

講演 4

大人の脳で新たに生まれる神経細胞とその不思議な役割

ウイルス研究所教授 影山龍一郎



京都大学ウイルス研究所の影山龍一郎です。
どうぞよろしくお願いいたします。

きょうは先ほどご紹介いただきました大人の脳で、新たに生まれる神経細胞とその不思議な役割という内容で、最近の知見についてご紹介したいと思います。(スライド1)

これは人の脳の模式図であります。人の脳は非常に複雑な形態をしています。この大きな部分、これが大脳です。この小さいところ、これが小脳で主に運動機能の調節にかかわっているところです。ここには合計5掛ける10の10乗個、大体500億個の神経細胞（ニューロン）が存在すると言われています。これらの莫大な数のニューロン（神経細胞）が複雑なネットワークをつくって、我々のような非常に高度な神経活動を営んでいるわけであります。

この脳は、一旦完成すると、新たな神経細胞（ニューロン）は生まれてこないというふうに長い間信じられてきました。しかし、この十数年にわたっていろいろな解析がなされていて、人を含めて大人の脳でも新しいニューロンが生まれてきているということが分かってきました。ある意味例外的なところだと思いますけども、ある限られた2カ所で新しいニューロンが生まれているということが分かってきました。

私たちは、それを解析するために、マウスをモデル動物として使っています。人の脳に比べると、マウスの脳は非常に小さいですが、基本的には人とマウスは同じ脳の構造をしています。ですから、マウスでいろいろなことが分かれば、人に応用できるという利点がありますので、同じ哺乳動物であるマウスをモデル動物として解析を進めております。

これはマウスの脳の模式図ですけども、この部分、これが大脳です。人に比べるとこの大脳は非常に小さいです。それに対して、この部分は小脳ですから、人に比べると相対的に大きくなっています。

それから、もう1つこの前側に突出しているところ、これは嗅球といいますが、これはにおい情報を処理する脳の一部です。人にもありますが、人は大脳があまりにも巨大化し



(スライド1)

ていますので、嗅球は非常に小さく見えます。

先ほど、2カ所でニューロンが新しく生まれてくると言いましたが、それがどこかといいますと、この2つ、海馬とそれから側脳室の横にあります。海馬というのは、脳の奥の方、右脳と左脳それぞれ奥のほうにあります。ここで新たな神経細胞、ニューロンが生まれています。

それから、もう1つは、この真ん中の側脳室と呼ばれるところです。右脳と左脳の奥にある側脳室は、空洞になっています。空洞とはいっても中は脳脊髄液が詰まっているんですが、その脳室のすぐ横側で新たな神経細胞（ニューロン）が生まれます。

側脳室の横で生まれた神経細胞（ニューロン）は、長い経路を伝って嗅球、ここにはおい情報を処理するところですけども、ここへ至ります。この2カ所で新しいニューロンが生まれて、何らかの重要な機能を担っているらしいということが最近分かってきました。それに関して、きょうはご紹介したいと思います。

これは側脳室から嗅球にニューロンが生まれていくところをもう少し詳しく書いたものです。この部分、側脳室のすぐ横、神経幹細胞という非常に幼弱な細胞が、この脳室の横に並んでいます。この幼弱な細胞が時々分裂をして新しいニューロンを生み出します。生まれたニューロンは、この長い経路を伝って嗅球というにおいを識別する脳の一部へ移動していきます。これが1つです。

それから、もう1つは海馬ですけども、海馬は2つのUの字を向かい合わせにしたような構造をしています。これは断面図ですけども、このような構造が長く連なっています。このうちの片側のUの字を裏打ちするように、この神経幹細胞という幼弱な細胞がずうっと一列にきれいに並んでいます。そういう幼弱な幹細胞があります。この神経幹細胞が分裂をして新しいニューロンを生み出します。

海馬の場合は、新しく生まれたニューロンは、ごくわずかだけ移動します。細胞数個分だけ移動します。移動した後、長い神経突起を伸ばして新たな神経回路をつくるということが分かっています。この2カ所で新しいニューロンが生まれて重要なことをしているということです。

このニューロンが新しく生まれるということを「ニューロン新生」といいますが、ニューロン新生の程度は、環境や活動によって変わることが知られています。それを初めて示したのは、アメリカのグループですが、マウスを使った実験であります。

私たちは、ふだんは小さなケージでマウスを飼育しています。こういう環境で飼育したときに比べて、この研究グループは広い箱を準備しまして、その中に楽しそうな遊び道具をいっぱい入れたリッチな環境で飼育してみてニューロン新生の程度に違いがあるかどうかを調べました。

普通の狭いケージで飼育している条件下に比べて、リッチな環境で飼育するとニューロン新生の度合いが倍近くまで増え、さらにこのマウスは、このコントロールに比べて賢く

なっているということが分かりました。

このリッチな環境では、いろんな道具を入れていますけども、何がよかったのかというのをもう少し検討します。よかったのはランナー。これは何かといいますと、くるくる回転するものですね。ルームランナーみたいなものなんですけど、ここにマウスが乗っかると、くるくる回転して幾らでもマウスは走れます。

マウスは走るのが大好きで、1日に数キロ、4キロ、5キロぐらい走るといふうに言われています。そういうことを自由にできる環境にしてやれば、こういう小さなケージで飼ってやっても、ニューロン新生は非常に高まります。コントロールに比べて2倍ぐらいニューロン新生が高まって、かつ、このマウスは非常に賢くなります。

じゃ、何でもいから運動させればいいのかというと、そうではありません。スイマー、これは水槽にネズミをジャブンとつけて、ひたすら泳がせます。マウスは水が大嫌いでありまして、水の中につけられると非常に大きなストレスを感じます。ストレスというのは、ニューロン新生にとって非常にまずい、よくない状況です。ですから、幾ら運動してもストレスがかかっていますので、ニューロン新生にとっては全く効果がない。

それから、ラーナ、これも水槽につけて水迷路を学習させます。迷路を脱出すれば島に上陸できるという、そういう試験でトレーニングしている実験なんですけど、これも水につかっているのでストレスがかかりますから、全くニューロン新生にとって効果がないということです。

ですから、マウスを見てみると、好きなことを自由にやらせると頭が賢くなっていいと、嫌いなことを無理強いしてもあまりよくないということで、これは人にも当てはまるんじゃないかと思います。

人はどうかというと、なかなかこういう実験をするのは出来ないわけですけども、1つ興味深い報告があります。これはロンドンのタクシー運転手の脳を調べたというものです。ロンドンのタクシーの運転手さんというのは、空間記憶に非常に優れているといわれています。彼らはロンドンという東京のような巨大な大都会のいろいろな場所について、例えば、A地点からB地点へ最短ルートで、ちゃんと運転できないといけないわけですね。それから、A地点に一番近い警察署にもすぐに行くことができないといけないのです。そういうことで非常に地理の感覚にすぐれているわけです。

毎日トレーニングしても、運転手の資格を得るのに2年ぐらいかかるといわれています。それぐらい難しい資格なので、そういう資格を取ってドライバーになっている運転手さんは、非常に空間記憶にすぐれているわけです。

そのロンドンのタクシー運転手さんと、それから同じ世代の一般のロンドン市民とで何か脳に差はないかどうかを調べるために、MRIという装置を使って脳の断層撮影を行ったという実験です。

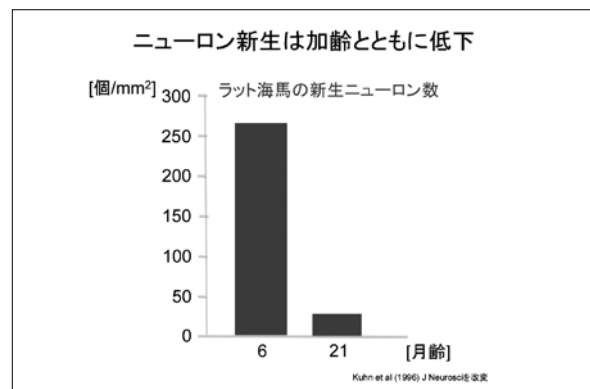
興味深いことに先ほどニューロン新生が起こると言いました海馬のある特定の部位、こ

れは空間記憶にかかわるといわれていますが、その部位のサイズがタクシー運転手では一般の方に比べて大きいと、かつ運転手としての経験が長ければ長いほど、その部分のサイズが大きいということが分かりました。

サイズが大きいということは、そこにあるニューロンの数が増えているということの意味します。ですから、これはそういうトレーニング、あるいは経験によって、海馬の空間記憶にかかわるところのニューロンの数が一般の方よりも明かに増えていくということが分かりました。ですから、人でも恐らく後天的な活動や訓練によってニューロンの数が変わり得るということを強く示唆する結果です。

ちなみに、このロンドンの運転手さんは、海馬の別の部分は一般市民よりも小さくなっているということで、恐らく何か分かりませんが、何かの機能を犠牲にしている可能性があります。

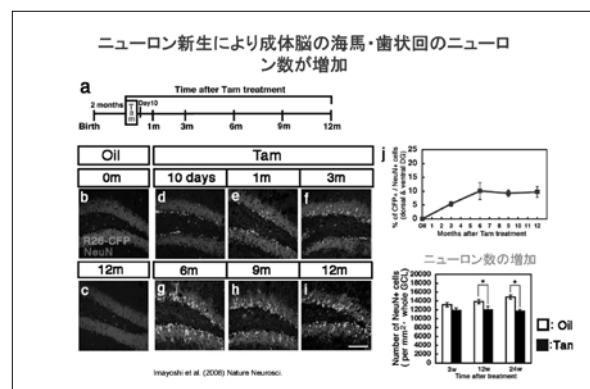
それから、もう1つの特徴は、これはラットで調べた実験ですけども、加齢とともに新しく生まれてくる神経細胞数は残念ながら減少します。これはラットの場合ですが、6か月齢、人でいうと恐らく2～30代に相当すると思いますが、そのときは、このようにニューロン新生は非常に盛んに起こっています。(スライド2)



(スライド2)

ところが、21か月齢、これは70代ぐらいの後でしょうか、になると10分の1ぐらいまで低下しています。私もこれにちょっと近づきつつあるんですけども、この差は何なのかということが非常に心配になるわけです。この新しく生まれてくるニューロンの機能は何なのかということを調べようということでマウスを使って研究しています。

まず初めに、そもそもどれぐらい新しいニューロンが生まれてくるのかというのを調べました。これは遺伝子操作をして、大人で新しく生まれてきたニューロンを緑に光るようにしています。赤はそれ以前に、もう既に存在しているニューロンです。これは海馬の部分ですけども、数を数えますと大体10%、それから多いときで15%ぐらいのニューロンが大人になって生まれてくるということが分かりました。(スライド3)



(スライド3)

実際、この海馬のニューロンの全体の総数を数えますと、ここら辺のニューロンは、基本的に一生涯生き残りますから、新しい

ニューロンが生まれることによって全体の総数が増えます。この右下の白いバー、これは正常なマウスの海馬のニューロンの総数を数えています、年齢とともに、このように総数が増えていきます。

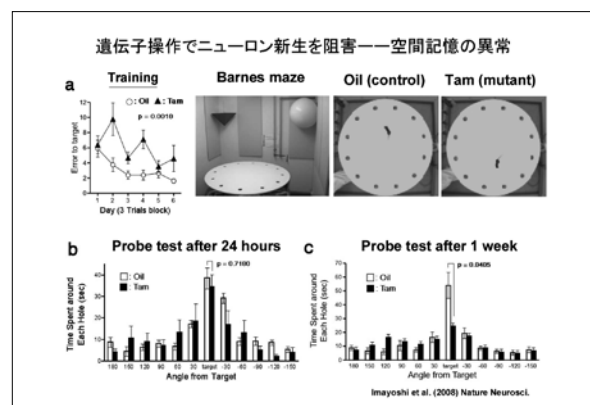
一方、私たちは新たな遺伝子改変マウスをつくりまして、こういうニューロン新生が全く起こらないマウスをつくりました。大人になってからニューロン新生が起こらなくなるというマウスをつくりました。そのマウスを見ると、この右下の黒いバーですけども、確かにニューロンの増加が見られないということが確認できました。

私たちは、この遺伝子改変マウスを使って、正常なマウスと比較して何かの脳の機能に異常がないかどうかということ調べました。これはまず、海馬に注目したんですが、先ほどUの字が2つ向かい合っていると申しましたが、こういう構造ですね。この右側のUの字のところ、ここで新しいニューロンが生まれてきます。

ここで生まれたニューロンは、このように長い突起を伸ばして、ほかのニューロンと複雑な神経回路をつくります。今までのたくさんの解析から、この神経回路は空間記憶、タクシードライバーと同じように空間記憶に深くかかわっているということが言われていました。

私たちがつくった、このニューロン新生が起こらないマウスは、空間記憶に障害があるかどうかということに次に検討しました。

そこで行った実験は、バーンズ迷路という試験です。これは直径1メートルの丸いテーブルを使います。このテーブルは床から75センチメートルの高さです。このテーブルは周囲に12個の穴があります。12個の穴のうち、11個は単なる穴でありますから、そこにマウスが入るとスポンと床まで落ちてしまいますので、マウスにとっては非常に危険なゾーンです。残りの1個だけは、下に小さな袋、ポケットをつくってありまして、そこにおがくずを入れています。ですから、マウスにとっては非常に居心地のいい空間になっています。(スライド4)



(スライド4)

こういうテーブルの上にマウスを置いてやりますと、マウスは一般的に、こういうオープンスペースを嫌いまして、小さな穴の中に隠れようとします。いろんな穴に行くんですけども、大部分は下に落ちてしまいますから、すぐに引っ込んでまた別の穴に行きます。そうこうしているうちに居心地のいい穴を1つ見つけてそこに入っていきます。

その居心地のいい穴、標的の位置ですけど、それは固定しておきます。そうすると、こういう壁にあるオブジェを参考にしながら、マウスは徐々にその標的の位置を覚えます。左上のAのこの白丸ですけど、これが正常なマウスですけども、毎日トレーニングすると

日々間違える回数が減っていきます。ですから、標的の位置を徐々に覚えているというのが分かります。

一方、黒三角がニューロン新生阻害、大人になってからニューロンができなくなるというような操作をしたマウスですけども、正常に比べて間違える回数が多いというのが分かります。ですから、空間記憶の獲得がやはりどうも正常に比べて遅いということが分かります。

遅いんですけど、それでも毎日トレーニングすると徐々に間違える回数は減っていきます。1週間しっかりトレーニングさせると、左下の図bのところですが、正常なマウスは白いバー、それからニューロン新生を阻害したマウスは黒いバーで示していますが、どちらも大体同じ程度まで標的の位置を覚えます。

一旦覚えた後、さらに1週間後も覚えているかどうかというのを示したのが右下の図cです。その1週間は全くトレーニングなしなんですけど、正常なマウスは白いバーですが、やはり1週間たっても一旦覚えたことは記憶しています。ところが、ニューロン新生を阻害したマウスは、黒いバーで示していますが、このように標的の位置をすっかり忘れていくということが分かりました。

ですから、確かにニューロン新生というのは空間記憶の獲得と維持に非常に重要であるということが分かりました。これは自然界でマウスが生き延びるためには、どこに餌があるかとか、どこが安全な隠れ家かと、そういう位置情報を覚えるというのは非常に重要なんですが、これが絶えず生まれてくるニューロンに非常に強く依存しているということです。

例をお示ししますが、左側は正常なマウスで彼の標的はこの穴です。左下の穴です。このネズミはちょっと1、2回間違いましたけども、このあたりというのをよく覚えているかというのが分かるかと思います。

一方、右側はニューロン新生を阻害したマウスですけども、彼の標的はこの右上のこの穴が標的です。彼はすっかり忘れていまして、やみくもにいろんなところへ行ってますけど、ほとんど諦めかけていますが、やっと思ってきましたね。ニューロン新生を阻害すると、てきめんに、こういう空間記憶の獲得とか維持が非常に困難になるということが分かりました。ニューロン新生は、空間記憶の獲得と維持に非常に重要であるということです。

続いて嗅球、におい情報のほうはどうなっているかということを調べました。これは、におい情報を処理する神経回路を簡単に書いたものなんですけど、この上側、嗅上皮と書いてあるところ、これは鼻の奥の鼻粘膜のところですよ。そこにいろいろなにおいを直接感知する神経細胞（ニューロン）が、このように並んでいます。同じにおいを感知するニューロンは、嗅球の同じところに神経突起を伸ばします。また、別のにおいで同じもの同士は別の同じところに神経突起を投射するということが知られています。

それぞれ、この線から下のところが嗅球で脳の中にあたるんですけども、ここに来たに

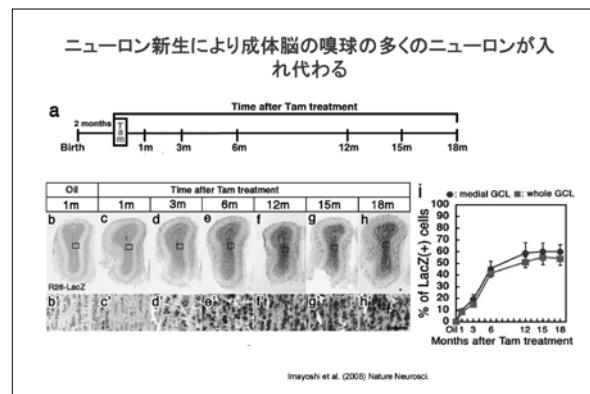
おい情報はTとMという2種類のニューロンで感知されまして、その後さらに中枢のほうに向かって情報が伝わっていきます。

このTとMという2種類のニューロンは、生まれる前にもう既にできていまして、これは一生涯残る非常に大事なニューロンです。

大人になってから、どんどん生まれてくるニューロンというのは、このPGとGRという介在性のニューロンです。これが大人になってから絶えず生まれてきます。何をするかといいますと、こういう、ほかの一生涯残るニューロンの間で神経活動を調節することによって、においの嗅ぎ分けとか、においの記憶の維持、そういったものにかかわっているというふうに信じられてきました。

今回、私たちはこの2種類PG、GRという新しいニューロンができなくなる遺伝子改変マウスをつくりましたので、そのマウスはひょっとしたら、においが嗅ぎ分けできなくなっている可能性があるのでは、その可能性を調べることにしました。

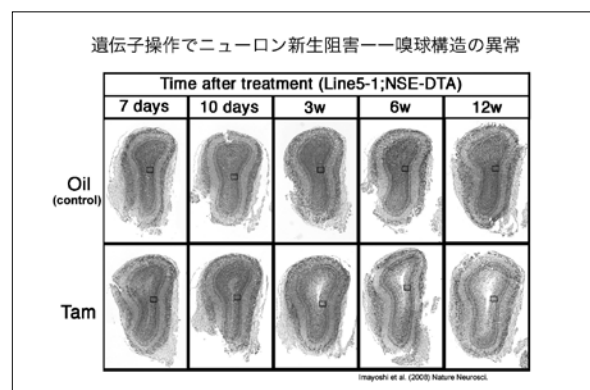
その前にどれぐらいニューロンができていくかというのを簡単にお示しますが、これも遺伝子操作をして新しく生まれてきたニューロンは青くなるようにしています。そうすると、数か月のうちに大部分が青いニューロンに置きかわります。大体嗅球の全体の60%、それから場合によっては70%ぐらいのニューロンが大人になってから生まれてくるということが分かりました。(スライド5)



(スライド5)

ここのニューロンの特徴は、ほかのニューロンに比べて短い寿命しか持っていません。数か月ぐらいでどんどん脱落していきます。ですから、ここは60%ぐらい新しいニューロンが生まれてくるんですが、総数はほとんど変化はありません。ほとんど増えません。だから脱落した分、新しいニューロンがやってきて、大体同じぐらいの数をずっと維持しています。

(スライド6) 下側がニューロン新生を阻害したマウス、上はコントロールで何も変化はありません。下側は遺伝子操作をしてニューロン新生が大人になってから起こらなくなったマウスなんですけども、どんどん古いニューロンは数か月で脱落していきますので、新しいニューロンが来ないと、この一番右下のように中に空洞がつくられ



(スライド6)

ていきます。空洞状態になっていきます。チューブのように内部がスカスカな構造になっていきます。ただ、そうはいっても一生涯生き残るニューロンは、ちゃんとここに正常に生き残っているということは確認しています。

構造がこれぐらい乱れるので、恐らくにおいの嗅ぎ分けが難しくなっているんじゃないかというのを期待して次の実験を行いました。

においの嗅ぎ分け実験というものです。ここではプラスカルボン、マイナscalボンという2種類の化学物質を使いました。これは歯磨き粉のようなにおいです。異性体で両者は非常によく似たにおいです。実は私もチャレンジして嗅ぎ分けしようとしたんですけど、私はできませんでした。両方のにおいは全く同じに感じました。

ところが、マウスはちゃんと嗅ぎ分けできます。彼らは非常に嗅覚系が発達しています。左側のケージはプラスカルボンのにおいをしみ込ませたフィルターと、それから砂糖をこのように山盛り置いておきます。ここで使うマウスは、あらかじめ餌を減らして腹ペコ状態にしておきます。そういうマウスをここに入れますと、マウスは砂糖が大好きですので、目の前に砂糖があれば、すぐそこに行って砂糖をぺろぺろ食べます。砂糖自身には、においはないんですけども、今度このプラスカルボンという物質と一緒に置いときますと、彼らはすぐにプラスカルボンのにおいのところに行けば砂糖にありつけるということを学習します。

並行して、別のケージにマイナscalボンのにおいを染み込ませたフィルターを置いておきます。こちら側は砂糖なしです。こういうケージにマウスを入れますと、ここに行っても砂糖はありませんから、マウスはこのマイナscalボンのにおいには全く無関心になります。

こういうことを4日間トレーニングした後、5日目に右上ですけども、大きなケージを準備して、左側にプラスカルボンのにおいをしみ込ませたフィルターを、右側にマイナscalボンのにおいをしみ込ませたフィルターを埋めておきます。ここにマウスを入れてやりますと、今回は砂糖なしでやるんですが、正常なマウスは、ちゃんとこの2種類のにおいを嗅ぎ分けをして、砂糖側のにおい、プラスカルボンのにおいのほうにだけ行って、そこを一生懸命掘ります。掘っても砂糖が見つかりませんので、ずうっと掘り続けます。

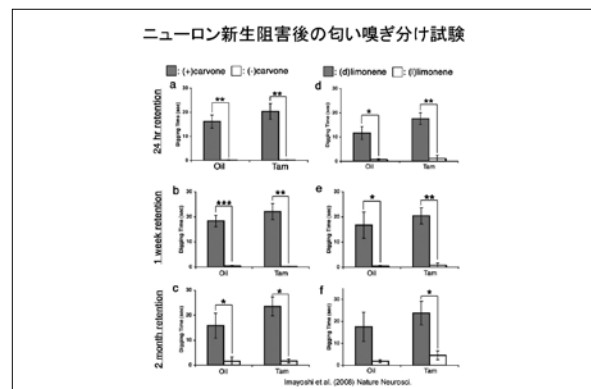
そういう行動を見ることによって、このマウスはちゃんと嗅ぎ分けしているかどうか、それからどちらが砂糖のにおいかを覚えているかどうか、そういうことが分かるわけです。

下側は、その例を示します。これは同じケージを違う角度から見ています。左側がプラスカルボン、砂糖側のにおい、右側がマイナscalボン、これは手前がプラスカルボン、向こう側がマイナscalボンのフィルターを入れています。

ここにマウスを入れますと、これは正常なマウスですが、ちゃんとこの砂糖側のにおいのほうにだけ来ています。一生懸命掘っていて、この時点でフィルターに到達しているんですが、砂糖が見つかりませんので、恐らくおかしいと思って、その近くを掘り続けま

す。結構粘り強く掘り続けています。まだ掘っていますね。これでようやく諦めましたけども、こういうことを見ることによって嗅ぎ分けできているかどうかというのが分かるわけです。

こういう実験をオイルというのは正常なマウス、それからタムと書いているのはニューロン新生を大人になってから阻害したマウスに対してやりました。4日間トレーニングした後で5日目にやったところ、どちらのマウスも砂糖側のにおいのほうにだけ行くということが分かりました。右側の砂糖と関係のないにおいのほうには全く行かないということが分かりました。(スライド7)



(スライド7)

ですから、ニューロン新生を阻害したマウスも、ちゃんとこの微妙なにおいを嗅ぎ分けをして、どちらが砂糖側のにおいかということを記憶しているということが分かりました。

いろいろなにおい、別のにおいも試しました。Dリモネン、Lリモネン、これはかんきつ類のにおいがしているんですが、この2つもよく似たにおいなんですけども、これもちゃんと嗅ぎ分けをして砂糖側のにおいのほうにだけ行きます。反対側にはほとんど行きません。

これは4日間トレーニングして5日目に見たものなんですけど、さらに1週間後見ても、ちゃんと、どのマウスも覚えています。正常マウスもそれからニューロン新生を阻害したマウスもちゃんと記憶していて、砂糖側のにおいのほうにだけ行きます。

それから、驚いたことに2か月たっても覚えています。2か月後も彼らは砂糖側のにおいのほうにだけ行きます。私、2か月前に何したかと急に聞かれたら全く覚えてないんですけども、彼らは賢いです、覚えているんですね。こういうことは非常に驚きだったんですけども、ニューロン新生がなくても、こういう嗅覚系の記憶は非常によく保たれるということが分かりました。ニューロン新生がなくてもにおいを嗅ぎ分けできますし、しかも2か月たっても覚えています。

この時点になると、遺伝子改変マウスのほうは、嗅球の内部がスカスカになっているんですが、それでもちゃんと嗅覚機能が保たれているということが分かりました。

いろんなにおいを試したんですが、なかなか異常は見つかりませんでした。最後に、ようやく見つけたのが、この2種類です。天敵臭とフェロモンに対する行動がおかしくなり得るということが分かってきました。

まず、天敵臭に関する例を紹介します。ここではキツネを使っています。マウスにとってキツネとか猫は天敵です。キツネのにおい物質であるTMTというケミカルを使ってい

ます。このTMTというケミカルは、キツネの肛門から分泌される液に含まれている物質で、私がかいでも嫌なにおいがしています。(スライド8)

この実験に使っているマウスというのは、キツネに出会ったことはないんですけども、初めてこのキツネのにおい、TMTというにおいに接すると、彼らは、これはいかにもすぐ危険だということを察知するみ

たいで、そのにおいから逃げようとします。あるいは、場合によってはフリージングといって、完全に固まってピクリとも動かない、そういうことをやります。

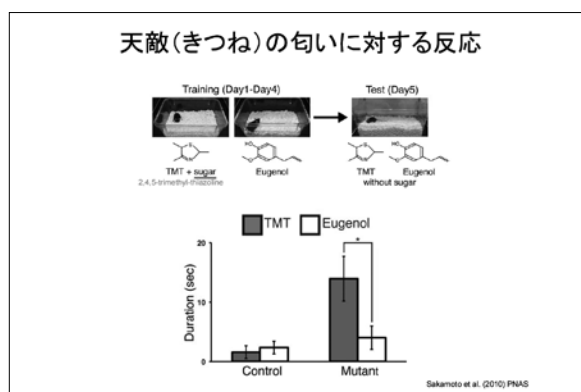
フリージングというのは、天敵は動くものを餌と認識して捕まえて食べますので、全く動かなくなると、それはいわゆる忌避反応、逃げる反応の1つになります。そういうことを正常なマウスは示します。

このマウスも餌を減らして腹ペコ状態にしているんですが、ここにキツネのにおいと、それから砂糖と一緒に山盛り目の前に置いてやります。すると、彼は、おなかがすいているので砂糖を食べたいはずなんですが、それでもキツネのにおいが、そこからやってくると、決して、そのにおいのほうには行きません。砂糖も食べません。ですから、それを4日間トレーニングしても全くキツネは襲ってこないんですけども、においしかしいんですが、それでも砂糖のところには近寄りませんし、食べようともしません。それは正常な反応です。

並行してオイゲノールという、これはニュートラルなおいの物質を入れますが、ただ、こちらは砂糖なしですので、このにおいに対しては全く無関心になります。4日間トレーニングした後、5日目にキツネのにおいTMTとオイゲノールのにおいを染み込ませたフィルターをそれぞれ反対側に埋めますが、正常なマウスはそれで試験をしても、どちらのにおいにも近寄りません。これはキツネのにおいが来るので、そっちのほうへは決して行かないということです。

ところが、この正常な反応がニューロン新生を阻害したマウスでは、それが起こらなくなると、逆転しているということが分かりました。ニューロン新生を阻害したマウスに、このキツネのにおい、TMTだけを与えてやると、やっぱりこのマウスも逃げようとします。ですから、このTMTというにおいが、どうも危険なおいだというのは分かっているようであります。

にもかかわらず、このTMTというキツネのにおいと、砂糖と一緒に目の前に提示すると、彼らは誘惑に負けてしまいまして、キツネのにおいのほうに寄ってしまいます。寄って砂糖を食べます。そういうことを4日間やると、キツネのにおいのところに行けば砂糖



(スライド8)

にありつけるということを学習します。

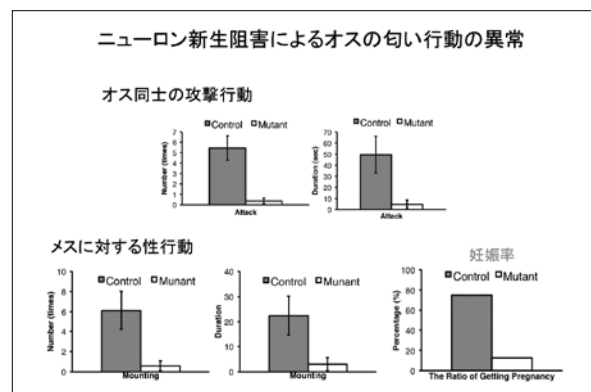
それを4日間トレーニングして5日目に調べると、彼らはキツネのにおいのほうに向かって突進していくということが起こってしまうわけです。

その例をお示ししますが、これはトレーニング4日目に当たります。4日目の時点では、キツネのにおいと、それから砂糖をこのあたりに埋めています。左側、これは正常なマウスですけども、彼はこのケージに入れられるとフリージングしています。左上ですけども、ピクリとも動きません。動かない。これは正常な反応の1つです。もちろん逃げることもありますけども、このようにフリージングすることもあります。

一方、右側はニューロン新生を阻害したマウスです。これもこのあたりにキツネのにおいと、それから砂糖を一緒に埋めています。彼は4日目になって完全に条件づけができていまして、このようにキツネのにおいに向かって突進しています。ここで到達して砂糖を一生懸命食べているところです。

こういうふうな行動は正常なマウスでは決して起こらないんですが、ニューロン新生を阻害したマウスでは、こういうことが起こってしまいます。ですから、正常だったら自然な環境で猫とかキツネのいるところに幾らおいしい餌があると分かっているけども、マウスはそこには近寄らないんですけども、このニューロン新生を阻害したマウスは、そういところに近寄って餌を食べようとしてしまいます。そうすると自分が餌になってしまうということが自然では起こり得るということです。

一方、次にフェロモンに関する行動を調べました。(スライド9) 上側は雄同士の攻撃行動と書いています。これは雄をケージの中に1匹飼っておきます。しばらく1匹飼いますと、雄はそのケージの中を自分の縄張り、テリトリーというふうに認識します。そこに見知らぬ正常な雄を入れてやると、その雄を侵入者と判断して、自分のテリトリーから追い出そうとして攻撃を加えます。引っかいたりかみついたりします。これは攻撃する回数と時間ですけども、これぐらい攻撃します。これは正常な反応です。



(スライド9)

ところが、ニューロン新生を阻害した雄に見知らぬ正常な雄を入れてやると、白いバーですが、そういう攻撃行動をほとんど示しません。彼らは非常にフレンドリーであります。でも、これは自然界でこういうことをやると、ほかの雄に簡単に自分の縄張りを奪われてしまうというようなことが起こってしまいます。ですから、生存には非常に不利な状況になってしまうということです。

それから、雌に対する反応を調べました。下側ですけども、正常な雄を1匹飼ってお

いて、そこに雌を入れてやりますと、雄は雌に興味を持って、まずにおいをかぎに行きます。においをかぎに行ったらしくすると、性行動、セックスに入ります。これは正常な雄マウスの性行動の回数と時間です。雌はその結果、大体80%ぐらいは数日以内に妊娠します。この場合、正常な雌を使っていますが、80%は妊娠します。

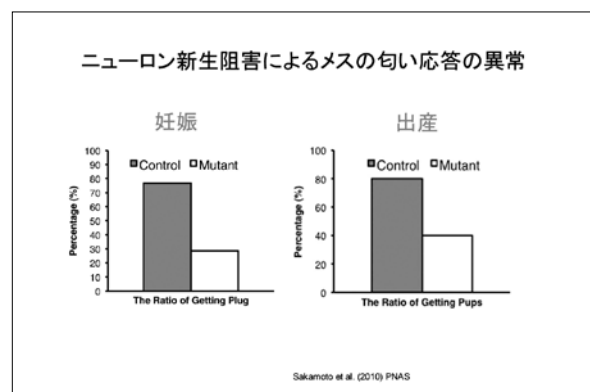
ところが、ニューロン新生を阻害した雄は雌に興味を持ってにおいをかぎには行きます。かぎには行くんですが、その後、性行動に移れません。セックスができません。ほとんどしません。その結果、雌は正常なんですけど、妊娠する率が非常に低いです。右下ですけども、10%ぐらしか妊娠しないということが分かります。これらのことから、雄に特有の行動が大人で新しく生まれてくるニューロンに、非常に深く依存しているということが分かりました。

続いて雌のほうを調べました。雌をそれぞれ1匹飼っておきまして、そこに正常な雄を入れます。正常の雄を入れてやりますと、雄はすぐセックスをします。正常な雄マウスの場合、数日以内に80%の雌はこのように妊娠します。妊娠が成立すると、その80%は無事出産に至ります。これが正常な反応です。

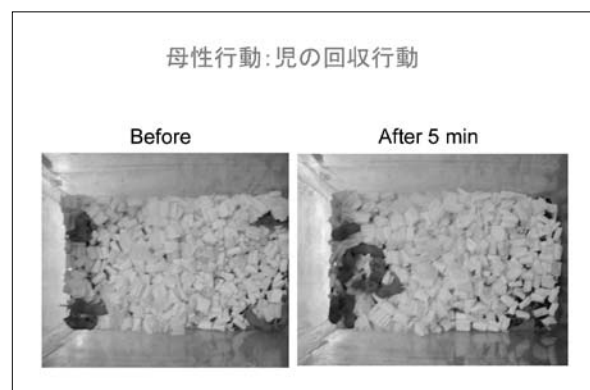
(スライド10) ところが、ニューロン新生を阻害した雌マウスの場合、この白いバーですけども、雄が正常ですからセックスはするんですが、妊娠する率が非常に低くなります。30%程度。さらに妊娠が成立しても無事出産に至るのが右側ですが、40%程度。ということは、60%ぐらいは途中で流産するということが分かりました。これらのことから、雌にとってもニューロン新生というのは非常に重要であるということが分かります。

さらに母性行動を調べました。これは生まれたばかりの赤ちゃんですけども、正常な母親マウスから生まれた赤ちゃんです。赤ちゃんは、このようにばらばらに置いてやると、正常な母親はすぐにこの赤ちゃんを口でくわえて1か所に集めます。この左のところに巣をつくって、全ての赤ちゃんを1か所に集めて授乳行動に移ります。これが正常な反応です。(スライド11)

ところが、ニューロン新生を阻害した母親マウスは、生まれた赤ちゃんをこういうふうにはばらばらに置いてやりますと、赤ちゃんを集めることをしません。少し移動してはいますが、これは歩き回って蹴飛ばしてちょっと移動しただけで、決して口で



(スライド 10)



(スライド 11)

くわえて運ぶということはしません。ですから、ニューロン新生が阻害されると母性行動にも大きな異常が起こるということが分かりました。(スライド12)

これはその例を示しますが、左側は正常な母親マウスで、こういように赤ちゃんがばらばらになると、すぐに探します。これは恐らく赤ちゃんのにおいを認識して、自分自身の赤ちゃんだというのが分かって

いるんですね。口でくわえて、このように集めます。今このあたりに巣をつくろうとしているわけですね。いろいろ世話をしています。ちょっとまだ1匹忘れているんですけど、来ましたね。ちゃんと最後の1匹も集めて、このように1カ所に集めています。ちゃんと何匹いるか分かっているみたいですね。赤ちゃんの数が変わったりすると急に変なことをやりますので、何匹いるかも分かっているみたいです。ここで上にまたがって授乳行動を始めます。これは正常な反応です。

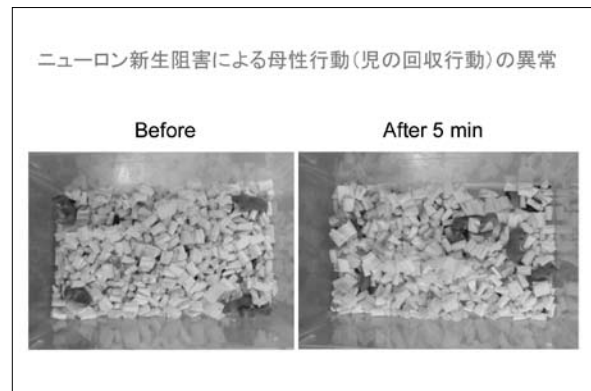
一方、右側はニューロン新生を阻害した母親マウスですが、これは赤ちゃんをぺろぺろなめているんですね。なめるという行動は母性行動の1つです。ですから、完全に母性行動がなくなっているわけではありません。でも、口でくわえて集めるということはしません。ちょっと蹴飛ばしていますね。全然世話をしません。こういうことが起こってしまうわけです。

その赤ちゃんを見ると、左側は正常な母親から生まれた赤ちゃんで、ミルクをいっぱいもらっていますので、胃がミルクで満タン、いっぱいになっていますね。外から透けて見えます。(スライド13)

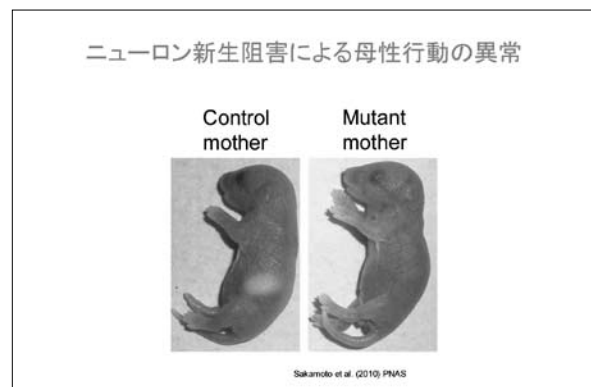
一方、右側はニューロン新生を阻害した母親から生まれた赤ちゃんですけども、授乳を受けていないので胃の中が空っぽです。この右の赤ちゃんは、大体1日以内に全て死んでしまいます。ですから、ニューロン新生というのは母性行動にとっても非常に重要であるということが分かります。

ニューロン新生が起こらないと、天敵とかフェロモンとか、そういったにおい自身は認識しているみたいなんですけど、そのにおいに対応する正常な行動とか反応ができないということが分かりました。

本来、こういった行動とか反応というのは、生まれながらにして備わっているもので、



(スライド12)



(スライド13)

学習して覚えるものじゃないわけです。生まれながら、既にプログラムされてしっかりと知っているべきことなんですが、それが大人になってから新たに生まれるニューロンに依存しているということで非常に不思議であります。それがどういうニューロンで、なぜそういう大人のニューロンに依存しているのかということが全く不明で、現在それをさらに調べるべく研究を続けているところです。

(スライド14) これはまとめですけども、成体脳におけるニューロン新生の意義というのは、海馬の場合は、どんどんニューロンの総数が増えていきます。それから、嗅球の場合は古いニューロンとの入れ換えが主に起こります。海馬の場合は、ニューロン新生は空間記憶に非常に重要で、これはロンドンのタクシードライバーにも当てはまることだと思います。

成体脳におけるニューロン新生の意義

1. 異なるニューロン新生の様態
海馬歯状回: 追加 (~15%)
嗅球: 入れ替え (~70%)
2. 海馬歯状回: ニューロン新生を抑制すると構造は保たれるが、空間記憶が障害される。
3. 嗅球: ニューロン新生を抑制すると構造が崩れるが、嗅覚機能は維持される。ただし、天敵やフェロモンに対する反応が異常になる。

(スライド 14)

一方、嗅球のほうは、今まで信じられていたのは、においの嗅ぎ分けとか記憶に重要だと言われていたんですが、それにはどうもあまり関係なさそうであるということが分かりました。むしろ天敵とかフェロモン、そういった生まれながらに備わっているべきにおいに対する正しい反応、行動ができなくなるとということが分かりました。この点に関しては非常に不思議でありまして、さらに研究を続けていく必要があるかと思っています。

まだほかにもニューロン新生とさまざまな疾患との関係が言われています。これは1つ、よく言われているのは鬱との関係です。ニューロン新生が低下すると鬱になるというのが言われています。実際、抗鬱剤は特に海馬のニューロン新生を活性化することが知られています。

私たちがつくった遺伝子改変マウス、ニューロン新生を阻害していますから、そのマウスは鬱になっているのかどうかというのを調べました。ただ、何をもってネズミが鬱になったかというのは、なかなか診断するのは難しいです。幾つか方法はあるんですが、ここでやったのは暗い部屋と明るい部屋に自由に出入りできるという、そういう部屋にマウスを入れます。

マウスは夜行性ですので暗い部屋を好みます。それでも正常なマウスは、明るい部屋に興味を持ってよく出入りします。

それに対して、ニューロン新生を阻害したマウスは、その回数が非常に減っています。ですから、暗い部屋に引きこもる傾向があるということが分かります。これは不安傾向を持っているだろうと考えています。

そのほか、いろいろな試験をやっているんですが、分かってきたことは鬱とニューロン新生の低下というのは、かなりオーバーラップはしますが、イコールではないという

ことです。ですから、オーバーラップするところとしないところがありますので、今後どういうところが鬱の原因になり得るのかというのを調べていく必要があるだろうと思います。

それから、もう1つ興味あるのは、注意欠陥・多動性障害です。これはADHDというもので、多動性不注意、全然じっとできないんですね。あと学習障害なんかも見られたりします。発達障害の1つで最近かなり注目されていて、小学校の各クラスに1人か2人ぐらいいるとも言われていますけども、そういうのが問題になっています。

大人になってからニューロン新生を阻害しても、こういうADHD、注意欠陥・多動性障害というのは起こりません。今後、さらに子ども、幼児期からニューロン新生を阻害するマウスをつくって研究する予定です。

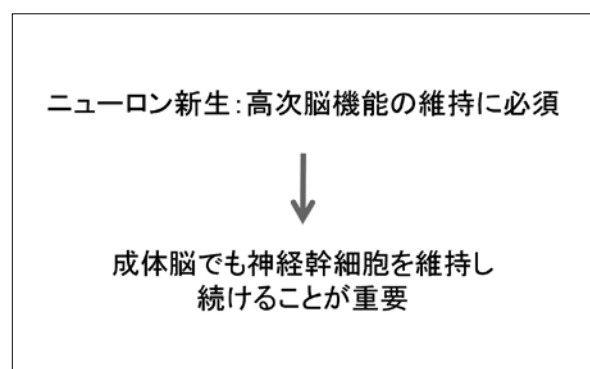
(スライド15) ニューロン新生というのは、高次脳機能の維持に非常に重要です。大人の脳に神経幹細胞があって、そこから新しいニューロンが生まれてくるということが脳の機能に重要です。

我々のグループは、もともと神経幹細胞をずっと解析してきました。内在する神経幹細胞をいろいろ操作して活性化できれば、こういった多くの疾患とか、それからひいては脳梗塞のような二度と再生しないと言われているような疾患に対しても治療が期待できるんじゃないかということで、現在解析しています。

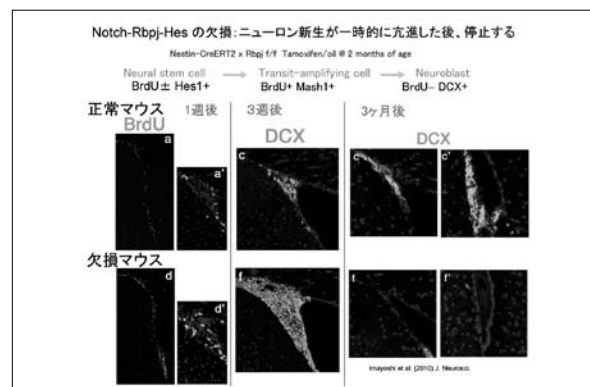
いろいろな遺伝子を調べているんですが、神経幹細胞の維持、それからニューロンをつくるのに必要な遺伝子というのは分かってきました。詳細は省きますが、い

ろんな遺伝子が分かってきて、その遺伝子を操作すると上側はニューロン新生、この程度起こっているんですが、遺伝子を操作すると10倍ぐらいまで活性化できるということも可能になってきました。(スライド16)

ただ、まだ問題点は、これをなかなかうまく持続できないというのがありまして、それを今後さらにこういう10倍ぐらい活性化状態を持続できるように遺伝子操作をしていきたいと、そういうことが可能になれば、今後、薬剤の開発等につながるだろうと考えています。今後、この神経幹細胞を操作して、いろいろな脳疾患の治療に役立てたいと思っています。



(スライド 15)



(スライド 16)

以上ですけども、きょうご紹介しました話の大部分は、この4人の共同研究者、名前は一々言いませんけども、彼ら、この若い研究者が中心になってやってくれたことです。
以上です。どうもご清聴ありがとうございました。