

RIKEN NEWS

SPECIAL ISSUE

February 2004

脳科学は“21世紀の科学”といわれている。

理研脳科学総合研究センター (BSI) は、
日本と世界の脳科学をリードする
中核的研究機関である。

2003年10月30日に開催された

理化学研究所 科学講演会

『なるほど! 脳の中身が見えてきた!』

におけるBSIの3名の研究者の講演をもとに、
脳科学の最前線を紹介する。



TONEGAWA
Susumu



ITO Masao



AMARI Shun-ichi

2 学習と記憶の機構

利根川 進

理研-MIT脳科学研究センター センター長

9 脳の設計図は果たして読めるのか

脳科学の夢

伊藤正男

脳科学総合研究センター 特別顧問

16 21世紀の脳科学

甘利俊一

脳科学総合研究センター センター長

学習と記憶の機構

利根川 進

理研-MIT脳科学研究センター センター長
条件的遺伝操作研究チーム チームリーダー
(MIT-Picower学習と記憶研究センター センター長)

「記憶という現象と、脳の中で起きている分子レベル、細胞レベル、細胞集団レベルの現象との因果関係を突き止めたいのです」と理研-MIT脳科学研究センター (MIT: マサチューセッツ工科大学) の利根川進センター長は語る。理研-MIT脳科学研究センターは、自らがセンター長を務める“MIT-Picower学習と記憶研究センター”に設置されている。利根川センター長は、1つの遺伝子を特定の細胞で、ある特定の時期に限って人工的に破壊したノックアウトマウスの作製に、世界で初めて成功した。この部位局限的ノックアウト法と、さまざまなテクノロジーを駆使することで、学習と記憶の機構解明に一歩ずつ近づいてきた。さらに、医療への応用も視野に入れて研究を進めている。

脳を知ることはヒトを知ること

「2003年4月、ヒトゲノムの解読完了という人類にとって非常に大きな成果が発表されました」と利根川センター長は語り始め、1枚の写真を示した(図1)。「今をさかのぼること半世紀前の1953年、英国のFrancis Crickと米国のJames Watsonという2人の科学者が、DNAの二重らせん構造を発見しました。DNAというのは遺伝子そのものです。遺伝子がどのようにコピーを作って、子供の細胞に伝わっていくのか、遺伝子そのものの構造がどうなっているのか、といった基本的なところを、この発見が解明したのです。そして20世紀後半、生命科学は急速に発展し、ヒトゲノムの全塩基配列解読にまで到達しました」

ゲノムとは、生命の設計図に相当するもので、4種類の塩基によって遺伝情報が記されている。ヒトゲノム解読が始まった当初、ヒトの遺伝子は10万個と予測さ

れていた。そうでなければ、ヒトの複雑な生命活動や高度な知的活動を実現できないと考えられていたのだ。ところが、解析を進めてみると、遺伝子はわずか3万個程度であることが明らかになった。この数は、チンパンジーやマウスと変わらない。しかも、ヒトとチンパンジーの塩基配列の違いは約1%しかない。つまり99%は同じなのだ。マウスも塩基配列の約70%はヒトと同じである。

「ヒトとチンパンジーを比べると、ずいぶん違うように見えます。行動も違う。知的能力もずいぶん違いますよね。けれども、わずか1%の塩基配列の違いで、ヒトとチンパンジーの違いが説明されないといけないというのは、ヒトをヒトたらしめている一番の特徴は何か。肉体的な能力ではありません。知的な能力です。それをつかさどっているのは、非常に発達した脳です。従って、脳を研究することは、“ヒ

トとは何か”を明らかにすることとイコールなのです」

免疫学から脳科学へ

利根川センター長が、抗体の多様性の研究でノーベル医学生理学賞を受賞したのは、1987年のことである。利根川センター長はいつから、そしてなぜ、脳科学研究を行うようになったのだろうか。

利根川センター長は、1970年代終わりに、ノーベル賞受賞につながる研究を行ったスイスのバーゼル免疫学研究所を離れ、米国のMITに籍を移していた。だが、MITに移っても10年ほどは、免疫学の研究を続けていたという。

1991年のある日、利根川センター長の研究室に1人の若い研究者Alsin^{アルシノ} Silva^{シルバ}が訪ねてきた。「心の現象を研究したい」というSilvaの突然の訪問が、利根川センター長が免疫学から脳科学へと研究の焦点を移すきっかけとなった。ちなみに、Silvaは現在、カリフォルニア大学ロサンゼルス校神経生物学科の教授だ。

実は、利根川センター長自身も、MITに移ったところから「人間の心や精神の現象を生物学の方面から解明したい」と考えていたのだ。利根川センター長は、突然の訪問者と3時間も語り合った。そして、脳科学の研究をするのであれば何か新しい方法で突破口を見つけなければならぬという結論に達したのだ。その方法とは、「ノックアウト法」である。

利根川センター長の研究室では、特定の遺伝子を人工的に破壊し、機能を欠落させた「ノックアウトマウス」を用いることで、免疫のメカニズム解明を飛躍的に前進させてきた。免疫学ではメジャーになっているノックアウト法であるが、当時、脳科学の研究では使われていなかった。利根川センター長は、脳が持つ

脳を研究することは
“ヒトとは何か”を
明らかにすることと
イコールなのです

利根川 進 センター長
TONEGAWA Susumu



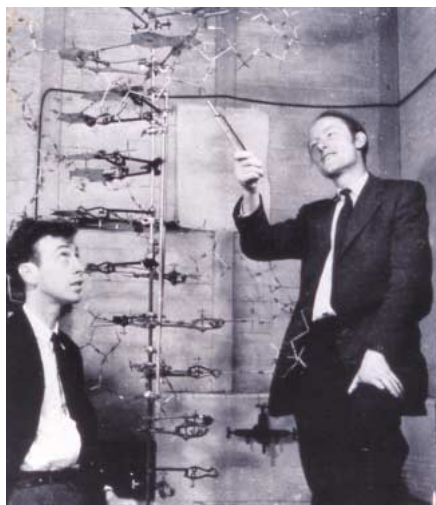


図1 James Watson (左)とFrancis Crick。DNAの二重らせん模型の前で。

さまざまな機能のメカニズム解明にもノックアウト法が使えるのではないかと考えたのだ。実際、この“読み”は正しかった。

「今は100%、脳の研究をしています。脳の機能にはいろいろありますが、私たちは“記憶”という現象に注目して研究しています。記憶というのは、ヒトや動物の知的能力にとって中心的な役割を果たしているのです」

事実や出来事の記憶は海馬がつかさどる

「記憶」というと、どのようなことを思い浮かべるだろうか。実は、記憶にはいろいろな種類がある。

まず大きく、「短期記憶」と「長期記憶」

に分けられる。私たちは、電話番号を書いたメモを見てからダイヤルするまで、その数字を覚えていることができる。これは短期記憶である。電話をかけ終われば、もう忘れてしまっている。一方、何日も前の出来事を覚えていることもある。これが長期記憶である。

長期記憶はさらに、2種類に分けられる。1つ目は、人の名前や顔、数学の方程式、旅行先の情景など、事実や出来事、空間の記憶だ。後から言葉を使って内容を描写することができる記憶であることから、「陳述記憶」あるいは「顕在記憶」と呼ぶ。テニスやゴルフの練習をしていると、だんだん上手になってくる。これが2つ目の長期記憶だ。しかし、筋肉をどう動かしているか言葉で説明することはできない。そういう記憶を「非陳述記憶」と呼ぶ。

「それぞれの記憶は、脳の違う部分に関与していることが分かっています。私は、事実や出来事、空間の記憶について研究をしているので、陳述記憶についてお話します。この話をするときに欠かせないのが、H. M. とイニシャルで呼ばれている患者さんの存在です」

H. M. という患者さんは、てんかんの治療のため、脳の側頭葉の一部とその内側を切除する手術を受けた。1950年代のことだ。

「側頭葉内側部を切除された患者さん

は、人の顔や場所の特徴などを記憶することができなくなってしまったのです。ところが、スポーツをしたり、短期の記憶には異常がありません。このことから、陳述記憶では側頭葉の内側が非常に重要な役割を果たしていることが分かったのです」

その後の研究で、陳述記憶に重要な役割を果たしているのは、側頭葉の内側にある海馬^{かいば}であることが明らかになった。海馬は、脳の内側にある大脳辺縁系の一部だ。左右に1つずつあり、タツノオトシゴ(英語名: Sea Horse)に似ていることから、この名がある(図2)。「私たちは、海馬が事実や出来事の記憶にどのように関係しているかを突き止める研究をしています」

記憶とはネットワークの現象

記憶は、海馬にどのようにして蓄えられるのだろうか。実は、最も基本的と思われるこのような問題も、まだ明らかになっていない。

記憶をはじめ、脳のさまざまな機能の根本を担っているのは、多様な神経細胞である。その数は、脳全体で1000億個以上にもなる。神経細胞は、電気信号を出すことで情報を伝えていく特殊な細胞である。

神経細胞は、形も変わっている(図3)。神経細胞の細胞体からは、長い「軸索」と、枝分かれした短い「樹状突起」が出ている。軸索は情報の出力、樹状突起は入力を担当。軸索の先端には、「シナプス」と呼ばれる膨らみがあり、次の神

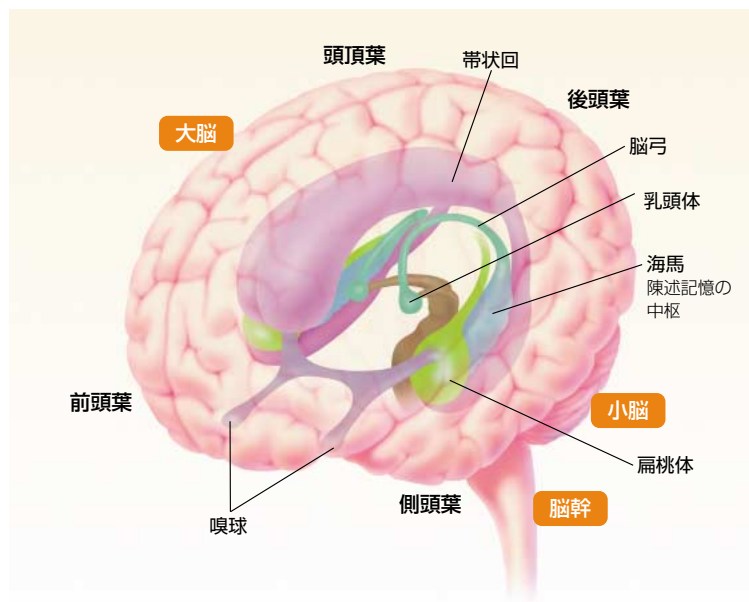


図2 ヒトの脳の構造

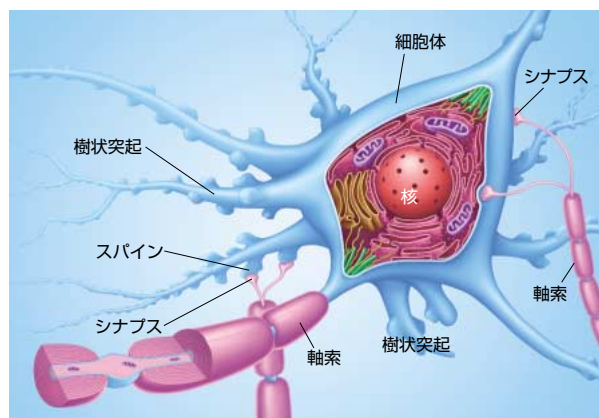


図3 神経細胞の構造

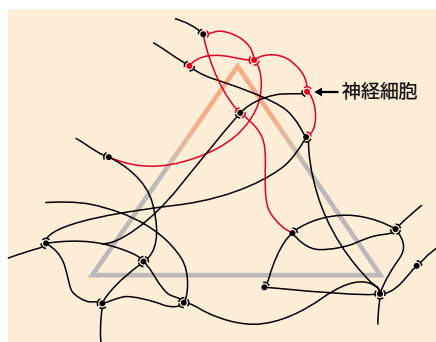


図4 神経細胞のネットワーク
丸が神経細胞体、線が軸索を示す。赤は情報の伝達効率が高くなっている神経細胞のネットワーク。

神経細胞とのつなぎ目となっている。つまり、1000億個以上の神経細胞がつながり合い、巨大なネットワークを作っているのだ。目や鼻、耳、皮膚といった感覚器から脳に取り入れられた情報が、巨大ネットワークを駆けめぐることによって、さまざまな機能が発揮される。

記憶の形成については、カナダの心理学者Donald O. Hebbが1940年代に注目すべき説を出している。

「Hebbは、“あることを記憶した”ということは、シナプスが生化学的な変化を起こし、情報が非常に伝達しやすい状態が維持されていることである、と考えたのです(図4)」

Hebbがこの説を提唱してから30年ほどたった1973年、英国のTimothy BlissとTerje Lomoが、シナプスに刺激を繰り返し加えると、情報が非常に通りやすい状態が何時間も続くことを発見した。これは「長期増強 (LTP: Long-Term Potentiation)」と呼ばれている。

「Hebbが提唱したとおり、ネットワークの一部のシナプスだけ情報が通りやすくなる状況があり得ることが、実験で示されたのです。さらに、Hebbが提唱したアイデアには、もう一つの重要な点があります」と、利根川センター長は指摘する。

「記憶というのは1つのシナプスが強化されて情報伝達効率が高くなることではなく、つながった一連の神経細胞において、情報が非常に通りやすくなった状態だということです。つまり、記憶はネットワークが作り出す現象なんです。それを実験的に証明することに、

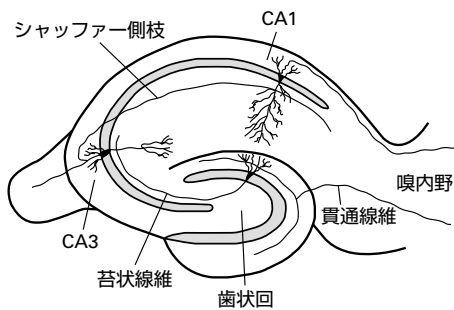


図5 マウスの海馬内の主要経路
出典：利根川進 著『私の脳科学講義』（岩波新書、新赤版755）78ページ

私たちは取り組んでいます」

空間を記憶する

記憶が蓄えられるとき、神経細胞のネットワークで、いったい何が起きているのか。利根川センター長は、それを知りたいのだ。

神経細胞は電気信号を出すため、その活性は、細胞体に微小電極を刺して電圧を計測することで分かる。しかし、“神経細胞のネットワークの振る舞い”を知るには、一度にたくさんの神経細胞の活動が計測できなければならない。これが難しい。

ところが、なんと利根川センター長の隣の研究室にいたMatthew Wilsonチームリーダー（理研-MIT脳科学研究センター 強化情動機能研究チーム）が、生き

た動物の神経細胞30～100個の活動を記録できる装置を開発していたのだ。利根川センター長は、この装置を使って、さっそく実験を始めた。

「マウスを箱の中に入れると、動き回りながら空間の特徴を記憶していきます。そのとき、海馬の中のCA1という領域の神経細胞群の活性がどう変化するかを、まず調べました」

マウスの海馬はいくつかの領域に分かれ、主要な経路がある(図5)。CA1は、そのうちの一つの領域である。嗅内野から入ってきた情報は、歯状回、CA3領域、CA1領域の順で伝達され、処理されていく。それぞれの領域は、別な種類の神経細胞が集まっている。

利根川センター長は、海馬のCA1領域の神経細胞80個に電極を刺し、活性電位の変化をコンピュータに記録した。一方、ビデオカメラでマウスの位置を記録する。微小電極のデータとビデオカメラのデータを合わせることで、マウスがいつ、どこにいて、どの神経細胞が活性化しているかが分かるのだ。

実験結果が図6である。80個あるボックス1個1個がそれぞれ、微小電極を刺したCA1領域の神経細胞に対応している。赤は活性が高く、青は活性が低い。それぞれのボックスは、マウスが入った

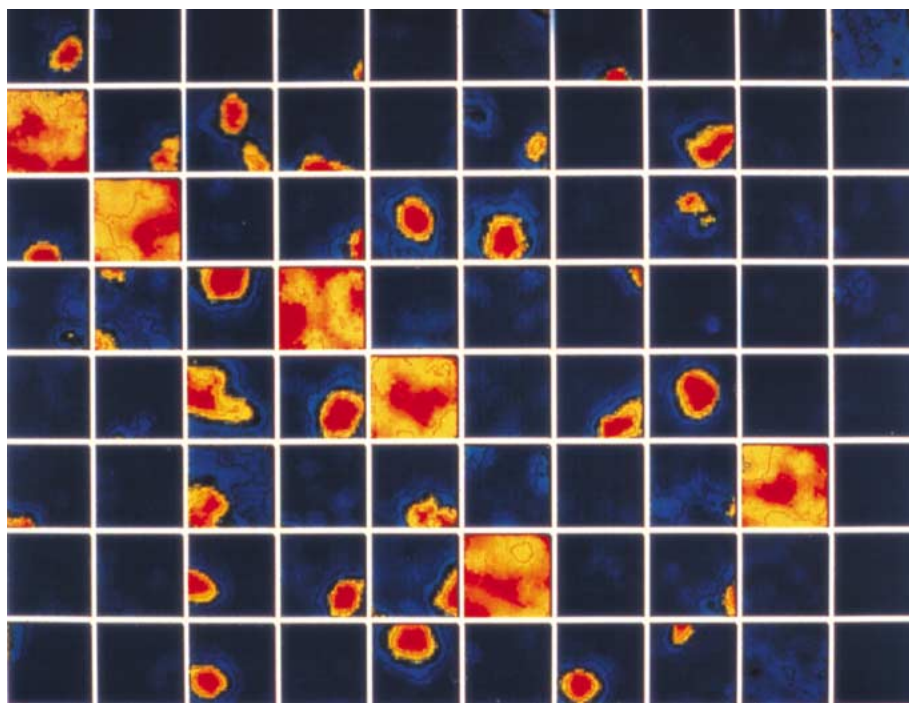


図6 マウスの海馬CA1領域の神経細胞の活動パターン

約1メートル四方の箱を上から見た空間に対応している。

例えば、左上のボックスが対応する神経細胞は、マウスが箱の右隅にいるときにだけ活性化している。箱の真ん中にあるときだけ活性化する神経細胞、あるいは左隅にいるときだけ活性化する神経細胞もある。

マウスを箱に入れてから最初の5～10分は、どの神経細胞も活性が低い状態が続く。図6のようなパターンが現れてくるのは、10分後くらいからだ。「マウスが箱の中を歩き回することで、空間の特徴を記憶したのです。場所に対応して活性化する神経細胞を“場所細胞”といいます」

このマウスを別の箱に入れると、活性化する神経細胞のパターンは変化する。一方で、次の日に元の箱に戻すと、神経細胞はまったく同じパターンで活性化する。「“空間を記憶する”ということは、場所細胞があるパターンで活性化することなのです。つまり、記憶は1つの神経細胞の現象ではなく、神経細胞のネットワークの現象であることを証明することに、私たちは成功しました」

部位局所的ノックアウトと研究戦略

「われわれは、記憶という現象と、脳の中で起きている分子レベル、細胞レベル、細胞集団レベルの現象との因果関係を突き止めていきたい。そのために非常に有効な方法が、ノックアウトマウスを作るといふものです」

マウスの遺伝子は約3万個だ。ある遺伝子を人工的に破壊して機能しないようにすると、個体に何らかの変化が起きる。その変化から、ノックアウトした遺伝子の本来の機能を調べようというものである。

利根川センター長が脳科学にノックアウトマウスの手法を導入した当初は、狙った遺伝子を、受精卵以降のすべての細胞でノックアウトする「グローバルノックアウト法」を使っていた。そして、カルモジュリンキナーゼⅡ

(CaMKⅡ) という酵素の遺伝子をノックアウトすると長期増強が起きなくなることを見事に明らかにするなど、世界が注目する成果を挙げている。

しかし、1つの遺伝子は、いろいろな場所やいろいろな時期に、さまざまな働きをしている。グローバルノックアウト法では、さまざまな影響が重なってしまい、本来の働きが分からないという問題があることに、利根川センター長自身、気付いていた。そして、その問題を解決したのも、利根川センター長であった。

「私たちは、脳の中の限られた細胞においてのみ、しかも限られた時期に、1つの遺伝子をノックアウトできる方法を開発しました」

空間的、時間的に限定して狙った遺伝子をノックアウトできる手法が「部位局所的ノックアウト法」である。この技術を駆使し、利根川センター長は学習と記憶の謎を次々と解き明かしてきた。

「記憶については、1つの既存のテクノロジーではとても解明できません」と利根川センター長は言う。「部位局所的ノックアウト法によって作製したノックアウトマウスについて、どのような変化が起きているかを、まず分子細胞生物学的な方法で解析する必要があります。脳のスライスを作り、電気生理学的に調べることも重要です。また、生きている多数の神経細胞の活性を電気生理学的に調べたり、行動学に基づいて正常なマウスと比較したり……。いろいろな分野のテクノロジーを全部使って解析することによって、記憶という現象を、分子レベル、細胞レベル、細胞ネットワークレベルで解析していく。それが私の研究戦略なんです」

海馬のCA1領域でNMDA受容体をノックアウトする

「われわれは海馬のCA1領域の細胞に焦点を絞り、部位局所的ノックアウト法を使って研究を進めてきました。そのとき、どの遺伝子をノックアウトするかは、とても大きな問題です。われわれは、そ

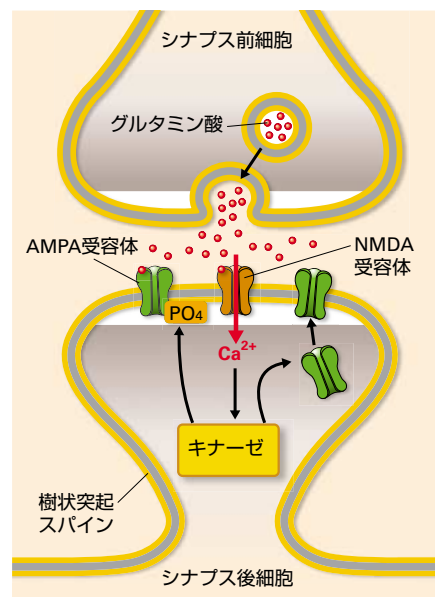


図7 シナプスにおける情報伝達

(Bear M., Connors B.W., and Paradiso M.A. (2001) Neuroscience: Exploring the Brain. Lippincott Williams and Wilkins: Baltimoreをもとに作成)

れまでの研究成果を利用して、NMDA受容体というタンパク質を作る遺伝子に決めました」

情報は神経細胞の中を電気信号として伝わり、次の神経細胞へと伝達される。ところが、軸索の先端にあるシナプスは、次の神経細胞とびったりくっついているのではなく、「シナプス間隙」といって数万分の1mmほどのすき間が開いている。

「電気信号は、シナプス間隙を飛び越えることはできません。電気信号がシナプスの末端に到達すると、グルタミン酸などの神経伝達物質が放出されます(図7)。ここで、電気信号が化学物質の信号に変換される。そして、次の神経細胞の表面にある受容体に神経伝達物質が結合すると、再び電気信号に変換されて神経細胞の中を伝わっていくのです」

こうした神経伝達物質の受け渡しに関与するNMDA受容体は、グルタミン酸と結合し、学習と記憶に非常に重要な役割を果たしていることが知られていた。利根川センター長は、海馬のCA1領域の神経細胞においてのみ、しかも脳の発生・分化が完全に終了した後のみ、NMDA受容体の遺伝子がノックアウトされるマウスを作ること成功した。

図8はNMDA受容体ノックアウトマウスの海馬を切片にし、染色したものである。NMDA受容体の遺伝子が正常に発現している部分はピンク、欠損している部分は黒に染まっている。NMDA受容体の欠損が海馬のCA1領域にのみ起きていることが分かる。

空間記憶が獲得できない

「NMDA受容体ノックアウトマウスでは、記憶にどのような異常が現れているのでしょうか。それを調べるため、“モリス水迷路”という装置を使って、正常なマウ

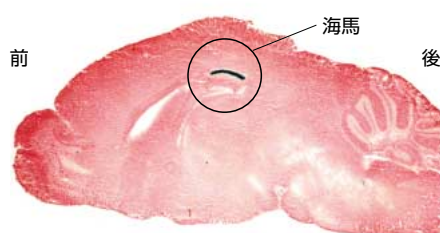


図8 NMDA受容体ノックアウトマウスの脳の断片
海馬のCA1領域のみでNMDA受容体の遺伝子が欠損している（黒）。（Tienら、Cell 1996）

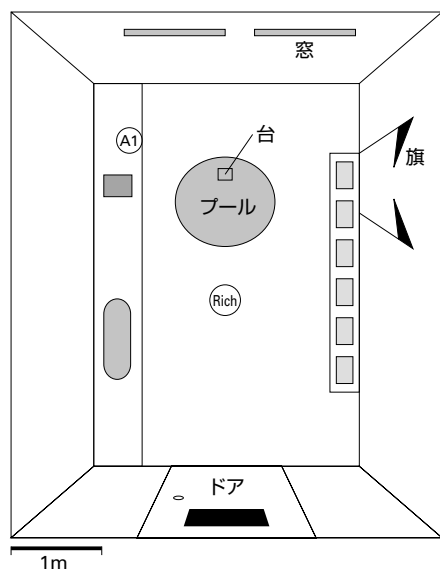


図9 モリス水迷路の部屋

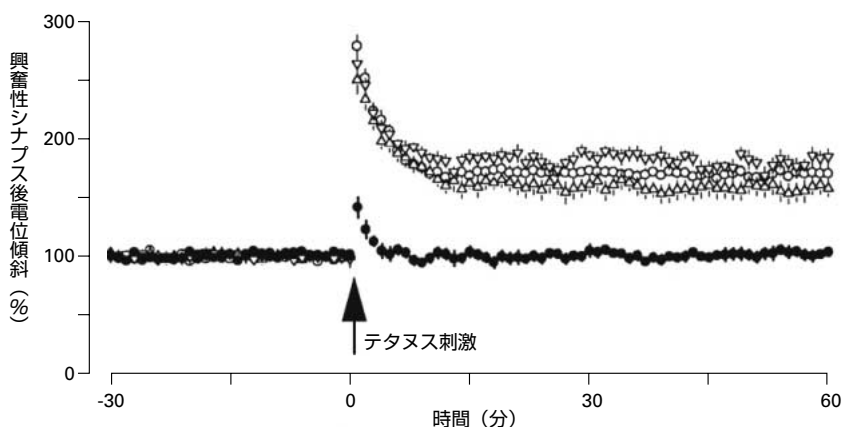


図10 CA1領域NMDA受容体ノックアウトマウスの長期増強異常（黒）

スと比較します」

モリス水迷路とは、白濁した液体で満たされた、直径1.6mの円形のプールだ。水面下1cmに四角い小さな台が沈めてある。このプールにマウスを放す。マウスは泳ぐことはできるが、水の中にいるのは嫌いだ。そのため、プールに放されたマウスは、縁からはい上ろうとする。しかし、縁は上がれないようになっているため、仕方なく泳ぎ回る。台にはい上がれば休めるのだが、水が濁っているため泳いでいるマウスには台が見えない。

「マウスは最初、ランダムに泳いでいます。そのうち、たまたま台に触れると、はい上がります。この実験を1日に4回、1週間ほど繰り返します。するとマウスは、プールに放たれるとすぐ、台のある場所に泳いでいくようになります。台がどこにあるか覚えているのです」

マウスは、台がある場所をどうやって記憶したのだろうか。プールを置いた部屋には、ドアや窓、旗、機械などいろいろな物がある（図9）。

「大海に出た船が、星の位置から自分の船の位置を決定するように、マウスは周りにあるいろいろな物の位置関係から、台のある位置を決定し、覚えてしまうのです。これが空間の記憶です。正常なマウスは、このような空間記憶を作る能力を持っています」

CA1領域のNMDA受容体遺伝子をノックアウトしたマウスではどうだろうか。「いくら訓練しても、ランダムに泳いでいるだけで、台の位置を記憶している様

子がありません。このことから、NMDA受容体遺伝子を海馬のCA1領域の神経細胞でノックアウトすると、空間記憶を獲得できなくなることが分かります」

利根川センター長は、細胞レベルでどのような異常が起きているのかを明らかにするため、ノックアウトマウスの海馬の切片に電極を付けて調べてみた。正常なマウスは、刺激を与えると長期増強が起きて、情報が伝達されやすくなる状態が長期間続く（図10の白）。ところが、ノックアウトマウスでは、刺激を与えても長期増強が維持されず、伝達効率がすぐ元に戻ってしまう（図10の黒）。CA1領域のNMDA受容体ノックアウトマウスでは、長期増強に異常が起きていることが分かる。

さらに、細胞集団のレベルでも、どのような異常が起きているかを調べている。マウスに直線型やL字型、楕円型などいろいろな形の空間を探索させ、CA1領域の神経細胞群の活性を調べた（図11）。

「正常なマウスでは、場所細胞がはっきりと見えます。ところがノックアウトマウスでは、神経細胞が活性化しているときのマウスの位置が非常にばらばらになっている。つまり、場所細胞が作られないのです」

「NMDA受容体という1個の遺伝子を、海馬のCA1領域にある神経細胞でノックアウトすると、そのマウスは空間記憶が作れなくなる。空間記憶の基盤になっている場所細胞がうまく作れないのです。しかも、長期増強が起こらなくなることが分かりました。このような研究を進めることで、空間記憶のメカニズムを少しずつ突き止めていくことができます」

記憶の想起にかかわる遺伝子

利根川センター長は、海馬の回路においてCA1領域の前段階であるCA3領域に注目した研究も行っている。

「CA3領域の細胞は、CA1領域の細胞と非常に似ています。しかし、記憶に関する現象において、CA3領域がCA1領

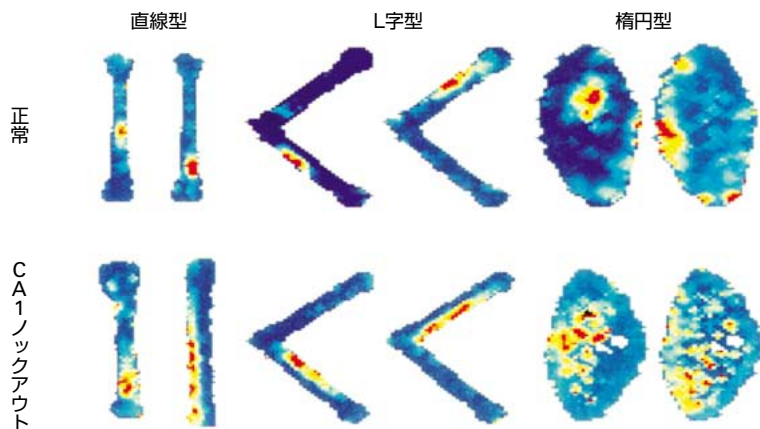


図11 CA1領域NMDA受容体ノックアウトマウス(下)の場所細胞

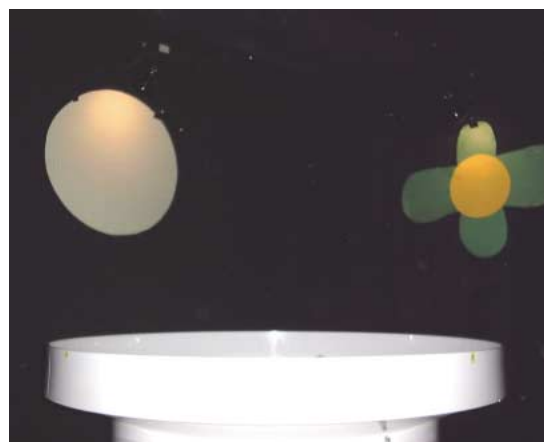


図12 モリス水迷路のプールと周りの標識

域とは異なった種類の非常に重要な働きをしていることが分かってきました」

しかし、この研究には大きな難関が待ち構えていた。ノックアウトマウスは簡単に作れるわけではない。どうしたら、CA3領域だけでNMDA受容体がノックアウトされたマウスを作れるのか。利根川センター長らの試行錯誤が始まった。「結局2年かかりました。私の研究室に来ていたポスドクの中沢一俊君がとてもいい仕事をしてくれました。彼は今、アメリカのNIH (National Institute of Health) で自分の研究室を持って研究しています」

CA3領域のNMDA受容体ノックアウトマウスでは、記憶にどのような異常が出ているのだろうか。解析は、CA1領域のNMDA受容体ノックアウトマウスの場合と同じくモリス水迷路を使う。ただし、プールの周りを黒いカーテンで囲い、カーテンの内側に4つのパターンを掲示する(図12)。空間記憶を作るときの「標識」を、研究者がコントロールできるようにしているわけだ。

正常なマウスは、最初は台にたどりつくまで時間がかかるが、訓練するにつれてだんだん時間が短くなって、ほとんど直線的に泳いでいくようになる。ノックアウトマウスはどうだろうか。CA1領域のNMDA受容体ノックアウトマウスの場合、台の位置を記憶することができず、いつまでもランダムに泳いでいた。ところが、CA3領域のNMDA受容体ノックアウトマウスは、正常なマウスと同じように台にたどりつくまでの時間が短くな

っていく。

「NMDAという同じ遺伝子ですが、CA1領域でノックアウトした場合と違い、CA3領域でノックアウトしても空間記憶の獲得そのものにはほとんど異常がない、ということが分かってきたのです」

しばらく訓練した後、4つあった標識を3つ取り除いて1つにしてしまう。獲得した記憶を思い出すときの情報が非常に限られた条件下で、記憶を想起することができるかを調べるのだ。すると、正常なマウスは1つの標識でも台の位置を思い出して、泳いでいくことができる。しかし、ノックアウトマウスは、台の位置を思い出すことができない。

「CA3領域でNMDA受容体遺伝子をノックアウトすると、空間記憶の獲得には問題ないが、限られた情報から記憶を思い出すことができなくなる、ということが分かってきたのです。“パターン・コンプリーション”に異常があるのです」

例えば、ある人に会って、レストランで食事をした。会話も弾み、非常に楽しい時間を過ごしたとする。1カ月後、その人の顔を見掛けたら、あなたは1カ月前の夜にあったことを思い出さる。顔を見掛けただけなのに、料理がおいしかった、あの話は面白かったなど、いろいろな内容を思い出す。つまり、記憶を思い出すときには、非常に限られた情報から、多種多様な情報から成る記憶の全体像を想起することができるのだ。

「こういう現象をパターン・コンプリーションといいます。記憶の情報は、脳のネットワークに蓄えられています。その

中のほんの一部を刺激しただけで、ネットワーク全体が活性化され、記憶全体が想起されてくるという現象です。しかし、CA3領域のNMDA受容体ノックアウトマウスは、パターン・コンプリーションに異常があり、限られた情報だけからでは、記憶を想起することができなくなっているのです」

これと同じことは、身近でも起きていると利根川センター長は言う。ヒトは年をとってくると「記憶力が悪くなってきた」と感じる。だが調べてみると、新しいことを記憶する能力は、落ちてはいない。すでに持っている記憶を思い出す能力が低下しているのだ。これは、限られた情報から記憶を思い出すことができなくなっているだけで、たくさんの情報があれば、思い出すことができる。

「例えば、昔から知っている人の名前が、なかなか出てこないことがあるでしょう。でも、“その人の名前はKで始まります”と、情報を教えてもらえると、“加藤さんだ”と思い出すことができる。このことはまさに、加齢がパターン・コンプリーションに影響を与えることを示しているのです」

カルシニユリンのノックアウトマウス

「私たちがやっている記憶の研究というのは、非常に基礎的な研究です。しかし、ごくたまに、医学的な応用につながることもあるんですね。その例を1つ紹介しましょう。カルシニユリンという酵素の遺伝子をノックアウトする研究です」

タンパク質は、リン酸がくっついたり

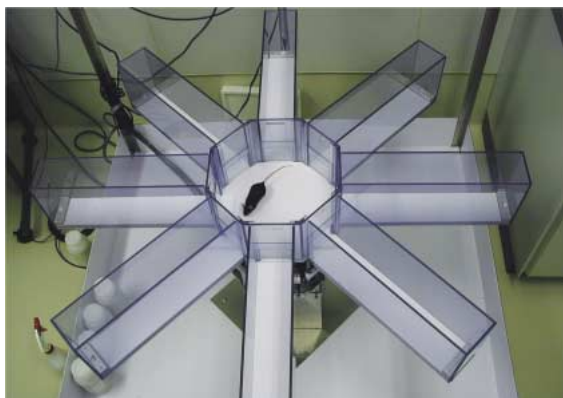


図13 ワーキングメモリー計測迷路

外れたりすることによって、機能がかわってくる。カルシニューリンは、タンパク質からリン酸を外す役割をしている酵素だ。利根川センター長は、カルシニューリンの遺伝子を前頭葉の部分においてのみノックアウトしたマウスを作って研究している。

「この研究は最初、記憶の基礎的な研究としてやっていました。研究を進めていく中で、このマウスが統合失調症の患者さんにとても似た症状を示すことが分かってきたのです」

統合失調症は、100人に1人と非常に高頻度で発症し、幻覚症状が起きたり、注意力が散漫になったり、対人関係がうまくいかなかったりする病気である。統合失調症の患者は、「ワーキングメモリー」と呼ばれる短期記憶が獲得しにくくなることも分かっている。

「私は、本を読むときには眼鏡を掛けます。外した眼鏡をどこに置いたのか覚えていて、次に必要になったときすぐ見つけられる。こういう記憶が、ワーキングメモリーです」と利根川センター長は解説する。「私たちの研究から、カルシニューリンのノックアウトマウスでは、このようなワーキングメモリーに異常があることが、明らかになってきました」

マウスのワーキングメモリーに異常があるかどうかは、中央に部屋があり、そこから放射状に8本のアームが出ている迷路で調べることができる(図13)。アームの先にはチョコレートが置いてある。1日断食して空腹なマウスを部屋に入れ、ドアを開ける。すると、マウスはアームの1本に入り、チョコレートを食べて

戻ってくる。そしてまた、別のアームに入って食べて戻ってくる。正常なマウスは、一度入ったアームは覚えていて、二度は入らない。ワーキングメモリーが正常に働いているのだ。

一方、カルシニューリンのノックアウトマウスは、何度も同じアームに入っていく。ワーキングメモリーに異常があるため、寸前にどのアームに入ったかを覚えていない。

「カルシニューリンのノックアウトマウスは社会性がないことも実験で確かめられています」

正常なマウス2匹と、カルシニューリンのノックアウトマウス2匹を、それぞれ別のケージに入れる。ケージの中で2匹がどのような関係を持つかをビデオカメラで記録する。実験結果が図14で、マウスがいる時間が長い場所は赤で示されている。

マウスは夜行性なので昼眠り、夜動き回る。午後11時のデータを見ると、正常なマウスもノックアウトマウスも動き回っていて、違いは見られない。一方、午前11時のデータでは、大きな違いが見られる。正常なマウスは1カ所に固まって寝ている。ところが、ノックアウトマウスは分かれて寝ているのだ。「カルシニューリンのノックアウトマウスは、一緒にいたがらない。社会性に異常があることが分かります。別な実験からは、注意力が欠如していることも確かめられています」

医療への応用に期待

利根川センター長は、統合失調症の患者

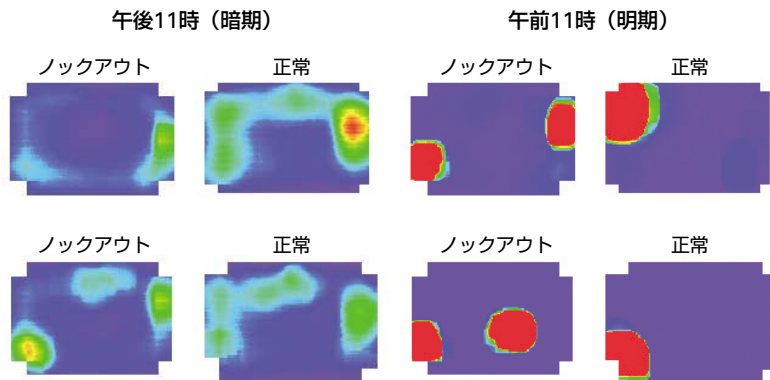


図14 カルシニューリン・ノックアウトマウスの社会性

さんと、実際にカルシニューリンの遺伝子に異常があるかどうかを調べている。「統合失調症の患者さんは、カルシニューリン遺伝子の塩基の配列が一般の人とは違っていることが分かってきました。私たちの研究は、統合失調症の治療に大きな貢献ができる可能性があるのです」

カルシニューリンのノックアウトマウスは、統合失調症の病態や原因を解明するための、よいモデル動物となるだろう。また、分子レベルで統合失調症の原因が分かれば、その分子をターゲットにする薬の開発が可能になる。

「今後も、ノックアウトなどの遺伝子操作によって、基礎的な心の現象の解明がどんどん進んでいくでしょう。もう一方では、病気のモデル動物を作ることによって、医学的・薬学的な応用も期待できます」

部位局所的ノックアウト法は、これまでマウスでしか実現できなかった。しかし、最近では他の動物でもできるようになった。これは大きな進歩だと、利根川センター長は語る。「ノックアウトなど遺伝子操作の手法を駆使し、さまざまなテクノロジーを用いて解析していくことによって、心の現象、脳の機能の解明がますます進むと、私たちは思っています」

R

監修 理研-MIT脳科学研究センター センター長
条件的遺伝操作研究チーム チームリーダー
MIT-Picower学習と記憶研究センター センター長
利根川 進

脳の設計図は果たして読めるのか

脳科学の夢

伊藤正男

脳科学総合研究センター 特別顧問
記憶学習機構研究チーム チームリーダー

「脳の研究者にとって、最も心引かれるのは、脳がどうやって働いているのか、どういう情報処理をしているのか、という疑問です」と伊藤正男 特別顧問は語る。歩く、食べる、喜ぶ、見る、聞く、覚える、話す、考える……、これらはすべて脳の働きである。脳にある膨大な数の神経細胞がどのような回路を作り、どのような仕組みでさまざまな機能を発揮するのか。伊藤特別顧問は、脳の設計図を読み解くという「脳科学の夢」に半世紀にわたり挑み続け、世界と日本の脳科学を牽引してきた。脳の設計図は果たして読めるのか。

脳の設計図を解読する

「学生のころ、解剖実習で人間の脳を持ったことがあります。“わあー重いなあ”というのが実感です」と伊藤特別顧問は振り返る。ヒトの脳の重さは約1.4kg。脳の表面を覆う大脳皮質だけで約100億、脳全体では約1000億個の神経細胞がある。さらに、神経細胞の働きを助けるグリア細胞の数はその10倍。脳は1兆個もの細胞から成るといわれている。

この脳がさまざまな機能を発揮する。意識や心も脳の働きである。「近年、脳を傷つけずに脳の働きを調べる計測法が急速に発展してきました。例えば、ヒトが物を見たり、話したり、ある課題を行うときに、脳のどの辺りが活動しているのかを計測することが可能になってきたのです。一方、分子レベルで神経細胞を調べる技術も格段に進歩し、神経細胞の中で働いているたくさんのタンパク質や生体分子、遺伝子の働きが詳細に分かってきています」

しかし、分子レベルの神経細胞の働

きからどのようにして見たり、話したり、考えたりといった機能が実現するのか。「この間の橋渡しがなかなかできないのです。この間をつなぐという意味で、私はよく“脳の設計図”という言葉を使います。膨大な要素で組み立てられている脳の働きを根源的に解明するには、設計図を知らなければ駄目だ、という考えで私はこれまで研究を続けてきました」

伊藤特別顧問は1950年代に研究者生活をスタートした。「当時すでに、脳の中に非常に精緻な回路網のようなものがあることは、よく知られていました。スペインのサンティアゴ・カハールのSantiago R. Cajal (1906年ノーベル医学生理学賞受賞)が1911年に出版した本には、脳のあらゆる場所の神経細胞の顕微鏡像が精密に描かれています(図1)。後世の人がこの図を見て、“何かの配線のような”と思ったのは当然のことです」

1947年、脳の理論研究の草分け的存在である米国のWalter PittsとWarren S. McCullochは、大脳皮質の配線図、回路

網を想定してみた(図2)。ただし、この当時の常識として、どの神経細胞も次の神経細胞に同じように情報を伝えるものだと思われていた。働きが同じ素子をどのように組み合わせても、あまり意味のある回路はできない。「PittsとMcCullochの図も何かの機能を実現できる神経回路網として描かれたものではありません。見掛けは精密な回路図ですが、この図に大きな意味付けはできないのです」

相手を抑制する細胞の発見

そもそも神経細胞とは、電気信号を発生する細胞である。神経細胞が電気信号を発生することを“発火”という。発生した電気信号は軸索を通過してほかの神経細胞に伝えられる。神経細胞と神経細胞のつなぎ目は「シナプス」と呼ばれ、すき間があ



図1 Cajalが描いた大脳皮質の顕微鏡像

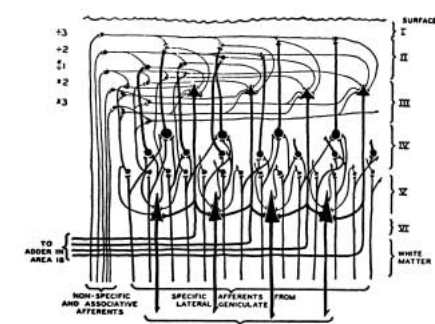


図2 PittsとMcCullochが想定した大脳皮質の回路網

膨大な要素から成る脳を
根源的に解明するために
脳の設計図の解読を
続けてきました

伊藤正男 特別顧問
ITO Masao



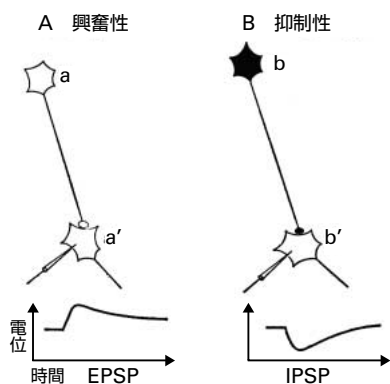


図3 シナプスおよびニューロンの種類

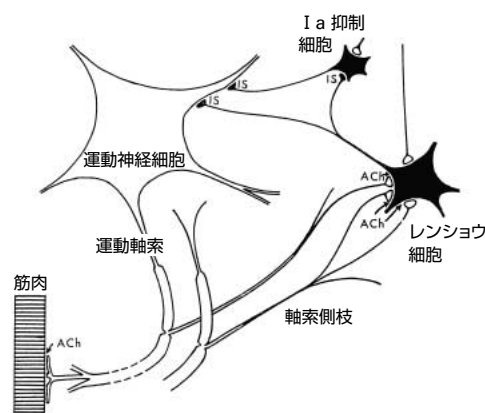


図4 運動神経細胞が筋肉を動かす回路図

る。電気信号がシナプスまでやってくると、神経伝達物質と呼ばれる化学物質を出して次の神経細胞にEPSP (Excitatory Postsynaptic Potential) という興奮性の電位を起こさせる(図3 A)。その興奮があるレベル(閾値)を超えると、次の神経細胞が発火する。すると電気信号が次の神経細胞へと伝えられる。

従来、神経細胞は、このように次の神経細胞を興奮させ発火を引き起こすタイプしか知られていなかった。ところが1950年ごろ、神経細胞の興奮を抑えるタイプが見つかった。その細胞のシナプスではIPSP (Inhibitory Postsynaptic Potential) という相手の興奮を抑制する電位を引き起こす(図3 B)。IPSPはEPSPを打ち消す逆向きの電位で、興奮にブレーキをかけるのだ。

「結局、複雑な脳が働きの違う、たった2種類の神経細胞で組み立てられていることが分かり、一大センセーションが起きました。1950年代のことです」。IPSPを発見し、このセンセーションを巻き起こしたのが、オーストラリアのJohn C. Eccles教授(1963年ノーベル医学生理学賞受賞)である。

伊藤特別顧問は1959～62年に、オーストラリア国立大学のEccles教授の研究室に留学した。「私はまだ30代前半でした。大変面白い、興奮に満ちた時代です。Eccles先生の研究室には、世界中から俊英が群れ集まっていました」

Eccles教授らにより、脳・神経系の機能を説明する設計図が初めて描かれた(図4)。運動神経細胞が筋肉を動かす回路図である。

運動神経細胞から筋肉に軸索が伸びている。運動神経細胞が発火すると軸索を通して筋肉に信号が伝わり、筋肉が収縮することが知られていた。

この運動神経細胞にIa抑制細胞とレンショウ細胞という2種類の抑制細胞が接続していることをEccles教授らは見いだした。

運動神経細胞の軸索は枝分かれしてレンショウ細胞に接続している。レンショウ細胞は元の運動神経細胞につながつてIPSPを起こし抑制する。運動神経細胞の興奮が大きくなりすぎないようにブレーキをかける「負のフィードバック」が働くのだ。

「このEccles先生たちの回路図は簡単なものですが、後世の研究者に大きな影響を及ぼしました。特に、脊髄や脳幹の簡単な神経回路網の構造を理解する上

で、基本となった図です」

脳はどのように“決断”するのか

興奮性と抑制性の2種類の神経細胞によって、情報を制御する回路の原型が考えられた。1つは「前向き抑制」である(図5 ①)。興奮細胞(赤)の電気信号が軸索を伝わり次の細胞にEPSPを起こす。ところが軸索は枝分かれして抑制細胞(青)に接続している。抑制細胞は次の細胞にIPSPを引き起こす。これはEPSPを逆向きの電位であるIPSPに変える、一種の“符号変換器”として働く。

もう1つの原型は、レンショウ細胞のタイプだ。興奮細胞の軸索が枝分かれして抑制細胞に接続し、元の興奮細胞に戻ってきて抑制を起こす「後ろ向き抑制」の回路として働く(図5 ②)。

この2種類の原型をもとに、いろいろな回路モデルが考えられた。その代表例の1つが「側抑制」である(図6)。たくさん並んだ興奮細胞に別の興奮細胞からの軸索がそれぞれ接続している。軸索はどれも手前で枝分かれして1つの抑制細胞につながっている。この抑制細胞はそれぞれの興奮細胞に接続し、興奮にブレーキをかける前向き抑制として働く。

「実際にこの回路モデルが当てはまる場所は脳の中にたくさんあります。私た

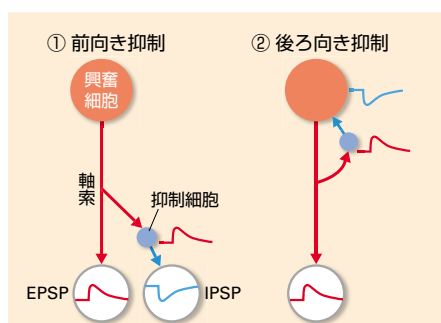


図5 前向き抑制と後ろ向き抑制

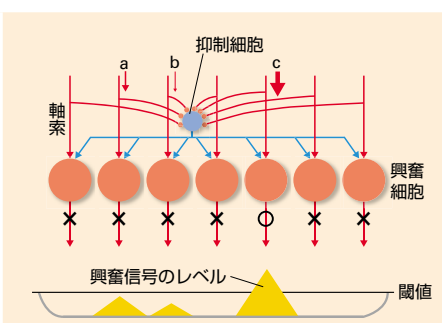


図6 側抑制

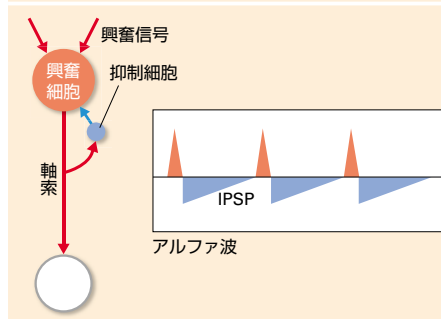


図7 後ろ向き抑制によるリズム発生

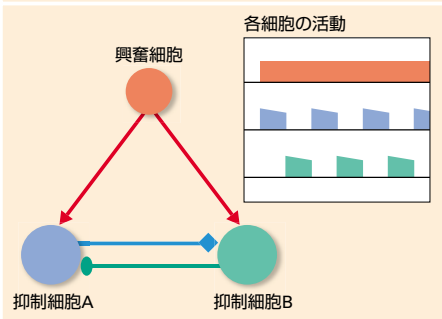


図8 相互抑制によるリズム発生

ちが何かを決断するときにも、この回路の仕組みが働くと想像されています」

例えば、a・b・cという3つの信号が来たとする。それぞれの信号の強さに違いがあり、cが最も強い。いずれの信号も軸索で枝分かれして、抑制細胞も刺激する。すると興奮細胞全体に抑制がかかり、発火するための閾値が上昇してしまう。すると、この場合は3つの興奮信号のうち、最も大きいcだけが閾値を超えて発火を引き起こし、次へと情報を伝える。こうして3つの選択肢からcが“決断”される。

リズムを作る神経回路

後ろ向き抑制によって、リズム発生器ができる(図7)。ある興奮細胞がいろいろな細胞から興奮信号を受けて発火する。軸索は枝分かれして抑制細胞につながり、抑制信号IPSPとして元の興奮細胞に戻ってくる後ろ向き抑制がかかっている。抑制によるブレーキがかかっている間は閾値が高く発火できないが、抑制は時間がたつと消えていく。すると閾値が下がって発火する。そこでまた抑制が起きてブレーキがかかる。このようにしてリズムが発生する。

「1秒間に10回前後のリズムがあるアルファ波などの脳波は、多分こういう回路でできていると解釈されています」

2つの抑制細胞が向き合った回路もリズム発生器になる(図8)。興奮細胞から2つの抑制細胞に頻繁に信号が送られている。Aが発火するとBに抑制がかかり、Bが発火が抑えられてしまう。するとAだけが発火し続ける。

「しかしAはそのうちにくたびれてきます。神経細胞にはそういう性質があるのです」。やがてAが発火がやむと、Bへの抑制が外れてBが発火を開始し、Aを抑制する。このようにして交互に発火を繰り返し、リズムが発生する。「私たちが歩くときには、こうした回路の仕組みで脊髄の中で交互のリズムが作られていると考えられています」

反射の中枢—脳幹・脊髄

「脳科学は、このようなわりと簡単な回路

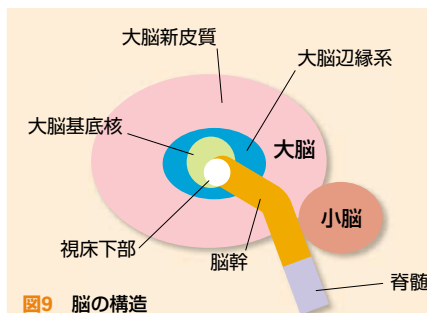


図9 脳の構造

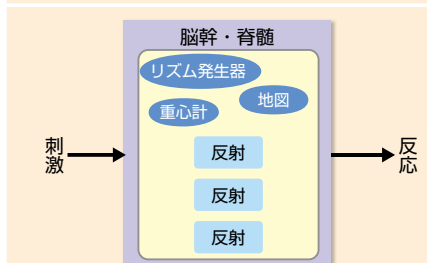


図11 複合運動

姿勢、歩行、走行、遊泳、飛翔、咀嚼、サッカーなど

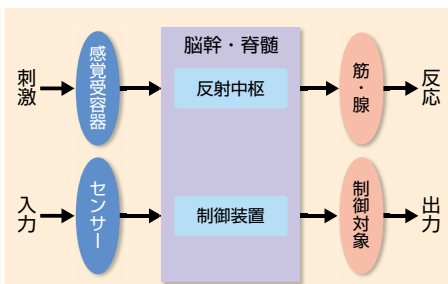


図10 反射

膝蓋腱反射、瞳孔対光反射、瞬目反射など

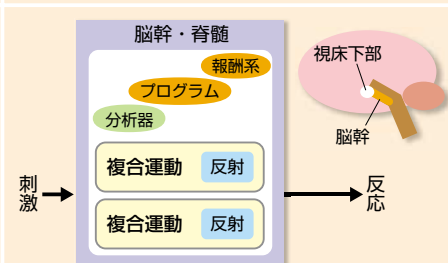


図12 生得的行動

摂食、飲水、攻撃、逃走、探索、生殖など

モデルで脳幹や脊髄の設計図を読み解いてきました。脳幹や脊髄での最も基本的な働きは反射です」

図9は脳の大きな構造である。私たちの体には約100種類の反射が働いているが、その多くの反射中枢が脳幹から脊髄にかけて分布している。

反射の情報の流れは単純である(図10)。皮膚や目、耳などの感覚受容器でとらえた刺激は脳幹・脊髄の反射中枢に送られる。反射中枢は指令信号を制御対象に送る。例えば筋肉に送り筋肉を収縮したり、涙腺や唾液腺に送り涙や唾液を出すといった、いろいろな反応を引き起こす。

「脳幹・脊髄のもう1ランク上の機能は複合運動です(図11)。姿勢を保ったり、歩いたり、走ったり、泳いだり。これはいくつかの反射の複合です」

歩くときには、足のいくつもの筋肉が動く。それぞれの筋肉に付属している反射がその時々で働くのだが、たくさんの反射をただ集めただけでは複合運動をうまく行えない。例えば、歩くときにはリズム発生器が要る。姿勢を保つには、重心を感じる重心計が必要だ。視野に飛び込んできたものに、さっと目を向けるサッカーボール運動には、「視野の地図」が頭の中にできていなければいけない。視野の地図は、上丘と呼ばれる脳幹の一部に作られていることが分かっている。

本能の設計図を読み解く

「1960～70年代、“脳幹・脊髄の設計図”の解読までは、わりと順調に進みました。しかし、もう1ランク上がると難しくなります。生得的行動(本能的行動)です」

餌を見て走り寄って食べる。水をすくって飲む。敵を攻撃する。かなわないと思うと敵から逃げる。これらはすべて生得的行動である。またネズミなどが初めての場所でキョロキョロと歩き回り探索するのも生得的行動だ。

「私たち人間の好奇心の根源は、探索という生得的・本能的な行動です。生得的行動の中枢は、脊髄と脳幹、特に脳幹に重要な中枢があります」

例えば、物を取って食べるときには、まず食べ物まで走って行って、口の中に入れて咀嚼する。生得的行動は少なくとも2つ以上の複合運動が組み合わさって起きる(図12)。見た物が毒か、食べ物か。あるいは敵か、味方か。それを瞬時に判断する分析器も必要だ。

「さらに複雑な運動を次々と繰り返すプログラムが必要です。敵を攻撃するには運動を複雑に組み合わせて戦うわけです。その組み合わせをどこでやっているのか。これが一つの大きな謎です。これは“生得的行動のプログラム”と呼ばれています。脳幹の視床下部からその近くの脳幹にかけて、そのプログラムを担う回路があるといわ

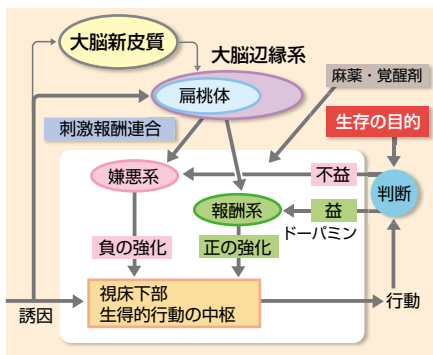


図13 報酬系と嫌悪系

れていますが、まだよく分かっていません」

快・不快の仕組み

さらに、生得的行動には価値判断を行う「報酬系・嫌悪系」という大きな問題がかかわってくる、と伊藤特別顧問は指摘する。

「行動の結果が良いと判断すれば、“もっとやりなさい”と報酬系が指示します。悪ければ、嫌悪系が“もうやめなさい”と指示します。報酬系・嫌悪系が視床下部、あるいはその近くの領域にまたがってあると考えられています。しかし、その回路が本当によく分からない。まさにこれからの脳科学の課題です」

現時点では、さまざまなデータから報酬系・嫌悪系の仕組みが類推されている段階だ(図13)。誘因刺激を受けると、視床下部の生得的行動の中枢が活動して行動を起こす。その結果が“生存の目的”にかなうかどうかを判断する仕組みがあり、自分に“益”だと思えば、報酬系が刺激される。報酬系にはドーパミンと呼ばれる神経伝達物質が深くかかわっている。報酬系が活動すると、視床下部の中枢に“正の強化”が働き、誘因から行動への反応を強化して、その行動が常に起きるようにする。行動が恒常化するのだ。

例えば、一度食べてみておいしかった物を、次に見ると、すぐに近寄って食べて食べるという行動が恒常化する。

「報酬系が活動すると、人間では気持ちが良くなるはず。これと対になって嫌悪系があります」。行動の結果が“不益”だと判断すると、嫌悪系が刺激されて“負の強化”を起こし、その行動を行わないように恒常化する。嫌悪系が刺激されると不愉快な情動が起きる。

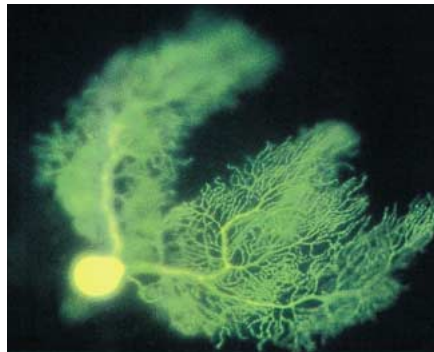


図14 プルキンエ細胞

「報酬系に傾くと、気持ちが良くなる。嫌悪系に傾くと気持ちが悪くなる。人間は1日に7回くらいは怒ったり喜んだりすると、よくいわれますよね。脳幹にすでに報酬系と嫌悪系があるのですが、そこに大脳辺縁系が働き掛け、またさらに大脳新皮質が働き掛けます」

例えば、ある食べ物を見て報酬系が働き、近寄って食べるという行動が恒常化していたものが、“あの食べ物は体に良くない”という大脳新皮質の働き掛けが、大脳辺縁系の扁桃体を介して嫌悪系に伝わり、食べないという行動に変わったりする。

「理論的には、ここまで分かっているのですが、実際の神経回路の分析が非常に難しい。謎ですね。さらに報酬系や嫌悪系が“主観”とどうつながってくるのか。このあたりのテーマが“意識”を解明する手掛かりになってくると信じられていますが、いまだに難問です」

小脳研究のブレイクスルー

「脳幹・脊髄以外の回路の解析はとても難しかったのですが、やっと1960年代に小脳の研究でブレイクスルーが訪れました」。そのブレイクスルーを引き起こした一人が伊藤特別顧問である。「私は医学部出身ですが、ずっと小脳を見たことがありませんでした。1962年にEccles先生の教室から日本に戻ってきて、以前から興味があった延髄のダイテルスという大きな細胞の研究を始めました。微小電極を刺し入れて反応を記録する実験を始めたところ、小脳を刺激するとダイテルス細胞に強い抑制信号IPSPが起きます。刺激してからすぐIPSPが起きるので、途中で別の神経細胞に中継

されている気配がない。IPSPの発信源を突き止めてみると、小脳のプルキンエ細胞でした。プルキンエ細胞は脳の中で一番美しく大きな細胞だといわれています(図14)」

実はEccles研究室でも伊藤特別顧問が帰国後、小脳の回路の分析を独自に進めていた。それらの成果も含めて、1967年に伊藤特別顧問は、Eccles教授、ハンガリーのJanos Szentagothai博士との共著『The Cerebellum as a Neuronal Machine (神経機械としての小脳)』において小脳の回路図を描き出した(図15)。

「刊行当時、Eccles先生は新聞記者を集めて“小脳の回路図が手に入った。小脳がどう働いているかは、もう5年もすればみんな分かる”と盛んに宣伝して、私たちは冷や汗をかいていました。そんなに簡単にいかなあと思っていたのですが、実際にはやはり難しかったのです」

伊藤特別顧問らは世界中のコンピュータや生物工学の専門家、数学者を集めた国際的なシンポジウムで、小脳の回路図を紹介した。「詳細に説明して、“この回路はどのように動きますか?”と問い掛けても誰も答えてくれません。コンピュータには必ずあるものが、小脳の回路図にはなかったのです。それはメモリー(記憶装置)です」

小脳はどのように学習するのか

1970年代、小脳の“メモリー機能”を探る実験が世界中で行われた。「結局、誰ももうまくいかなくて、1980年ごろになってやっと私たちの研究室で見つけました」。

小脳の1個のプルキンエ細胞には、運動の指令信号を伝える約17万5000本もの平行線維と、運動の結果をフィードバックする1本の登上線維が接続している(図15)。登上線維はたくさんのシナプスを作ってプルキンエ細胞と強く結合していて、登上線維から興奮信号が来るとプルキンエ細胞は必ず発火する。そのときに信号を送っていた平行線維のシナプスの伝達効率が長期間抑えられる長期抑圧(LTD: Long-Term Depression)が起きる。この長期抑圧現象を伊藤特別顧問らが発見したのである。

この長期抑圧がメモリーとして働き、小脳の記憶・学習機能を実現している。ゴルフをする場合で考えてみよう。クラブで球を打つための運動指令信号は、大脳から手足などの筋肉を動かす神経へと直接伝わるルートと同時に、小脳へも入る。小脳で運動指令信号は、小脳核へ直接進むルートと、その前に小脳の皮質へ分岐して苔状線維—顆粒細胞—平行線維を回って、プルキンエ細胞から抑制信号として小脳核に戻ってくるルートがある。

「小脳核へ直接進む指令信号がアクセラだとすると、プルキンエ細胞からの抑制信号はブレーキです。アクセラとブレーキの兼ね合いで球を打つと考えられます」

しかしこの回路が固定していたら、失敗を繰り返してしまふ。学習機能が必要だ。「結果が悪いと、“いま駄目だったよ”という誤差信号が登上線維からプルキンエ細胞に入ってきます。そして“いま働いていた平行線維は誰だ？ おまえはもう黙っている!”と長期抑圧で接続を切ってしまいます。“間違った”と思うたびに、その平行線維のシナプスが長期抑圧で消されていって、うまくいった平行線維の接続だけが残る。だから後はいくらやってもうまくいくという仕組みです。残念ながら、ゴルフが上達する近道はありません(笑)。失敗を繰り返して、回路を調整していくしかないのです」

小脳の進化

「小脳の働きは相当説明できるようになってきています。ただ、小脳といっても実にいろいろなことをやっていて、ゴルフを例に説

明した仕組みがどこまで一般的に使えるか、検証していかなければいけません」

小脳の働きを脳全体の進化を追いつながり考えてみよう。魚類から両生類、爬虫類に至る段階では、反射・複合運動・生得的行動の3種類の働きがある。

「鳥類では大脳皮質が現れ始めて、もう少し機能が高度になるのですが、爬虫類の仲間である恐竜あたりまでは、3種類の働きで行動が全部律せられています。それに、ごく小さな小脳によって、わずかな学習機能が付与されています」

鳥類までは小さかった小脳が、哺乳類になると両側に拡張してくる。その拡張は、大脳で視覚野や聴覚野など五感の情報処理を行う感覚野や、運動をつかさどる運動野の発達(図16)と並行している。感覚や運動をつかさどる大脳皮質の機能を、小脳がバックアップするのだ。

さらに霊長類になると、大脳皮質の連合野が発達してくる。連合野とは、各感覚野や運動野から情報を受け取って統合し、より高度な処理を行う領域である。連合野の発達に対応して、小脳は脇にぐっと張り出し、連合野の機能をバックアップするようになる。

ヒトでは、連合野が大脳皮質の約3分の2に達し、優れた認知機能や言語機能が現れる。小脳もさらに脇に拡張して、これらの機能をバックアップする。

「人間の小脳の端は運動機能と関係がないといわれています。脳外科で手術して取っても、ほとんど運動障害が起きない。これはむしろ認知機能の方に関係がある

と、最近考えられるようになってきました」

小脳の構造機能マップ

進化とともに拡張してきた小脳の機能の仕組みは、どこまで理解が進んでいるのだろうか。図17は小脳の構造機能マップである。小脳の表面が碁盤の目のように区切られ番地が付けられている。中央の虫部、片葉小節葉から中間部にかけて自律神経や反射・複合運動の制御領域がある。例えば血圧や呼吸の制御、頭が動いたときに視界がぶれないように目を反対に動かす前庭動眼反射の制御、刺激に対してさっと目を閉じる瞬目反射の制御、歩行の制御などである。「これら小脳の適応制御は、回路が詳しく分析され、理論的にその仕組みが理解できるまで研究が進んでいます。そして、これらの適応制御が本当に小脳の長期抑圧の働きによるものなのかどうか、実験による検証がこの10年間、盛んに行われています」

1990年代、長期抑圧の仕組みが分子・遺伝子レベルで解明され、長期抑圧で働く分子が約30個以上見つかった。伊藤特別顧問が率いる記憶学習機構研究チームも、その解明に大きな貢献を果たしてきた。そして、長期抑圧で働く分子を阻害する化学物質を使ったり、遺伝子操作を使って、長期抑圧を止めることも可能になった。「長期抑圧を止めると、適応制御が失われるかどうか実験されています。まだ議論はありますが、小脳の長期抑圧で、さまざまな適応制御をうまく説明できそうです」

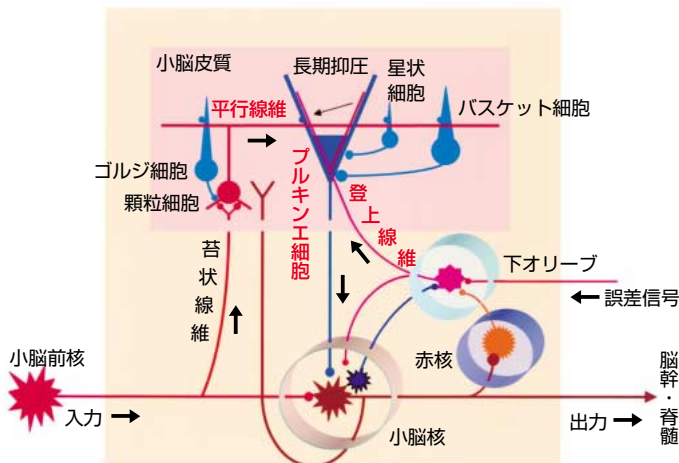


図15 小脳の回路

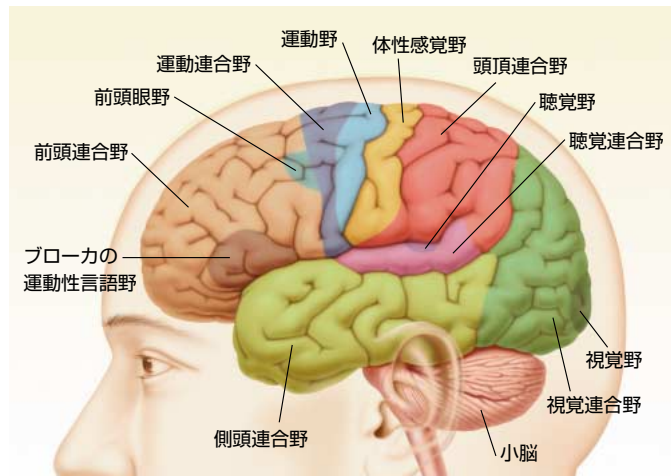


図16 ヒトの大脳の機能マップ

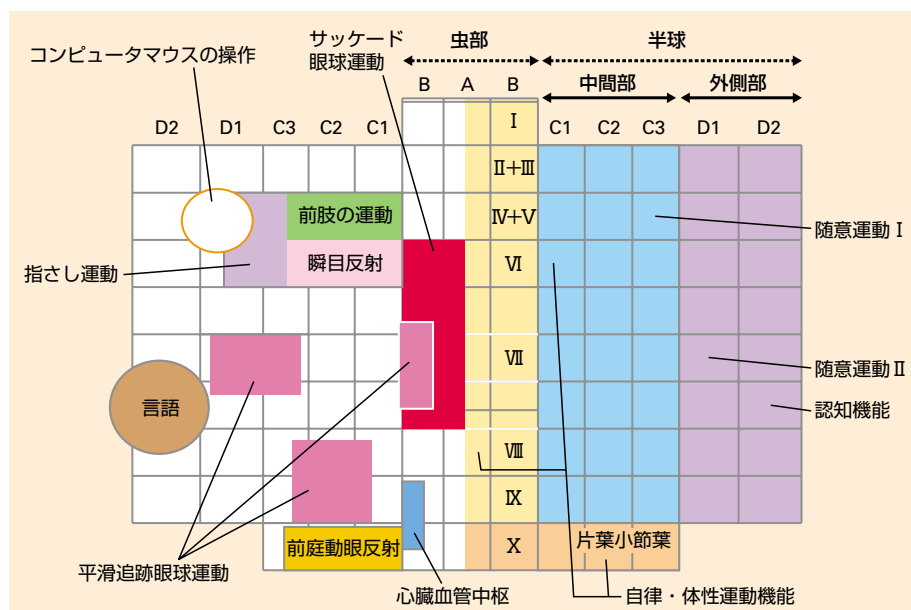


図17 ヒトの小脳の構造機能マップ

小脳で結果を予測する

「ところが、随意運動になると難しくなります。適応制御理論だけでは説明し切れなくなります」

随意運動とは大脳皮質の働きにより、自分の意志で物をつかんだり、コップで水を飲むなど、嫌ならやらなくてもいい行為である。例えば手(前肢)の随意運動をつかさどる領域は、小脳の中間部にある(図17 C1～C3)。

「小脳の中間部は、大脳運動野を含んだループ回路の中に組み込まれています。この回路は大小脳連関(図18)として有名でしたが、その意味が誰も分からなかったのです。1970年ごろ、私はその意味を一生懸命考えていて、今でいう“内部モデル”を作っているのだらうと思ひに至りました」

野球の打者が球を打つ場合を考えてみよう。大脳運動野が運動指令を骨格

筋肉系に送って球を打つ(図19)。遅い球ならば、それがどのコースに来るか目で見てチェックして、いい球なら打つ。ボールならば打たないで待つことができる。視覚で結果を判断する外部フィードバックにより、運動の仕方を変えることができるのだ。

一方、骨格筋肉系と同じ出力になるように小脳の内部モデルを調整してコピーできれば、実際にバットを振らなくても、小脳の内部モデルを動かして、大脳運動野がどんな司令を出せばちょうどうまく打てるのかを予測できる。目で見なくても運動指令を内部モデルで事前にチェックして内部フィードバックすることで、目をつぶっていても正確に球が打てるようになる。

「われわれでも日常少し練習すると、目をつぶって近く物を取ったり、自転車の運転もできるようになります。小脳の回路(内部モデル)を調節して、内部フィードバック

により、外部フィードバックをしなくて済むようにする。それが大小脳連関ループの働きだろうと、私は考えるようになりました」

これは「内部モデルⅠ型」あるいは「前向きモデル」と呼ばれる。

「内部モデルⅠ型を使えば、実際に行動する前に結果を予想できると考えられるのです。例えば打者が球を打つ場合も、内部モデルⅠ型の予測を使っているはず。投手の手から球が離れて、捕手が捕るまで0.2秒しかかからない。ところが、私たちが目で刺激を感じて行動を起こすのに、最低0.1秒かかります。投手の手を離れて、球がちょうど真ん中まで来たときまでに、どう打つか決断しないと球は打てない。打者は投球フォームや手から離れたときの球の様子を遠くから見て決断して打ってしまう。それで打てるのですから大変な予測力です。打者は小脳の働きでヒットを打っているに違いないのです」

小脳で無意識に行動する

「小脳のさらに外側の部分には“随意運動Ⅱ型”とでもいうべき運動の領域があります(図17)」。この領域は、例えば小さな点を正確に指さす、コンピュータのマウスで画面上の動く点を追跡していくなど、器用な随意運動を行うときに働く。

「この領域は大小脳連関ループを作っていません。この領域の回路としてATR脳情報研究所の川人光男さんたちが提案したのが、内部モデルⅡ型と呼ばれるものです(図20)。大脳運動野の働きを小脳が肩代わりするモデルです」

入力情報が大脳運動野と並行して小脳に入り、直接、骨格筋肉系に送られる。

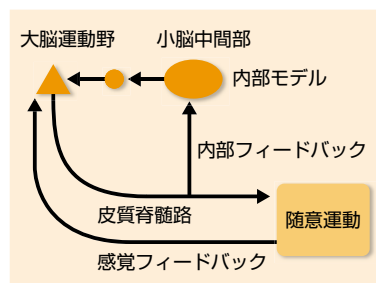


図18 大小脳連関ループ
小脳中間部に内部モデルが形成される。

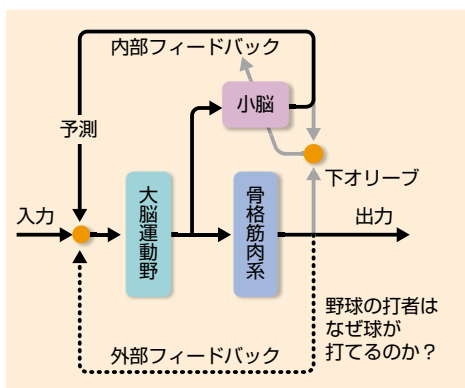


図19 内部モデルⅠが小脳内に形成されるとき回路

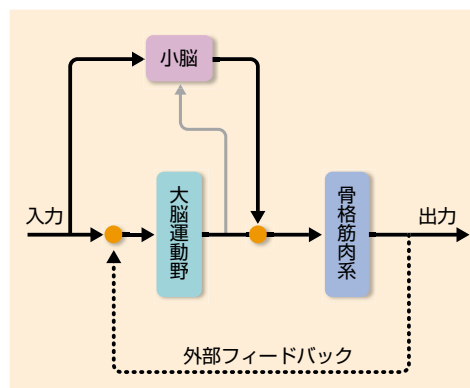


図20 内部モデルⅡが小脳内に形成されるとき回路

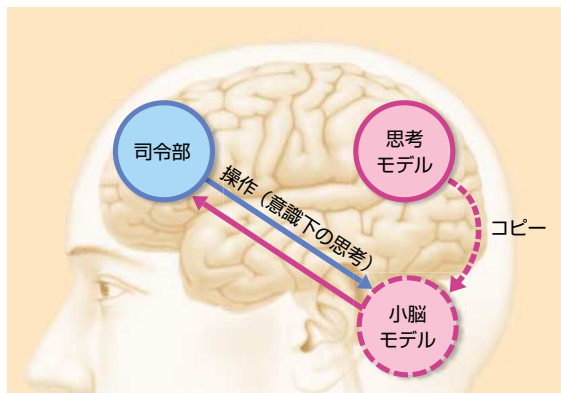


図21 思考モデルをコピーする小脳モデル

入力と出力の違いを大脳運動野で増幅した後で、小脳にフィードバックして、違いが小さくなるように調整する。小脳の内部モデルが大脳運動野の働きを肩代わりするようにコピーする。コピーできると、大脳運動野の代わりに小脳の内部モデルだけで正確な運動ができるようになる。私たちが何かを意識できるのは、大脳皮質で情報処理が行われる場合だけだ。小脳の内部モデルによる運動は、無意識での運動となる。

「内部モデルⅡ型では、無意識で何でもやってしまうのです。お相撲さんがインタビューで、“今日の取組はどうでしたか”と問われても、“何も覚えていません”と答えることがありますよね。本当にそういうことが起こり得るのです」

小脳を操作して思考する

「小脳の一番端の領域は、言語や認知、思考機能と関係していると考えられます(図17)」。脳の活動を計測する実験により、例えば“いす”と聞いたら“座る”、“リンゴ”と聞いたら“食べる”と対応する概念を次々に答える課題や、文法を組み立てるときに、小脳のこの領域が働くと指摘されている。

「言語や認知、思考の機能は扱いにくい研究テーマです。そこで大胆に、運動と思考の形式的類似性に注目してみます。運動では手足を動かしますが、思考では言葉やイメージ、概念を動かします。ものは違うけれども同じように動かしているの、内部モデルの考え方を、思考という脳の最高の機能レベルまで適用してみようと思うのです」

外から得た情報は、言葉やイメージ、概念などとして、頭頂葉や側頭葉の連合野に蓄えていく。「大脳の後半部に、内部世界、思考モデルを作るのです。そして前頭連合野の司令部が、その思考モデルをあちらから見たりこちらから見たり操作することが、思考なのだと仮定します」

そのように仮定すると、先ほどの内部モデルⅠとⅡの考え方で、思考モデルを小脳の回路にコピーして行うことができます。「すると、前頭連合野の司令部は小脳モデルを操作すれば済んでしまいます(図21)。大脳皮質を使うと意識や注意が必要なので疲れる。小脳だと意識下で働くので、自動的にいろいろなことができる。例えば、学習が進むと何も考えなくてもAと聞かれればBと答えが出てきますよね。ただし、この仮説はしっかりとしたデータの裏付けが難しく、まだ“お話”です。脳活動の計測実験でこの仮説を支持する結果が集積されている段階です」

この仮説により、自閉症や総合失調症の幻覚症状を説明することができる。

「総合失調症の患者さんでは、小脳が思考モデルをうまくコピーできず、“ゆがんだ”小脳モデルができる。そのゆがんだ小脳モデルの情報が、大脳皮質に伝わると、妄想や幻聴が起きると考えられます。また、自閉症のお子さんは、残念なことに小脳に欠陥があって小脳モデルができません。普通は4歳くらいで小脳モ

デルが完成して、ほかの子が何を考えているか、何を望んでいるか、何が悲しいのかなどを類推することができるようになります。しかし自閉症のお子さんは小脳モデルができないために、ほかの子の気持ちを類推することが難しく、友達関係の中で困った立場に置かれてしまうと考えられるようになってきました」

人間に迫る脳科学

「脳には9つのブロックがあると考えられます(図22 1～5およびA～D)。そのすべてについて神経回路網を描き出して、その働く仕組みが分かれば、脳は分かった、ということができるのだと思います。しかしまだ分からないことがたくさんあります。生得的(本能的)な行動のプログラムや、価値基準がどう設定されるのか。報酬系の回路はどうなっているのか。思考の回路網やその仕組みは未知の世界だといっていい段階です」

21世紀の脳科学は、本能や感情、思考の設計図を手に入れ、人間とは何か、心の問題にまで迫ろうとしている。

「脳科学の今後の発展を、私も楽しみにして見守りたいと思います。どうぞこの分野に対する大勢の方々のご支援をお願い致します」

R

監修 脳科学総合研究センター 特別顧問
記憶学習機構研究チーム チームリーダー
伊藤正男

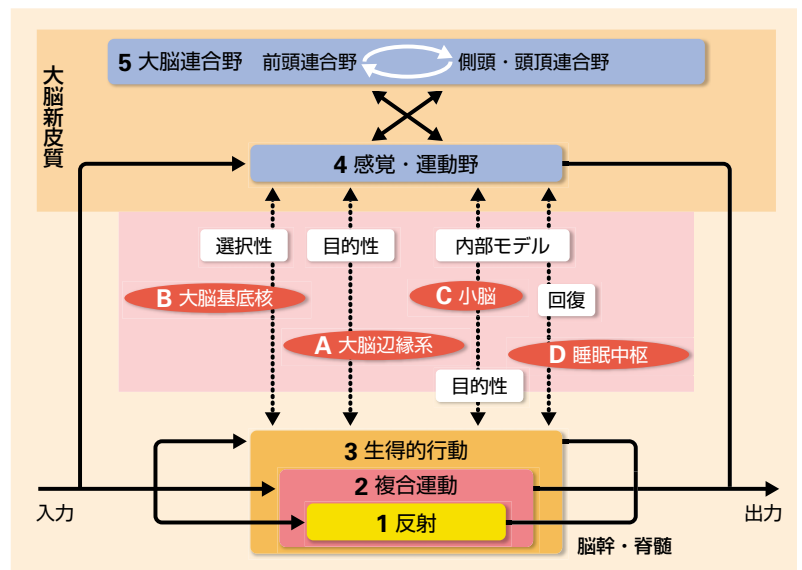


図22 脳全体の制御系—調節系モデルと機能ブロック

21世紀の脳科学

甘利俊一

脳科学総合研究センター センター長
脳数理研究チーム チームリーダー

AMARI Shun-ichi



20世紀は、物理学や数学、生命科学など個別の科学が独立に非常に深く掘り下げられた時代でした。21世紀の科学技術には、個別の科学を融合して、“人間とは何か”、“社会とは何か”、“地球と環境”といった問題を探求し、社会に貢献することが求められています。脳科学はその要となるものです。脳科学は“21世紀の科学”といわれるわけです。

脳では多数の神経細胞が複雑な神経回路を築いています。その1つ1つの神経細胞でも、たくさんの分子が複雑な機構で働いています。

脳は巧妙な“分子機械”なのです。生体の器官である脳は生命科学の研究対象である一方、優れた“情報機械”として、情報科学の研究対象でもあります。その脳を持った個人個人がコミュニケーションを行い社会を築いており、脳は人間科学の研究対象ともなります。脳研究が及ぶ範囲は、分子スケールから、神経細胞、神経回路、個体、社会、ひいては地球スケールにまで及びます(図)。

21世紀の脳科学には、さまざまな分野の科学がその方法論を持ち寄って、研究に参画しなければいけません。実際に私たちは理研脳科学総合研究センター(BSI)で、生命科学、情報科学、人間科学などの研究者が集まり、広範囲なアプローチで脳研究を進めています。

BSIでは現在、「脳を知る」、「脳を守る」、「脳を創る」、「脳を育む」という4つの研究領域を設けています。「脳を知る」領域では、脳の構造や機能から“人間とは何か”に迫る研究を行

っています。「脳を守る」領域では、脳の疾患、精神障害、脳の発達障害などの原因を突き止め、治療法や予防法の開発に貢献しています。「脳を創る」領域は、脳のようなシステムでどのような情報処理ができるのか、モデルを作って脳の理論研究を行っています。例えば、そのモデルをコンピュータ上やロボットに組み込んで動かし、実際の脳の実験データと比較して、脳の情報処理の仕組みを探ります。これを「計算論的神経科学」と呼ぶこともあります。さらにこのような脳の理論研究を、

従来のコンピュータにない機能を持つ、脳型コンピュータの開発に応用しています。

私はこの「脳を創る」領域に属しています。現在のコンピュータには固有の情報原理があります。それと対を成すような脳の情報原理を築くことを目指しています。その構築は21世紀の数理科学、情報科学の大きな課題です。脳の情報原理を知ることによって、人間の心の領域にまで迫っていけるのではないのでしょうか。

さらに、脳の健全な発達や教育・学習の問題を、認知科学や教育学などの人間科学的な視点から研究することが求められています。このような研究を進めるため、BSIでは2003年4月に「脳を育む」領域を発足させました。

いずれの領域でも、とてもチャレンジングな課題と大きな目標を持って、BSIでは21世紀の脳科学を研究していきます。 **R**

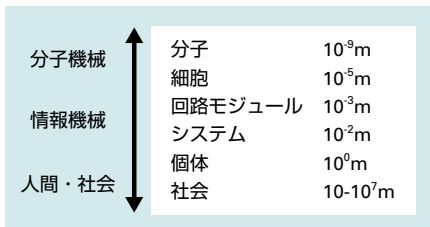


図 分子機械と情報機械

理研ニュース
別冊SPECIAL
ISSUE

February 2004

発行日
編集発行

平成16年2月

独立行政法人 理化学研究所 広報室
〒351-0198 埼玉県和光市広沢2番1号
phone: 048-467-8349 [ダイヤルイン]
fax: 048-462-4715
koho@riken.jp
http://www.riken.jp
『理研ニュース』はホームページにも掲載されています。デザイン
制作協力株式会社デザインコンビニア
有限会社フォトンクリエイト
再生紙(古紙100%)を使用しています。