

Mesoscopic Analysis of Brain Function

松木 則夫 (Norio MATSUKI)

東京大学名誉教授 (Emeritus Professor of the University of Tokyo)

中枢神経系治療薬は現在、最も開発が遅れている分野である。主な原因として、ヒトの疾患の動物モデルを用い、ヒトと動物の共通の疾患パラメーターを指標に、GPCRなどを標的にスクリーニングするという従来の戦略が応用できにくいことが挙げられる。特に、器質変化を伴わない脳神経疾患は標的が定まらず、偶然に見つかった治療薬の作用機序が数少ない手がかりとなっている。遺伝学や遺伝子工学の進歩により、特定の遺伝子と動物の表現型が対応できるようになってきた。しかし、遺伝子操作による治療はハードルが高く、多くの中枢神経系疾患は多因性であるため、標的が絞れない。また、遺伝子・分子レベルと個体レベルの間は依然としてブラックボックスのままである。我々は、このブラックボックスを明らかにすることが脳機能の解明や治療薬開発に繋がると考え、「ミクロの解像度でマクロに解析する(メゾスコピックな解析)」をキャッチフレーズに研究を行ってきた。

脳の各機能が多数の神経細胞による神経回路により担われていることは、疑いないが、その実体については分からないことが多い。電子回路のように固定されたものではないので、ハードウェアの解析(神経間の投射を調べる解剖学的なアプローチ)だけでは回路を解明できず、機能解析が重要となる。神経回路をダイナミックに動かすメカニズムの一つとしてシナプス可塑性が考えられてきた。特に、海馬における長期増強や長期抑圧は記憶・学習の基礎過程として精力的に研究されてきた。我々も、シナプス可塑性に一酸化炭素、過酸化水素、PLA₂、プラスミン、CK2、亜鉛イオンなどが関与することを示し、病態時にシナプス可塑性を改善する候補物質としてbFGF、BDNF、HGF、DHAなどの作用機序を明らかにした。またβアミロイドはグリア細胞を介してシナプス伝達に作用することも示した。しかし、これらのアプローチは背景ノイズを抑えた条件下で、一種類のシナプス伝達を解析した実験結果であり、何よりも個体の行動との関連は依然として不明のままであった。従って、より生理的な条件下で巨視的に神経回路を捉えることとした。その結果、海馬 CA3 野への異なる神経投射間の相互作用を明らかにし、さらに歯状回の神経伝達が海馬外(扁桃体)からの入力により可塑的に調整されていることを示した。また、求心性迷走神経の刺激が青斑核のノルアドレナリン神経を介して海馬 CA3 野の神経伝達を増加させること、逆に、LPSは求心性迷走神経を介して記憶の擾乱をきたすことを明らかにした。巨視的に解析した結果、海馬内の相互調節や末梢性の脳機能調節機構を明確に示すことができた。

神経回路の実体をさらに解明するためには、より多くの神経細胞の活動を解析することが必要と考えられた。そこで、神経回路をメゾスコピックに解析する手段として、時空間分解能を高めたカルシウムイメージングによる神経活動のリアルタイム検出手法、最初期遺伝子 mRNA の局在を指標とした神経細胞活動履歴の検出手法を用い、主に海馬や扁桃体の機能解析を行った。その結果、神経細胞はグループ化されており入力クラスター化されていること、神経細胞の活動履歴に応じて興奮性が入力し易くなり記憶痕跡となると推察されること、神経細胞が記憶痕跡に組み込まれるには記憶形成時の抑制性神経活動が重要であること、などを明らかにした。

また、胎生期ストレスにより、成熟後の歯状回神経細胞の成熟が抑制されることや興奮性の伝播が阻害されることを示した。乳幼児期の熱性痙攣により、成熟後も残る歯状回のシナプス構造の異常が起こることも明らかにした。多因性である脳神経疾患の環境要因の一端を示しており、治療への手がかりとなることが期待される。

以上、神経回路のメゾスコピックな解析により、ブラックボックスに少し踏み込むことが出来たが、まだまだ道は遠い。講演の最後に、私が考える今後の展望を提示したい。