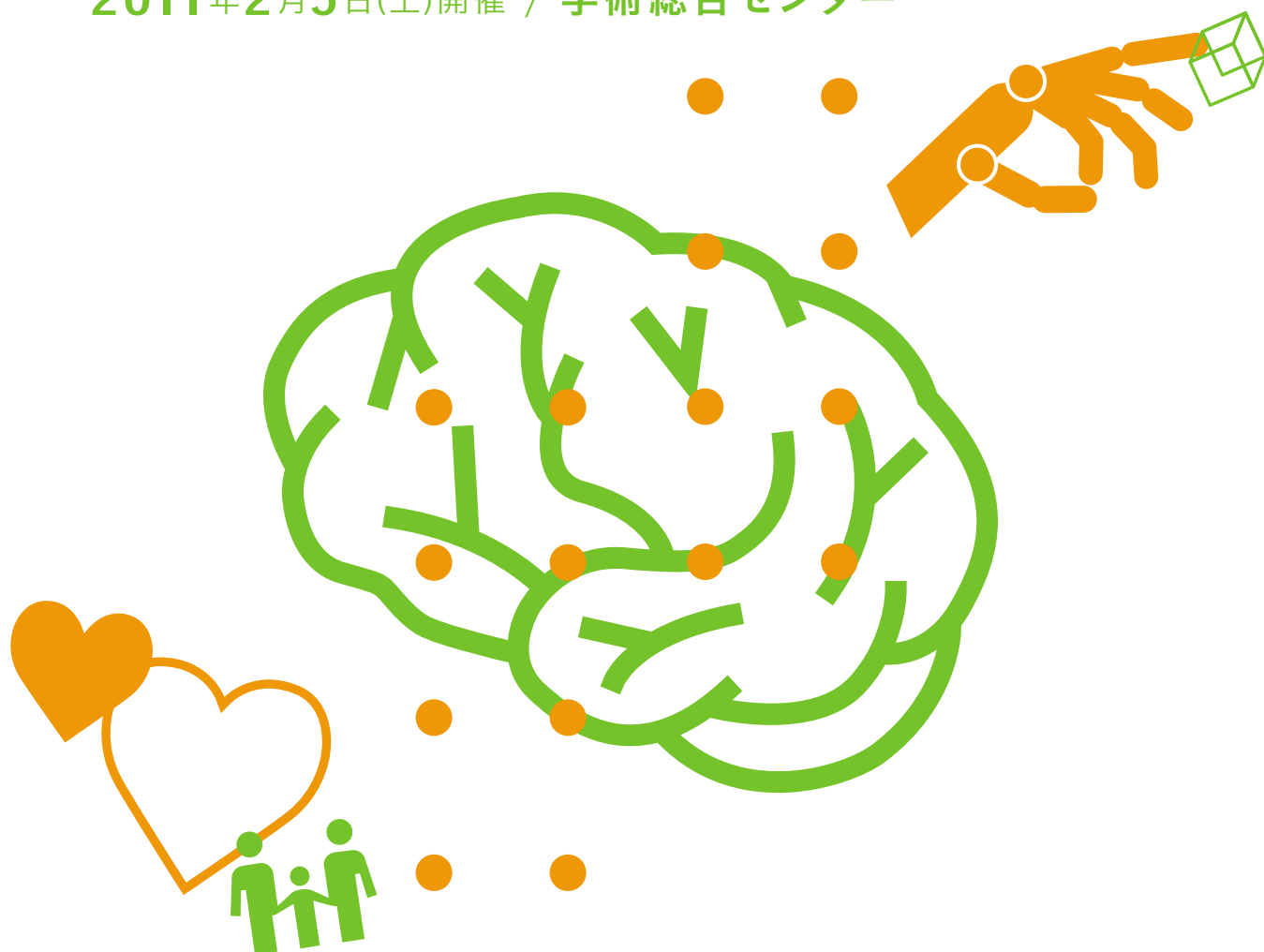


未来を拓く 脳科学研究

2011年2月5日(土)開催 / 学術総合センター



第3回 脳プロ公開シンポジウム 報告書

主催：文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」



未来を拓く
脳科学研究

開催日時：平成23年2月5日(土)

会 場：学術総合センター 一橋記念講堂・中会議室

主 催：文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」

参加人数：374名

※第4回公開シンポジウムは、平成24年2月4日(土)に、学術総合センター
(東京都千代田区)で開催予定です。

C o n t e n t s

02

開会挨拶

森口 泰孝 文部科学審議官

05

基調講演

「未来を拓く脳科学研究」

津本 忠治 プログラムディレクター

09

「BMIが拓くリハビリテーションの 新たな可能性」

里宇 明元 慶應義塾大学 医学部

20

「神経回路をひも解く技術革命」

伊佐 正 自然科学研究機構 生理学研究所

32

「こころのふれあいと脳科学」

定藤 規弘 自然科学研究機構 生理学研究所

43

「アルツハイマー病: 分子病態研究から予防・治療へ」

岩坪 威 東京大学大学院 医学系研究科

53

閉会挨拶

中西 重忠 プログラムディレクター

55

講演者プロフィール

56

体験・ポスターコーナー

開 会 挨拶



文部科学審議官
森口 泰孝

文部科学審議官の森口泰孝でございます。本日はご多忙のところ、「文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム第3回公開シンポジウム」に多くの方々にご参加いただき誠にありがとうございます。開催にあたり主催者を代表して、ひとことご挨拶を申し上げます。

皆さまご承知の通り、近年、脳科学は報道等でも取り上げられ、また多くの書籍も発行されており、国民の関心の的となっております。脳科学は、脳の発達障害、老化の制御、精神・神経疾患の病態解明、予防、治療法の開発を可能にするとともに、失われた身体機能の回復、補完を可能とする技術開発等をもたらすことから、医療・福祉など国民生活の質の向上に最も貢献できる研究分野のひとつと考えられております。

こうした背景のもと、文部科学省の脳科学委員会におきまして、長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について答申が取りまとめられました。この答申を踏まえ、社会への応用を明確に見据えた、社会に貢献する脳科学の実現をめざし、脳科学研究を戦略的に推進する事業である「脳科学研究戦略推進プログラム」を平成20年度から実施しております。

本日のシンポジウムは、このプログラムにおいて脳科学研究の最前線でご研究いただいております先生方に、研究内容の発表を通じて、その成果を広く国民の皆さまに知っていただく目的で開催するものでございます。

このあと先生方には、最先端の研究内容を発表していただきます。まずは、慶應義塾大学の里宇明元先生による、脳卒中等によるまひ患者へのブレイン・マシン・インターフェースを用いたリハビリテーションに関する研究、続いて、自然科学研究機構の伊佐正先生の、サル等のモデル動物を用いた脳の神経回路の解明に関する研究、さらに、自然科学研究機構の定藤規弘先生からは、疾患の診断等のためのソーシャル・ブレイン・マーカーの探索及びイメージング技術の開発により、人の社会性について統合的理解を目指す研究、そして4人目として東京大学の岩坪威先生より、アルツハイマー病の発症メカニズムの解明に関する研究、といった内容でそれぞれご発表いただきます。

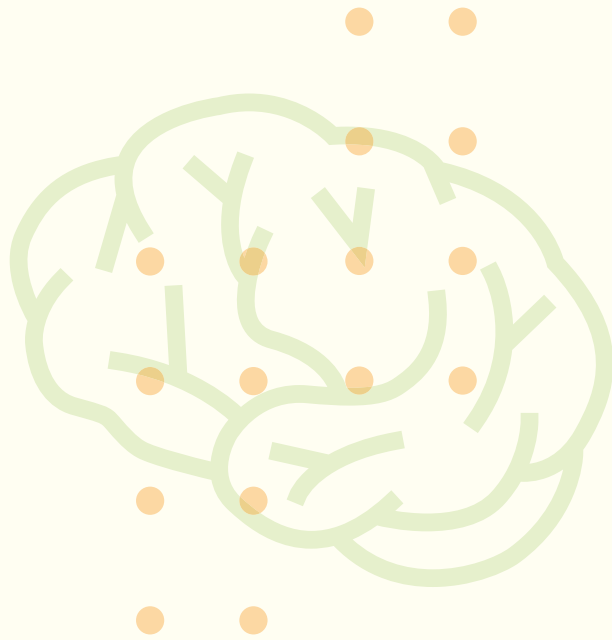
今後、社会に貢献する脳科学の実現をめざして、研究成果を社会に還元していくためには、文部科学省だけではなく、厚生労働省、経

経済産業省といった関係各省との緊密な連携がますます重要になっております。昨年6月に政府で閣議決定された新成長戦略には、わが国の強みを生かして成長へとつなげていく戦略分野のひとつとして、ライフイノベーションによる健康大国戦略が位置付けられたことから、文部科学省では今国会で審議されている平成23年度予算において、このライフイノベーション加速計画に関して約104億円を計上しております。予算編成の過程ではご承知の通り政策コンテストがあり、パブリックコメントを求めたところ、脳科学をはじめとしたライフサイエンス分野の重要性を訴えるご意見が多数ございました。そういうおかげをもちまして今回、104億円という予算計上になったわけですが、予算が通らないと執行できませんので、われわれとしてもぜひ、順調に国会審議が進むように思っているところでございます。

さて、このライフイノベーション加速計画では、こころの健康のための精神・神経疾患の克服をめざした研究課題を新たに実施し、関係者と連携しながら疾患の発症メカニズムを究明することにより、早期診断を実現し治療予防につなげていくことを考えております。なお、この新規課題に関して、来週火曜日の2月8日10時から東京医科歯科大学でワークショップを開催いたします。ご関心をお持ちの方々には、ぜひご参加いただきたく存じます。

脳科学研究の最前線でご活躍なされている先生方にご講演いただく本シンポジウムの開催は、脳科学研究のさらなる発展にとって誠に大きな意義があると考えております。また、本シンポジウム等の機会を通じて多くの方々に文部科学省の施策をご説明し、ご理解をいただくことを今後も継続したいと考えております。

最後になりますが、文部科学省では、わが国の未来を切り拓く科学技術のひとつとして、引き続き脳科学研究への重点的な支援に務め、社会に貢献する脳科学の実現をめざし、取り組みを進めて参りたいと思っておりますので、今後とも皆さまの一層のご理解とご支援をお願い申し上げます。本日は、よろしくお願い申し上げます。





基調講演

「未来を拓く脳科学研究」

プログラムディレクター
津本 忠治

私は基調講演ということですが、時間が15分しかありませんのでごく簡単にこの脳科学研究戦略推進プログラムが出てきた、その脳研究の歴史における背景、及び現在の日本社会の直面する問題に対してどのような貢献ができて、それで明るい未来を拓く、そういう脳研究が展開できるのだろうかということについて簡単にお話ししたいと思います。

脳科学の展開小史

まず、最初に脳科学研究の歴史をごく簡単にお話ししたいと思います。時間がありませんので非常に簡単な話になりますが、この表は脳科学の歴史をごく簡単に示したものです(表1)。太字は主にヒトにおける研究でありまして、細字が動物を使った研究を意味しております。19世紀の後半から亡く

なった方の脳を取り出して調べてみるという研究が行われてきました。その結果、例えば失語症の方の脳を取り出して見たら、左の前頭葉の、現在運動性言語野といわれているブローカ野というところに大きな病巣が見つかりました。その後、そういった研究が蓄積されて、ヒトの脳についてはかなりの知見が集積してきました。20世紀になりますと、1906年にノーベル賞を受賞したカハールという有名な研究者が生まれて、脳の情報処理の単位はニューロンと呼ばれる神経細胞であるというニューロン説を提唱し、その後、いろいろな神経回路が明らかになってきました。1950年代から60年代に入りますと、微小電極法というものが発展してきました。微小電極法は脳の中に非常に細い電極を入れて、脳の神経細胞の活動を1個1個記録するという方法です。こういう方法により、多くのことが

表1
脳科学の展開小史

脳科学の展開	
19世紀～20世紀初頭	死後脳の病理学的知見の集積
20世紀初頭～	ニューロン説、神経解剖学の発展
60年代～	微小電極法によるニューロン生理学の展開
70年代後半～	分子生物学的方法による受容体の同定等
80年代	ヒト脳機能イメージング法の開発
90年代	遺伝子改変動物を使った分子と行動を繋ぐ試み
90年代	ヒト脳機能イメージング法の実用化
90年代後半	蛍光タンパク質の応用、光遺伝子工学の展開
2000年代	脳科学の知見の普及と「神経神話」の出現
2000年代	脳科学の工学、教育、経済学等への応用の検討

わかってきました。代表的な例で申し上げますと、1983年にノーベル賞を受賞したヒューベルとウィーゼルという人たちが、大脳皮質視覚野で神経細胞は視覚情報の中から特定の情報だけを抽出しているという特徴抽出機能があることを発見しましたし、発達期には片目を塞ぐとその目に対する反応性を失ってしまう時期があるという、いわゆる臨界期、あるいは感受性期という概念を提唱しました。その後、1970年代後半には、当時発展した分子生物学的な方法を使い、いろいろなシナプス受容体が同定され、画期的な発見がたくさんなされました。ところが70年代においては、ヒトの脳の研究はあまり進んでおらず、例えば1970年代までのヒトの脳機能研究の主な方法というのは脳波の記録だったわけです。その当時の脳波の研究というのは現在と少し違い、少数の部位から記録するというものでした。脳波というのは、頭皮があって頭蓋骨があって、3種類の脳膜があってという、はるか離れたところから神経細胞の活動を記録するというものです。ちょっと個人的なことを申しますと、私は1970年頃に脳波研究から脳の研究に入ったのですが、その当時の状況をひとことていうと、隔靴搔痒という言葉のように、靴の裏から足のかゆいところをかくという、そういう感じがありまして、非常に間接的な方法での脳研究に私は大いに失望した覚えがあります。

ところが、後で里宇先生がお話しになりますが、現在はいろいろな方法を組み合わせることにより、非常に質の良い情報が得られるということがわかってきています。また、1980年代に入りますと、ヒトの脳機能イメージング法がいろいろと開発されました。実際に実用化されるのは90年代になりますが、80年代から種々の方法が開発されてきています。例えば略してPETといわれるポジトロン断層撮影法、それからこれに近い方法ですが、シングルフォトン断層撮影法というものが出てきて、さらに機能

的磁気共鳴画像法、いわゆるfMRIが出てきました。それから磁場変化を検出する脳磁図という方法も開発されましたし、最近日本で特に盛んですが、近赤外分光法といって、頭皮の上から近赤外光を当てて返ってくる光によって脳の活動状況を推測する、そういう方法も開発されているわけです。これらの方法は90年代に非常に発展し、実用化されてきました。それによって、後でお話ししますが、脳科学の知見が普及して、同時に脳ブームとか、あるいはその中で脳神話・神経神話といわれる、いわゆる実験的なデータに基づかないような話も出回ってきているわけです。さらに脳科学が工学、教育、経済学に応用できるのではなかろうかということも検討の対象になってきているわけです。

一方、実験動物を使った研究を見ますと、90年代にはいろいろな遺伝子を操作して特定の分子をノックアウトする遺伝子改変動物を使って分子と行動をつなぐ試みが非常に進展してきました。例えば、利根川進先生による特定のシナプス受容体をノックアウトすると、空間学習が悪くなるというような研究に始まり、たくさんの研究が進展してきております。同時に、下村脩先生が最初に発見されました、緑色蛍光タンパク質を利用した研究が90年代に非常に盛んになりました。さらに最近になりますと、光刺激によって活動するような分子を特定の神経細胞に発現させて、神経回路の機能を調べるという研究が盛んになっています。これは後で、伊佐先生のお話に出てくると思います。そういう動物実験が非常に進んでおまして、同時にヒトの研究も進展してきました。本日は時間がありませんのでfMRIを使った研究のごく一例だけをお話ししたいと思います。

fMRIによる研究成果の一例

東京大学の酒井邦嘉先生が2004年に以下のような発見をされています。日本では多くの場合、

中学1年生の時から英語を習いますが、英語の文法課題を学習すると、脳の特定の部位が活動するという結果です(Sakai, KL *et al.*, Cerebral Cortex 14, 1233-1239, 2004)。この課題では被験者は動詞の過去形を学びます。これは文法の学習ですが、動詞の正しい過去形を選ぶと正解、間違った過去形を選ぶと不正解になるという課題です。この時に、脳のどこが活動するかということ調べています。これは酒井先生のデータですが、過去形の文法学習をすると、左の前頭葉のプロローカ野といわれている運動性の言語野が、活動することを示されています。同時に非常に興味深いのは、この課題の点数の良い生徒の方がプロローカ野の活動性が高いということです。逆にいいますと、この脳部位の活動性を見ることで、学習の進行度がわかるということが報告されたのです。これは脳機能イメージング法のひとつの成果ですが、この後さらに酒井先生は研究を進めておられまして、学習がさらに進むと、かえってこのプロローカ野の賦活量が減ってしまう、むしろ脳のその部位を使わなくなってしまうということも報告されています。これらの結果はごく一例ではありますが、そういう研究により、脳研究は教育に対しても何らかの示唆を与えることができるのではないかと、そういう考え方が出てきています。

脳科学が現代社会の問題に 貢献できる可能性

さらに現在、脳科学の新しい発展によって脳科学を工学、教育、経済学へと応用することができる可能性が検討されており、その中から脳科学が現代日本社会の問題の克服に貢献できるのではなかろうかということが検討されています。現代日本社会の問題というのは非常にたくさんあると思いますが、代表的な問題はご存じのように少子高

齢化です。この予測はむしろ当たらない方が良いのですが、内閣府のホームページに掲載されている日本の年齢別人口予測(平成22年版・高齢化白書)によりますと、現在日本の人口は1億2,000万人ちょっとですが、2055年になると8,900万人ぐらいに減るとのことです。さらに驚くべきことは、75歳以上の方、昔の言葉でいうと後期高齢者ですが、この75歳以上の方は非常に増えていくわけです。2055年には2,300万人ぐらいに達する予測で、少子高齢化は非常に大きな問題になりつつあるわけです。もうすでに問題になっているとっていいかもしれませんが、それが日本社会のひとつの大きな問題です。

また、現代日本社会におきましては、いろいろな精神神経障害だとか、こころに問題を抱える人が増加しています。本日最後にはアルツハイマー病の話もあると思いますが、認知症の患者さんは多くとりますと約200万人以上で今後さらに増加するといわれています。これは高齢化社会の進行に伴ってさらに増加するという予想です。また、うつ病を含む気分障害とされる人が100万人以上いるだろうといわれています。これも増加傾向にあるわけですが、ご存じのようにうつ病は日本の年間自殺者約3万人の主な要因とされています。それから統合失調症、これは主に青少年期に発症する病気ですが、これが約80万人に上っているだろうといわれております。また、自閉症も非常に増加しております。自閉症の定義はいろいろあり、定義によりかなり数が違うのですが、36万人から120万人ぐらいと推定されていて、これも増加しているわけです。さらにひきこもりですが、文部科学省の調査によりますと通常学級児童生徒の約6.3%、それから思春期、成人期のひきこもりの約30%に発達障害の可能性があるというふうに推定されています。

未来を拓く脳科学研究をめざして

このような現在の日本社会が直面する問題に対して、進展した脳科学を用いてどういう対処ができるだろうか、どういう研究ができるだろうかということを考えているのが、この脳科学研究戦略推進プログラムです。本プログラムは、現代社会の問題を克服して明るい未来を拓くことへの貢献をめざして、平成20年、2008年度から開始されています。現時点では、A・B・C・D・Eという5つの課題がすでに発足しており、課題A・Bは安全・安心・快適な暮らしのためにということで、具体的にはブレイン・マシン・インターフェースの開発をめざして、平成20年度から研究が進んでおります。これはこの後、里宇先生からお話があると思います。それから豊かな社会の実現に貢献するためにということで、課題Dとして、社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発をめざす研究が平成21年

度からスタートしております。さらに、今年度からの課題として、健やかな人生を支えるための課題として、心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子についての研究が課題Eとしてスタートしております。また、これらの課題に共通する基盤として、独創性の高いモデル動物の開発ということで、課題Cが平成20年度からスタートしております。これらの研究を推進することにより、先ほど申し上げましたように、現代の日本の社会が直面している問題を克服して、新しい、明るい未来を拓くことへの貢献をめざして研究を進めていきたいと思っております。

本日は短い時間ではありますが、この後、脳科学研究戦略推進プログラムから出てきた成果の一端について、4人の先生方にご紹介いただく予定です。それでは4人の先生方のご講演をお待ちしたいと思います。



「BMIが拓く リハビリテーションの新たな可能性」

慶應義塾大学
里宇 明元

私はリハビリテーション医学の臨床の立場からこの脳科学研究に参加しております。今日は、BMI(ブレイン・マシン・インターフェース)がリハビリテーションにどのような新しい可能性をもたらしうるかということをお話しさせていただきたいと思います。

BMIとは

まず、BMIとは何かということですが、これは脳機能の一部と機械を融合させて、念じただけで外界を操作するための技術とすることができます(図1)。それを実現するために、まず脳の活動を取り出すためのヘッドセットがあって、それを増幅したり解析したりするユニットがあり、さらにその情報をロボットハンドとか、マウス、キーボードに伝えます。このようなシステムにより、例えば手足が不自由な方が、考えただけでインターネットを楽しむことができることを可能にする技術がBMIです。その意味で、BMIというのは失われた機能の代償・回復により、障害をもった方の生活の質の向上と社会参加の促進をもたらすことが期待されます。

脳プロが始まった当初から、われわれは2つのタイプのBMIがあると考えてきました。ひとつは機能代償型のBMIで、これは不自由になった方のその不自由な機能を代償的に補うというもので、例えば脊髄損傷、切断の方々、神経難病の方々を対象となります。このような方々は約20万人いらっしゃるといわれています。それからもうひとつは、機能回復型のBMIで、これは

BMIを治療に使うものです。例えば、まひの回復に使うとすれば、その最も重要な対象は脳卒中であり、脳卒中の方は150万人いらっしゃいます。その他、一般の社会への波及も考えられます。

今日はまず、脳プロにおけるBMI研究の枠組みについてお話しし、それからわれわれが進めて参りました機能を補うためのBMI、機能回復を促すためのBMIについてご紹介し、最後に現在進行中の研究をご紹介させていただきます。

脳プロにおけるBMI研究

まず脳プロにおけるBMI研究ですが、これは先ほどお話がありました課題AとBで行われています。この課題Aの目的というのは、脳機能の計算論的理解に基づいてその脳内情報を低侵襲もしくは非侵襲的に解読すること、そして身体機能の治療、回復、補綴(ほてい)、補完を可能とするBMIを開発して臨床応用にもって行くことが掲げられています(図2)。その

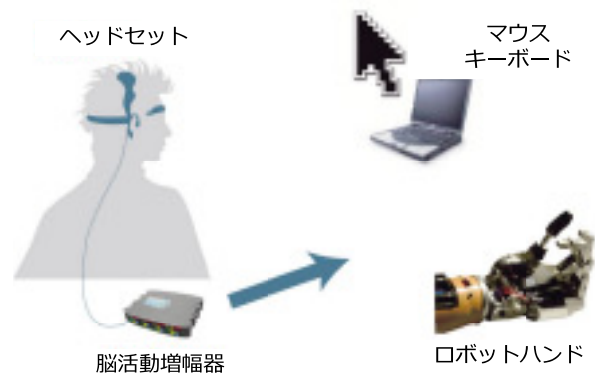


図1 BMI(ブレイン・マシン・インターフェース)の基本システム

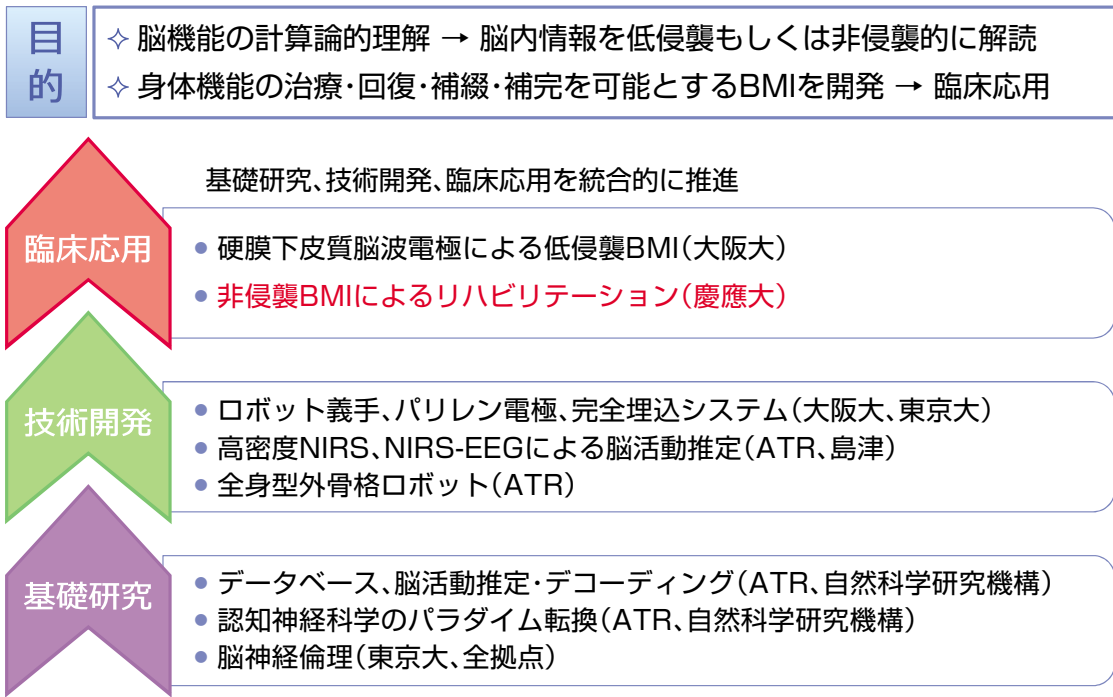


図2 文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム



図3 機能代償型BMI開発における成果

意味で、基礎研究、技術開発、臨床応用、この3つの要素が統合的に進められる必要があり、実際脳プロのチームは株式会社国際電気通信基礎技術研究所(ATR)の川人先生を代表として、基礎から臨床に至るまでのメンバーが入っております。この中でわれわれは、臨床の立場から非侵襲BMIによるリハビリテーションを担当しております。そのために、図2にお示したいろいろな技術を開発する機関、基礎研究を行う機関、それから低侵襲のBMIの研究開発を行っている大阪大学との連携が不可欠で、これらの機

関と密に連携しながら3年間、研究開発を進めて参りました。われわれのチームは医学部と理工学部の連携チームで、両方の学部がいつも密に連携して研究を進めております。それが意味ではひとつの強みと考えております。

これまでの成果ですが、まず機能代償型BMIに関しては、脳波を用いて手が不自由な方がインターネット上の仮想現実社会である「セカンドライフ」のキャラクターを操ることを可能にしました。さらに、念じただけで電動装具を使ってまひのある手を動かすことがで

インターネット上の仮想空間「セカンド・ライフ」の世界をBMIで楽しむ。



被験者の運動イメージ	動き
足を動かすイメージ	⇒ 前進
左手を動かすイメージ	⇒ 左回転
右手を動かすイメージ	⇒ 右回転
無思考	⇒ 停止

図4 脳波BMIにより、セカンドライフの世界を楽しむ



きる技術も開発しました(図3)。もうひとつのタイプの機能回復型BMIにつきましては、非常に重度のまひで筋肉の活動も得られないような方に対して使っておりますが、詳細は後でご説明します。患者さんが指を伸ばすことをイメージした時に生じる脳活動を患者さんにフィードバックするというトレーニングを行うことによって、完全まひの手に筋活動を誘発するという研究を行って参りました。

機能代償型BMI

まず、機能代償型のBMIについてご説明します。ご存じの方もいらっしゃると思いますが、「セカンドライフ」は仮想空間の中でショッピングやチャットができる世界です。「セカンドライフ」の世界をBMIで楽しむために、脳波を使ってキャラクターを操ります(図4)。どのように行うかと申しますと、運動感覚野の近傍に脳波電極をおいて、被験者に足を動かすことをイメージしていただくと、このキャラクターが前進します。同様に、左手を動かすイメージなら左に回り、右手を動かすイメージなら右に回るということで、このキャラクターの制御を行います。実際の様子をビデオでご覧いただきましょう。

<ビデオ>-----
(音声部分を収録)

この研究ではコンピューター上のバーチャル空間を使います。そして、頭の表面に6つの電極を付けて脳波を読み取ります。脳波の信号をコンピューターにつなげることで、バーチャル空間にいるキャラクターを動かそうというのです。

安さん: 今、右に動きましたね。

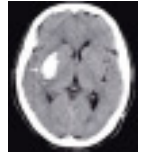
研究者: はい。

頭にイメージするだけでバーチャル空間の中にいるキャラクターを歩かせたり、右や左へ回したりすることができますといいます。

このように、比較的簡単に扱える頭皮上脳波を用いてこのようなキャラクターの制御を実現するということです。続いて、実際にこの研究を、例えば初めてやった方がどうなるか。これはたまたま「サイエンスZERO」で、安めぐみさんがわれわれのところに来て体験なさった時の映像です(NHK・サイエンスZERO、2009年9月19日放送)。

図5
脳卒中の機能予後

- 患者数
 - ◇ 150万人（第4位）
- 機能予後
 - ◇ まひが残存：50%
 - ◇ 歩行可能：60～70%（装具歩行1/3）
 - ◇ 日常生活自立：60%
 - ◇ **実用手：20%**



- ・ まひ手が実用手まで回復することは困難 → 従来のリハビリテーションは、利き手交換、片手動作の習得など、代償的アプローチが中心。
- ・ 近年の神経科学研究の知見：成熟した脳にも可塑性 → まひそのものの回復を促すアプローチが注目。

<ビデオ>-----

(音声部分を収録)

安さん：実際、私も体験してもいいですか？

研究者：そうですね、ぜひやってみてください。

安さん：はい、お願いします。

研究者：はい。こちらのイメージを……

安さん：ダメですね。

研究者：ちょっと緊張してきましたね。

ナレーション：気分を落ち着かせてもう一度。

研究者：じゃあ、こちらのイメージをやってみてください。左に曲がりましたね。うまくいきました。

ナレーション：少し慣れると、頭にイメージするだけでキャラクターを動かすことができるようになりました。

このように、いきなりやった時はちょっとうまくいきませんでしたけれども、10分か15分でできるようになりました。このような技術を実際に、筋ジストロフィーで手足の筋肉がほとんど動かない方に使ってみました。在宅の場面で、この方が脳波で思っただけで、画面にある白いキャラクターを動かします。それで大学のキャンパスにいる大学院生がキーボードで別のキャラクターを制御しているのですが、このインターネットの「セカンドライフ」の中で両者が会うという、そのような実証実験を行った時の映像です。

<ビデオ>-----

(映像のみ)

ちょっと速くてわかりにくかったかもしれませんが、この白いものが、患者さんが動かしているキャラクターで、思っただけでキャラクターを動かすことによって学生がコントロールしているキャラクターと出会えました。これはひとつの例ですが、このような技術を用いることによって、体の不自由な方の世界を広げることに貢献できたらと考えております。以上が機能代償型のBMIで、次に機能回復型のBMIのお話をさせていただきます。

機能回復型BMI

主な対象として現時点で考えているのは脳卒中なのですが、まず脳卒中がどのくらい回復するのか、その機能予後についてお話させていただきます(図5)。現在、脳卒中の患者さんは150万人おられるといわれていますが、その中でまひが残る方が約5割、歩けるようになる方が6割から7割、そのうち装具を使う方が3分の1ぐらいいらっしゃいます。日常生活がご自分でできる方が6割という意味では、歩行や移動の予後はまあまあ良いといえます。ただ問題は手の機能でして、手が実用的に使えるようになる方は2割しかおられない。この方たちに対して何かできないかというのは常々考えておりました。ただ、今まではまひした手を実用的な手まで回復することは難しいとされ、これまでのリハビリテーションでは利き手交換、すなわち右手が不自由になったら左手で字を書く練習をする、あるいは今まで両手でやっていた動作を片手でできる

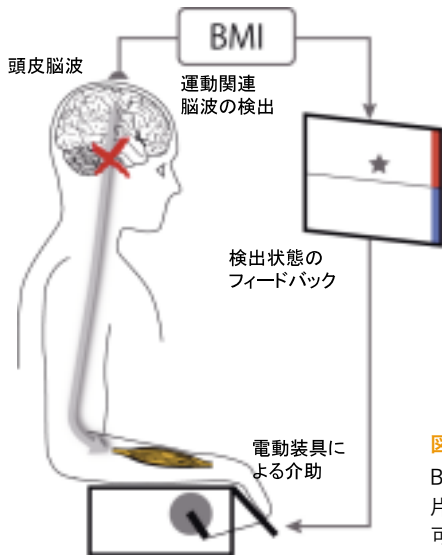


図6
BMIが拓く重度
片まひ治療の
可能性



ようにするための練習を行っていました。それによって患者さんは日常生活をご自身で送れるようになるのですが、まひそのものは変わらないため、これは代償的アプローチとなります。ところが近年の神経科学研究の知見では、成熟した脳にも可塑性があることがわかってきており、そうであればまひそのものの回復を促すこともできるのではないかとということで、いろいろなアプローチが試みられています。

そのひとつに、これもわれわれが開発したHANDS (hybrid assistive neuromuscular dynamic stimulation) 療法があります。手に対する治療なのでHANDSという名前を付けたのですが、まひした手はぎゅっと握りしめて開けない方が多いので、その指を開く筋肉をアシストするポータブルの電気刺激装置を装着します。日中起きている間はこの装置を使いながら、患者さんが手を開こうとすると、その時に出てくる指の伸筋の筋電図を感知してアシストし、使いやすくするというをやります。ビデオは発症後3年ぐらいたったまひの方ですが、3週間の治療で同じことをやっていたとしても、パフォーマンスが随分と向上して

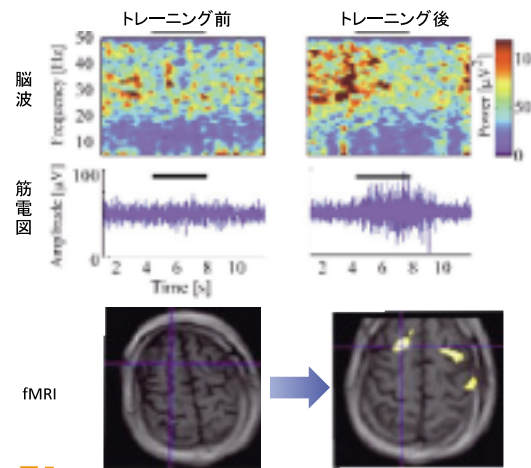


図7
トレーニングによる変化

いるのがわかりいただけると思います。

そういう意味でこのHANDS療法は、筋電図が記録できさえすれば使えるので、比較的まひが重い方にも対応できる治療法であり、現在、100例以上の経験がございます。まひが改善することで日常生活におけるまひ手の使用が増え、また、電気生理学的な検査でも脳可塑性誘導が起こるとことが確認されております。ただ、問題は筋電図が記録できなければこの治療は使えないということです。実際に指が動かなくても良いのですが、指を伸ばそうとした時にその指を伸ばす筋肉の活動が拾えないといけません。それが無い完全まひの方はHANDS療法の適用外でしたので、そこにBMIの役割があるのではないかと考えて、いろいろトライしてみました。

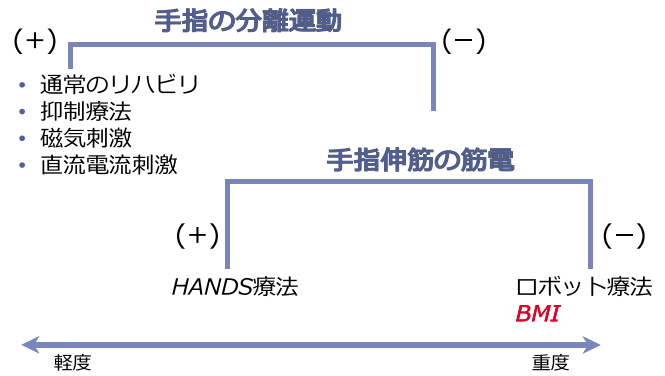
BMIを用いたリハビリテーション

そこで今、行っているのがこのBMIを用いたニューロフィードバックによる重度片まひの治療です(図6)。重度片まひで全く筋活動も無い方を対象として、コンピュータスクリーンの前に座っていただきまして、まひしている指を開く、伸ばすというイメージをしていただきます。そうすると脳波に変化が起こるのですが、その時の変化の程度をこの星型のカーソルの位置が表していて、うまくイメージできると星型のカーソルが下の方に移動して青い部分に到達します。ここの青いところに

図8
上肢まひに対する
リハビリテーション治療戦略

来ると、今度はまひ手に付けた電動装具が駆動されて、患者さんの手を他動的に伸展します。つまり患者さんはイメージすると、まず目で見てうまくイメージできたかどうかということがフィードバックされ、かつ、その指が他動的に伸ばされることで感覚の情報によりフィードバックされるという、2重のフィードバックを受けるシステムです。このトレーニングを行った結果を図7に示します。左側がトレーニング前、右がトレーニング後です。上段が脳波の変化、中段は筋電を示しております。図中のバーはイメージしている時を表しています。最初はイメージしてもあまり脳波にはっきりした変化が無かったのが、トレーニングの後はイメージするとはっきりと変化が出てきて、それと並行して全く筋活動が無かった指の伸筋にはっきりとした筋活動が出現することが示されました。このように、BMIのトレーニングにより筋活動が誘発できるということを実証したのはわれわれが世界で初めてです。いろいろなイメージング手法を用いた研究で、下段はfMRI(機能的磁気共鳴画像法)画像ですが、脳の活動に変化が起きていることが示されています。すなわち、最初は活動があまりはっきりしませんでした。訓練後には運動に関連した領域が活動することを見出しています。当初は外来の方を対象にしておりましたので、週1回か2回のトレーニングで10カ月間と、長くかかりましたが、現在は効果があるということで、2週間の入院で集中的なプログラムを始めております。

ここで、まひ手に対するリハビリテーション戦略をまとめてみます(図8)。横軸がまひの重症度を表し、軽度から重度までありますが、ひとつのポイントはまず指が一本一本、分離して動かせるかどうかです。それができる場合は今まで伝統的に行われてきたリハビリ



テーションや、健常側の使用を抑制してまひ手を使うことを促す抑制療法、磁気刺激等が行われます。これでうまくいくことも結構あります。指が一本一本動かさせない方の場合、次にチェックするのは、指を伸ばす筋肉の筋電が拾えるかどうかで、これが拾えれば先ほどご紹介したHANDS療法、すなわち、電気刺激でアシストする方法を使うことが可能です。さらに、今まではやりようが無かった筋電がまったく拾えない方に対して、BMIがひとつの役割を果たせる可能性が出てきており、かなり幅広いスペクトラムのまひ手に対応できる可能性が広がってきたと考えております。

BMIは、重度まひの治療に関し、新たな可能性を拓くのではないかとということで、今そのひとつの戦略として、先ほどご紹介したイメージトレーニングを行う前に、直流電流刺激という、弱い電流を頭皮上から流すということを行って、皮質の興奮性を高めてイメージをしやすくすることをやっております。この状態で、先ほどのフィードバックトレーニングを行います。そうすると筋活動が出てきますが、筋活動が出れば、今度は動きながら日常生活で使えるHANDS療法に移行できるようになります。そうすると患者さんは、まひ手を使えるので運動機能がさらに改善していく、そのような流れで治療を行っています。その他、抑制療法や、痙縮に対しては、最近、保険適用になったボツリヌス療法なども使って参ります(図9)。

そのような流れで治療した患者さんの例を紹介します。5年経過した左片まひの方で完全まひにより指が全く動かなくて、ぎゅっと握りしめた状態でした。1日

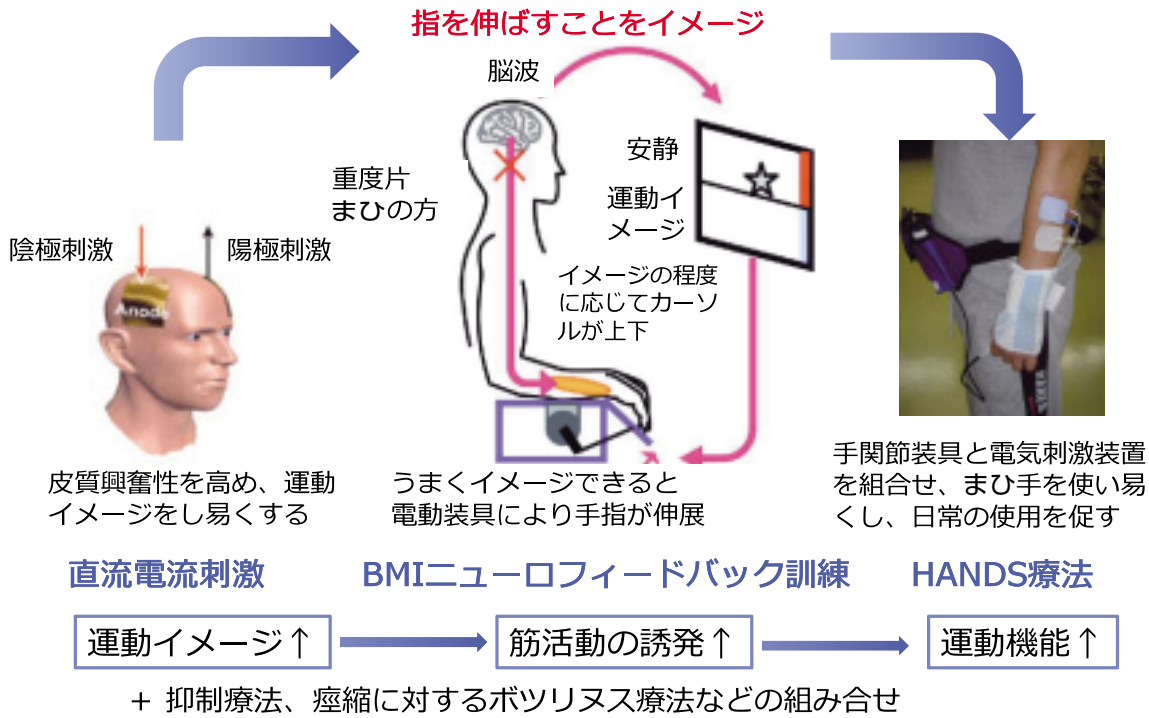


図9
重度上肢まひに対する治療戦略

1時間のBMI訓練を10日間実施したところ、筋電が出てきてHANDS療法に移行できたという方です。まず、BMIトレーニングを行った前後の脳波の変化をみますと、最初は脳波にほとんど変化がなかったのが、はっきりと変化が出るようになり、それと並行して筋電も出てきました。10日間終わったところでの患者さんの手の状態ですが、リラックスしてきたことにより、動かそうとすると、かすかに4、5指で動きが見られるようになりました。この状態ですと指の伸筋の活動が拾えるので、それを記録しながら電気刺激を行うHANDS療法に移行することが可能になりました。HANDS療法を3週間行った後の患者さんのパフォーマンスですが、全く使っていなかった手でも、ビデオに示しますようにこのくらいの課題ができるようになりました。その意味でBMIは、今までなかなか治療の対象にならなかった方に新たな可能性を拓くのではないかと考えております。これらの成果はメディアでも報道されました。

実用化をめざして

ここからは、今、進めている研究についてご紹介さ

せていただきます。ひとつは臨床効果の検証、本当に効くのかどうかという問題です。それからなぜ効くのか、そして、このようなことをできるだけ簡便にやれるような革新的なリハビリ機器の開発、この3つをポイントに研究を進めております。

まず、臨床効果の検証です。これはまだ途中で今の時点では8名のデータしか無いのですが、8名の方のうち、最初筋活動が無かった6名中4名が、BMIトレーニングで筋活動が得られるようになりました。それから筋活動はあるけれども、その指を伸ばした時だけでなく、リラックスした時にも続けて起こるという不随意的な活動がある方が、このトレーニングによってリラックスできるようになるということが2名中2名で見られました。それから、8名中5名の方でまひのランクが一段階以上改善しました。また、筋肉の突っ張りを表す痙縮が5名の方で減少しました。さらにこれが重要だと思いますが、日常における上肢使用の程度をスコア化するやり方でも、5名の方でスコアが増えていました。つまり、筋電が出るだけではなくて、実際に使って

NIRS-EEG同時計測による新発見

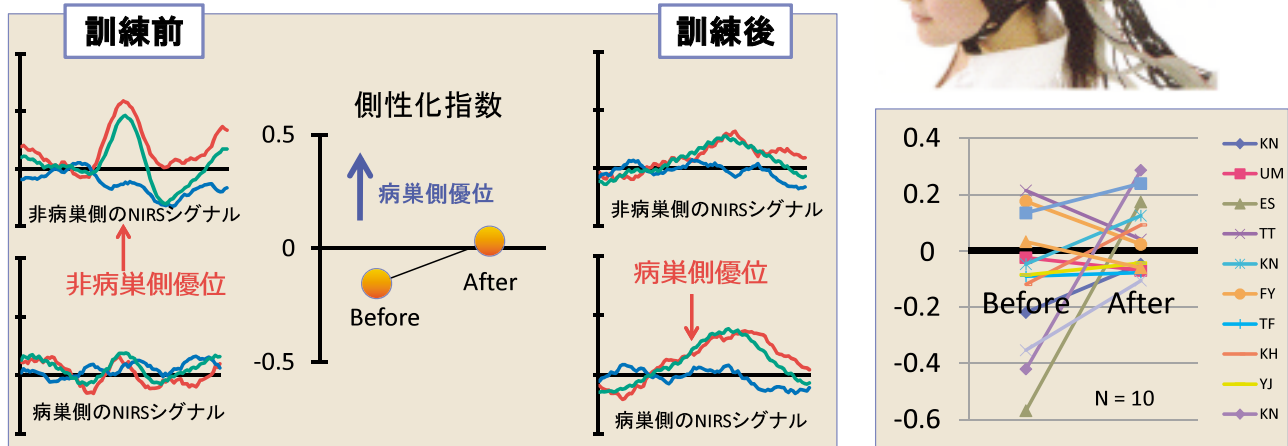


図10 脳波-BMIリハビリテーション前後の脳活動状態の変化(NIRS-脳波同時計測)

いただいていることがわかります。ただ、まだこれは限られた例数ですので、これからの課題は、より多数例での臨床効果の検証を行っていかねばならないということにあります。

それからBMIのトレーニングを行いやすくするために、トレーニングの前に直流電流刺激を用いるということを申し上げましたが、1mAで10分間、刺激を行うことにより運動イメージに伴う脳波の変化が起こりやすくなることがわかってきました。BMIだけの群と、直流電流刺激とBMIを組み合わせた群でどう違うのかを検討してみたところ、10日間の介入を行った結果、運動イメージの正確度は両群とも改善しますが、直流電流刺激を加えた方が改善の度合いが良かったです。運動スコアや痙縮の改善度は同程度でした。また、相反性抑制や皮質内抑制のような電気生理学的な指標については、直流電流刺激を加えた方が良い傾向が見られました。この研究もまだ限られた例数ですので、今後、多施設でランダム化比較試験を行い、しっかりとその効果を検証することが必要と考えております。

2番目の課題は効果メカニズムの検証ですが、こ

れは昨年、革新的技術推進費の補助をいただくことができて、このEEG-BMIのシステムや、NIRS（近赤外分光法）と脳波の同時計測のシステム、それからfMRIと脳波の同時計測システム、そしてナビゲーション付きの磁気刺激システムを導入することができました。現在、これらを使って効果メカニズムの解明を行っております。その一端ですが、fMRIと脳波の同時計測により、脳血流の変化と脳波の変化を計測し、両者を比較してみました。脳波の変化というのは1回1回の変化というより、周波数が下がるというひとつのフェーズでの変化を意味しています。その血流量の変化と脳波の変化が、並行して起こる、つまりこの2つが相関をもって起こることがわかりました。これは脳波BMIで用いている脳波変化が皮質の興奮性を反映していることを示しており、今後、脳波変化のメカニズムを解明する上でも重要なポイントではないかと考えております。また、ナビゲーション付きの磁気刺激システムを用いた研究では、空間分解能5mm以内の精度で刺激が可能ですが、fMRIで血流の増加が多かった部位と、磁気刺激により求めた安静時の興奮閾値が低

い部位の関係を見ると両者が相関していること、つまり閾値が低い部分は活動も高いことがわかりました。また、運動イメージをしていただいた時には脳波変化が段階的に起こってきますが、脳波変化の大きさが10%の段階と30%の段階で磁気刺激を与えて誘発される電位の大きさを比較すると、やはり脳波変化が大きい程、運動誘発電位の振幅も大きいことがわかりました。これらの知見は、脳波変化の生理学的意味を解明していく上でもひとつの重要な知見ではないかと考えております。

また、NIRSとEEGの同時計測においては(図10)、左が訓練前、右が訓練後ですが、訓練前は非病巣側、病気の無い方の半球のシグナルが強かったのが、訓練後には病巣側が優位になってきます。これを側性化指数という指標で表すと、図のように訓練後では側性化指数が病巣側優位に変化します。実際、10症例で見ても、側性化指数が病巣側優位になる方が多いことがわかりましたので、この側性化指数を用いて、リハビリ効果が検証できるのではないかと考えております。

次に、革新的リハビリ機器の開発ですが、われわれは訓練の現場、それから在宅などでも簡単に使えるような機器の開発をめざしております。そういう意味で特別な準備無しにぱっと付けただけで脳波の記録ができて、無線で手を動かす装具が駆動できるようなシステムを開発しようということで進めております。イメージとしては、電池で駆動でき、頭皮処理が不要で訓練室、ベッドサイド、在宅での利用ができるような装置です。この開発に必要な基礎的な技術はもうすでに持っておりますので、今後、製品化の方向に向けていきたいと考えております。

1. 質の高い臨床試験による治療効果の検証
 2. 可塑性誘導のメカニズム解明
 3. EEG-BMI パワーアシスト装具の製品化
 4. 携帯型NIRS-EEGシステムの試作と臨床応用
 5. BMIと外骨格型ロボットによる回復支援
 6. BMIと神経再生の融合研究
 7. リハビリテーション治療体系の中での位置づけ
- 高齢者・障害をもった方の機能代替・回復支援への貢献

表1 今後の課題

今までは脳波のお話でしたが、血流情報を非侵襲的に評価できる近赤外光(NIRS)と脳波を組み合わせるNIRS-EEGシステムにより、より精度が高い制御ができる可能性があるということで、島津製作所、ATRと一緒に研究しています。島津製作所がスライドのような高精度の脳波とEEG同時計測システムを作りました。現在それを小型化、かつ無線化して、必要などころだけを測定してリハビリに使えるかという検討を行っております。

今後の課題

最後に今後の課題を表にまとめさせていただきました(表1)。これまでの研究によりBMIを用いたリハビリは効果があるのではという感触を得てはいますが、薬の効果と同じように本当に臨床に使えるのかどうかは、質の高い臨床試験によって検証する必要があります。それから効果がありそうだということがわかって、なぜ効くのがまだ未解明ですので、そのあたりを詰めていく必要があると考えています。脳波BMIについては先ほど示したような簡便に使える装置を製品化して、どこでもできるようにしていくことが必要と考えております。さらに、より進んだ制御ができる、それから脳の活動状態のモニターができる携帯型

NIRS-EEGシステムの試作と臨床応用、また今日は上肢の話を重点的にいたしました。やはり歩行や移動ということも重要であり、それに関してはATRで進めている外骨格ロボットの開発と連携した回復支援ということがこれから重要なテーマになると思っております。

さらに、神経再生の研究が非常に盛んに行われていますので、そこと何かドッキングした研究ができない

かということも構想しております。このようにいろいろな可能性が見えて来つつありますが、先端的な技術がそれ単独で使われるということは絶対臨床ではあり得ませんので、リハビリテーションのさまざまな治療体系の中で、このBMIを用いた治療がどのように位置付けられるか、それをしっかりと押さえながら、高齢の方、障害をもった方の機能代替、回復支援に貢献していきたいと考えております。

Q&A

Q いろいろな症状に応じてさまざまなリハビリテーション手法を使い分けることで、今まで手が付けられなかった筋電活動が出ないような患者さんに対してもBMIを使うと効果があったということでしたが、筋電が出てしまえばもうBMIは使わない方が良いでしょう。それとも、そこで使っていくとより回復が良くなるのでしょうか。

A そこはわれわれも重要と考えているポイントです。BMIトレーニングというのは、モニターの前に座って1時間じっと集中して行うので患者さんは結構疲れるんですね。一方、電気刺激を使ったリハビリテーションは、患者さんが普通に動いて生活して、例えば手で何か取ろうとする時にアシストするものですので、日常生活の中でできるトレーニングです。患者さんにとっては、そちらの方がやりやすく、より実用的です。そこで、BMIトレーニングで筋活動が出るようになれば、HANDS療法に移行しています。ただ筋活動がある程度出ている方でも異常な筋放電が出る、例えば指を伸ばした後にリラックスしなければいけないのにずっと力が入ったままになり、うまく

使えない方もいらっしゃいます。そういう方にはBMIでうまく指を伸展、それからリラクスのトレーニングを行うと、リラクゼーションが上手になってスムーズな動きになります。その意味では完全まひの方だけではなく、ある程度筋活動が出ている方でも、BMIを用いた訓練は、より質の良い動きのために使える可能性はあると考えております。

Q 科学技術を使ったリハビリテーションを進めることでそれに頼ってしまうと思うのですが、それに頼らない、自分でできる範囲内のことは自分でやるといった自発的なリハビリテーションについての研究というのは並行して行っているのですか？

A 大変重要なお指摘だと思います。先ほどのお話の中で示させていただいた患者さんは、トレーニングを2週間とか3週間やって、その後は社会に戻られ、外来には3カ月後とか6カ月後に来ていただきます。その間、その方の年齢にもよりますが、例えばお仕事をされるとか、主婦として活躍されるとか、できるだけ普通の生活をしていただきます。そのよう

な生活がしやすくなる基盤を、先端技術を用いて創り出す。片手でも練習すればいろいろなことができるようになりますが、やはり両手が使えると便利なことも結構あります。歯磨き粉を付ける時に、まひした手で歯磨き粉を押さえられればうまく付けられるとか細かいこともありますので、そのあたりが少しでもやりやすいようにして差し上げて、あとは積極的に日常生活や社会の中で使っていただくことが重要である、そのような考えでやっております。

Q ある程度高齢者になりますと、認知症の症状が出てくるのでイメージトレーニングが難しいかと思うのですが、どの程度の年齢の方まで有効なのでしょうか。

A 今まで20数名の方を対象に行いましたが、79歳、80代の方もおられます。ただ、ご指摘のように、BMIのトレーニングは結構注意を集中してやらなければなりませんので、ある程度注意が集中できる方、それからご自分でトレーニングによって何を獲得したいかというイメージや目標が持てる方が現時点では対象になっています。1時間じっと画面の前で座っているのは健常な方でも結構な苦痛です。ご自分でこれによって何かを得たいと思っている方であれば、年齢はある意味では関係無いかと考えております。

Q BMIを使ったリハビリテーションでも回復できなかつた方がいらっしゃるということでしたが、どのような要因でうまくいったり、うまくいかなかったりするのかわかっているところはあるのでしょうか？

A 例えば病巣部位とか発症後の期間、それから誘発電位が得られるかどうか、そういうことがおそらく関係すると思いますが、まだ十分な解析ができておりません。ただ、現時点では例えば皮質の運動野そのものが障害されている方ですと、なかなかこのトレーニングはうまくいきませんので、対象は皮質下の損傷の方にしております。

Q 現時点で社会生活や文化の程度が複雑というか、くだらないことがいっぱい社会に出てきて、若いうちから脳梗塞になるような時代を生み出しているような気がします。これからの未来はさらに複雑になっていくと思いますが、どのようなことが必要になってくるとお考えですか。

A それはある意味では社会全体で考える課題で、われわれにもその責任はあると思います。われわれができるのは、まず病気については予防です。脳卒中にならないに越したことはなく、予防的な取り組みは現在、いろいろと行われていると思います。それから病気になられた場合に、その方がその方の価値観に基づいて最大限の機能を発揮できる、生きがいを持てるような支援をする、そういう手だてをわれわれが医療者として持ち、それをその方の必要に合わせてお使いいただくこと、それが医療者としてのわれわれの責任ではないかと考えております。



「神経回路をひも解く技術革命」

自然科学研究機構生理学研究所
伊佐 正

われわれ脳プロ課題Cのテーマは、「先端的遺伝子導入・改変技術による脳科学研究のための独自の霊長類モデルの開発と応用」です。ヒトに近い動物の脳に遺伝子導入を行い、脳の機能を調べるとともに、将来的にはヒトに対する遺伝子治療の効果を検討し、治療方法も開発するのが目標です。われわれの課題では、ウイルスベクターを使って遺伝子導入をする方法、それから遺伝子改変を行ったトランスジェニック動物、特に霊長類の一種であるマモセットで遺伝子改変動物を作製するという方法をとっています。神経生理学者もいれば、発生工学、分子神経生物、ウイルス学の専門家といった多彩な専門を持つメンバーでチームを組み、こういった2つの課題を達成しようとしています。遺伝子改変(トランスジェニック)動物については、昨年度のシンポジウムで慶應義塾大学の岡野先生がお話しになりましたので、今日はウイルスベクターを使って遺伝子導入をするという研究についてお話しします。

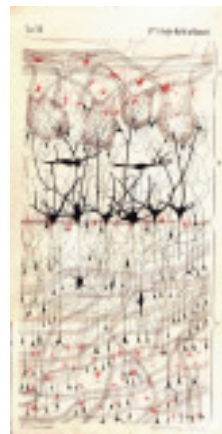
脳は回路である

まず、最初にお伝えしたいのは、脳は回路であるということです。図1は嗅球といって匂いを嗅ぐことに関与する脳の部位のスケッチですが、非常に他種類の細胞が複雑に絡み合ってネットワークを構成しています。脳の神経回路はよく電子基板、コンピュータのプロセッサに例えられますが、それぞれの素子は電子基板のように整然と並んでいるわけではありません。

ある程度の秩序はあるのですが、非常に多くのものが複雑に絡み合っています。

こういった回路のそれぞれの要素がどのように相互作用しあって、情報を処理しているかを調べるというのが脳科学の本質なのですが、このような事を調べるためにこれまで使われてきた刺激、記録、破壊という解析法は複雑な神経回路を解析するには非常に粗い方法でした。例えば刺激というのは、脳の特定の場所に電極を刺して電流を流す方法です。そうするとある程度の表層に電流が広がりますが、何がどこまで刺激されているかわかりません。興奮性、抑制性の細胞、さらに通過している線維まで刺激してしまいます。したがって、この場所が刺激されているといっても、本当のところはなかなかよくわからないことがあります。記録についても同じことがいえます。特定の場所に電極を刺し込んでいって、何らかの神経活動が記録できて、どの細胞の活動なのかということまでは簡単に

神経回路(嗅球)



電子回路(インテルのプロセッサ)

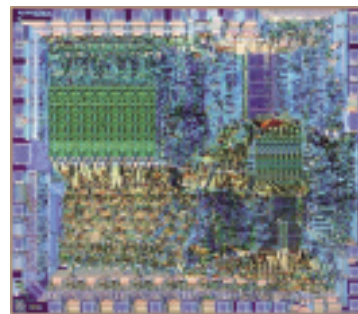


図1
神経回路と電子回路

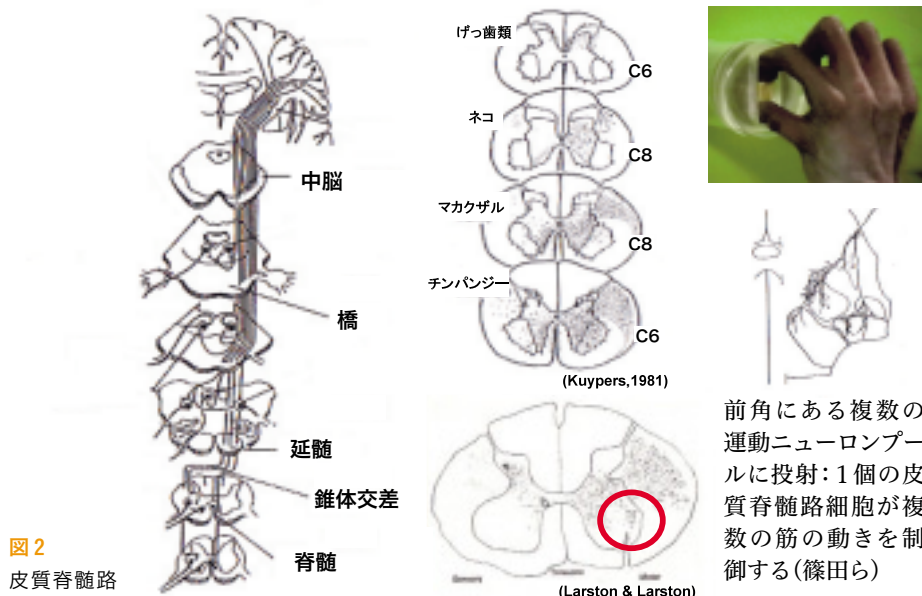


図2 皮質脊髄路

調べられることではありません。また、発火活動と外部環境・内部状態との相関関係はわかっても、因果関係を立証することは容易ではありません。破壊については、ある場所を破壊したり一時的に機能を止めたりして、何か障害が出ればその機能と関係があるということなどで因果関係について知ることができます。しかし、破壊の方法として使われているのは、薬を注入して活動を止める、物理的に破壊するという方法なので、範囲のコントロールが難しいという問題があります。さらに脳は電子基板とは異なり、破壊後にいろいろな可塑的な変化で修復や機能代償が起こることもあるため、どこの時点での機能かということがよくわからないという問題があります。このように従来の方法というのはいろいろな意味で不十分な点があるわけです。

手指の運動と皮質脊髄路

専門でない方には、なかなかピンと来ないことも多いかもしれませんが、私が長年、取り組んでいる研究テーマに絡めて、具体的にお話ししたいと思います。私はヒトと霊長類に特有な、特に精緻な運動、例えば手指を一本一本動かすような細かい運動や目を正確にものに向けるという運動のメカニズムと、そういった回路が障害を受けた後の機能代償ということを研究しています。まずは手についてのお話です。里

宇先生のお話にもあったように、手を動かすことには、皮質脊髄路と呼ばれる大脳皮質の運動野という部位から脊髄にかけて伸びている経路が関与しています(図2)。皮質脊髄路は延髄の一番下のあたりで交差して脊髄の反対側に投射します。脊髄の中では側索という部分を通して最終的に脊髄の灰白質の中に投射します。霊長類では運動ニューロンという筋肉を支配している神経細胞は、この一番前のところにあります。動物種によってかなり違いが見られ、ネズミやネコではそこには直接結合しておらず、介在ニューロンを介してつながっています。霊長類になって初めて運動ニューロンとの直接の結合が見られるということがわかっています。

進化の様々な過程にある動物同士を比較することで、こういった運動ニューロンとの直接結合の存在が、手指の器用さと相関しているということがよくいわれています。1960年代にカイパーズらが行った有名な実験で、実際に延髄のレベルでサルの皮質脊髄路を切断すると、それまで親指と人さし指で器用につまんでいたのが、全部の指を使ってつかむという運動しかできなくなることが確認されています(図3)。このように直接結合が指の精緻な運動の基盤であろうということは、教科書にも書かれていますし、臨床でもそう考えられています。

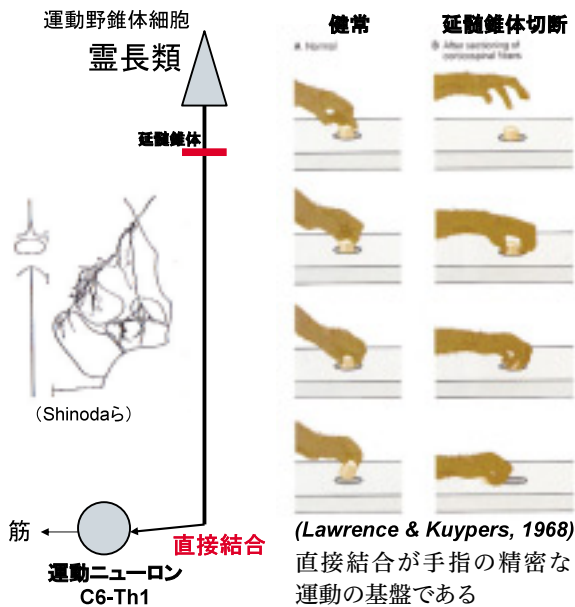


図3 皮質脊髄路による手の運動制御

ところが、こういう皮質脊髄路は直接運動ニューロンについているだけではありません。図4は大脳皮質の運動野にトレーサーを入れて経路をずっと染めたものですが、C8という頸髄の下の方の髄節レベルに行くと運動ニューロンがある場所に投射していますが、その前の方にも側枝を出しているのがわかります。いろいろなレベルで運動ニューロンではない、おそらく脊髄の介在ニューロンと呼ばれるものがあるあたりにも枝を出しています。つまり、必ずしも運動ニューロンだけを制御しているわけではないようなのです。

では、このような枝は何をしているのでしょうか。介在ニューロンを介する間接経路に関しては、これまでネズミやネコを使って多くの研究が行われ、このような間接経路が手を伸ばしたりつかんだりという動作にとって大事だということがわかっています。しかし、先ほどお話ししたように、ネコやネズミの場合、サルのように運動ニューロンへの直接結合がなく、脊髄の介在ニューロンを介する間接経路しかありません。ネコやネズミといった進化的に古い動物で主に機能していた間接経路が、われわれ霊長類ではどのように働いているのかというのが次に生じる問題です。

霊長類で介在ニューロンを介する間接経路がそもそもあるのか無いのかという疑問については、ロンド

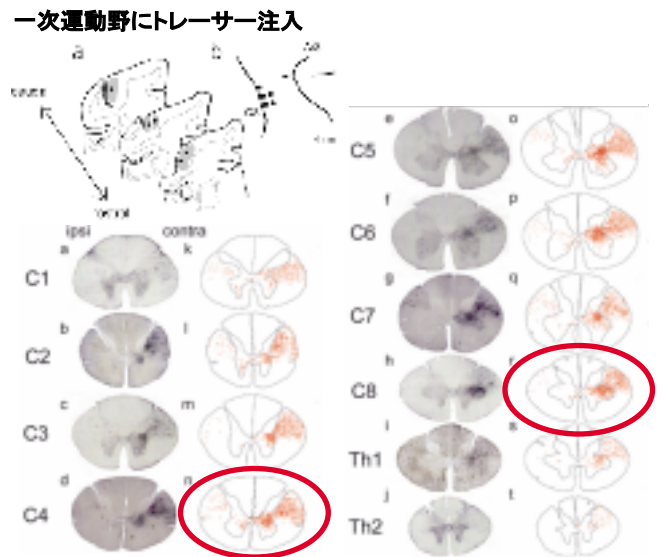


図4 皮質脊髄路の軌跡 (Yoshino-Saito et al. Neurosci, 2010)

ン大学・レモン教授のグループとわれわれのグループとで10年くらい論争を続けてきました。レモン教授は、直接結合に関する研究の大家ですが、霊長類の手指の運動で大事なものは直接経路であり間接経路は重要ではない、むしろ間接経路を使わないことが大事であるという立場を取っています。レモン教授のグループでは、皮質脊髄路を電気刺激した際の運動ニューロンの活動を計測し、刺激から1~2ミリ秒後に運動ニューロンで興奮性の電位が見られることを確認しました(図5)。それからしばしば興奮性の電位に引き続き、急激な抑制性の電位が観察されることもあります。これは抑制性のニューロン1個を介して起きている作用です。しかし、ネコなどで見られる間接的な興奮性の経路があれば、直接の興奮から1ミリ秒ほど遅れて興奮性の電位が生じると考えられます。それが見られないことから、サルでは間接経路はほとんど存在しないだろうと主張したわけです。また、こうい

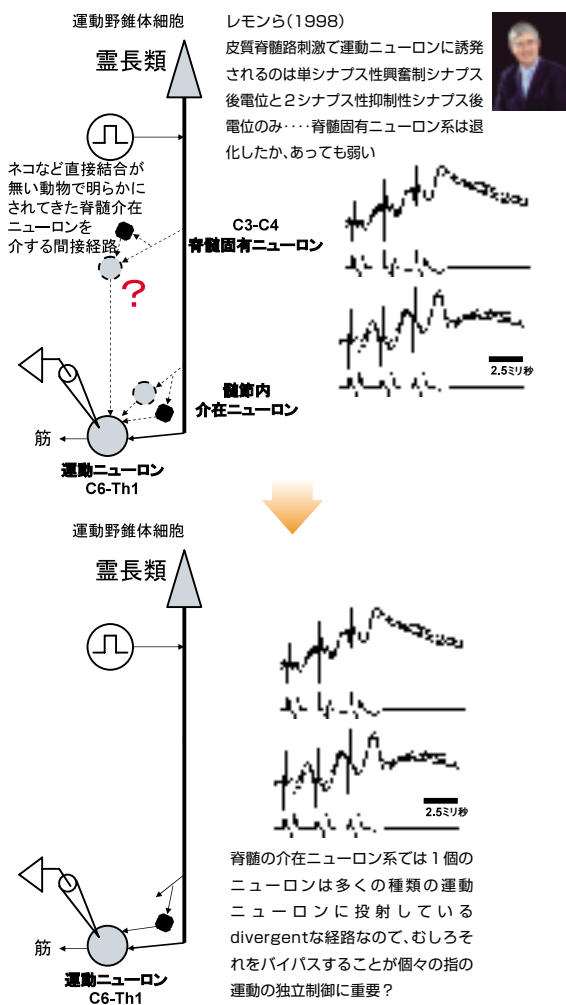
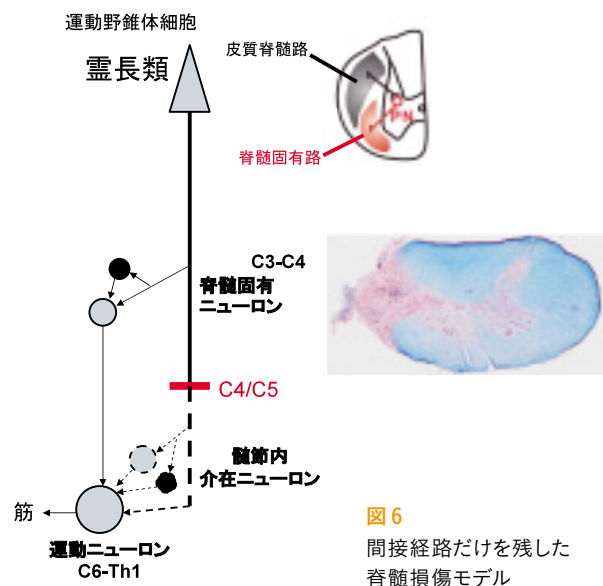


図5 霊長類に間接経路は存在するか?

った間接経路では、1個の介在ニューロンは多くの種類の運動ニューロンに同時に投射していますので、この系を使うと指を一本一本動かすのはかえって困難になってしまうのではないかと考えられています。間接経路をバイパスする直接結合を作ったことで、より正確に指を一本一本動かすことが可能になったのではないかと、レモン教授らは考えたのです。

一方、われわれのグループは完全に意見が異なっていて、正確な運動を行ううえで直接経路だけでは不十分で、間接経路は直接経路の効果を増幅していると考えてきました。われわれはまず、皮質脊髄路を刺激した際に間接経路を中継している脊髄固有ニューロンの活動を計測するという実験を行いました。霊長類の間接経路では、ある種の抑制がかかっているということがわかっていたので、この抑制を外すため



にストリキニンという薬をサルに投与して運動ニューロンの応答を調べてみました。その結果、抑制が消えると遅い興奮がたくさん出てくることから、間接経路が確かに存在するというのを確かめました。また、運動ニューロンでも、直接経路での興奮より少し遅れて脊髄固有ニューロン系を介する巨大な興奮性の電位が記録されることも確認しました。このようにして、サルでも間接経路が存在することを証明できました。しかし、ストリキニンという毒のような薬物を投与するという極めて人工的な操作を行った結果は不自然な活動であるし、そういった経路が仮にあったとしても、その経路の役割はわからないではないという批判が出てきました。そこで、われわれは間接経路の機能を調べることにしました。学問の論争というのはこのように進んでいくわけです。

先ほど少しお話したとおり、直接経路と間接経路は脊髄の違う場所を通過していますから、直接結合だけが切断されるような脊髄損傷を作ることができます(図6)。われわれは、直接経路を無くして間接経路だけ残したサルがどのような行動を取るかを観察することにしました。指を動かす際に使っている直接経路が破壊されているわけですから、損傷後しばらくは指の運動が非常に障害されてしまいます。ところが訓練を続けると、一カ月ほどでちゃんと回復すると



サッケード運動の出力回路

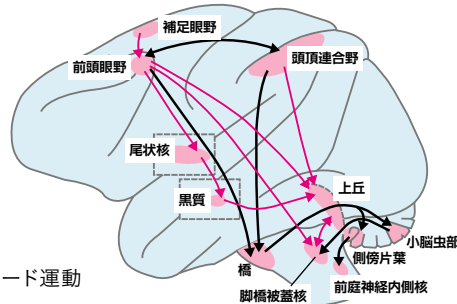
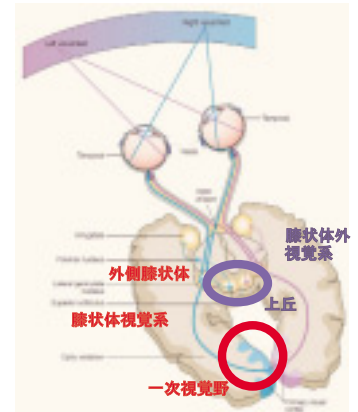


図7
眼球のサッケード運動

膝状体視覚系
膝状体外視覚系



ということがわかってきました。直接経路を切断しても、間接経路を使うとちゃんと指が動きますよということを示したわけです。しかし、そうすると今度は、機能回復に関係することはわかるけれど、普段、何をしているかはわからないではないかという批判が出てくるわけです。

われわれ脳科学者は、常にこういった問題に悩まされています。普通の状態、健常な状態での機能を調べるためには、特定の経路だけを遮断することができなければならず、かといって、薬を入れて機能を止めるとしても、そこには隣り合っているいろいろなニューロン、足の方までいくニューロン、小脳に信号を戻すニューロン、抑制性のニューロン等が存在しており、どこの機能が止まっていて、何を見ているのかわからないということになるわけです。特定の回路が制御するためにはどうしたら良いのかということは、脳科学者をこの何十年間も悩ませていた問題で、私も20年ぐらいこういう問題に悩んできました。

視覚の処理経路

もうひとつ、例を紹介しましょう。今度は、目の動きに関するお話です。目を動かす神経回路というのは、手とはだいぶ違います。出力系については、大脳皮質から脳幹の上丘という場所に目を動かせという指令が送られることで目が動きます(図7)。一方、そこにつながる入力系についてですが、われわれの視覚とい

うのは、実は2つの経路からの情報が同時に脳に入ってきています。ひとつは、目からの情報が視床にある外側膝状体という場所を介して一次視覚野に投射してくる膝状体視覚系という経路です。これは進化的に新しく、大脳皮質が発達してきたほ乳類で大きくなってきた経路です。それに対して、視神経が脳幹のあたりでちょっと横に逸れて、中脳にある上丘という場所に投射する経路を膝状体外視覚系とって、進化的に古く、大脳皮質がない魚類やカエル、トカゲで発達した視覚経路です。われわれの脳にはそういう古い経路がまだ残っています。図8に簡単に示すと、ひとつは網膜から入った視覚情報が膝状体視覚系を介して外側膝状体から一次視覚野、そして高次の視覚野に行って、上丘に行って目を動かすという経路で、これは進化的に新しい経路です。それに対して中脳の上丘に行った後、上丘の中間層に行くという近道を通して反射的に目を動かしたり、また視床の別の核を通じて大脳皮質に投射する経路があります。これは進化的に古い経路です。なぜか、われわれは2つの経路を同時に持っているのですね。

そして、前者の膝状体経路は意識にのぼる視覚で、膝状体外視覚経路というのは意識にのぼらない視覚と一般的にいられています。視覚野を損傷した患者さんの所見というのは有名で、視覚野が損傷すると損傷された反対側の視野が見えなくなることが知られています。例えば、左の大脳皮質の視覚野が壊れ

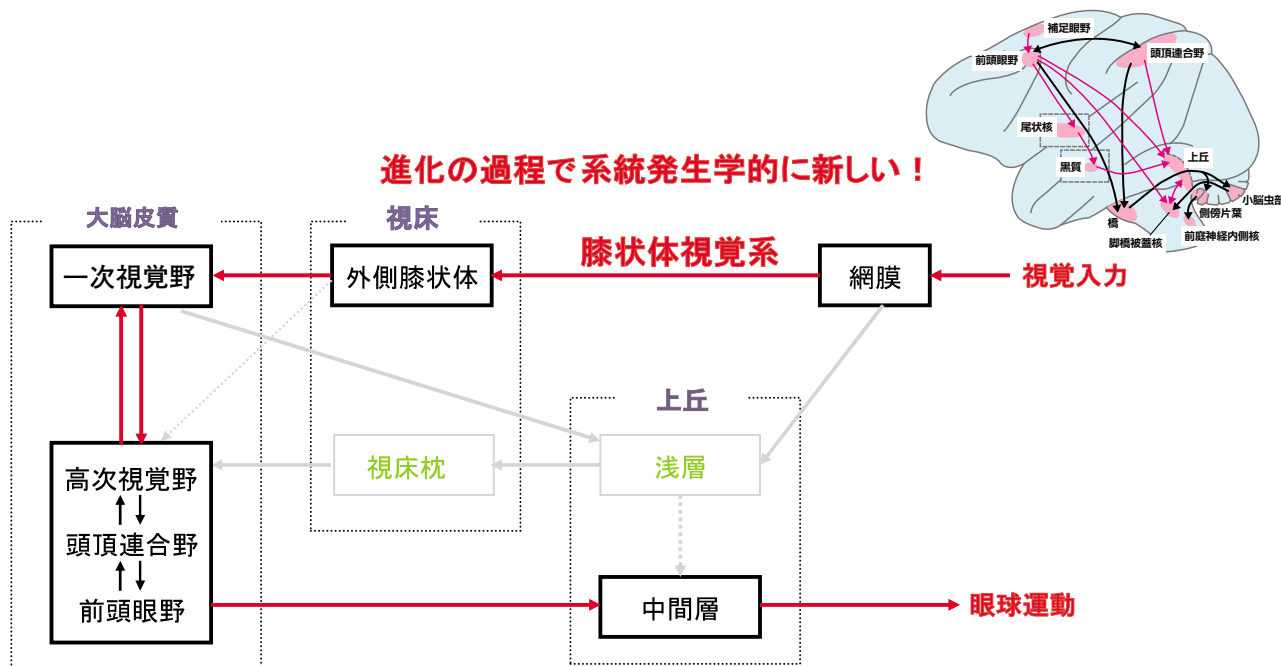


図8 サッケード制御における視覚運動変換過程

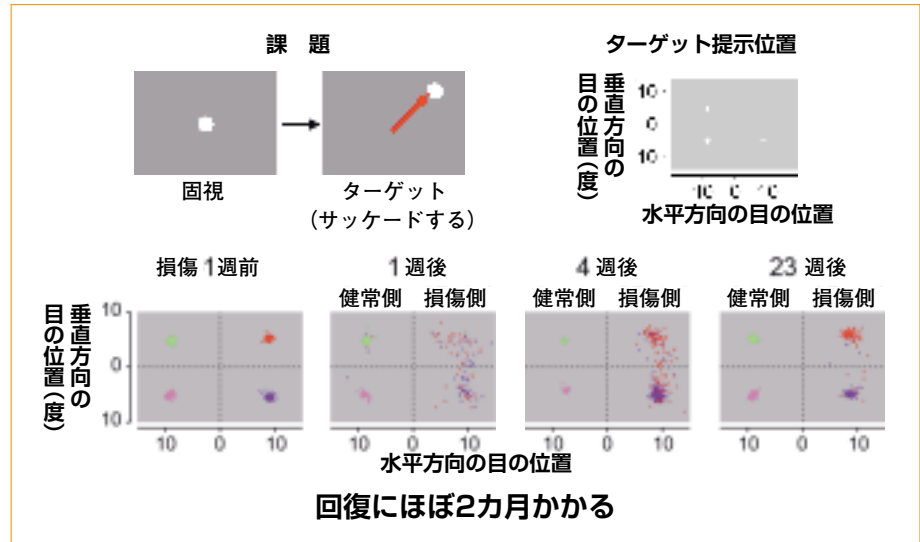
ると、右の視野が見えなくなるということです。患者さんに、「どこが見えませんか?」と聞いて、視野の障害の範囲を調べるわけです。

ところが70年代にイギリスで非常に面白い症例が報告されました。視覚野の損傷後、視覚が見えたと感じる意識と、実際の行動が乖離するという症例です。これはblindsight、盲視、見えない視覚と呼ばれる非常に面白い現象です。DBさんという方は、14歳の時から片頭痛から発作があり、大脳皮質に動脈の奇形があるということがわかって、33歳の時に右の視覚野の除去手術を受けました。予想通り同名半盲になって視野の左側が見えなくなったのですが、ある時に、DBがその見えないはずの視野にあるものの位置をいい当てることができることに医者が気づきました。スクリーンに光点を点灯させて当てずっぽうでいいから位置を当てるように指示すると、見えないはずの光点を正しく指さすことができる。さらに、棒が縦か横かを当てるテストをしても間違いなくできる。ただこのテストのあとでDBに成績が非常に良いことを伝えると、とても驚いたといいます。意識と行動はバラバラなんですね。このことから、一次視覚野を介さない中枢の視覚経路があって、この経路を介する視覚情報

は意識にのぼらないということがわかりました。

では、それは何だろうかとすると、当然思いつくのは先ほどの上丘の経路です。われわれは現在、そういった経路を調べており、例えばサルで一次視覚野を吸い取って完全に取ってしまい、機能の回復を見てみます。どういったタスクかという、ここを見なさいというターゲットが出てそこを見ると、今度は別のところにターゲットが移動し、そちらに目を向けたらジュースがもらえるという課題です。これを1日何百回もできるよう訓練します。図9は、この4カ所のどこに目が行ったかということを示していますが、損傷前はちゃんとできています。左の脳を損傷してすぐは、損傷と同側の健常な側はちゃんとできるんですけども、反対側はやはりできなくなってしまいます。ところが、1カ月くらいすると、かなりできてきて、6カ月弱になると、かなりちゃんとできるようになる。大体2カ月ぐらいで回復が起きてきます。損傷直後は、やはり一次視覚野が無いとできませんが、時間が経つとなぜか機能が回復して目が向けられるようになります。何故このようなことが起こるのかを調べるために、経路として重要と思われる上丘にムシモルという薬を入れて活動を止めてやります。もし上丘が本当に重要な役割を果たしているのであれば、

図9
サッケード課題の
回復過程



せっかく直ってきた行動が再びできなくなるはずですが。しかし、上丘に薬を入れて活動を止めても、健常側はそんなに影響を受けませんでした。なぜかという、外側膝状体とか一次視覚野を介する経路が働いているからです。それに対して障害側の上丘の働きを止めてやると、サッケードができなくなることから、やはり上丘を介する視覚経路が、視覚野が損傷を受けた際の機能代償にはとても大事だということがわかるわけです。

上丘を介する経路が損傷機能回復をして機能代償に働くように、われわれの脳の中に残っているカエルの脳とか、魚類の脳が、脳が壊れてしばらくすると頑張りはじめて機能代償してくれることがわかります。ただ、こういった無意識の視覚野は、普段は何をしているのだろうかということがまた疑問になってきます。カエルの脳が自分の中であって何をしているのか、つい考えたくります。ただ、そうすると可塑性の問題というのはなかなかやっかいです。回復してからの機能を見るだけではなく、健常な状態で調べてみないとわからない、特に経路を選択的に遮断しなければならぬということになります。

神経科学をひも解く新技術

われわれは、こういった問題で長年悩んでおります。例を挙げた皮質脊髄路から運動ニューロンに行く脊髄の間接経路を介する信号伝達、それから網膜から

上丘に至るような膝状体外視覚経路について、ある程度のことはわかってきているのですが、通常の状態ではどう機能しているかということになると、やはり新しい実験パラダイム等のツールが必要なのです。そこでわれわれが狙っているのは、神経回路を特異的に遮断ないしは破壊する実験システムです(図10)。例えば領域ABCといった場所から、領域Xという場所に入力が入ってきます。領域Xを壊すと全部の入力が無くなります。問題は、領域BからXへの経路だけ遮断するにはどうしたら良いかという問題になります。逆にまた今度、領域Aという場所から領域XYZという場所にいるいろ分かれていっているときに、領域Aを壊すとどうなるかという、全部の経路が駄目になってしまうので、どの経路の効果かわからなくなってしまいます。その中で領域AからYへの経路だけ遮断するにはどうしたら良いかといったことが、解析の鍵になってきます。

こういった操作は、遺伝子改変マウスではできるようになってきています。それぞれの細胞の種類ごとに、発現に違いがある特殊なタンパク質を作るための遺伝子を読み出すためのプロモーターという領域があります。それをうまく使い分けてやるとそれぞれの細胞種類ごとに特異的にタンパク質を導入することが可能です。最近では、大脳皮質の違う細胞ごとに違う色素を発現させる事も行われており、レインボーになぞらえてBrainbowと呼ばれています。こういった技

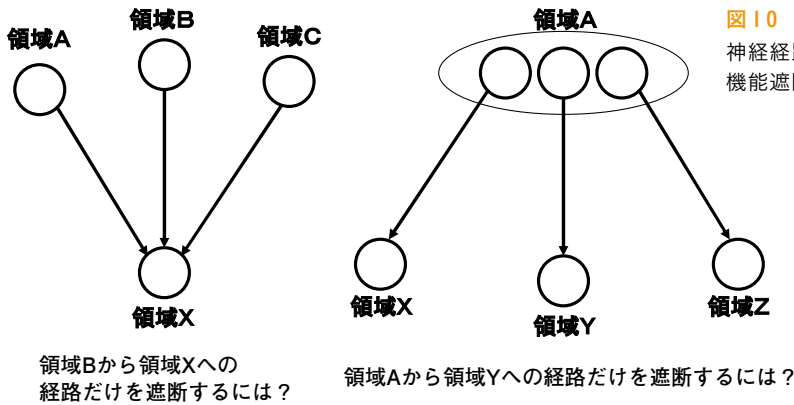


図10
神経経路選択的な
機能遮断(破壊)実験システム

術はマウスだと可能ですが、霊長類では今のところできていません。慶應義塾大学の岡野栄之先生たちのグループで遺伝子改変マーマモセットができるようになりましたが、このような遺伝子操作をマーマモセットで行うには、まだまだ時間と技術の改変が必要です。ましてや、マカクザルやヒトで遺伝子操作を行うということになると、いろいろな意味で非常に困難です。

そこで、ウイルスベクターと呼ばれる毒性の無いウイルスに、遺伝子を運ばせて標的細胞に感染させることで遺伝子を導入するという方法を用いることが考えられています。ウイルスベクター技術は遺伝子治療に有効性が期待されています。ただ、必ずしも全ての事例で遺伝子治療がうまくいっているわけではありません。どういところがうまくいってないかという、ひとつには感染効率が問題です。例えば全体のたかだか1~2%しか感染しないのであれば、その細胞は良くなったとしてもやはり全体に治療効果は上げられない。さらに感染したとしても、どれくらいたくさんの遺伝子がタンパク質に読まれるかということも考えないといけない。そういったことで、ウイルスベクターの効果を考える際には、感染した1個1個の細胞の機能を変化させるレベル、特定の経路の神経伝達を変化させられるレベル、そして個体としての行動を操作するレベル、といったようにいろいろなレベルがあるわけです。やはり最終的に治療レベルまでもって行こうとすると、個体レベルでの変化が起きるぐらいにならないと、効果を期待することは難しいのではないかと考えています。こういったレベルを、基礎研究の中で何とか突き

詰めていきたいと思っている次第です。

光遺伝学による神経回路の修飾

今、そういった神経回路を修飾するひとつの方法として注目されているのが、先ほどの津本先生のお話にもありました、光遺伝学、Optogeneticsという方法です。これは、藻類の細胞膜に発現している膜タンパク質などをうまく活用する方法です。ひとつはチャンネルロドプシンといわれるタンパク質で、青色の光が当たるとチャンネルが開いて細胞内にナトリウムやカルシウムが入って細胞を興奮させます。もうひとつはハロロドプシンといわれる塩素イオンのポンプで、黄色の光を当てると細胞が逆に不活化します。例えばスパイクを出している細胞に、黄色の光を当てると活動が止まります。最近では、この2つ以外にもいくつかのタンパク質が知られてきていますが、これらはいずれもミリ秒の時間オーダーで非常にシャープに神経細胞の活動をオン・オフができる装置です。

これを、特定経路の、ある細胞にだけ発現させてやって、そこに光を当てると、他の経路には全く影響を与えずに、自分が抑制したいと考えている経路だけ止めることが可能になるのではないかと考えています。ひとつの例として、先ほどいいました膝状体視覚経路と膝状体外視覚経路という新しい経路と古い経路のことを考えてみます。これは、手始めにマウスで行った実験ですが、マウスの網膜にアデノ随伴ウイルスベクターを使ってハロロドプシンという抑制因子を打ち込んでやります。YFPという蛍光物質を載せて

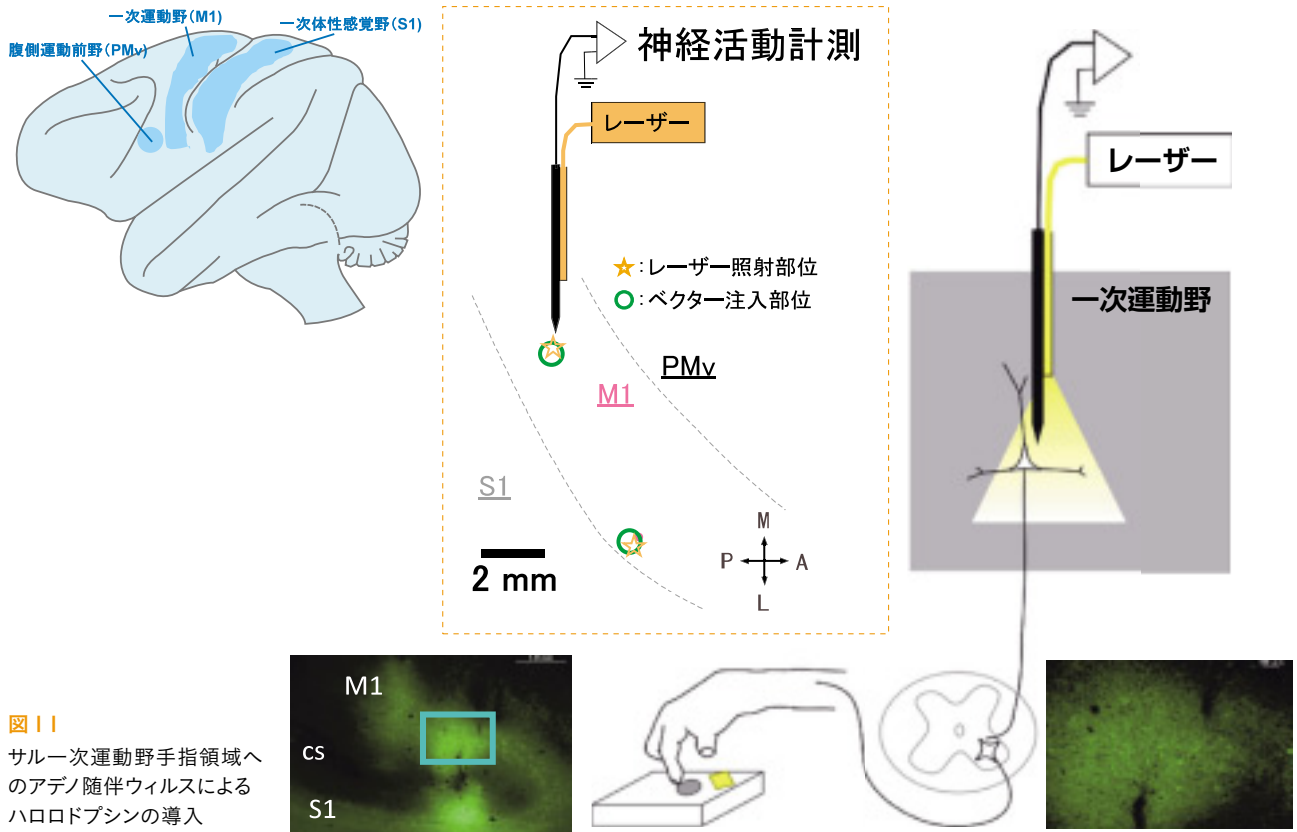


図 11
サル一次運動野手指領域へのアデノ随伴ウィルスによるハロロドプシンの導入

いますので、その発現を確認することができます。網膜の神経節細胞に発現し、視神経に沿って、中脳の上丘の一番浅い層の投射先までYFPが発現していることがわかります。このハロロドプシンが細胞体で効くということはこれまでにわかっていますが、投射先の末端のところでも本当に効くかどうかということは、ちゃんとした論文が出ていませんでした。われわれが初めてなのですが、実際にマウスのスライス標本を使い、神経を刺激して上丘の細胞からパッチクランプ法で記録しますと、レーザー照射前は興奮性のシナプス電流が記録されるのですが、照射するとききれいに消えてしまいます。そしてまた照射をやめるとまたシナプス電流が現れるという感じで、末端でもこの方法を使って、非常にきれいにオン・オフできることがわかりました。マウスの個体でも、こういった視覚刺激をすると非常にシャープなオン反応とオフ反応が出るわけですが、それが光を当てるとかなり小さくなります。残った部分が何かというとまだ感染効率が悪い部分があるのかもしれません。しかし、少なくともきれいに

消えた部分は、網膜から直接きた経路の反応であろうということがわかってきました。

現在は、サルの網膜から上丘に行く直接の経路だけシャットアウトするということをミリ秒の正確さで試んでいます。マウスでできているのだから、マウスで研究すれば良いじゃないかということかもしれませんが、マウスとサルでは古い視覚系と新しい視覚系のバランスが結構違って、マウスでは一次視覚野を壊しても直後から一見、影響がぜんぜん見られないのです。ところが上丘を破壊すると、マウスは見えないような感じになり、サルの場合とは異なっているわけです。このプロジェクトを始めて、最初に非常に困ったのは、マウスで有効だったベクターがサルで効かないことがしばしば起こるということでした。そういったこともあり、やはり霊長類用にベクターを調整し直す必要がありました。

われわれは、サルの一次運動野にベクターを注入しハロロドプシンを発現させ、黄色のレーザーで活動を止めるということを行っています。ベクターを注入した場所を、もう1回電極でさし直して活動を見るわけ

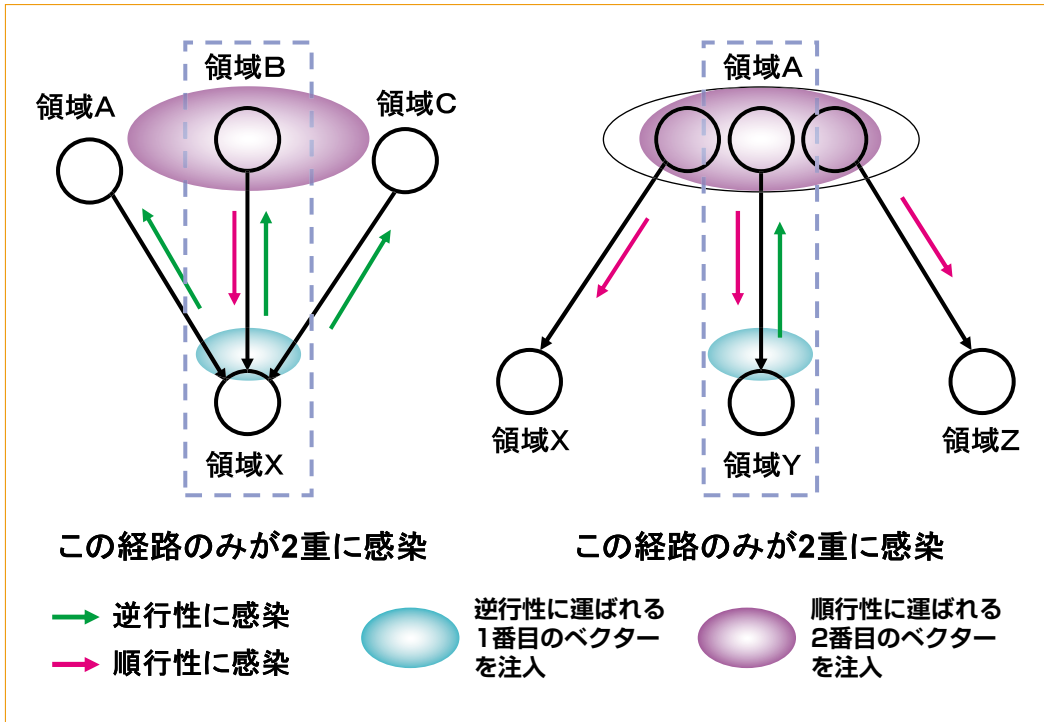


図12
2重感染による
神経経路の
選択的遮断

ですけれども、レーザーを当てている期間だけきれいに活動が止まるということがわかってきました(図11)。感染の効率もかなり上がってきていますし、実際に手を動かしてもものをつまむ時には神経の活動が増えるわけですけれども、レーザーを当てると、活動がぱんと止まるということもわかってきました。ただ、局所にレーザーを当てているだけだと、なかなか行動への影響は見られません。世界中の研究室が、このような技術開発で現在しのぎを削っていますが、まだ行動レベルまで影響を与えることに成功した研究室は出ていません。今後、より広い範囲にレーザーを当てる方法や、ベクターの感染効率の向上を検討する必要があると思っています。

Tet-On/Offシステムによる 神経回路の修飾

これまでには、先ほどお話した3つのレベルのうち、1個1個の活動を変化させたり、特定の経路の伝達を遮断することはできてきました。最後の行動を変化させることについて世界中がしのぎを削っていますが、それについて最近ちょっと成功したことがあり、最

後にその話をしたいと思います。

先ほどまで、1個のベクターだけを考えていたわけですが、われわれはベクターを2つ使う方法を考えました(図12)。まず、投射先に感染すると逆行性に運ばれるベクターを注入します。ここで使ったのはわれわれのグループに入っている福島県立医科大学の小林和人先生が作られた、ちょっと特殊なレンチウイルスベクターです。そのベクターに、Tet-Onという配列がくっつく遺伝子の読み出しが始まるTRE(テトラサイクリン応答性エレメント)という配列と、その下流にGFPと神経伝達を止めるための改変型破傷風毒素を載せます。この配列は京都大学の渡邊大先生が作られたものです。このベクターを注入すると、ここに投射するあらゆる細胞に感染するわけです。

続いて、狙いたい場所にだけTet-Onという別のシーケンスが載った2番目のベクターを注入します。そうすると2種類のベクターに同時に感染したニューロンはある特定の経路だけになるという方法です。それでは、この非常に特殊なウイルスベクターをどうやって作ったかという、これは小林先生のつい最近の1月27日に発表された論文ですが、レンチウイルスという

ウイルスの表面にある糖タンパク質を変えたのです。これまでも狂犬病ウイルスの糖タンパク質と変えることで逆行性に行くものがありましたが、それに加えて口内水泡性ウイルスの糖タンパク質とキメラを作ると機能性タイターがとてもし上がり、いろいろな場所に逆行性に輸送されることがわかりました。これまでの逆行性のベクターに比べて10何倍も強力になったのです。

こういったものを使って、2重感染させた細胞で何が起きるかという、片方はTREという配列が載っていて、テトラサイクリンという抗生物質の誘導体が投与された時だけ遺伝子の転写が始まり、GFPとテタヌトキシンが生成される仕掛けです。そうすると、自分の好きな時にオン・オフできるだけでなく、数十倍という非常に強力な増幅効果がかかるというものです。

われわれは、運動ニューロンのある下部頸髄の前角にレンチウイルスを注入してやり、11日後に脊髄の間接経路の細胞体がある場所であるC3-5髄節に2番目のウイルスを注入します。それだけでは何も起こりませんが、十分に感染が起きた1カ月後にドキシサイクリンというテトラサイクリンの誘導体を飲ませると、初めてこの神経伝達を止める物質(破傷風毒素)が出てくるという仕掛けです。

このサルに、芋をつまむタスクを行わせると、ドキシサイクリンの投与前は器用に親指と人さし指でつまむことができます。しかし、ドキシサイクリンを投与して48時間後に同じタスクをやらせると動きが非常に遅くなっているのがわかりました。親指が前に伸ばせないようで、芋を落としたり、非常につまみにくそうにしているのがわかります。明らかに巧緻性が低下したわけです。そこで、直後にかん流して脊髄を見てみました。やはり本来、間接経路の中継ニューロンがあるべき場所にGFPが発現していました。その場所をプロットしてみますと、これ

までネコとかサルでいろいろ調べた結果わかってきた間接経路の中継ニューロンが存在するといわれてきた場所と一致していること、それから皮質脊髄路の主な投射先にもマッチしていることがわかりました。この細胞はGFPを発現しているものですから、細胞体だけではなく軸索も追うことができます。例えば細胞体から下へ降りていく軸索も、投射先の脊髄前核の運動ニューロン付近までブランチを出しているところまで追えています。ということで、単に活動を抑えるだけではなくて、どのようなニューロンが抑えられたかを細胞体から末端まで、追えることがわかりました。

結論として、精密把持運動には運動野によるこういった直接経路だけではなく、間接経路もやはり大事だということが非常にきれいに示せたことになります。また、こういった逆行性輸送を用いた経路選択的かつ時間特異的、可逆的な神経遮断方法を開発でき、この方法を用いると遮断された経路が細胞体から末端まで追えることがわかりました。こういった技術の開発は、おそらく今後のシステム神経科学の研究を革命的に変えるのではないかと考えております。

今後、こういった方法を使ってどのようなタンパク質を発現させるかによって、非常にいろいろなタイムスケールでターゲットとするニューロンの活動操作ができることになるでしょう。例えば永遠にこの細胞を破壊してしまうこともできますし、先ほどのテタヌトキシシンのように数日のオーダーで活動を抑えることもできます。

さらに、先ほどお話ししたチャンネルロドプシンとハロロドプシンを発現させると、ミリ秒単位でのブロックができます。こういった方法を、今後も開発していきたいと考えています。

最後になりますが、今回の技術開発によって、霊長類ゆえの困難さも克服されつつあり、今後、霊長

類ならではの高次脳機能の解明、それから選択的機能破壊によって、ある種の疾患モデルに発展させることができると考えています。特に、頭頂野と前頭野の間の結合を遮断すると、半側空間無視や、ある種の統合失調症の原因のモデル動物を作ることができるのではないかと考えています。

また、霊長類の行動レベルで実際に影響を与えることができるようなベクターのシステムが出てきたことは、より有効な遺伝子治療のシステムの開発につながるのではないかと期待しております。

Q&A

Q 神経回路をひも解くということで、ニューロンを中心にしたご説明でしたが、このニューロンと結び付いているグリア細胞が知覚や意識、行動といった神経回路に及ぼす影響は、どのようなものなのでしょうか？

A 確かに、本日はニューロンの話だけでグリアの話をしませんでした。グリア細胞は神経細胞の約10倍の数があるといわれていて、神経細胞の間をびたっと埋めています。また、グリア細胞の数はより高等な霊長類になるほど多いです。

例えばマウスの大脳皮質を見ると、錐体細胞などはびっちり詰まっていますが、ヒトの脳の標本を見るとすごくすかすかで空いています。その間を埋めているものかなりの部分がグリア細胞だろうと考えられます。ですからグリア細胞があることによ

り、脳の情報処理能力は飛躍的にアップしているのだらうと思います。

ただ、グリア細胞自身の活動というのは非常になだらかです。神経細胞ですと、ミリ秒単位でどんどん発火が変わってきますが、グリア細胞だともう少しゆっくりした数百ミリ秒とか秒単位で活動が揺らいでいきます。ですから、あまり早い情報の処理そのものには関わっていないだらうと思いますが、神経細胞が健全に働くためであるとか、高次機能を発現させるための基盤としての役割は非常に大きいと思っています。

ただ、わかっていないところはまだ多いです。今、非常にホットな研究領域だと思っています。



「こころのふれあいと脳科学」

自然科学研究機構生理学研究所
定藤 規弘

本日は「こころのふれあいと脳科学」というタイトルでお話しをさせていただきます。

脳科学研究戦略推進プログラムの課題Dにおいては、社会行動を支える脳基盤の計測、支援技術の開発というテーマで研究が進んでおります。社会能力は非常に大きな個人の機能でありますので、いくつかの領域に分けて、そしてヒト、動物を対象とした研究チームが集まって研究を進めています。その中でわれわれのチーム、生理学研究所は、社会能力の神経基盤と発達過程の解明、その評価、計測技術の開発に携わっております。本日お話しするのは、特に人間を対象とした社会能力の発達過程というものです。

人間の社会行動については、人文科学で膨大な研究が行われてきました。一方、脳科学では、マクロレベルからマイクロレベルにかけて、脳という物質的な基盤を対象に、幅広い研究が現在進行しています。この2つを結び付けていくことが、社会行動を理解するために重要です。われわれは、その際に人間を対象とした機能的MRIが要であるという認識に立って研究を進めております。

この機能的MRIとは、ある課題に関連した神経活動の変化をとらえてその場所を同定する方法で、脳賦活検査、あるいはファンクショナルMRI (fMRI) という名前を付けることもあります。普通は行動課題を作成し、そして神経活動を計測するという二段階で実験を行います。その計測原理は、神経活動というものは代謝を介して脳血流の変動として観測できるとい

うことです。われわれのグループでは、この機能的MRIと行動実験を用いて研究を進めています。

視線を介したコミュニケーション

今日は、社会能力のうち、特に視線を介したものにフォーカスを絞ってお話したいと思います。「目は口ほどにものをいい」という言葉があります。実際に、われわれは視線だけで複数の人間の関係を、言葉無しに読み取ることができます。つまり、その人たちの意図というものが視線によって表わされて、われわれはそれを感知できるのです。これは社会能力の重要な一部分です。社会能力というのは、他人の性質、あるいは意図を正確に認知するための情報過程と定義されています。そして、その発達過程は、基本的には行動パターンによって記述されています。

社会能力の発達における行動上の重要な指標のひとつとして、共同注意というものがあります。共同注意というのは、2個人がある物体への注意を共有することです。この現象は生後6カ月から12カ月ぐらいに出現します。この共同注意が非常に重要な行動指標だといわれる理由は、これはこころの理論といわれる他人の意図を忖度(そんたく)する能力の萌芽過程であって言語発達の前駆であり、その欠如は自閉症の早期兆候とされているからです。このような共同注意の基盤としてアイコンタクト、目を見つめあうということが非常に重要であることが知られています。アイコンタクトが引き起こすものは何かというと、心理的な状

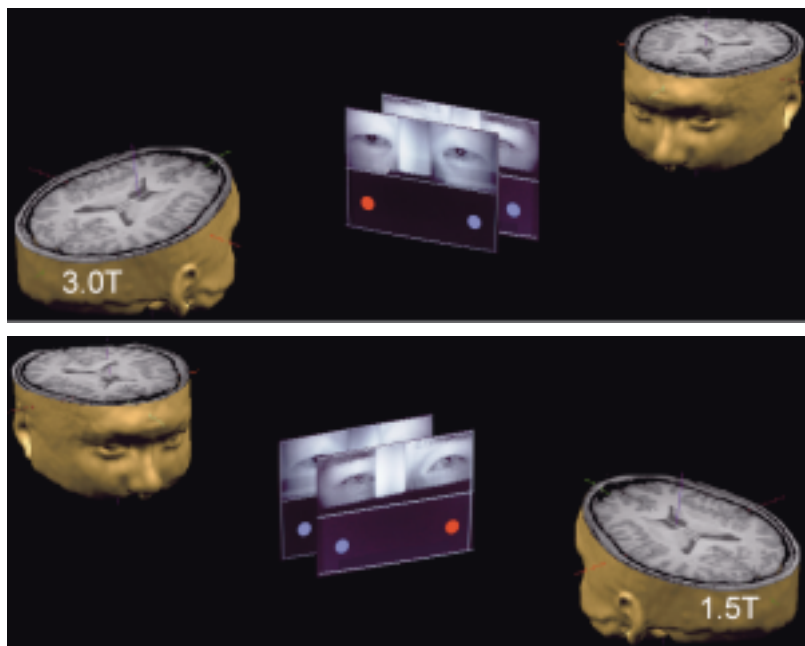


図1
2台のMRIを用いて、2個人間の相互作用中の神経活動を同時に計測するシステム。共同注意とアイコンタクト時の神経活動を2個人同時に計測できる。

態の共有です。例えば、意図、これはあなたを見ているということです。そして注意、これはあなたに注目しているということです。そしてもうひとつは情動です。感情を共有する、ということです。共同注意は、特に子どもの場合にはアイコンタクトが起こってから発生することが多いことがよく知られています。

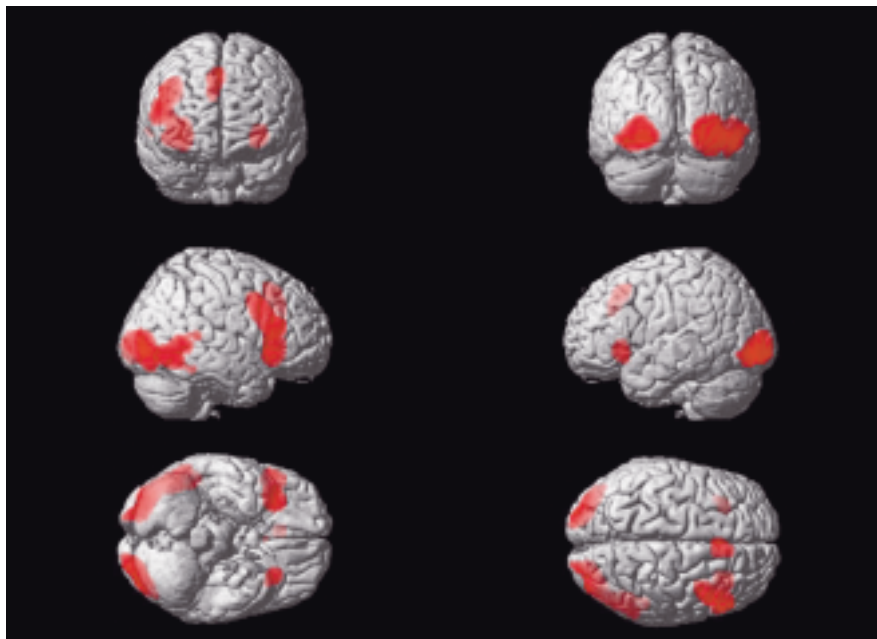
われわれは、社会能力の基盤にある共同注意の、さらに基盤である共有というものの神経活動を調べようと考えました。その時の仮説は、アイコンタクトに特異的な心理的な共有状態というのは2人の中の脳活動の同期によって表現されるのではないかということです。その時にどのようなことが予想されるかということ、アイコンタクトをしている一組のペアの2人の脳の同期が、アイコンタクトをしていないペアの同期より強い、そのような領域がきっとあるに違いないという予想です。

実際にどのような実験をするかということ、2台のMRIを同時に動かして脳の活動を計測しながら、その中の人の視線の状態というものをカメラで相手の方に送ります。そうすると、MRIの中でバーチャルに見つめ合う2人の状況を作ることができます(図1)。ここで見つめ合いつつ、一人がある物体を見ます。その視線の動きによってもう一人もこれを見るということで、完全に共同注意を再現することができるわけです。

視線によって共同注意が起こる時の脳の活動というのは、頭の後ろの方から前の方まで非常に広い領域が活動することがわかります(図2)。われわれの興味のひとつは、アイコンタクトを行っている際に脳のどの部分が共鳴するかということです。課題のベースラインは2人が見つめ合っている状態ですので、共同注意課題に関係する神経活動を引算し、その残りの部分のデータで相関する場所があるかどうかというのを調べるという手法を取りました。そうすると、右の前頭葉の下の方で見つめ合っている2人に特異的な神経活動の相関が見られました(図3)。われわれは2台のMRI装置を用いて、2人の神経活動を同時に測るというdual functional MRIという手法が、こういった社会的な相互作用を調べていくために非常に重要な道具と考えて、この脳プロ課題Dで力を入れて推進しています。

このような共同注意ができた後、1歳半ぐらいで自己認知というものが可能になってきます。そして大体4歳半から5歳ぐらいで他人の意図の推論、推測が十分できるようになってきます。その神経活動の領域については、近年、非常にたくさんの実験が行われており、前頭葉の内側、あるいは頭頂葉、側頭葉の間、あるいは頭頂葉の内側という場所が非常に強い

図2 視線処理に関連する脳領域。
視覚領域から右下前頭前野に
わたって活動が見られる。



活動をすることが知られています。そして、これが他人の心的状態を推し量る読心というプロセスと関連しているらしいということが繰り返し示されています。

社会に向けた行動—向社会行動

ここまでは他人の意図を忖度するというような能力の発達を見てきましたが、学童期以降になると向社会行動という、社会に向けた行動が起こってきます。向社会行動とは、要は世のため人のために働くということです。つまり他者を利するための自発的な行為、利他行為ともいいます。これは遺伝的に無関係な個体間の役割分担と協同に不可欠と考えられ、人間の社会を形成する非常に重要な要因のひとつと目されています。

向社会行動の典型的な例は寄付です。お金を見返り無しにあげてしまうことですから、利他行為です。もうひとつは戦争なのです。戦争が利他行為というのはわかりにくいかもしれませんが、戦争にチームが勝つことによって自分が得られる利益と、自分が戦争に行つて払うべきコストの間には非常に大きな差があります。個人にとっては決して無視できないコストを、戦争では実際に払うわけです。そういう意味で、戦争は向社会行動という性向が人間になれば起

こらないだろうと考えられています。

では、このような行為を起こす動因は何なのでしょう。これは非常に重要な問題で、いろいろな学問領域において非常にたくさんの研究がなされています。このような研究はヒト特有の利他性の進化に関する理論的研究といわれます。この問題がどういう意味で興味深いかというと、血縁が関係無く、直接のお返しも期待できないような他者に利益を与える利他行為が、なぜ自然淘汰を通して進化し得るのか、という点です。要するに自然淘汰というのは、遺伝子レベルでも利己主義なものですから、考えてみるとこういったことが起こるのは非常に不思議なのです。こういう理論的研究をされている人は、間接的互惠性という考えを入れてシミュレーションされています。

直接的互惠性というのは、「目には目を、歯には歯を」のことで、AがBに協力すればそのお返しにBがAに協力するというものです。理論的なシミュレーションでは、直接的互惠性は淘汰圧に勝てないということが知られています。理論家はそこで一捻り工夫をして、間接的互惠性という概念を入れました。間接的互惠性とは、AがBに協力すると、それが故にCがAに協力するということです。つまり、他人に協力的であるという良い評判がある人のみが、他者からの協力を得られるという

状況が存在すれば、良い評判という報酬が協力関係を成立させるということです。これには、評判のシステムが必要になるということです。これはもちろん進化レベルの話ですけれども、実際、現在の人間行動を観察しても、やはり利他行動というのは見ることができます。

人間が実際になす行動をモデル化する一番大きな学問領域は経済学で、古典的には「理性人モデル」というものが使われます。人間は金銭報酬とそれにかかる金銭コストの比を最大にするべく理性的にふるまうという理論です。これは古典的な仮定で、必ずしもすべての行動を説明するわけではありません。例えば寄付については、このモデルでは説明できません。現象を説明できないのであればモデルを変えようということで、社会心理学者はひとつの改変を加えています。それは、報酬は金銭には限らないという改変です。改変を加えた「社会交換モデル」では、人間は社会報酬とそれに関わるコストの比を最大にするべくふるまう場合もあるといわれています。

実際にそのような理論的な変更が出てきた実験の一例を示します。それは他人の目により、社会的に望ましい行動が増えるというものです。無人販売所というものがあります。これは野菜を売っていたり、大学などではコーヒーとかミルクとかを売っていたりするものですが、店頭には誰もおらず、何か欲しい人は無人の料金箱にお金を入れるというものです。購入は他人の監視が無い状態で行うので、その代金の回収量というのが向社会行動の計測指標になります。ここでの社会実験がどういうものであったかという、無人販売所のシステムが成立している大学のカフェテリアで、目のポスターを奇数週に、花のポスターを偶数週に料金箱の前に貼っておくというものです。そして

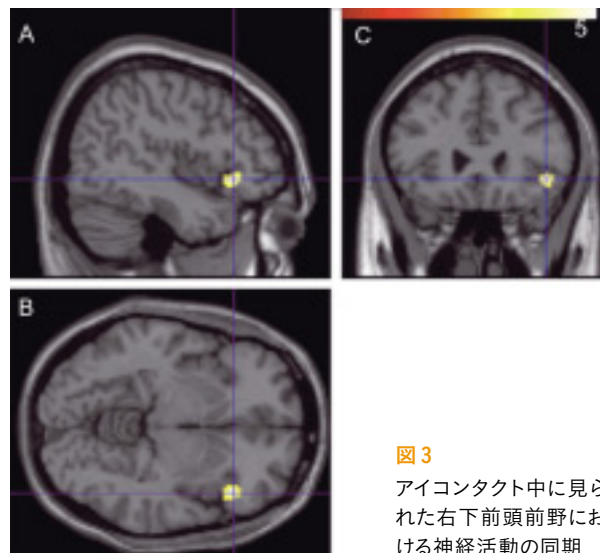


図3
アイコンタクト中に見られた右下前頭前野における神経活動の同期

その状態で、無人販売所の売上を調べてプロットしました。そうすると、目のポスターが貼られていた奇数週で常に売り上げが高くなることがわかりました。これは、他者からの良い評価の予測が行動に影響したと解釈することができます。つまり、他人の目が向社会行動を増加させたということになります。このような行動は単発の実験だけではなく、他のさまざまな状況においても起こることがよく知られております。

評判は報酬として処理されるのか

ここで報酬という言葉が何回か出て参りました。報酬というのは、それを得るために行動を強化するような因子と定義されます。これは生物にとって基本的かつ重要な役割を持っています。すなわち生存、あるいは幸福のためです。特に人間においては後者が重要な要素になります。普通、報酬には2つの要素があるといわれています。ひとつは得るとうれしいという快楽の要素、そしてもうひとつはそれを得ようと行動する、動機づけの要素です。神経科学あるいは認知科学、あるいは行動科学の領域においては、この報酬の処理に線条体が関与しているということが、さまざまな知見から知られています。

ここでのわれわれの問いというのは、評判は報酬として線条体で処理されているのかというものです。

1日目:金銭報酬fMRI実験

簡単なギャンブル課題を実施

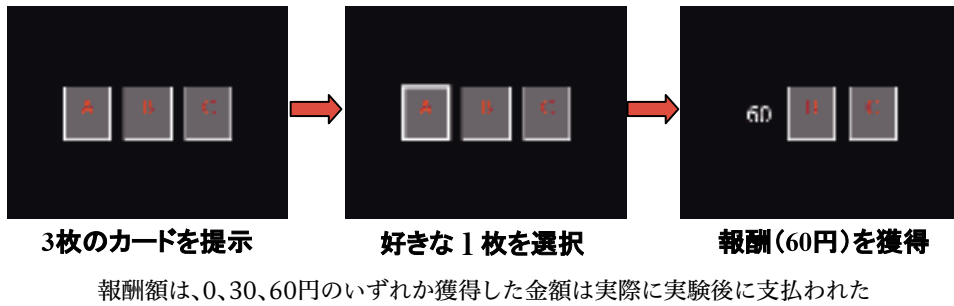


図4 金銭報酬実験の概略

2日目(約2週間後):社会的報酬fMRI実験

参加者の行った自己紹介を8人の他者が見る
その8人の他者が行った印象評定の結果を提示

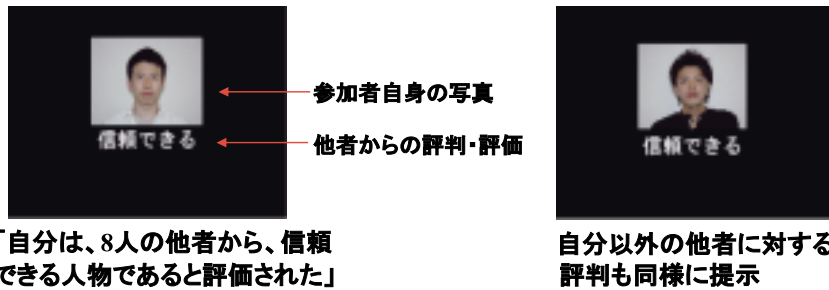
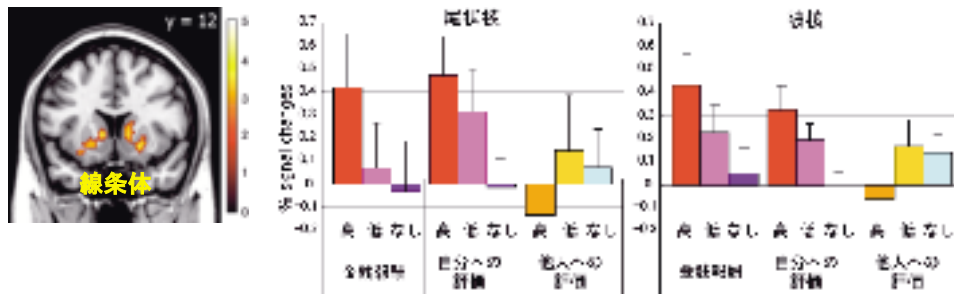


図5 「良い評価」を報酬とする実験の概略



金銭報酬と自分への良い評価は、同じ脳部位(線条体)で、同じ活動パターンを示した

図6 金銭報酬と自分への良い評価が共通して賦活化する領域

つまり、評判という社会的報酬が、例えばお金などの報酬と同じように処理されるのかという問題です。実験では、1日目に金銭報酬実験、2日目に社会報酬実験を行い、その際の脳活動をMRIで計測しました。

金銭報酬課題ではギャンブル課題を行います(図4)。0円、30円、60円と書かれた3枚のカードがあり、好きなカードをめくります。このとき、60円という数字が

出ると60円もらえる、といった具合に出た数字の金額を実験後に実際にもらうことができます。この後、2日目の社会報酬課題の準備のため、自己紹介課題を行います。自己紹介課題では、約150項目の性格質問、4項目の自由記述質問(例:自分から見て、自分はどうような性格だと思いますか)に回答していただいた後、ビデオの前で自己紹介をしてもらいます。2日目の

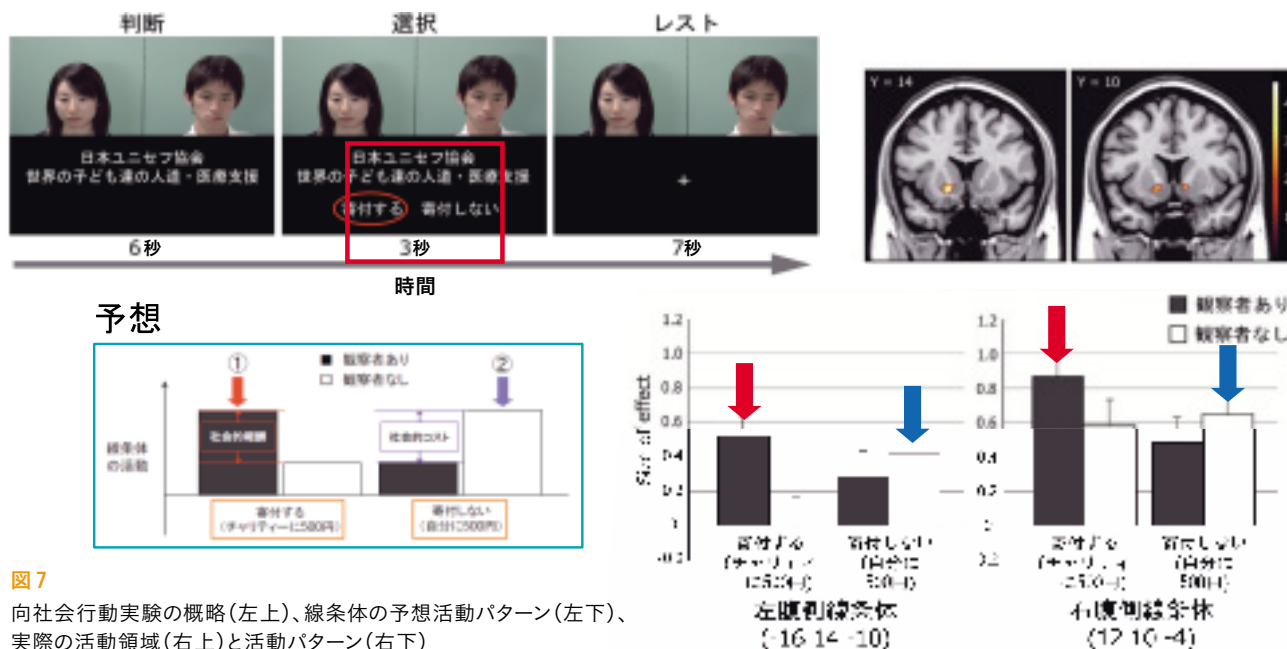


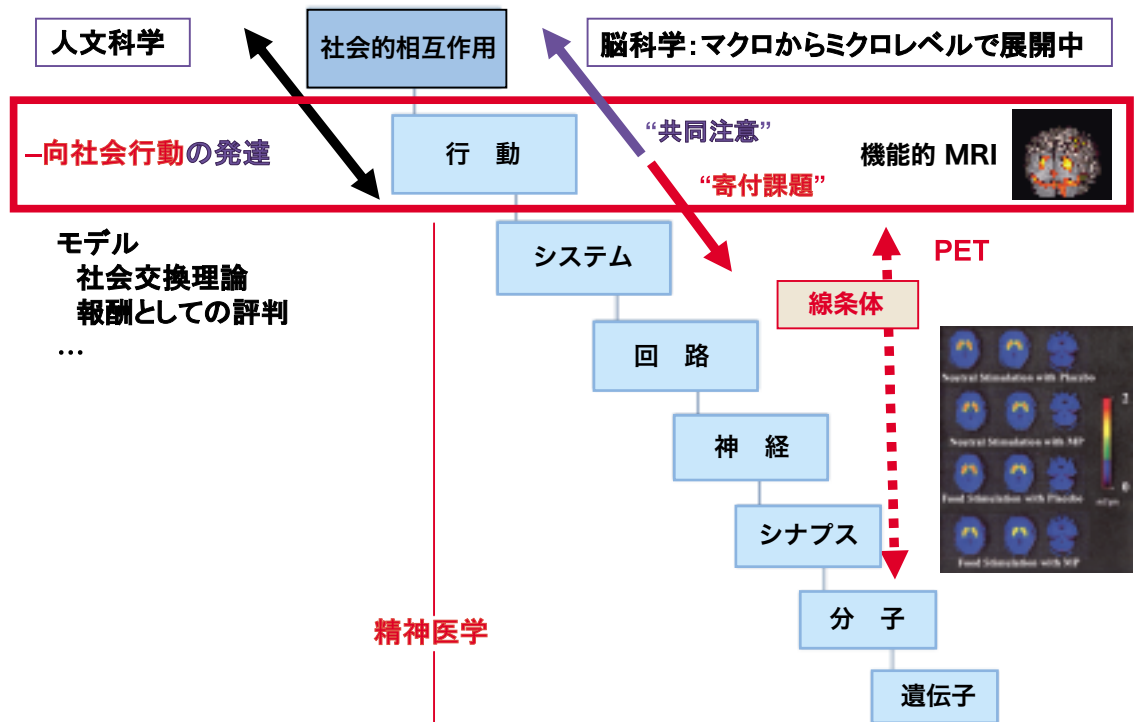
図7 向社会行動実験の概略(左上)、線条体の予想活動パターン(左下)、実際の活動領域(右上)と活動パターン(右下)

社会報酬実験においては、MRIの中において他者が参加者の自己紹介に対して行った印象評定の結果が提示されます。実際には図5のように写真と「信頼できる」といった他者からの評価、評判が提示されます。印象評定の結果は、参加者自身に対するものと自分以外の他者についてのものが提示されます。印象評定で使用する単語については、予め、どの程度望ましい単語であるかということの評定しておきました。結果、金銭報酬課題ではたくさんお金をもらえたときには、報酬処理に関係するといわれる線条体が強く反応していました。一方、もらえたお金が少ないときは線条体反応が小さくなり、お金がもらえないときには反応が見られませんでした。社会報酬課題では、自分に対する褒められ方が強ければ線条体が強く反応し、褒められ方が弱ければ反応が弱くて、そして褒められなければ反応しないことがわかりました。一方、他人が褒められている時にはその強度に関わらず、線条体の反応は見られませんでした(図6)。これらのことから、金銭報酬と自分への良い評価というのは同じ脳部位、線条体で同一のパターンを示したということになります。したがって、評判は、快楽的(hedonic)という報酬の1要素を持っているということがいえます。

では、動機づけの場合はどうでしょうか。このことを

調べるため、向社会行動をするかどうかの意思決定時に社会報酬(良い評判)の予測が線条体において処理されているかどうかを確かめる実験を行いました。その際、他人の存在によって予期される評判を操作する、という手法をとりました。使った課題は、寄付行為に関するもので実在する78の慈善団体を選んできて、500円あげますので寄付するかしらないか決めてくださいという質問をします。この際、ある時には他人の目があって、ある時には他人の目が無い、という状態を作ります。この時に、われわれの頭の中でいったい何が起こり得るかということモデル化します(図7)。まず、観察者がいる時に寄付するという決定をした場合には、寄付するという内的満足感に加えて、観察者から良い評価をもらえるだろうという、社会報酬が加わるだろうと考えられます。一方、観察者がいる時に寄付しないという決定をすると、お金はもらえない、これは報酬になるわけです。ただし、悪い評判という社会的コストを引き受けなければなりません。もし線条体が金銭報酬とそれから社会報酬を同じように処理しているのならば、他人の目による社会報酬予期は①の部分、社会コストは②に現れてくるはずです。実際に実験をやってみると、確かに他人の目の効果はあるのですが、ただしこれはその慈善団体の

図8 向社会行動理解における人文科学と脳科学の接点



重要性によります。もしそれが非常に重要なものであるならば、他人の目があるが無かろうが寄付しますし、重要度が低ければ他人の目があるが無かろうが寄付しません。重要度が中くらいの時に他人の目の影響というのが出るということがわかります。一方、この意思決定時の脳活動というのは、線条体で予想通りの相互作用が見られ、動機づけにおける情報処理をこの線条体が行っているということがわかりました。つまり、良い評判という社会報酬は、快楽的要因、動機づけのどちらの要素についても報酬として考えて良いということになります。

ここまで、社会報酬と金銭報酬の同一性、同じ場所で処理されるということをお話ししてきましたが、次にこの2つの報酬の違いはいったいどこにあるかということが重要な問いになります。この違いは、社会報酬には自分自身の評判の理解が必要で、このためには他者の心的状態を推量ができること、つまり社会能力が必要であると考えられます。他人の心的状態の推量は、内側前頭前野といわれる場所が

非常に重要であることが他の研究でわかっております。では、われわれの実験ではどうだったかといいますと、他人に褒められている時に、この内側前頭前野が非常に強く活動していました。ところが金銭報酬をもらった時には、この領域は活動していません。つまり、この2つの報酬の違いが他者の心的状態の推量の有無に関係しているということがこのデータから確認できます。ですから、社会報酬は自己参照において、他人からどう見られるかというこの読心のプロセスを経て、報酬系と関わって成立するものであるといえます。

ここで示したのはこころの理論から外在性の動機づけで利他行為が起こるという駆動力のメカニズムのひとつについてですが、これだけが社会行動の駆動力かという必ずしもそうではないと考えられています。もうひとつ、社会行動の駆動力と考えられるのは共感であります。共感とは、他人の感情、あるいは他人の置かれている状況を認知して、同じ方向の感情を共有することです。このため、代

人間の社会行動と脳科学研究を結びつける為に必要な要素

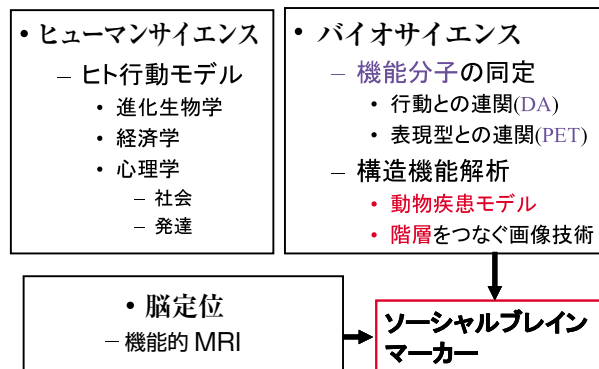


図9

人文科学と脳科学を架橋するために必要な要素

理的・情動反応といういい方をされることもあります。つまり共感して感じる痛みを回避するために他者を助ける向社会行動を取る、こういう図式が考えられています。共感には2つの要素があります。ひとつは他人の痛みを自分の痛みとして感じるということですが、これは神経活動としても知られています。共感のもうひとつの要素として、他人の立場に立つ視点取得があります。他人と自分の区別が付かなければ、他人への援助行動は起こり得ないのです。この他者の視点取得は、こころの理論における活動の領域と一部重なっていることがすでに知られています。このことから、われわれはこの向社会行動が発達するメカニズムとして、自他相同性から始まって、自他の区別が付いて、そして共感とこころの理論の総合的な発達を経由して外來性動機としての社会的報酬と内在性動機としての共感的苦痛の回避の2つから向社会行動が発達してくるだろうという仮説を立て、これを証明しようと研究を進めています。

人間行動の理解を目指して

本日は、人間の社会行動と脳科学研究を結び付けるためにイメージング研究、あるいはイメージング技術がどのように使えるのかということ为例として示しました。重要な点は、この人文科学という人間の科学、行動の科学によって、多数のモデルがすでに存在しているということです。これを神経科学の実験デザインの中に埋め込んで、ある行動に対応する重要な神経基盤の場所を明らかにします(図8)。活動する脳の部位がわかることで、次は動物レベルにおいてその神経回路や機能分子、

場合によっては遺伝子まで、さまざまなレベルにおける機能を突き詰めていくための非常に重要な出発点になると考えられます。もう一方、共同注意のお話で示したのは、個体の脳の反応だけではなく、複数の個体が実際に相互作用を起こしている時にどのような神経活動が出てくるのか、これを調べるということが重要であるという点です。これはわれわれの課題Dにおいて、現在、重点的に進めている方向で、社会的相互作用の解明に向かっての計測技術の確保ということです。

人間の社会行動と脳科学研究を結び付けるために必要な要素である人の行動モデルは、ヒューマンサイエンスから出てくるものです(図9)。これをバイオサイエンスに架橋する道具立てとして機能的MRIが必要です。行動においてあらわされる特徴を表現型といいます。人間の表現型は動物モデルでは必ずしも高度なレベルで表すことができません。ですが、その手前にある中間表現型については、例えば回路レベルであったり、機能分子レベルであったり、いろいろなレベルで存在し得ます。社会行動の研究において、この中間表現型と呼ばれるバイオマーカー(ソーシャル・ブレイン・マーカー)を探索するというのが、課題Dにおけるひとつの目標になっています。われわれは、ヒトの

行動特性の研究とモデル動物の行動特性の研究を対比しつつ、さまざまなレベルにおける中間表現型、あるいはソーシャル・ブレイン・マーカーを探索していくということを進めていきたいと考えています。

本日は、褒め、つまり社会的承認が、基本的報酬あるいは金銭報酬と同様の神経基盤を持つことを

お話しし、さらに人文科学と神経科学の架け橋、連携においてどういうことが必要であるかということも少しお話ししました。ヒトの社会性を、物質レベルから行動レベルにわたって統合的に理解することを目指すために、真に学際的な研究の推進が強く望まれています。課題Dはその先駆けとなろうという心意気で研究を進めています。

Q&A

Q 今、学校で寄付を集めているのですが、他者の向社会行動を進めるために、活動の重要性を伝えること以外に、具体的な工夫などはありますか？

A 向社会行動をどう進めていくかということですね。これは非常に難しい問題をたくさん含んでいると思います。人間の行動というのはいろいろな要素に影響されて、非常に予測が付きにくいのです。そのため、われわれには他者の行動を何とか予測したいという非常に強い欲望があるのです。われわれが研究をしているのも、そのような欲望によるものかもしれません。裏返していうと、他人がどのように行動するかというのは非常に読みにくいということです。この人はきっと世のため人のために何か仕事をしてくれるだろうと思って、それを何とか進めるようにしたいと思っても、本当にその人がそうしてくれるかどうかというのはかなりわかりにくいですね。こういう時には、人間の社会の中である行動を取らざるを得ないというか、取るように何となく進めてし

まうような社会の形、あるいは仕組みを調べていくというのが大事なのかもしれません。

例えば、今の世の中、お金が大事だという部分がたぶんあると思うのですが、そのような社会は常にそうであったわけではないはずです。他者から認められることが重要であるという、そのような価値観が社会の中に埋め込まれていたかもしれません。特定の社会の中に入っているメンバーが世のため人のために働くというように、だんだん仕向けていくという仕組みがあると思います。

現在の日本の社会の中にあるとしたら、例えば勲章ですね。勲章はお金にはならない。つまり、お金ということだけを考えていては勲章という制度、褒める、褒賞するということは成立しないはずですね。ところが実際に勲章という制度は成立しています。こういったことを深く研究することがおそらく大事だと思います。こういうことをやれば、みんな世のため人のために働くのだという即効的な方法というのはたぶん無いと思いますが、長らく人間が社会を作

ってきて、そして社会は利他行為が無いと成立しないことを本日はお話ししました。だから社会がある以上、利他行為を進める仕組みがあると考えが必要があると思います。それを調べていくのが、これからの世代のあなた方のお仕事だろうと思います。ぜひ頑張ってください。

Q 私は心理学の勉強をしているのですが、心理学では病状がどのくらい良くなったか、悪くなったか、寛解したのかがわかりません。機能的MRIを使うことで、脳の働きがどれくらい良くなっているのかを、正常な人と比べて実際に眼で確認できるのではないかと思います。将来は、そういった利用が可能になるのでしょうか。

A 先ほどの里宇先生のお話にもあったように、脳機能の状態を神経活動として画像化して、特定のグループと別のグループの間の比較をするということは、ごく普通に行われています。例えば里宇先生のお話では、正常の時と比べて脳卒中になるとどうなるか、そして脳卒中後にリハビリテーションをしてどの程度良くなったかということ調べていました。このように2つの状況を比較するという手法に還元することは可能です。ただし、この場合にその2つの違いというのはあくまで相関であって、必ずしもそれが因果関係を示しているわけではないということです。これは伊佐先生のお話の中で少しありましたけれども、こういうイメージングというのはある特定の状況を反映する神経活動の空間的分布がわかるということです。だからその2つの状況に何らかの違いがあるとすれば、それは血流反応の大きさであるとか、活動領域の空間的な広がりとかの違いに現れるということになります。こういった比較はいろいろな疾患で実際に試されていますし、治療効果をそれで計るという試みもたくさんなされています。ただ、こういった課題で神経活動の計測をする時に何が問題かという、個人

差が大きいことがあるのです。疾患による差よりも個人差の方が大きいという場合が結構あるので、疾患の原因の部位であるといった判断にはかなり苦労することがあります。そういった技術的な制約はあるのですが、現在ごく普通に使われている手法とを考えていただいて良いかと思います。

Q 先生のご研究では、自己というのはあくまで生物的な個体を範囲とされていると思います。しかし、われわれは絶えず外と物質循環を通して大きなシステムを持っているわけですから、家族と財産を共有し、地域社会、あと国家とか地球全体といったものをひとつの自己と見るようなモデル化というものも可能だと思うのですが、いかがでしょう。

A はい、あり得ると思います。要は個体という壁を越えた自己という話ですね。自己というものをどのレベルで定義していくかによると思うのですが、自分が行動を完全に把握できてコントロールできるという意味で肉体は非常に大きな境目になります。そういう意味での自己、これを一番狭いものと考えて、例えば自分と同じように感じられる家族であるとか、共感の届くところ、あるいは人類全体というふうに自己を拡張して定義することは当然あると思います。社会の話と自己の話というのは実はちょうど裏腹の関係があります。要するに非常に密接に関係しているわけなので、他人と自分の境界をどこに置くかという問題ですね。これは今後、自己というものをどうやって定義していくか、そしてそれをわれわれ自身がどうとらえているかというモデルのところ非常に大きく効いてくると思います。たぶん、ご専門は人文系なのではないかと思うのですが、きっとそこでモデル研究の成果というのが、こういった神経科学との連携時に非常に大きな意味を持つてくるのではないかと感じています。

Q

質問が2つあります。ひとつ目は、脳は2つの半球が並んでいますよね。さまざまな機能が空間的に並んでいてさまざまな認知などにつながっているのだと思いますが、その情報の流通といったあたりについてお伺いできればと思います。2つ目は、脳の活動には、神経伝達物質であるドーパミンや、オキシトシンといったホルモンの影響も大きいかと思いません。そのあたりについてもお伺いできればと思います。

A

まずひとつ目のご質問ですが、特に脳機能の統合に直接かかってくると思います。脳機能が局在している、これはよく知られていることですが、局在だけで脳の機能をすべて説明できないことははっきりしています。ですから、さまざまな機能が空間的に並んでいるとおっしゃったわけですが、それをどう統合しているのか。これは脳科学における究極の疑問のひとつです。まだ誰も知りません。それを明らかにしようとする営みがこういう脳研究の研究者の仕事であるというふうにご理解いただければと思います。2つ目のご質問にあったオキシトシン、ドーパミンの話ですけれども、これは脳をどうとらえるかということと関係してきます。脳のとらえ方としては3つぐらいあって、ひとつは血のめぐりがたくさんある血

のスポンジであるというとらえ方。もうひとつは電線がいっぱい配列している、電気的な現象としてのとらえ方。3つ目が、化学的反応工場としての脳のとらえ方です。3番目の部分というのは、外部からの物質によって大きく影響されます。オキシトシンというのはもともと体の中にあるホルモンですが、これは脳の化学的、あるいは電気的な信号を大きく変えることが知られていて、実際の社会行動としては信頼が上がってきます。また、ドーパミンが過剰に出てくるとやはり非常に破壊的な行動が出てくるということも、動物実験、あるいは人間の実験でよくわかっています。脳というものをどういう側面をとらえるかによって、さまざまな現象をある程度説明できるようになると考えられるかと思いません。今、そういったいろいろな見方で脳そのものを見ようとしています。その空間的な分解度というのは、それこそセンチメートルのレベルからナノメートルのレベルまで、いろいろなレベルで見られています。だから非常にたくさんの人たちがたくさんレベルで、たくさん目で脳を調べているというのが、神経科学の現状です。



「アルツハイマー病： 分子病態研究から予防・治療へ」

東京大学医学部
岩坪 威

最後の講演になりますが、アルツハイマー病という、非常に数も多く、そして脳が障害される病気について、歴史的なことから今後の予防、治療というところまでかいつまんでお話をさせていただきたいと思います。

医療・国家課題としてのアルツハイマー病

アルツハイマー病というのは、いわゆる認知症の原因として一番多い病気です。数字から入りますと、日本に認知症の患者さんは今、200万人くらいいらっしゃるといわれています。現在、実際の調査が進んできており、本当はもっと多いのではないかともいわれています。2050年まで対策が行われない場合、高齢化もまだ進むこともあり、認知症の患者さんの数は500万人になるのではないかともいわれています。また、現在においても、おそらく将来においても、この認知症全体の中のおよそ3分の2、あるいはそれ以上の方がこのアルツハイマー病によって発症されているのではないかと考えられています。世界の産業、特に製薬・診断の産業でも、アルツハイマー病に対してさまざまな開発等を進める必要が大規模に生じてきています。また最近の統計では、コスト面、つまりアルツハイマー病というのは数字に表してどれくらい損失が生じているのかを算出しています。この統計では、世界全体で6,040億ドル、日本円に換算すると50兆円のさまざまな形の損失があるだろうといわれています。日本ではなかなか正確な医療経済的な評価がないのですが、数兆円に上るだろうと考えられてい

ます。そのひとつの表れとして、認知症が重くなられた方というのはご家族が介護される場合もありますが、症状がある程度を超えると、介護、福祉の公的な支援が必要になります。それは介護保険によって賄われているのですが、認知症のコストはすでに介護保険の半分ぐらいを占めているといわれています。アルツハイマー病というのは、だいたい5年から10年という期間をかけて進行していく病気ですが、自然の経過での進行を仮に5年間遅らせることができれば、社会経済的なことも含めて非常に大きなメリットがあります。もちろん、その患者さんご自身の尊厳、あるいは能力が保たれることになりすし、さらにご家族の方の生活上の非常な労苦も減らすことができるのです。

認知症とアルツハイマー病

このようにアルツハイマー病は高齢者の方に認知症を起こす代表的な病気です。

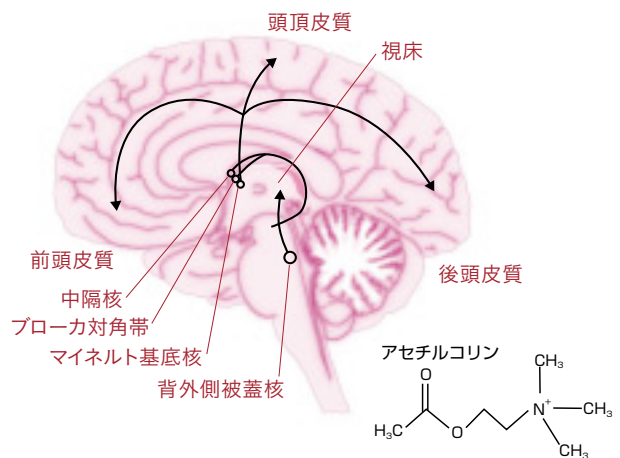


図1 症候改善療法：アセチルコリン仮説（1970-80年代）

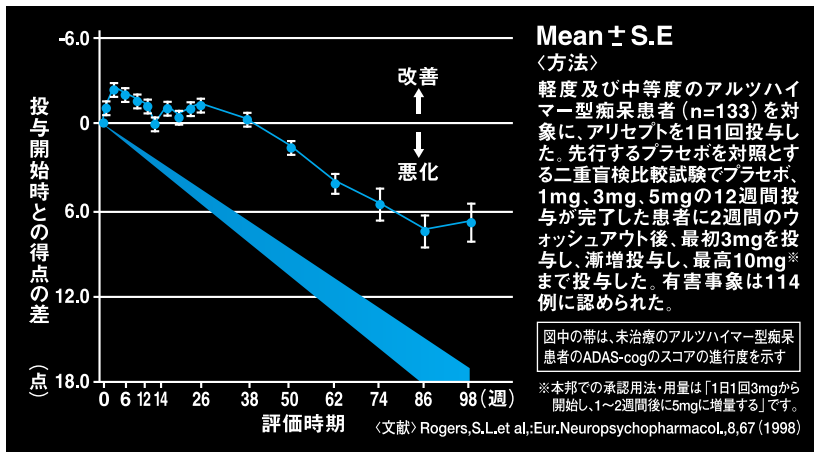
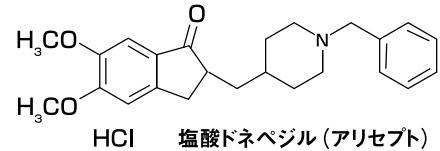


図2

継続長期投与のADAS-cogの経時変化 (中間成績)

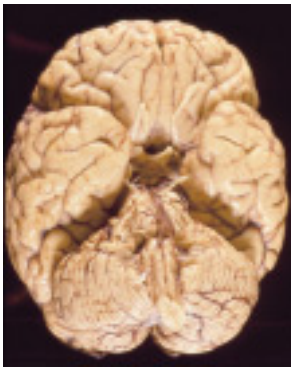


2番目に多いのはおそらく脳血管障害ですけれども、アルツハイマー病が認知症の原因として非常に多い。では、なぜアルツハイマー病で認知症が起こるのでしょうか。これまでのご発表の中でもいわれていた通り、脳神経の回路が脳の機能、つまり人間としての脳の機能を司っています。脳にある神経細胞が徐々に死滅して数がどんどん減ってしまい、この回路が保たれなくなる。それが認知症の原因だと考えて良いと思います。では認知症とは何なのかを簡単に定義しておきたいと思います。認知症の代表的な症状はやはり物忘れだろうとおっしゃる方が多いと思います。それはまさに正解なのですが、物忘れ、記憶障害だけでは認知症とはいわないのです。他の先生方のお話しにもでてきましたが、記憶以外にもさまざまな脳の高次機能があります。認知機能と呼ぶこともありますが、例えば言語、空間の認知や、ものの形を作る構成能力、あるいは高次の判断能力など、さまざまなものがあります。こういった認知機能が進行性に落ちてきた結果として、その方なりの独立した生活に支障をきたした状態、誰かの手助けを受けないと生活していくのに支障がある状態、それを認知症といっています。

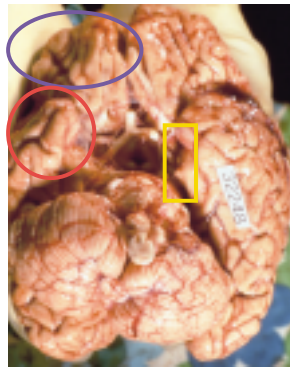
さて、アルツハイマー病のお話に戻ります。アルツハイマー病の何が危険因子なのか、それが大きな問題ですが、一番強い危険因子は加齢です。高齢になるほど多く発症します。これが現在、アルツハイマー病が非常に増えている主な原因かと思えます。また、近年社会問題にもなっているメタボリックシンドロームと

呼ばれる糖尿病、肥満、動脈硬化といった病気も、実はアルツハイマー病の非常にはっきりした危険因子になるということが明らかとなり注目されています。私たちの脳科学研究戦略推進プログラムの課題E生涯健康脳の中では、こういった生活習慣による代謝的なストレスということも研究テーマにしています。

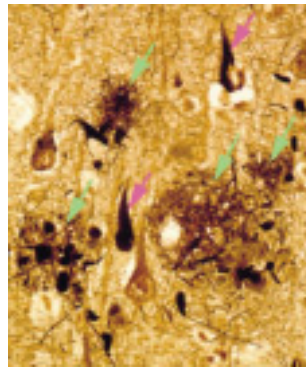
続いて、アルツハイマー病の研究の手がかりになってきた物質的な3つの要素をご紹介していきたいと思っています。ひとつは神経伝達物質です。これはシナプスという脳の神経細胞の継ぎ目で興奮を伝える物質です。2つ目は私の専門でもある病理学です。これはタンパク質なのですが、これについては後ほど詳しくご説明します。3つ目は何といひましても、病気の解明に大きな威力を持つ情報である遺伝子の情報です。今日は、この3つに沿ってお話をしていきます。それから、治療法について、2つお話をしたいと思います。治療法には大きく分けて2つのタイプがあります。ひとつは症候改善療法 (symptomatic therapy) で、補充療法と呼ばれることもあります。これは病気そのものの進行には影響は与えないのですが、病気で足りなくなったものを補う、あるいは出ている症状を改善させるという治療薬です。これに対して、こういった研究の中から病気そのもののメカニズムを見つけて、その病気の進み方を遅くしようというものに疾患修飾療法 (disease-modifying therapy) があります。こちらは根本的な治療法と平たくいう場合もあります。この2つの流れに関してもご説明していきたいと思っています。



正常な脳



アルツハイマー病大脳皮質の萎縮



アルツハイマー病海馬の病理組織像

図3
アルツハイマー病の病理学

1. 神経細胞脱落
2. 神経原線維変化 (neurofibrillary tangle)
3. 老人斑 (senile plaque)

アセチルコリンとアルツハイマー病

まず、疾患の症候改善療法、あるいは神経伝達物質に関わる治療についてお話します。そこで出てくる中心分子はアセチルコリンという分子です。これは脳の中のある種の神経細胞が、神経伝達物質として使っている分子です。1970年代ぐらいから、アルツハイマー病の患者さんの大脳の中でこのアセチルコリンの量が減っている、ということがいわれるようになりました。アルツハイマー病患者の脳を調べてみますと、マイネルト (Meynert) 基庭核にあるアセチルコリンを送り出している神経細胞が、大脳の神経細胞と共に非常に早い時期から脱落していることがわかりました(図1)。このことから、アルツハイマー病の認知機能障害のひとつの原因ではないかということが仮説としていわれ出しました。もしそれが本当だとすると、このアセチルコリンをうまく補ってやることができれば認知機能障害、認知症が改善できるかもしれない。そういう発想が出てきます。この発想に基づいて実際に開発されたのが、塩酸ドネペジル(商品名:アリセプト)というお薬です。この10年ぐらい日本でアルツハイマー病に対して唯一利用可能であったお薬で、現在も非常によく使われています。この薬はアセチルコリンの分解を抑えることによって、脳の中のアセチルコリン濃度を高めます。図2は複雑なグラフになりますが、実際にこの薬が患者さんに効くかどうかを臨床試験で発売前にテストした時のデータです。横軸は時間(週)、縦軸は認知機能で下に行くほど機能が落ちていることになり

ます。図中の帯は何も薬を飲まれなかった方の平均的な認知機能の変化を表し、実線は塩酸ドネペジルを飲まれた方の認知機能の変化を表します。塩酸ドネペジルを飲まれた方では、最初の数十週の間は認知機能の低下が抑えられているのがわかると思います。ところが、40週以降になると認知機能はだんだんと落ちてしまいます。この結果から、塩酸ドネペジルの投与によって認知機能の低下の始まりが遅れはしますが、低下の傾きは同じなので、病気自体の進行のスピードは残念ながら改善されていないということが読み取れます。つまり、補充療法、症候改善療法であると認めざるを得ないわけで、最終的にはこの傾きを和らげるような根本的な治療法が必要になってくるわけです。

アルツハイマー病の病理学

次に病理学の切り口からお話をします。図3左は正常な方の脳です。脳を下から見たもので、大脳の前頭葉、側頭葉が見えています。正常の脳というのは、このように、びちびちに神経細胞が詰まっております。ところがアルツハイマー病で亡くなった方の脳(図3中)を見てみると、前頭葉を比べても、側頭葉を比べても、非常に萎縮が進んでいることがわかります。ちなみに色の違いはホルマリン固定の有無によるもので、病気とは関係ありません。この患者さんの側頭葉の内側に海馬というところがあります。これは記憶の座としても有名な場所ですが、ここの組織標本を作って診断をした時の顕微鏡写真が図3右です。ここに

42個型Aβは試験管内で40個型Aβよりも速く集してアミロイド線維を形成する

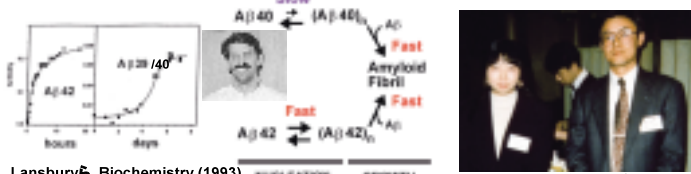


図4 42個型Aβと40個型Aβ

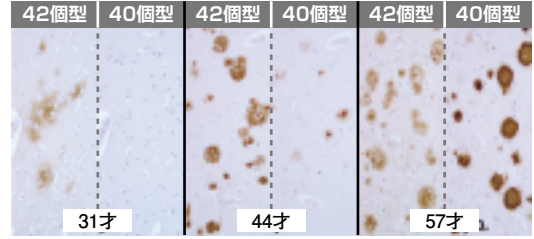
アルツハイマー病の脳で起こっている3つの大きな変化がきれいに表れています。ひとつ目の変化は神経細胞の脱落です。ふたつ目の変化は、正常な脳には無い2種類の物質が溜まってきている点です。アルツハイマー病を発症すると、図中のピンクの矢印で示したような神経細胞の中に、真っ黒に染まる異常な線維が溜まってきます。これはアルツハイマー先生が見つけたもので、神経原線維変化という名前が付いています。本日は時間の関係で、神経原線維変化についてあまりお話しはできないのですが、タウという神経細胞の骨格を作っているタンパク質が異常に固まったものだということがわかっています。もうひとつ、緑の矢印を付けた部分は神経細胞の外に大きな染み状に広がっているようにみえる病変です。これは染み状なので老人の脳に現れる斑、老人斑と呼ばれています。最近の研究で、これは細胞の外側でAβ(アミロイド・ベータ)と呼ばれるタンパク質が固まったもので、アルツハイマー病の原因に非常に深く関わっていることがわかってきました。これから、この話を少しさせていただきます。

アミロイド仮説

この老人斑、つまりAβの蓄積がアルツハイマー病の原因になっているという説は、アルツハイマー病のメカニズムの仮説、アミロイド仮説といわれています。Aβができてくる過程が原因で、結果として先ほどの神経原線維変化の形成、あるいは神経細胞死が起こり、認知症が発症する因果関係があると考えられる仮説です。この仮説には3つほど大きな根拠がありますのでご紹介します。

まず、ひとつ目の根拠はAβが溜まってくる現象が、アルツハイマー病に非常に特異性が高いということ

42個型AβはヒトAD病理過程でも40個型Aβよりも先に蓄積する(ダウン症脳での検討)



す。ふたつ目の根拠は、このAβの蓄積がアルツハイマー病の最も初期から起こる変化だということです。3つ目の根拠は、非常にはっきりした根拠で、アルツハイマー病の中に優性遺伝性を示すタイプがあるということです。どのようなことかという、原因になるある遺伝子を持っている方は確実に発症するという事です。その性質は、2分の1の確率で子どもにも遺伝していきます。このタイプのアルツハイマー病は全体の0.1%以下と非常に珍しいものですが、その原因になるいくつかの遺伝子が見つかっています。その遺伝子に起こった変異により何が起こるかという、Aβを溜める方向に働くことがわかっています。

では、このAβとはどのようなものなのでしょうか。タンパク質はアミノ酸がつながったもので、Aβの場合はアミノ酸が約40個つながってできています。Aβの元となるAβ前駆体タンパク質(APP)で、このAPPから2回はさみが入り、切り離されることでできるのがAβです。このAβが細胞の外に放り出されて固まることで老人斑になります。タンパク質にはさみを入れ切断する酵素としては、βセクレターゼとγセクレターゼの2種類が見つかっています。

先ほど、Aβは40個程度のアミノ酸の数からできているといいましたが、40個型と42個型というものがあるということがわかっています。この違いが、Aβの溜まり方に非常に大きな影響を与えるということが90年代の初めにわかってきました。ランズベリーという研究者が試験管内で実験を行い、42個型Aβは40個型Aβに比べて非常に早く固まって線維を作ることを示したのです。そこで今度は、ヒトの脳の中でも、同じ現象が見られるかどうか問題になり、私たちがそれを検討する

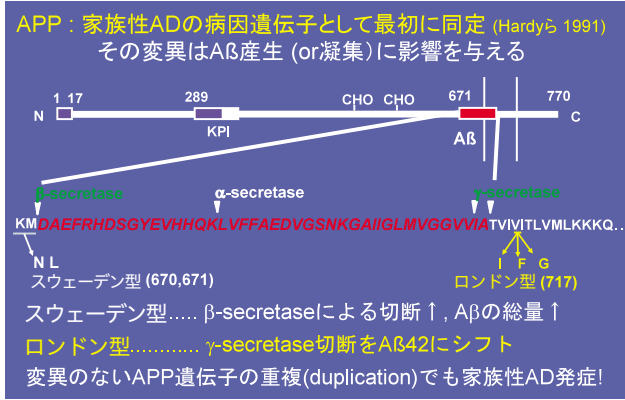


図5 APP遺伝子の変異はAβ産生に影響を与える

ことになりました。この際、製薬企業の研究者である浅見さんと鈴木さんという方が、先ほどの40個型Aβと42個型Aβをきれいに見分ける抗体というすぐれた研究試薬を発明されました(図4左)。この抗体を使い、アルツハイマー病の変化を見たものが図4右です。これはダウン症というアルツハイマー病の変化を早くから起こす病気の方の脳で老人斑のでき方を、30代、40代、50代の3つの年代で見たものです。そうすると、まず42個型Aβが先にできて、追いかけるように40個型Aβがどんどんできてくるのがわかります。つまり、先ほどのランズベリーが試験管の中で見た実験の42個型Aβが先に固まるということが、人の脳でも確かに起こっていることがわかったのです。この抗体のように研究の道具として非常に切れ味の良いのが出てくると、すばっと病気の現象もわかっていくという印象深い経験でした。

遺伝子とアルツハイマー病

次は遺伝子のお話です。先ほど少しお話したように遺伝性アルツハイマー病は非常に珍しいものですが、この原因となる病因遺伝子、そしてもう少し多くの方に関わってくる危険遺伝子というもの、現在4つ見つかっています。ひとつは先ほどでてきたAβの前駆体タンパク質をコードするAPP遺伝子で、この遺伝子の変異によってアルツハイマー病を発症することが最初に見つかりました。続いて、アポリポタンパクE (ApoE) というタンパク質をコードしている遺伝子の個人差が、アルツハイマー病発症の危険度を

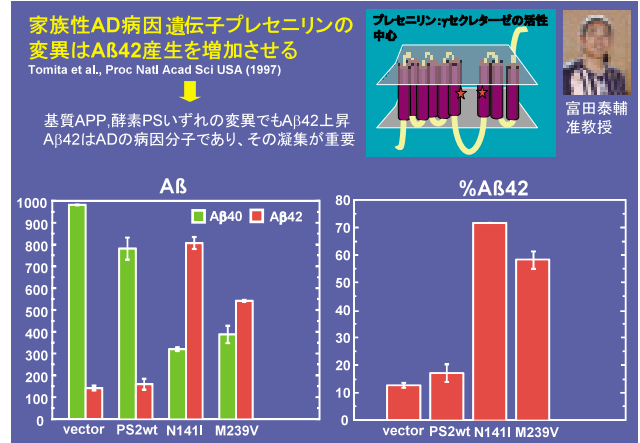


図6 プレセニリン遺伝子の変異はAβ42産生を増加させる

決めるということがわかりました。最後に見つかったのがプレセニリンという遺伝子の1型2型というものです。この4つについて簡単にご説明していきます。

まずは、APP遺伝子に関してですが、図5は、先ほどのアミロイド前駆体タンパク質から脳に溜まるAβができてくる過程を示した略図です。前駆体タンパク質の赤色で示した部分が端と端で切れて、Aβができて老人斑になるわけです。このAPP遺伝子に見つかった変異として、一か所の配列が置き換わるものがあります。最初に見つかったロンドン型という変異は、AβのC末端と呼ばれる端の少し右側にあるバリン(V)というアミノ酸がイソロイシン(I)というアミノ酸に置き換わるというもので、90年代の初めに見つかりました。その翌年には、スウェーデン型と呼ばれるN末端側で生じる変異が見つかりました。2個のアミノ酸、リシン(K)とメチオニン(M)が、アスパラギン(N)とロイシン(L)に置き換わり、アルツハイマー病が発症するというものです。つまり、Aβをコードしているところを挟んでいるようなところのアミノ酸配列が変わることにより、家族性のアルツハイマー病が起こることです。

その後、それぞれの変異でどのようなことが起こっているかが明らかになりました。まず、C末端側で起こるロンドン型の変異が何を起こすかという、γセクレターゼがAPPを切断するのはさみの位置が変わり、固まりやすくてやっかいな42個型Aβが多く作られるようになるのです。一方、N末端側でスウェーデン型

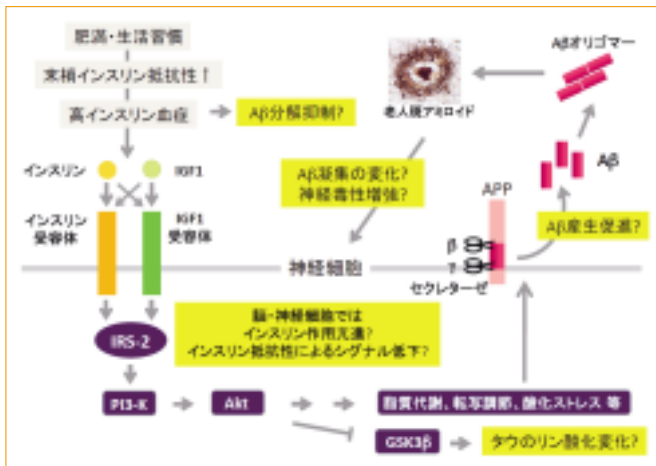


図7 インスリンシグナリングとAD病変との関連

の変異が生じると、βセクレターゼという酵素によるはさみが非常に入りやすくなる、つまりたくさん切断されることでAβが増えていくことになります。このように、固まりやすい42個型Aβが作られやすくなるロンドン型、Aβが全体として増えるスウェーデン型のどちらの場合でも、アルツハイマー病を発症するということがわかったわけです。

次にApoE遺伝子は後でお話することにして、先にプレセニリン遺伝子の変異が何を起こすのかについて簡単にご説明します。プレセニリンというのはやはりタンパク質をコードしている遺伝子ですが、細胞膜を9回串刺しにする、複雑な形のタンパク質です(図6)。見つかった当初は何をやっているタンパク質かわからなかったのですが、後の研究でこのAβのしっぽを切るはさみであるγセクレターゼという酵素の本体だということがわかりました。図6に示したグラフは、私たちの研究室の准教授である富田泰輔さんが大学院生の時に行った培養細胞を使った実験のデータで、変異が何を起こすのかを示したものです。この培養細胞では、40個型Aβがたくさん産生されており、42個型は大体1割位しか産出されません。この培養細胞に正常なプレセニリン遺伝子(PS2wt)を導入して、発現させてもAβの産出量は大きく変わりません。ところが、実際に患者さんで見つかっている141番とか239番のアミノ酸が変わったプレセニリン遺伝子(N141I、M239V)を導入し、発現させるとこの比率が変わってしまいます。先ほどからお話してきた、固まりやすくて病気の初期に出てく

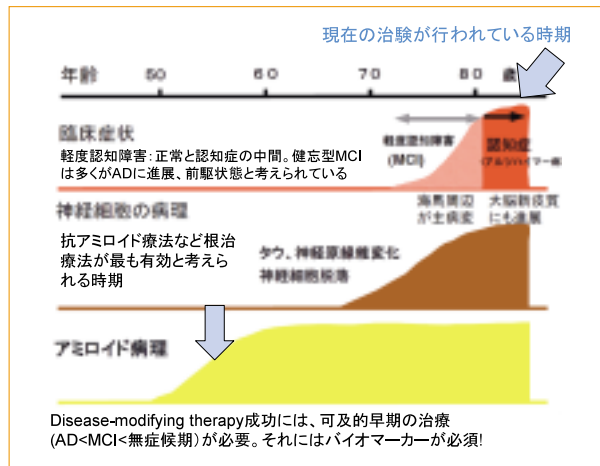


図8 アルツハイマー病進行の時間経過(病理学的には早期から発症している)

る42個型Aβが、どかんとできるようになるということがわかったわけです。

ここで少しお話を整理してみます。このAβを作る酵素反応の中で、元になる基質がAPPです。このAPP遺伝子の変異によって42個型Aβの産出量が上がりました。それから、基質を切断するはさみにあたる側のプレセニリンの変異でも同じことが確認できました。42個型Aβはアルツハイマー病の初期に溜まってくる固まりやすいアミロイドの分子です。いろいろな原因がありましたが、結局起こってくる変化というのはAβが凝集しやすくなるということで、Aβがアルツハイマー病の原因分子だということがいわれる様になったわけです。

続いてもうひとつの遺伝子、ApoE遺伝子についてお話しします。このApoEというタンパク質は、肝臓で作られていて、体に必要なコレステロールなどの脂質を運搬しているタンパク質です。これが脳のグリア細胞でも発現していて、神経細胞に脂質を分配するような役割をしています。ヒトのApoE遺伝子では3種類の遺伝子多型、遺伝子のバリエーションがあります。その中で一番多く見られる標準型が3型というタイプですが、4型を持つ方ではアルツハイマー病になるリスクが上がるということがわかっております。では、4型というのはどうしてアルツハイマー病のリスクを上げるのかは、残念ながらまだはっきりとわかっておりません。アミロイドタンパク質が固まりやすくなるのではないかというデータもありますが、脳の脂質代謝に関係する

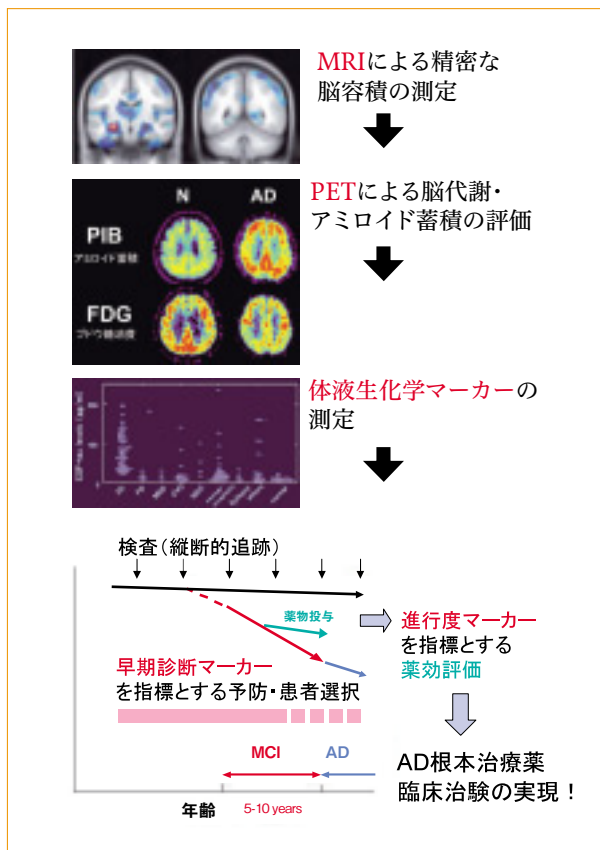


図9 画像バイオマーカーと生化学バイオマーカー

異常になったマウスを使うといった方法で、どうして糖尿病がアルツハイマー病のリスクになるのだろうかということを研究していきたいと考えています。図7はかなり簡略化した図ですが、肥満、生活習慣等により糖尿病になるとインスリンの効きが悪くなり、体の方ではインスリンがどんどん産生されます。その結果、脳ではこのインスリンの効きが強くなりすぎるのかもしれない。あるいは別の可能性として、神経細胞がインスリンに対して抵抗を示すようになるのかもしれない。それがアルツハイマー病の病的過程にどう働くのだろうかということを研究していきたいと考えています。

タンパク質ですから、脳の神経細胞を維持するところにも非常に重要な働きがあるだろう、4型があると、もしかすると神経細胞が脆弱になるのではないかなど、いろいろな視点から研究が進められています。

糖尿病との関係

さて、先ほども少し触れました糖尿病のお話を少しさせていただきます。糖尿病というのはアルツハイマー病の発症のリスク因子になっていて、疫学研究によると発症リスクは2倍ぐらいになるということがわかってきています。九州の久山町で行われた研究では、耐糖能の異常がある、つまり糖尿の傾向があると、この老人斑が増えるということがきれいに示されています。最近の研究では、ここにApoE遺伝子の4型が同時に強く効いてくる、つまり4型遺伝子を持っていて、かつ糖尿病がある方のリスクが上がるということもわかってきています。糖尿病というのはインスリンが効かなくなって血糖値の上がる病気です。私たちはこの脳プロの中で、インスリンの細胞内伝達経路の

アルツハイマー病の臨床研究

最後に少し臨床に関わるお話をして締めくりにさせていただきます。アルツハイマー病というのは認知症を起こす病気であるわけですが、その前にもう少し症状が軽い、物忘れだけの時期があります。軽度認知障害(MCI)といっていますが、病的に見ますと、実はこの時期にもすでに相当進行しています(図8)。それから先ほどもお話ししたとおり、アミロイドの病理というのが一番早い時期から出てきています。現在、アミロイドに対する薬がいろいろと出てきており、治験が行われていますが、すべてアルツハイマー病が完全に発症した方で治験を行っています。しかし最近になって、やはりできるだけ早い時期、Aβが溜まり始めた頃に治療すべきではないかという考えが出てきています。

それを可能にするためには、症状が無い時からの脳の変化を見ていくことが理想です。このためにはバイオマーカー、あるいは画像のマーカーといった体の外から脳の中の変化を知り得るような指標が必要になってくるわけです(図9)。定藤先生のお話にもありました

- 5年間の研究(2008-)
- 36臨床施設
- 600例を検討
- 1.5テスラ MRI
- PET
 - FDG PET
 - アミロイドPET
- 血液・アポE遺伝子型
- 脳脊髄液
- 臨床・心理検査
(14種の国際標準化テスト)

検討群 (60~84歳)	症例 数	フォロー アップ
早期AD	150	2年
MCI	300	3年
健常者	150	3年

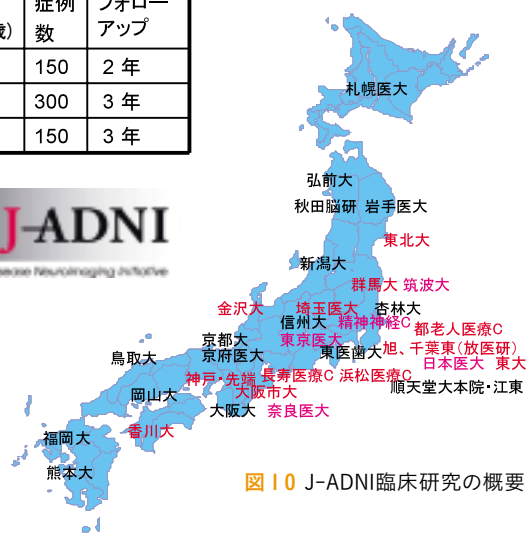


図10 J-ADNI臨床研究の概要

MRIで脳の萎縮を見るというのも強力な方法です。放射性物質のついた標識を脳の中に微量入れることによって、脳の代謝を見るPETスキャンという方法も有用です。さらに、血液、脳脊髄液といった体液の中の生化学的な成分を調べるということもできます。現在、健常な高齢者の方やアルツハイマー病発症前後の時期にある方にご協力いただいて、こういった指標がどのように変わっていくのかということを正確に追跡して、指標となるバイオマーカーを作り、薬の効きを調べる研究が進んでいます。

その一番大きな流れがADNI(AD Neuroimaging Initiative)という研究です。これはアメリカで始まって日本でも行われている研究です。日本のJ-ADNIでは、5年間かけて38の施設で600人の方を検討していく予定で、MRIやPET、それから遺伝子や脳脊髄液、それから心理検査等を総合的に行って、アルツハイマーの起こる過程を早くに見つけ出そうという臨床研究です(図10)。これは大きな組織で、さまざまな研究者と臨床医とが協力し合って研究を進めています。すでに目標の600例のうち、500例以上の方が正式に登録され、順調に研究が進んできています。例えば、MRIでは脳を歪みなくムラなく、非常の微量のレベルまで容積の変化を見るということを行っています。脳の容積というのは脳の萎縮を表しますので、どれくらい病気が進んだか、あるいは薬が効いたかということの評価できるようになるわけです。それからPETスキャンでは化学物質を一時的にアミロイドにくっつけることで、これまでは患者さんの死後に脳を解剖させていただくことでしか確かめられなかったAβを、生き

ている状態で検出できるようになっています。このJ-ADNI研究の中で、アルツハイマー病患者さんのほとんど、それから前駆段階の方が多いMCIでは7割ぐらい、それから健常な高齢者の方でも2割位の方でAβが検出されるということがわかっています。

先ほどお話したとおり、アルツハイマー病に対する薬、例えばアミロイドの蓄積を抑える薬というのは、症状が無い時期から先制攻撃的かつ予防的に処方することが、理想的なのではないかということがいわれるようになっていきます。アメリカのADNI研究では、Aβが蓄積された方ではすでに脳の萎縮がスピードアップしていることがわかっており、この時期に薬を投与しようという計画が3つぐらい、今年から来年にかけてスタートをすることになっています。例えば、このアミロイドPETでAβが溜まりかけている方や、遺伝的なリスクの高い方に薬を飲んでいただいて、予防が可能かを確かめようということです。わが国でこの計画はまだ実現していませんが、このJ-ADNIをベースに実現したいという議論を始めています。

このように、現在はアルツハイマー病をできるだけ早く診断しなければならないという流れになってきています。現在使われている基準というのは25年前に作られたもので、症状を中心に見ているものですが、今年アメリカで改訂された新しい基準では、画像やバイオマーカー、遺伝情報等を総合的に使って診断しよう

と、従来のアルツハイマー病患者のみではなく軽度認知障害、それから症状が無いけれども変化が出てきている方までを分類しようという内容が盛り込まれています。しかし、注意しなくてはいけない点もあります。いろいろな診断法が出てきて、アルツハイマー病の初期病変かもしれないものが脳に出ている方を検出できるようになっても、こういう方々の全員が生きてらっ

しゃる間に認知症になるかどうかはわかりません。発症せず、うまく天寿を全うなさる方も多くいらっしゃるはずで。つまり、初期病変らしきものが見られた方のうち、どういう方を今後予防治療の対象にすべきなのか、一般的な医療にこういう先進的な診断法、今後出てくる治療薬をどう広げていくのか、といったことが問題になってくるかと思います。

Q&A

Q 先ほどアルツハイマー病の原因としてA β の蓄積と凝集というお話がありました。こういうタンパク質を凝集させる酵素として、トランスグルタミナーゼという酵素がありますが、タンパク質を架橋して塊にすることでタンパク質の凝集を防ぎ、アルツハイマー病の予防、あるいは進行を遅らせるという考えでこの酵素の阻害剤を作っており、最近、世界一活性が高い阻害剤を合成したことを発表しています。こういうトランスグルタミナーゼの阻害剤を実際のアルツハイマー病の進行を抑える薬に使用することについて、先生のお考えをお聞かせ願いたいと思います。

A ご指摘のトランスグルタミナーゼの関与については、アルツハイマー病研究の歴史の中でも、非常に早い時期から注目をされてきたかと思えます。特に本日はお話ししませんでした。細胞を殺す過程に効いているのだろうと考えられているタウタンパク質が細胞内で重合していく過程、あるいは最初は重合しても、可逆的、つまり溶け得る状態で多量体になっているのが、不可逆的になる過程でこのトランスグルタミナーゼによる架け橋反応が関わっているのではないかとすることは、非常に早くから注目さ

れてきたかと思えます。そういった不可逆的な反応の起こらないような形で凝集を防ぐという点で、良い阻害剤が安全に利用できる形で出てくると、非常に有意義であろうかと思えます。

Q 最近、10代から50代ぐらいの認知症の発症が増えてきているという話を聞いたのですが、本当でしょうか。

A 比較的若い方の認知症ですね。かつては、40～50代以上ですと初老期の痴呆症といって、狭い意味でのアルツハイマー病がそこに入っていました。実際には、それより若い年代でも、少数ですがアルツハイマー病を発症される方がいます。現在は、20代から50代ぐらいまでに起こるものは総括して、若年性の認知症あるいはアルツハイマー病というようになってきています。患者さんの数が本当に増えているのかどうか、ということについては疫学的な検討が進んできており、増えている可能性もあります。これには、診断技術の発達により、正しく診断される割合が非常に増えてきた面もあるのではないかと思います。

Q お伺いたいことが3つあります。ひとつ目はなぜタウタンパク質にはあまり注目せず、Aβの研究がすごく進んでいるのかということ。ふたつ目はそのAβが蓄積して、それが原因でアルツハイマーになるというのはわかったのですが、なぜ老化が原因でAβができるのかということ。3つ目は、Aβは大脳皮質や海馬には溜まるということでしたが、小脳には溜まらないのかということ。この3点について、宜しくお願いします。

A タウタンパク質は、近年、非常に注目されてきています。本日は時間の関係でこのAβに集中してお話ししたわけですが、なぜ最初にAβの研究がどんどん進んでいったかということ、やはり因果関係が一番はっきりしているからだと思います。タウタンパク質については、アルツハイマー病ではない別の病気ですが、タウタンパク質の遺伝子に変異が起ると、タウタンパク質が蓄積して脳の変性が起こる病気が見つかりました。このことから、アルツハイマー病でも神経細胞の死の原因になっていると考えられるようになってきました。ですから、細胞死を少し進んできた段階で食い止めるための治療法を編み出す研究としても、タウタンパク質の研究は再注目をされてきていると思います。

2つ目は、本当の理由はまだわかりません。例えば老化に伴って、例えば活性酸素などが増えてきて、これがAβの産生や凝集に影響を与えるのではないかという仮説もあります。あるいはAβができる過程、Aβ自体が分解される過程に変化が生じるのではないかという説もあります。いくつかの複合要因があるのだと思います。

それから3番目におっしゃった、小脳に溜まらないかどうか、実はアルツハイマー病が進行すると、小脳皮質でもびまん性の老人斑という、薄いAβの蓄積がかなりたくさん出てきます。これは大脳とは違う形で溜まってくるのですが、どうしてタイプが違うのか、何よりどうして小脳では細胞は死んでいかな

いのかは、まだよくわかっていないところです。

Q 家族性アルツハイマー病になる割合はどの程度ですか。

A 講演中にもお話ししましたが、遺伝性のハッキリした家族性アルツハイマー病は、全体の0.1%に満たない、まれな疾患と思われま

Q アルツハイマー発症を遅らす、なるべくさせない為に、50代の人間が日常生活で気をつけること、心がけることをアドバイスしていただきたい。

A 過食を避け、適度の運動をとり、糖尿病や動脈硬化、高血圧を予防し、頭部外傷を受けないように配慮する、などが挙げられると思います。

Q 遺伝要素が自分にあるのかを早いうちに検査でわかるのでしょうか。

A 実際にご家族に多数のアルツハイマー病患者さんが発症されている場合は、専門医にご相談されると良いと思いますが、ApoE遺伝子の4型を持っていても発症されない方もありますので、頻度の高い高齢発症のアルツハイマー病では予測のための遺伝子検査は勧められないのが現状です。

Q J-ADNIは、何歳から参加できるのでしょうか。

A 60歳から84歳までの方を対象としていますが、健常者の募集は終了しています。

閉
会
挨
拶プログラム
ディレクター

中西 重忠

文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム、「脳プロ」の第3回の公開シンポジウムを閉会するにあたり、ひとことご挨拶を申し上げます。

本日は、高校生の方からいろいろな年齢層の一般の方までたくさんご参集くださり、また活発なご質問等をいただき本当にありがとうございました。われわれ、脳プロを推進している者といましては、たくさんの方に興味を持って来ていただいたことに大変感謝しております。

われわれが健全な日常生活を営んでいくためには、心身、つまり「こころとからだ」の健康を保つことが非常に大事です。からだの方の研究は、医学あるいは医療の分野において近年著しく研究が進み、またその治療等も進展しています。一方、こころの問題は脳の機能であり、その理解、つまり、こころがどのようにして働くかについては多くの点がわかっておらず、21世紀の最後のライフサイエンスの問題ともいわれています。しかし、われわれが真に健全な生活をしていくためには、こころとからだの両者が健康である必要があることから、文部科学省が研究プロジェクトとして脳研究を支援することになりました。

本プロジェクトが開始されたのは単に研究の必要性があるというだけでなく、脳の機能、あるいは脳の機能破綻を科学的に解析できる時代を迎えていることも、大きな理由のひとつです。つまり本日、4名の先生方からご紹介いただいたように、生命科学だけではなく、工学、あるいは情報科学、その他種々の新しい技術や考え方を取り入れて、今まで解析できなかった脳の問題を解析できる時代が来たということです。さらに脳の機能、あるいは機能の破綻を理解するためには年齢的な問題、例えば幼児から成人、あるいは老人に至る問題を全体としてとらえるべきですが、それをとらえることができる時代を迎えているともいえます。また、遺伝子から細胞レベル、あるいは神経細胞間のネットワーク、さらに個体からヒトの社会活動を脳の機能との関係から解析できる時代を迎え、別のいい方をすると、いろいろなこころの問題が社会活動に反映するならば、科学的に脳の機能を解析することによって理解し、場合によっては問題に対処するための診断、治療、予防をしていくことが期待できるのではないかと。そういう時代を迎えているからこそ、この脳プロという企画が始まったわけです。従って、最初にも説明がありましたように、それらをカバーするうえで課題Aから課題Eまで、いろいろな脳の問題に対しての研究が進んでいるところです。

このようなこころの問題は、融合的、かつ統合的に解析して初めて理解ができるわけで、このプログラムでは、いろいろな手法を用い、いろいろな問題を融合的、統合的にとらえて新しい展開をしたい、そのように考えております。今後とも、ぜひこのような形でのご支援をお願いしたいと思います。

最後になりますが、こころの問題やこころの病の問題というのは、一般の人にも大変興味があるところで、テレビやいろいろなところで取り上げられています。そのことは大事なことですが、われわれ科学者としては、それらの問題をでき得る限り科学的な根拠に立って、いまの研究の段階ではどういうことがいえるかを示していくことも使命として考えております。さらに、こころの問題というのは常に倫理的な側面があり、その点も十分な配慮をして脳プロは進んでいます。今回の公開シンポジウムは3回目の開催ですが、今後も4回、5回と会を開催して、どのように脳の研究が進み、また何を対象にし、さらにどのような成果が得られているのかを、ぜひ皆さんに知っていただきたいと思っております。今後ともよろしく願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。

津本 忠治(つもと ただはる)

プログラムディレクター
理化学研究所脳科学総合研究センター シニアチームリーダー

1967年大阪大学医学部医学科卒業。1967年大阪大学附属病院にてインターン、その後内科研修医。1972年大阪大学助手(医学部附属高次神経研究施設神経生理学部門)。1975-1977年西独(当時)マックスプランク生物物理化学研究所に留学。1977年金沢大学医学部助教授(第2生理学講座)。1980-1981年米国カリフォルニア大学バークレー校に留学。1983年大阪大学教授(医学部附属高次神経研究施設神経生理学部門)。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。2009年より現職。専門は神経科学。特に、大脳皮質視覚野の発達と可塑性。

著書に「脳と発達・環境と脳の可塑性」(朝倉書店、1986年)、共著に「分子・細胞・シナプスからみる脳」(東京大学出版会、2008年)などがある。

里宇 明元(りう めいげん)

慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 教授

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専門医取得/1989年医学博士号取得(リハビリテーション医学)/2002年慶應義塾大学医学部助教授(リハビリテーション医学)/2004年より現職/2008年日本リハビリテーション医学会理事長。

専門はリハビリテーション医学。現在は中枢神経可塑性を促す手法の開発、ブレイン・マシン・インターフェースの開発と臨床応用に関心を持つ。

編著に「先端医療シリーズ36 リハビリテーション医学の新しい流れ」(先端医療技術研究所、2005年)、「最新整形外科学大系4 リハビリテーション」(中山書店、2008年)などがある。

伊佐 正(いさ ただし)

自然科学研究機構生理学研究所発達生理学系認知行動発達機構研究部門 教授

1985年東京大学医学部医学科卒業/1989年東京大学大学院医学系研究科単位取得済み退学、医学博士/1989年東京大学医学部附属脳研究施設助手/1988-1990年スウェーデン王国イエテボリ大学客員研究員/1993年群馬大学医学部講師/1995年群馬大学医学部助教授/1996年岡崎国立共同研究機構生理学研究所教授/2004年より改組にて現職。

専門は神経生理学。特に手と眼球の運動を制御する神経回路。現在は特に中枢神経系損傷後の機能代償機構に関心を持つ。

2006年ブレインサイエンス振興財団 塚原伸晃記念賞。

定藤 規弘(さだとう のりひろ)

自然科学研究機構生理学研究所大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門 教授

1983年京都大学医学部医学科卒業/1994年京都大学大学院修了、医学博士/1995年福井医科大学高エネルギー医学研究センター生体イメージング研究部門講師/1998年同部門助教授/1999年岡崎国立共同研究機構生理学研究所大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門教授/2004年4月より改組にて現職。

専門は神経科学 特に画像診断。現在は社会能力の発達過程に関心を持つ。

1998年第36回日本核医学会賞受賞。

岩坪 威(いわつぼ たけし)

東京大学大学院医学系研究科神経病理学 教授

1984年東京大学医学部医学科卒業/1986年東京大学医学部附属病院神経内科入局/1989年 東京大学医学部附属脳研究施設脳病理学部門・助手/1992年東京大学薬学部機能病態学教室・客員助教授/1998年東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室・教授/2007年より現職。

専門は神経病理学・神経内科学。特にアルツハイマー病・パーキンソン病の分子病態。現在はアルツハイマー病の根本治療法開発にも関心を持つ。

共著に「Neurodegenerative Dementias」(McGraw-Hill社、2000年) などがある。

2008年メトライフ医学賞、2010年ヘンリ・ウィズニエフスキ賞受賞。

体験・ポスターコーナー

「のぞいてみよう!脳プロ入門編」 ゲームや体験を使って、脳プロの研究をご紹介します、展示・体験ブースを設けました。

- 1** ヒトの運動機能をロボットで支援する～外骨格ロボットによる運動支援からリハビリまで～
(株)国際電気通信基礎技術研究所(ATR)
- 2** ブレイン・マシン・インターフェースの臨床応用を目指した医工連携プロジェクト
—「機能代償システム」から「治療システム」へ—
(慶應義塾大学)
- 3** コモン・マーマセットの認知機能を調べる方法
(京都大学霊長類研究所)
- 4** 社会性をつかさどる行動特性・神経基盤の解明
(自然科学研究機構生理学研究所)
- 5** 時間割引と社会行動—時間割引率(せっかち度)を測ってみよう!
(大阪大学)
- 6** うつ病を克服しよう
(国立精神・神経医療研究センター)
- 7** 障害者自立支援のためのBMI型環境制御システム※
(国立障害者リハビリテーションセンター研究所)

※「健康大国日本」の実現に向けたライフ・イノベーションの推進のために、各府省連携による効率的な取組が望まれています。こうした連携の一環として、厚生労働省から最近の研究成果をプレゼンテーションしていただきました。



「高校生サイエンスコミュニケーター」

新しい試みとして、玉川学園高等部※有志の皆様、「サイエンスコミュニケーター」として、ご来場者の方々へ「のぞいてみよう!脳プロ入門編」のいくつかの展示や、スーパーサイエンスハイスクール(SSH)活動での成果などを紹介していただきました。

展示解説協力

太田朋花さん、高木結衣さん、高梨世子さん、田中莉沙子さん、谷本愛実さん、中島奏子さん、福田有紀さん、亘理彩香さん

ポスター発表

音を用いたラットの条件付け学習～学習した音を聴き分ける脳のしくみ～
発表者: 山田倫子さん、渡邊貴之さん

チョコレートと学習～脳波への影響～ 発表者: 堤理紗さん、大倉由莉さん

光の変化に気づく脳のしくみ 発表者: 富永賢人さん

※玉川学園は、平成20年度からSSHに指定されており、自分で課題を設定し実験を組み立てて研究できる生徒の育成をめざしています。

「もっと知りたい!!脳プロ上級編」

脳プロの最新の研究成果をポスターでご紹介しました。

タイトル	代表研究者名	所属
NIRSとEEGを使った脳活動モニタリング -新しい脳卒中リハビリを目指して-	大須 理英子	(株)国際電気通信基礎技術研究所 脳情報通信総合研究所
BMIのための高性能脳活動計測システム---NIRS-EEG装置の開発---	井上 芳浩	(株)島津製作所 医用機器事業部技術部
人工視覚	不二門 尚	大阪大学大学院医学系研究科
神経細胞の活動を自ら制御する-BMIのためのニューラルオペラント	櫻井 芳雄	京都大学大学院文学研究科
新しいハイブリッド型リハビリ 磁気刺激と運動訓練の組み合わせによる麻痺回復	美馬 達哉	京都大学大学院医学研究科 附属脳機能総合研究センター
ダイヤモンド電極を使ったドパミン計測とBMIへの応用	北澤 茂	順天堂大学医学部
神経活動からサルの選択を予測する	坂上 雅道	玉川大学脳科学研究所
非侵襲型ブレイン・マシン・インターフェースの研究開発	山海 嘉之	筑波大学大学院 システム情報工学研究科
脳科学研究の倫理を考える	赤林 朗	東京大学大学院医学系研究科
脳が筋肉を使って体を動かす仕組みを探る	小池 康晴	東京工業大学 ソリューション研究機構
脳活動光シグナルを用いた次世代BMIの開発	飯島 敏夫	東北大学大学院生命科学研究所
未来を拓く、脳との光通信	八尾 寛	東北大学大学院生命科学研究所
低侵襲高空間分解能シリコンウイスカ剣山型神経電極アレイの開発	河野 剛士	豊橋技術科学大学 電気・電子工学系
高分解能人工網膜デバイスの開発	太田 淳	奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科
イメージの脳情報を伝えるBMI	長谷川 功	新潟大学医学部
ヒト脳機能異常の脳内植込み電極をもちいたクローズド・ループ制御	片山 容一	日本大学大学院医学研究科
近赤外分光法を利用したブレインスイッチ	相良 和彦	(株)日立製作所中央研究所
脳へ音声情報を直接入力するための基礎研究	佐藤 悠	山梨大学大学院 医学工学総合研究部
私たちの脳はどうして物体をカテゴリー化できるのだろうか? 図形特徴から物体カテゴリーへ向けての一步。	田中 啓治	理化学研究所 脳科学総合研究センター
ニホンザルにおける社会的文脈の神経表象	藤井 直敬	理化学研究所 脳科学総合研究センター
超高磁場MRIとマーモセット脳科学	岡野 栄之	慶應義塾大学医学部
報酬系から迫る精神疾患の神経メカニズム	笠井 清登	東京大学大学院医学系研究科
猫を怖がらないネズミから教わる心の仕組み	小早川 令子	大阪バイオサイエンス研究所 第3研究部
様々な精神神経疾患は、脳の興奮と抑制のアンバランスによって 引き起こされる	田中 光一	東京医科歯科大学大学院 疾患生命科学研究所
環境からみた健やかな脳の発達とその逸脱	遠山 千春	東京大学大学院医学系研究科



第3回 脳プロ公開シンポジウム 報告書