

国際協力で “脳の世紀”を切り拓く

理研 - MIT脳科学研究センター

(写真1)：利根川進 理研-MIT脳科学研究センター長
(写真2)：理研-MIT脳科学研究センター
(写真3)：林TL(中央)とスタッフ

設立3周年を迎えた理化学研究所脳科学総合研究センター(BSI)。BSIは、21世紀の自然科学に残された最大のフロンティアである脳機能の解明を「脳を知る」「脳を守る」「脳を創る」の3領域で強力に推し進めている。さらにBSIでは、“脳の不思議”の解明を目指し、国内外の研究機関との連携を強化、その一環として米国・マサチューセッツ工科大学(MIT)に「理研-MIT脳科学研究センター」を設置した。センター長にはノーベル生理学・医学賞受賞者の利根川進MIT教授(写真1)を招聘。米国とわが国の脳科学研究の拠点を橋渡しする同センターが切り拓く“脳の世紀”とは。

脳科学という学問

脳科学研究は、21世紀に残された自然科学最大のフロンティアである。理研-MIT脳科学研究センターの利根川センター長は極論と前置きしながらも、「人類に残された科学の未踏の分野というのは2つしかない。1つは“人間の心の解明”、もう1つは“宇宙の解明”」と語る。この21世紀の未踏の分野を切り拓こうとする脳科学研究に対し、欧米各国は力を注ぎ、日本では理化学研究所が“トーチベアラー”として突き進んでいる。

「脳科学とは、脳を生物学的に解明すること」と利根川センター長。ヒト(生物)は、外界からの刺激を受けることによって、その情報を脳に取り込み、そしてそれに反応して外にはたらきかける。“この間に脳の中でいったい何が起きているのか?”これを、分子のレベル、細胞のレベル、あるいは脳細胞のネットワーク全体の性質の変化の記録といったレベルで記録し、解明することこそが脳科学(Brain

Science)という学問の目的と利根川センター長は語る。

理研とMIT間との強力な コラボレーション

理研BSIは1997年10月に開設されて以来、政府が策定した今後20年間の目標達成計画に基づき脳科学の研究を総合的に推進している。さらに理研BSI単独では実施困難な研究や特別な機器や材料が必要な研究を対象に連携協力を実施。特に、MITとはBSI開設以来、研究協力の可能性を模索してきた。1998年4月には、日本で「脳科学における挑戦」と題した“RIKEN BSI-MIT共同国際シンポジウム”を開催、同年5月には谷垣禎一元科学技術庁長官のMIT訪問により、脳科学研究協力を進めることに関して基本的に合意する。

一方、MITは、脳科学の研究において強力なアドバンテージを持っており、2004年には4つの脳科学に関する研究所が集まった強力な研究機構(MIT Neuroscience Complex)が誕生する。すでに整備されている“学習と記憶”や“認知科学”の研究所のほか、MITの卒業生らの支援による新たな脳科学に関する研究所、fMRIなどによる“イメージングテクノロジー”を主体とした研究所を整備。資金や人材を惜しげもなく投入し、脳科学研究に関する世界的な拠点となることを目指す。さらにMITには、言語学的な研究、ゲノム科学研究、工学的なサポートなど脳科学研究を強力に進める環境が整っている。

この日米の脳科学研究の拠点を橋渡しするのが「理研-MIT脳科学研究センター」(写真2)だ。同センターは1998年10月に



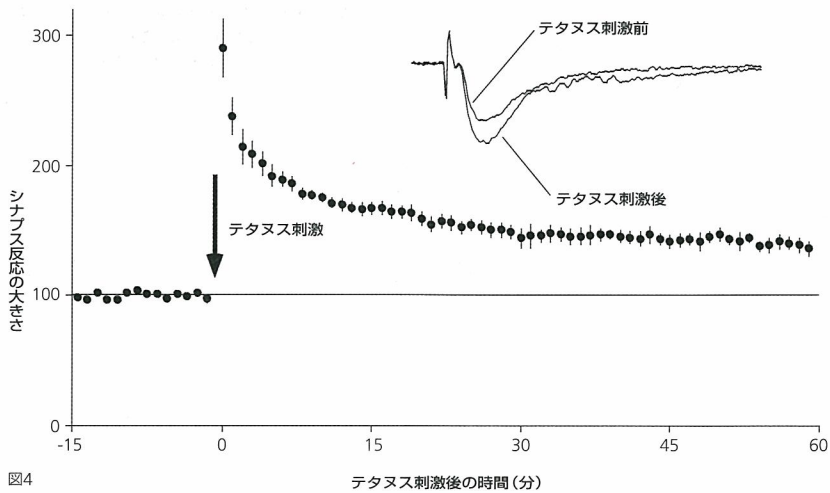


図4 テタヌス刺激後の時間(分)

設立。センター長には、1987年にノーベル生理学・医学賞を受賞し、MITの学習と記憶センター長(MIT生物学部教授)の利根川氏が就任した。研究協力の目的は、“理研単独では実施しにくい、または、理研とMITとの相互により効率的に行いうる高度な脳科学の推進”、“MITに設置することによる同大学、および米国の脳科学研究グループとの連携促進”である。研究組織は、学習と記憶センターとの併任による4チームのほか、理研BSIから派遣されたチームリーダー(TL)が専任で1つの研究チームを主宰している。

専任のTLには、コールドスプリングハーバー研究所から林康紀博士が就任した(写真3)。実験設備などの研究環境はMITが提供、林TLはMITの“アシスタントプロフェッサー”としての処遇を受け、教授会への出席や大学院の学生を受け入れることができ、MITの研究者と積極的に対話(interlocution)できる。林TLが掲げている研究テーマは“記憶・学習の分子・シナプスレベルでの解明”だ。

● “記憶と学習”のメカニズム解明をめざして

● 脳はどのようにして新しいことを記憶したり、学習したりできるのであろうか。この“記憶と学習”の仕組みはまだよく分かっていないが、外部からの情報によって神経回路が変化することにより、記憶や学習が行われていると考えられている。神経回路の変化は、外部からの情報(刺激)によって、シナプスのつながり方や情報の伝達効率が変わることで実現する。シナプスとは、神経細胞の軸索部分の末端が次の神経細胞に接している部分である。

両者の間には数万分の1ミリ程度の間隙「シナプス間隙」がある。軸索を伝わってきた電気信号は、シナプス間隙を飛び越えることができないため、電気信号を化学物質(神経伝達物質)に変えて次の神経細胞に伝える。これをシナプス伝達と言い、また、その効率変化を「シナプス可塑性」と呼び、記憶の細胞レベルの現象ではないかと考えられている。

シナプスの可塑性の代表的な例として、“長期増強現象(LTP)”と“長期抑圧現象(LTD)”とがある。特に大脳の内側にある「海馬」で引き起こされるLTPは、“記憶と学習”のメカニズムを細胞レベルで解明できる点から注目されている。この部位の神経伝達物質はグルタミン酸である。一方それを受ける側は3種、それぞれAMPA型、NMDA型、代謝活性型グルタミン酸受容体と呼ばれ、シナプス可塑性においてそれぞれ独自の働きをしている。

刺激電極を用いて軸索に強度の刺激(テタヌス刺激：100Hzの刺激を1秒間持続する)を加えるとシナプスの伝達効率が増強される(図4)。これは、強度の刺激によりNMDA受容体の Mg^{2+} イオンによる阻害が外れ、 Ca^{2+} がシナプス後細胞へ流入し、 Ca^{2+} により細胞内情報伝達系、特にCaMK II(カルシウム依存性タンパク質リン酸化酵素II型)が活性化する。その結果、AMPA受容体によるシナプスの伝達効率が増えることで、LTPが維持されていると考えられている(図5A)。

しかし、LTP維持の分子機構は解明されておらず、さまざまな仮説が立てられている。1つが「軸索終止からの神経伝達物質の増加(図5B)」、1つが「シナプス後部の受容体が修飾(例えばリン酸化)されることにより伝達物質の感受性が向上(図

5C)」、さらに「受容体そのものの数の増加(図5D)」ということも考えられる。林TLらは、特にAMPA受容体のシナプスへの移行によりシナプス後部の受容体数が増加し、グルタミン酸に対する感受性が増していると言う仮説を立てた。

● AMPA受容体の動きを捕らえる

● 林TLらは、AMPA受容体の神経細胞内での動きを可視化するため、AMPA受容体分子とGFP(蛍光を発するタンパク質)を融合させ(GluR1-GFP)、海馬中の神経細胞に発現させることを試みた。海馬内でのGluR1-GFPの動きを探るため、近年開発された「二光子顕微鏡」が用いられた。二光子顕微鏡を活用することにより、生きたスライス深部(数10 μ m)にあるGluR1-GFPを発現する構造の観察が可能となった(図6)。

GluR1-GFPは刺激をしない状態では、ほとんどが樹状突起内に存在し、通常シナプス伝達が行われるスパインにはほとんど分布しない。しかし、テタヌス刺激を与えるとGluR1-GFPがスパインへ移行する像が得られた(図6c)。これは、樹状突起内にあったAMPA受容体が、刺激によりスパインに移行したことを示している。「このことはLTPの誘導が、AMPA受容体のシナプス後部への挿入により引き起こされていることを示唆する」(林TL)。

さらに、CaMK IIとGluR1を共に発現し、GluR1のシナプスへの挿入を電気生理学的に検出できる系を開発。その結果、GluR1のシナプスへの挿入にはそれ自身のリン酸化の必要がなく、細胞内C末端にあるPDZドメイン結合部位が重要であることが判明

(図4)海馬領域にテタヌス刺激によるLTP
 (図5)LTP維持のためのメカニズム
 (図6)テタヌス刺激によるGluR1-GFPのスパインへの移動

● 文責：広報室
 監修：理研-MIT脳科学研究センター
 取材・構成：嶋田庸嗣(広報室)

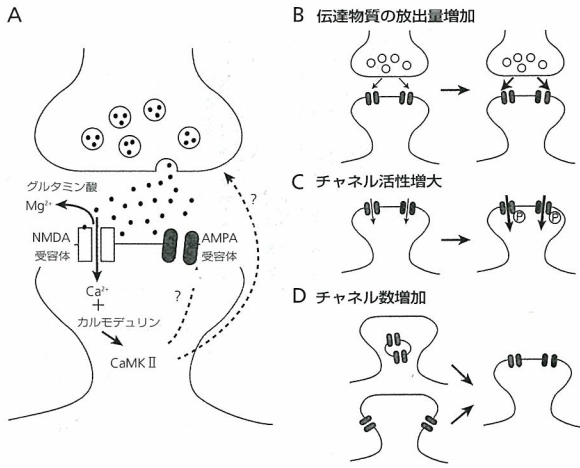


図5

した。林TLは「GluR1のC末端に結合するPDZドメインタンパク質が存在し、それ自身、またはそれに結合するタンパクのCaMK IIによるリン酸化がLTPを引き起こしている可能性がある」と説明する。

林TLはMITに新たな研究環境を得て、さらにLTPによる分子機構を探り、「記憶と学習」といった高次機能の解明を目指している。一方で、MIT・学習記憶センターでは、NMDA受容体が欠損したマウス株をつくることに成功している。このマウス株をさまざまな方法で解析することにより、海馬内での「記憶と学習」のメカニズムがより一層、明らかになるのもそう遠い話ではない。

● 科学者をめざす若者に期待すること

● 理研BSIとMITとの関係は今後、より強固なものになるに違いない。「理研-MIT脳科学研究センターの役割は、コラボレーションだけではない。人的な交流、研究を行っていく上での討論(Discussion)の場を設けることも大事な点のひとつ」と利根川センター長。「理研BSIの研究者やポストクが、MITに研究(修行)の場を求め、刺激を受けて帰国し、日本で活躍することに期待したい。また、そのような環境づくりが、理研-MIT脳科学研究センターの課題

の一つ」とセンター長としての抱負を力強く語った。

利根川センター長は、自分で道を切り拓き、新しい学問へチャレンジし続けた。21世紀の科学を切り拓く若者に対して利根川センター長は、「とにかく、自分でよく考えて、生きている間に何をやりたいかを自主的に決めて、見つけたら、それに向かって邁進すること。まわりの環境に頼りすぎた人生計画でなく、自分で何をやりたいかを決めることが大事。みんながやらないことをやる努力をし、例えば自分の進むべき方向が皆と違って、めげずにやり通そうといった人生をおくって欲しい」とエールを送る。

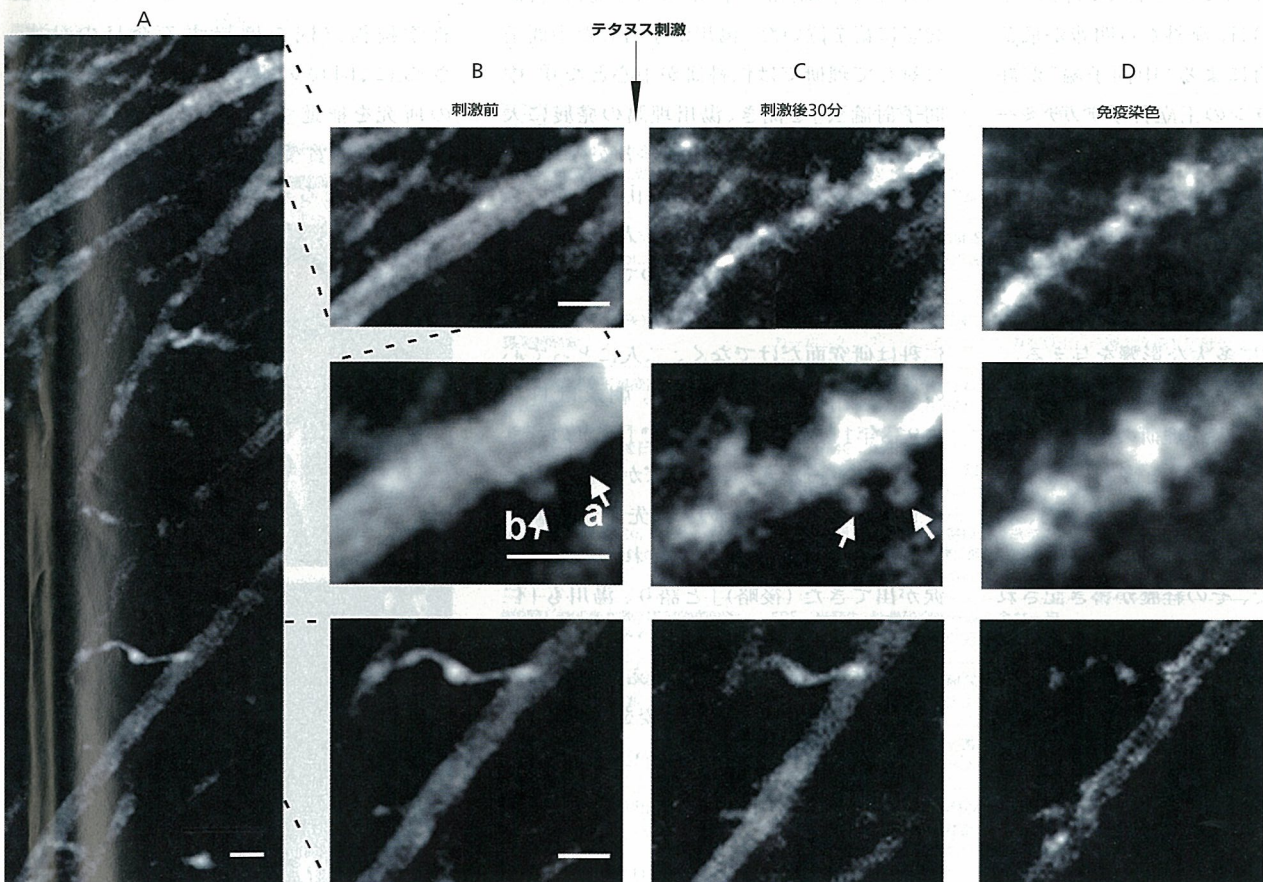


図6