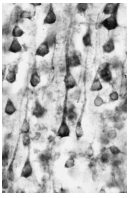
第 8 章

発達と可塑性



カニクイザル前頭連合野３
層の脳由来神経栄養因子
（BDNF）を含む神経細胞

1　進化的観点からみた霊長類脳の発達と老化

近年，脳の発達と老化に関する細胞生物学や分子生物学分野の研究が，精力的に行われるようになってきた。それは，ひとつには知能遅延，自閉症，注意欠陥・多動性障害等の病態が，胎生期や発達期における脳内物質の発現異常とそれに伴う神経回路網形成の異常に起因するのではないかと考えられるようになってきたからである。また，高齢社会に突入した日本や欧米先進国において，アルツハイマー病など老化に伴う脳疾患患者の急激な増加が社会問題となり，脳の老化を細胞や分子レベルで明らかにすることも急務となっている。

従来，筆者らはヒトに進化的に最も近い霊長類の脳発達と老化の分子基盤に関して研究をすすめてきた[1-3]。本稿では，筆者らの研究を含めて霊長類の脳発達とその老化を，進化的観点を考慮に入れて論ずる。

■脳の発達・老化とシナプスの変化

発達期における神経回路網の形成過程や，加齢，痴呆に伴う崩壊過程を，細胞や分子レベルで研究する場合，神経細胞間連結部（シナプス）の形成と構築が，どのように発達老化していくのかを明らかにすることは重要な研究テーマである。なぜなら，発達期における高次脳機能発現とシナプスの形成が密接に関連し

ていること，また老化やアルツハイマー病に伴う脳機能の低下はシナプスの崩壊を伴っていることが知られているからである。さらに発達期のシナプス形成過程は個人それぞれ全く異なっており，これが各人の個性や人格を生み出しているのではないかという大胆な仮説も提出されている。特に高次脳機能の発現に最も重要な脳領域は，進化の過程で拡大した大脳新皮質なので，この領域におけるシナプスの形成と崩壊に関する研究に注目が集まった。

現在までに，哺乳類の大脳新皮質におけるシナプスの発達過程は，ラット，ネコ，マカクサル，ヒトで詳細に調べられた。その中で特に興味深いのは，ヒトとマカクサルの大脳新皮質においては，発達期にシナプス数の一過性の増加とその後の減少が起こるという発見である。1986 年，エール大学の P. ラキーチ等は，マカクサルの一種アカゲザルの運動野，第一次体性感覚野，第一次視覚野，前頭連合野のシナプス数の発達を詳細に調べた [4]。その結果，シナプスは胎生 90 日頃（マカクサルの満期は 165 日）にすでに観察され，その数は生後 2 ～ 4 ヶ月まで急激に増加し，その後順次減少し性成熟期の 4 ～ 5 歳には 2 ～ 4 ヶ月のほぼ半数となった。さらにシナプス数のこの発達パターンは，大脳新皮質各領域でほとんど同時にシンクロナイズして起こっていた。この報告は，シナプス数は発達とともに順次増加するという予想を覆すセンセーショナルなもので，その後のシナプスの発達研究へ大きな影響を及ぼした。しかしこの論文が報告される以前 1979 年に，P. R. ヒュッテンロッチャーは，ヒトの前頭連合野について，シナプス数は生後 1 年ぐらいに最大になり，その後減少することをすでに報告していたのである。彼の論文は単独で発表されていたのであまり注目されていなかったが，今ではヒト大脳新皮質におけるシナプスの発達を議論する上で最も重要な論文となった。

次に，よく研究されている第一次視覚野におけるシナプス数の一過性の増加とその後の減少というこのプロセスを，進化的観点から考察する。ラット，ネコ，マカクサル，ヒトの第一次視覚野におけるシナプス数発達の概要を図 1 に示す。ラットでは，シナプス数は生後 16 日まで増加するが，その後の減少は起こらない。またネコでは生後 40 日まで増加し，その後は死亡時期までにわずか 10% ぐらいしか減少しない。すなわち進化の過程で大脳新皮質が拡大するほど，シナプス数の一過性増加と除去の現象が顕著になってくるのである。

さて，ラットやマウス等のげっ歯類は主に夜行性動物であり，視覚より嗅覚が

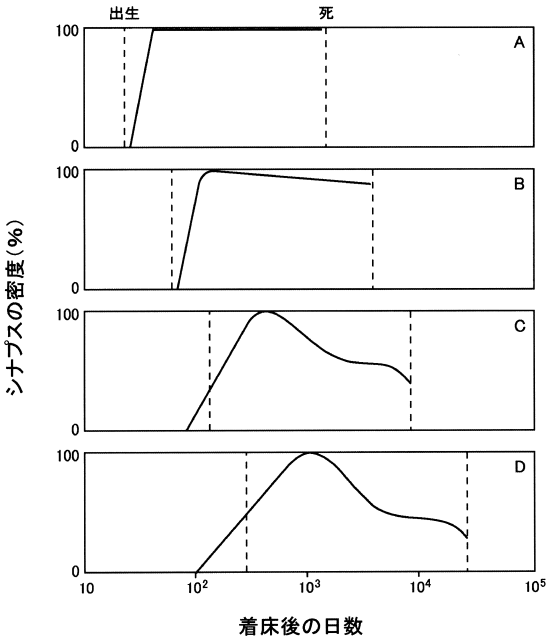


図1　各種哺乳類の第一次視覚野におけるシナプス密度の発達。A：ラット，B：ネコ，C：マカクサル，D：ヒト（J. -P. ブージュア 2002 年改変）

よく発達し，ほとんどの情報を嗅覚で取り入れている。事実，これらの動物の嗅球は解剖学的に大きく拡大している。またげっ歯類では，色覚や立体視の能力がほとんど欠如している。さらにネコでは立体視の能力はあるが，色覚情報量は霊長類よりはるかに少ない。一方ヒトを含む霊長類では，色覚や立体視が格段によくなったため，ラットやネコに比べはるかに多くの視覚情報を得ることができるよう進化した。その結果それらの情報を記憶保持する為に側頭連合野や頭頂連合野が拡大した。また視覚情報をもとに次にどのような行動を起こすかを予測したり，意志決定したりすることに関わる前頭連合野の拡大を引き起こしたと考えられる。ところで，ヒトや霊長類における大脳新皮質の拡大に関わる特定の分子があるのであろうか。この問題について，近年における分子遺伝学の発達が大いに寄与したが，特に，現在興味を持たれているのは，P.D. エバンス等が提唱している ASPM（abnormal spindle-like microcephaly associated）遺伝子であろう。というのはこの遺伝子の一部に欠損のあるヒトでは，大脳新皮質の大きさが縮小しているからである。いずれにしろ進化に伴う大脳新皮質の拡大は，遺伝的に制御さ

れていることが考えられる。

このように進化の過程でヒトや霊長類で拡大した大脳新皮質の機能を正常に維持する為には複雑な神経回路網が必要であり，神経の連絡部であるシナプス数も爆発的に増加したものと考えられる。さらに膨大なシナプス数を保持する為に，発達初期に余剰のシナプスを形成しておき，発達とともに使用されないシナプスを除去するというメカニズムを進化の過程で獲得していったのではないかと推察されるのである。

さて，ヒトは老齢になると記憶学習能力が著しく低下することは良く知られている。サルでも老齢となると記憶学習能力の低下が観察されている。従来，脳が老化すると多数の神経細胞が死滅し，そのためこれらの能力が低下すると考えられていた。しかし最近の解剖学的手法の改良により，マカクサル前頭連合野における神経細胞の変遷過程が詳細に調べられ，加齢に伴う細胞数の変化はほとんど観察されないことが報告された[5]。またヒト大脳新皮質の神経細胞数も正常な脳老化では，たかだか10%ぐらいしか死滅しないことが報告された。一方シナプス数に関しては，R.D.テリー等がアルツハイマー病患者脳やヒトの正常老化脳で顕著に減少することを報告した。さらに最近の画像解析の発展によって，老齢マカクサル前頭連合野では，若年期に比較して約30%シナプス数が減少していることが明らかとなった。従って，老化に伴う記憶学習能力の低下は，主にシナプス数の減少で引き起こされたものではないかと考えられる。ではなぜ脳が老化するとシナプス数が減少するのであろうか。以下に老人斑とシナプスの関連について言及する。

■脳の老化と老人斑の蓄積

1907年，ドイツのA.アルツハイマーは，51歳の婦人の脳内に多数の老人斑と呼ばれる“シミ”を報告した。この婦人には強度の記憶障害があり，また嫉妬心が極めて強かった。今ではこのような脳疾患をアルツハイマー病と呼んでいる。興味深いことに大脳新皮質における老人斑は，老齢のヒトとチンパンジー，ゴリラ等の類人猿，旧世界ザル，新世界ザル等の霊長類と，イヌ，クマなどの一部の動物に観察されるが，ネズミ等のげっ歯類や，ウサギには観察されない[6]。筆者らも最近老人斑の構成要素であるアミロイドβタンパク質（Aβタンパク質）

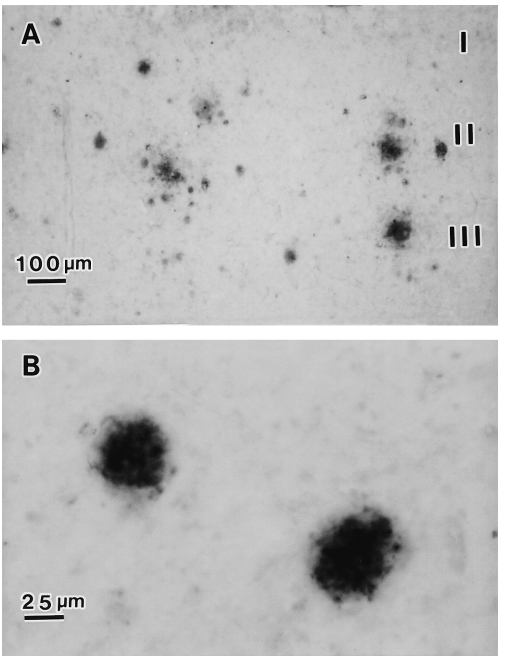


図２　メスニホンザル（29 歳）前頭連合野（46 野）におけるアミロイドタンパク質（A β 40）の免疫活性構造。A：低倍率，B：高倍率

の免疫組織化学法により，老齢ニホンザル（29 歳）の脳内に老人斑を検出している（図２）。

老人斑が脳の老化と密接に関連していることは明らかであるが，なぜ一部の生物にのみ出現するのであろうか。一般に老人斑の見られる霊長類やイヌ，クマは長寿である。例えばマカクサルの寿命は 25 ～ 30 年, チンパンジーは 45 ～ 50 年，ヒトは 90 ～ 100 年，イヌは 15 ～ 20 年，クマは 35 ～ 37 年である。一方老人斑の認められないラットやウサギの寿命は 3 ～ 4 年である。従って脳内老人斑は寿命の長い動物に観察されるようである。ではどのような分子メカニズムで老人斑は形成されるのであろうか。以下に現在最も注目されている仮説として，A β タンパク質の分解代謝が老化やアルツハイマー病などで低下して，老人斑形成の原因となるという考え方を示す。

最近 A β タンパク質を代謝し分解するネプリライシンというタンパク質分解酵素が発見され，さらにアルツハイマー病患者の脳内ネプリライシン活性は顕著に減少していることが報告された。すなわちネプリライシン活性が低下することによって，A β タンパク質が蓄積したという新しい考え方が示されたのである。

興味深いことにネプリライシンの酵素活性は，神経ペプチドのソマトスタチンによって著しく増加することが報告された。これらのことから，老化とともに脳内のソマトスタチンの濃度が減少し，その結果ネプリライシン活性が低下することが予想された。事実，筆者等の研究から30歳を越えた老齢マカクサルでは，ソマトスタチンの遺伝子発現が顕著に減少していた[7]。またアルツハイマー病では脳内のソマトスタチン濃度が極端に減少していることは，すでに1980年に報告されているのである。

さて前述したように脳老化とともにシナプス数が減少するが，これは脳内に蓄積するＡβタンパク質とどのような関連があるのであろうか。L.リュウ等は，アルツハイマー病患者の嗅内皮質や前頭葉において，Ａβタンパク質濃度とシナプス数の関係を詳細に調べた。その結果，脳内のＡβタンパク質濃度が高い患者では，シナプス数が顕著に減少しているという逆相関の関係があることを見い出した。また，培養した大脳皮質神経細胞にＡβタンパク質を作用させると，興奮性シナプス膜の構造タンパク質（PSD-95）が分解されるという報告も最近出されている。すなわちＡβタンパク質にはシナプス構造を破壊する作用があることが明らかとなったのである。我々も29歳の老齢ニホンザルにおいて，Ａβタンパク質が連合野に蓄積するが，海馬には蓄積していないことを観察した。マカクサルの連合野では老化に伴いシナプス数の減少が観察されているが，海馬ではシナプス数は減少しないことが知られている。これは，Ａβタンパク質が連合野では蓄積するが，海馬では蓄積しないという結果と一致する。以上のようにＡβタンパク質にはシナプスを破壊する強い毒性作用があることが明らかとなってきた。ではなぜＡβタンパク質はシナプスを壊す働きがあるのであろうか。以下に神経栄養因子とシナプスの関連を述べる。

■脳の発達・老化と神経栄養因子（ニューロトロフィン）

神経細胞は，海馬や嗅球などの一部の細胞を除いては，生後には分裂能を失っている。従って神経細胞が例えばヒトでは100年近くの長期にわたって生存する為には，シナプスを介して他の神経細胞や諸器官から神経栄養因子を取り込むことが必要である。種々の神経栄養因子のなかで，大脳新皮質の機能維持に最も重要なのは，神経成長因子（NGF）のファミリー分子類であり，総称してニューロ

トロフィンと呼ばれている。現在までにNGF，脳由来神経栄養因子（BDNF），ニューロトロフィン-3（NT-3），NT-4/5，NT-6，NT-7の6種類が発見されている[2]。これらの因子は無脊椎動物には存在せず，円口類以上から遺伝子が確認されており，進化的に比較的新しいタンパク質である。特に霊長類の大脳新皮質神経細胞の機能維持に重要なのは，BDNF，NT-3，NT-4/5である。最近，われわれはこの3種のニューロトロフィンに対する高感度の酵素免疫測定法の開発に成功し，マカクサル中枢神経系における分布とその発達を明らかにした[8-10]。その結果，BDNFは海馬に最も多く，他の脳領域の約3倍存在した。また大脳新皮質では学習や記憶に重要な前頭連合野，側頭連合野，頭頂連合野に多く，視覚野の2倍存在した。一方NT-3は海馬，小脳，脊髄に，またNT4/5は小脳に多かった。

大脳新皮質における発達を調べると，BDNFはシナプス形成期まで順次増加し，成熟期には半減した（図3）。一方NT-3やNT-4/5は胎生期や発達初期に多く，大脳新皮質神経細胞の初期発達に重要であることが予想される。以上のように，マカクサルではシナプス形成期にBDNF量が最も多いこと，またBDNFを含めたニューロトロフィン類には実際中枢神経系のシナプス形成を引き起こすことが実証されていることから，BDNFはマカクサルの大脳新皮質のシナプス形成に最も重要な脳内機能分子の一つと考えられる。さらにシナプスの発達マーカー分子としてニューログラニンの遺伝子発達を調べたところ，BDNFの発達とよく一致してシナプス形成期に一過性に遺伝子発現が高まっていることも観察している[11]。また最近我々は，BDNFがチロシンキナーゼをもたない受容体T1を介してグリア細胞の形態変化を起こすことを発見し[12]，この形態変化がシナプス形成に関与する可能性も考えられる。

さて，前述のようにマカクサルの大脳新皮質では老化とともにA βタンパク質が蓄積する。このA βタンパク質には，BDNFの遺伝子発現を減少させる働きがあることが報告されている。すなわち老化に伴ってA βタンパク質が蓄積すると，神経細胞内のBDNFの遺伝子発現が低下し，その結果シナプスが減少するものと思われる。実際我々は，老齢期のマカクサル大脳新皮質において顕著にBDNF遺伝子発現が低下することを発見している[7]。さらにBDNFはソマトスタチンの遺伝子発現を制御していることもわかっている。そこで老人斑出現のカスケードとして次のように考えられる。まずBDNF遺伝子発現の低下が起き，

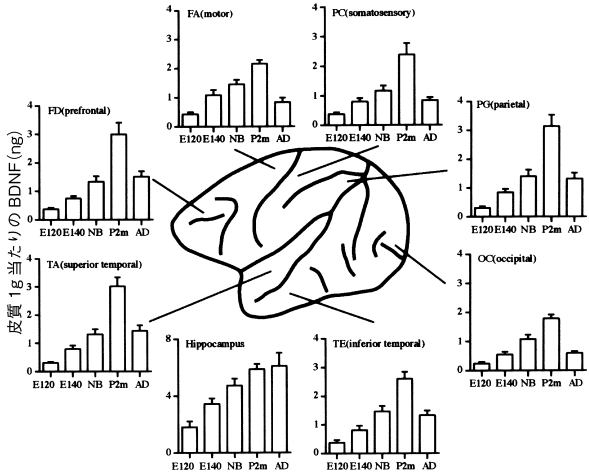


図3　カニクイザル大脳新皮質各領野と海馬における BDNF 量の変遷過程。FD：前頭連合野，FA：運動野，PC：第一次体性感覚野，PG：頭頂連合野，OC：第一次視覚野，TE：下側頭回，TA：上側頭回（森等[9]より）

それがソマトスタチン遺伝子発現の低下を引き起こし，さらにネプリライシン活性を低下させ，その結果 A β タンパク質の蓄積を引き起こすというものである。ではなぜ BDNF 遺伝子発現の低下が起こるのであろう。ここで注目されるのは，学習記憶などで脳内の神経活動を盛んにすると BDNF の遺伝子発現が起こるということである。例えば視覚連合課題を学習させたマカクサルの大脳新皮質の 36 野で，BDNF 遺伝子の発現が上昇することが発見されている。いずれにしろ加齢とともに脳機能がおとろえ，その結果神経細胞活動は低下しそれが引き金となって BDNF 量が減少し，前述のカスケードが進行するのではないかと推察される。従って脳老化を防ぐには，脳活動を盛んにすることだという昨今の情報の多くは，あながち間違いではないと思われる。最近 A β タンパク質の遺伝子をノックインし，脳内に老人斑を形成させたマウスを豊かな環境で育てると，ネプリライシン活性が増加し，老人斑が消えるという報告があった。すなわち豊かな環境のもとで育てられているマウスでは，脳内の BDNF 分泌が盛んになり，ついでソマトスタチンが増え，その結果ネプリライシン量が上昇して A β タンパク質が分解されたものと解釈される。

以上述べてきたことをまとめると図 4 になる。

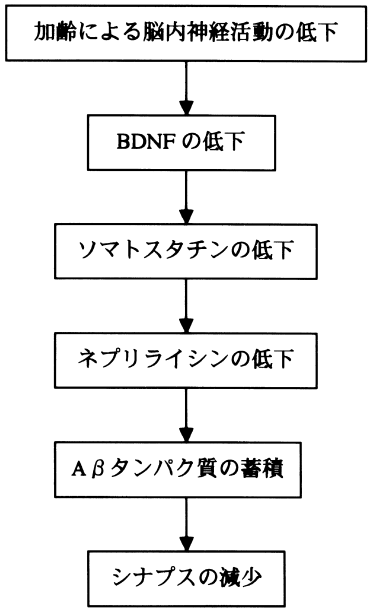


図 4　脳老化過程のカスケード。

■ヒトと大型類人猿に存在するスピンドル細胞

従来，記憶学習能力がすぐれているヒトを含めた霊長類は，げっ歯類とは異なる特別な神経細胞をもつのではないかということについて興味を持たれてきた。1999 年 E.A. ニムチンスキー等は，ヒトと大型類人猿の帯状回（帯状溝と頭頂後頭溝の内側に存在する脳領域）の前部（ブロードマンの脳地図で 24，25 野）において，糸巻き構造をもつ大型神経細胞，スピンドル細胞が存在することを報告した[13]。この細胞はヒト，ボノボ，チンパンジー，ゴリラ，オランウータンに存在するが，テナガザルには存在しない。また新世界ザルや旧世界ザルにも認められなかった。

この細胞は，前部帯状回の 5b 層に存在し，一本の尖頭樹状突起を 1 層へ，一本の太い軸索を白質に投射している。この細胞の存在する前部帯状回は，血圧，心拍数，血流量，呼吸数等の自律神経機能の調節，性腺や副腎皮質ホルモンなどの内分泌ホルモン分泌の調節，そして痛覚刺激の受容など多様な生理機能を司っている。この領域はまた，種々の情報に注意を向け，正誤を判断する中枢であることも知られている。しかし最も注目すべきことは，発声，発話などへの関与である。例えば，リスザルは前部帯状回を電気刺激すると発声する。またこの領域

を切除された患者は，無言症になり，ヒトが単語を喋ったり，歌を歌ったりする時，この領域の神経細胞が盛んに活動することが明らかになっている。さらに興味深いのは，この領域は悲しみ，喜び，ユーモアなど高次の情動感覚を受けた時に盛んに活動する。これらの感覚は進化的にはヒトと大型類人猿等でとくに発達しているが，今後は他の哺乳類も含めスピンドル細胞とこれらの機能との関わり等解明すべき興味ある研究テーマである。スピンドル細胞については総説[14]を参照願いたい。

さて我々は，死産で生まれた満期のチンパンジー胎児（胎生224日）の前部帯状回に，すでにスピンドル細胞が存在することを観察した[15]。5b層神経細胞の約5%がスピンドル細胞であった。さらに最近成熟期チンパンジーの前部帯状回を調べると（図5），やはり約5%がスピンドル細胞であった[14]。従って，チンパンジーでは，すでに胎生期にこの領域にスピンドル細胞が存在するという特異性が遺伝的に決定されていると考えられる。いずれにしろスピンドル細胞は進化的に新しい神経細胞であり，ヒトや大型類人猿に特異的な高次脳機能，例えば「心の理論」等に関わる可能性がある。また，最近言語や発話に関与する遺伝子FOXP2が発見されたが，今後前部帯状回における本遺伝子の発現がヒト，類人猿，新世界ザル，旧世界ザルで進化的にどのように異なっているのかを調べる必要が

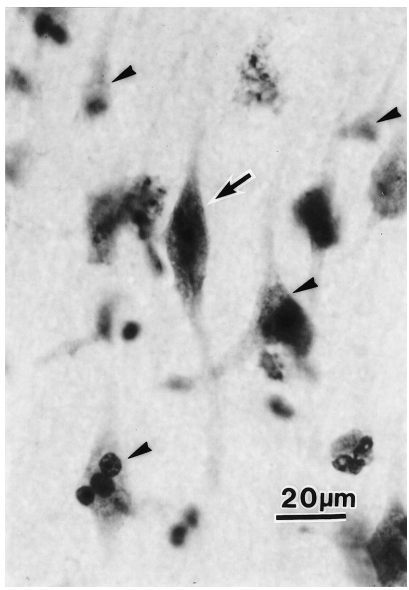


図5　死後のメスチンパンジー（38歳）前部帯状回におけるスピンドル細胞（↑）とピラミダル細胞（▲）。（林[14]より）

ある。さらにFOXP2とスピンドル細胞がどのような関連性をもっているのかについて明らかにすることは，大変興味ある研究テーマである。

*

霊長類脳の発達と老化に関して，進化的な考察を加えながら我々の研究を中心に述べて来た。霊長類は進化的にヒトに最も近いなかまであり，霊長類をもちいて今日まで蓄積された脳の発達と加齢に関する膨大な研究成果は，ヒトの脳の発達老化を研究する上でたいへん貴重なものとなっている。始めに述べたように現在児童の脳の発達における良い影響，悪い影響は何かについて様々に議論されている。霊長類の脳発達を遺伝子から行動まで多面的に明らかにすることは，ヒトの脳発達の理解から発達障害に関する医学的応用にまでつながるもので，今後さらに研究の発展が期待される。

また，近年先進国における老人問題は深刻さを増してきた。今後急激に増加すると思われるアルツハイマー病患者や老人痴呆患者に対してどのような施策を講ずるのかは，緊急かつ重要な課題である。前述したように脳老化は老人斑と強く関連しており，またAβタンパク質は，老齢の霊長類にのみ毒性を示すことが発見されているので，ヒトと近縁の霊長類を用いた脳老化の研究は，現在不治の病とされているアルツハイマー病を始めとする多くの脳疾患の改善に関する研究に重要な知見を提供するものと考える。

[1] Hayashi, M. (1992) Ontogeny of some neuropeptides in the primate brain. Prog. Neurobiol., 38: 231-260.

[2] Hayashi, M. (1996) Neurotrophins and the primate central nervous system: a minireview. Neurochem. Res., 21: 739-747.

[3] Hayashi, M. (2002) Development and aging of the primate brain - from the viewpoint of neuroactive molecules. Curr. Topics Neurochem., 3: 155-165.

[4] Rakic, P., Bourgeois, J.-P., Eckenhoff, M.F., Zecevic, N., and Goldman-Rakic, P.S. (1986) Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. Science, 232: 232-235.

[5] Peters, A., Leahu, D., Moss, M.B., and McNally, K.J. (1994) The effects of aging on area 46 of the frontal cortex of the rhesus monkey. Cereb. Cortex, 6: 621-635.

[6] Selkoe, D.J., Bell, D.S., Podlisny, M.B., Price, D.L., and Cork, L.C. (1987) Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer's desease. Science, 235: 873-877.

[7] Hayashi, M., Yamashita, A., and Shimizu, K. (1997) Somatostatin and brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in the primate brain: decreased levels of mRNA

during aging. Brain Res., 749: 283-289.
[8] Mori, T., Yamashita, D., Homma, K.J., Shimizu, K., and Hayashi, M.（2002）Changes in NT-3 and TrkC in the primary visual cortex of developing macaques. Neuroreport, 13: 1689-1694.
[9] Mori, T., Shimizu, K., and Hayashi, M.（2004）Differential expression pattern of TrkB ligands in the macaque monkey brain. Neuroreport, 15: 2507-2511.
[10] Mori, T., Takumi, K., Shimizu, K., Oishi, T., and Hayashi, M.（2006）Heterogeneity of the developmental patterns of neurotrophin protein levels among neocortical areas of macaque monkeys. Exp. Brain Res., 171: 129-138.
[11] Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Murata, Y., Matsuda, K., and Hayashi, M.（2006）Northern blot and in situ hybridization analyses for the neurogranin mRNA in the developing monkey cerebral cortex. Brain Res., 1078: 35-48.
[12] Ohira, K., Kumanogoh, H., Sahara, Y., Homma, K. J., Hirai, H., Nakamura, S., and Hayashi, M.（2005）A truncated tropo-myosine-related kinase B receptor, T1, regulates glial cell morphology via Rho GDP dissociation inhibitor 1. J. Neurosci., 25: 1343-1353.
[13] Nimchinsky, E.A., Gilissen, E., Allman, J.M., Perl, D.P., Erwin, J.M., Hof, P.R.（1999）A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 5268-5273.
[14] Hayashi, M.（2006）Spindle neurons in the anterior cingulate cortex of humans and great apes. In Matsuzawa T. el al.（Eds）, Cognitive Development in Chimpanzees. Springer-Verlag Tokyo, pp. 64-74.
[15] Hayashi, M., Ito, M., and Shimizu, K.（2001）The spindle neurons are present in the cingulate cortex of chimpanzee fetus. Neurosci. Lett., 309: 97-100.

2　中枢損傷によって失われた精緻運動機能の回復

世界で一番器用な生き物は何か？この問いには小学生でも「人間」と答えるだろうし，異論のある人もいないだろう。両手の指を上手に使い，さまざまな道具や機械を操り，ものを作ったりする能力は確かにずば抜けたものである。ヒトの器用さを可能にしているものは見事な手の構造と，手のコントロールを行う神経系の能力である。このいずれもが霊長類の進化の中でヒトが獲得してきたものであり，ヒト以外の霊長類でもある程度共有されているものである。

本稿では霊長類の器用な手の進化を，手そのものとそれをコントロールする脳の進化の観点から紹介する。さらに，脳の損傷によってコントロールが一旦できなくなっても，脳の持つ可塑性（柔軟性）によって再びコントロールが可能になる過程を紹介する。