

金沢大学十全医学会総会・学術集会

日 時 平成26年6月24日(火) 12:40～17:45

場 所 金沢大学十全講堂

【総会報告】

平成26年度 十全医学会総会次第

I・会 長 挨拶

II・庶 務 報 告

平成25-26年 事業計画および報告

III・会 計 報 告

1. 平成25年 決算報告

2. 平成26年 予算計画

IV・編 集 報 告

崔 吉道教授(医療情報統御学)

箕 俊成教授(包括的代謝学)

谷口 巧教授(機能回復学)

原田憲一教授(形態機能病理学)

藤原 浩教授(分子移植学) が就任された。

3) 定年・退任評議員について

(1) 平成25年12月31日を以て、

学内) 小泉順二先生(総合診療部)

中沼安二先生(形態機能病理学)

宮本謙一先生(医療情報統御学)

山本 健先生(機能回復学)

山本健一先生(がん進展制御研究所

細胞分子病態学)

藤田信一先生(保健学 病態検査学)

学外) 油野民雄先生(旭川医科大学)

小林哲郎先生(山科大学)

谷 徹先生(滋賀医科大学) 定年となった

(2) 定年評議員のうち、中沼安二先生、山本健一先生が名誉会員となった。

(3) 伊藤隆司先生(東京大学)、中西義信先生(薬学系 生体防衛応答学)は退任(辞意)された。

3. 会議開催日(平成25年)について

総会・学術集会は6月28日(詳細は十全医学会雑誌122巻2号に掲載)に開催され、定例の理事会は2月21日、11月14日及び評議員会は3月5日、11月29日に開催された。

以上、報告の通り承認された。

IV. 会計報告

堀会計担当理事により、平成25年度決算報告(河原、佐々木両監事による監査報告添付)が説明され、承認された。また、引き続き平成26年度予算計画が提案、説明され、同様に承認された。

V. 編集報告

井関編集担当理事により、次の通り報告された。

122巻1号から4号について発行回数が4回、受付論文(原著)3編、総説11編(うち高安賞3編、十全医学賞1編)、研究紹介4編、修士論文要約2編、見聞記2編、留学報告2編、学会開催報告6編であった。

(文責: 庶務担当理事 中村裕之)

I. 会長挨拶

太田哲生会長から、十全医学賞受賞式及び学術集会開催に先立って総会議事を行う旨の挨拶があり、会長が議長となって議事が進行された。

II. 十全医学賞授賞式 (楯の授与)

平成26年度(第10回)受賞者と受賞研究題目は次の通りである。

小野賢二郎先生(金沢大学附属病院神経内科 臨床准教授)
研究題目『フェノール化合物に焦点をあてたアルツハイマー病の予防・治療薬の開発』

III. 庶務報告

中村裕之庶務担当理事が平成25-26年度事業計画等について報告した。

1. 十全医学会会員数について

会員数(平成26年6月現在)

約2,037名(学外1,815名, 学内222名)

2. 役員について

1) 平成26年役員について

役員については留任となった。

2) 新評議員について

昨年(平成25年6月28日)に開催された総会での報告以降にご就任された評議員は

学外) 久慈一英教授(埼玉医科大学国際医療センター)

高味良行教授(関西医科大学附属滝井病院)

長谷川 稔教授(福井大学)

学内) 蒲田敏文教授(経血管診療学)

後藤典子教授(がん進展制御研究所

分子病態研究分野)

【第10回十全医学賞授賞式および記念講演】



小野賢二郎先生

「フェノール化合物に焦点をあてたアルツハイマー病の予防・治療薬の開発」

わが国では、高齢者人口が未曾有の速さで増加し、それに伴い認知症を有する高齢者が増え、大きな医療・社会問題となっている。認知症の原因は様々であるが、中でも頻度の高いアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は、その成因が未だ十分解明されておらず、また治療法も確立されていないのが実情である。

AD は、アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) を主成分とする老人斑、タウ蛋白を主成分とする神経原線維変化によって特徴づけられる。機序としては、 $A\beta$ 凝集蓄積が初めに起こり、これが神経原線維変化や神経細胞死などの病変を引き起こして、認知症を発症すると考えられている (アミロイド仮説)¹⁾。現在、世界中でこの仮説に基づいた予防・治療法の開発が精力的に行われており、我々の研究グループは、特に $A\beta$ 凝集抑制にターゲットをしばって研究を行っている。

I. $A\beta$ 凝集とオリゴマー

$A\beta$ が凝集していく過程では、無構造のモノマーから β -シートへの構造変換を起こし、続いて重合核が形成され、プロトファイブリル、さらには成熟線維が形成される (図)²⁾。従来、脳アミロイドとして蓄積する成熟線維が神経毒性を発揮すると考えられていたが、近年、可溶性オリゴマーの研究に注目が集まっている³⁾。

可溶性オリゴマーは非常に不安定で生体濃度が低いため、これまで生化学的研究は不可能とされてきた。我々は、光誘発架橋法を用いて $A\beta$ をオリゴマー化し、可溶性オリゴマーを安定化した状態で抽出することに成功した³⁾。次に各オリゴマーの構造-毒性相関を検討した結果、ダイマー、トリマー、テトラマーがモノマーに比し、 β -シート構造の割合が増加し、それに伴い、形態学的にも大きさが増大することを明らかにした。さらに細胞毒性は、オリゴマーオーダー依存性に増加し、特にモノマー→ダイマーの過程が AD の重要な治療ターゲット

トになる可能性があることを示した³⁾。

アミロイド前駆体蛋白遺伝子 (amyloid precursor protein: APP) の変異は常染色体優性の AD を引き起こすが、English 型及び Tottori 型変異により、N 末端が H6R および D7N に置換された $A\beta$ が産生される。我々は、野生型、English 変異型及び Tottori 変異型のオリゴマー特性を検討した結果、English 変異型や Tottori 変異型の $A\beta$ オリゴマーは、野生型に比較して β -シート構造の割合が増加し、それに伴いシーディング効果や細胞毒性も増加し、形態学的にも大きさが増大していることを明らかにし、English 変異や Tottori 変異のような N 末端の変異は、 $A\beta$ 凝集過程の最も早期の段階を促進し、細胞毒性を増強させることを示した⁴⁾。

II. フェノール化合物による $A\beta$ 凝集抑制

最近の疫学的研究を背景にして、我々は、ミリセチンやロスマリン酸をはじめとするフェノール化合物が、*in vitro* にて $A\beta$ 線維形成を抑制するだけでなく、すでに形成された成熟線維を不安定化する効果があることを明らかにした⁵⁾⁶⁾。

近年、凝集の中間段階であるオリゴマーこそが最も毒性があるとして注目されているが、我々は、ブドウ種子由来ポリフェノールが、 $A\beta$ 凝集の全過程、すなわち、線維形成、プロトファイブリル形成、オリゴマー形成、さらに 2 次構造変換の全てを抑制する作用を有し、 $A\beta$ 凝集の早期、中期、後期段階の凝集体の細胞毒性を全て軽減させることを示した⁷⁾。

さらに我々は、APP 遺伝子改変度物である Tg2576 マウスにブドウ種子由来ポリフェノールを経口摂取させたところ、脳内の $A\beta$ 沈着だけでなく、可溶性 $A\beta$ オリゴマーも減少させ、さらに高次脳機能障害も改善することを示した⁸⁾。同様に、我々は、同モデルマウスにおいて、ロスマリン酸は、脳内の $A\beta$ 沈着だけでなく、 $A\beta$ オリゴマーも抑制すること、ミリセチンやクルクミンは、 $A\beta$ オリゴマーを減少させるが、脳内の $A\beta$ 沈着には効果はないことを発見した⁹⁾。

最近、我々は、フェノール化合物であるミリセチンやロスマリン酸が、 $A\beta$ オリゴマー形成を抑制することにより細胞毒性だけでなく、シナプス毒性も軽減させることを明らかにし、¹⁵N でラベルした $A\beta$ とフェノール化合物の混合溶液を用いて nuclear magnetic resonance 法

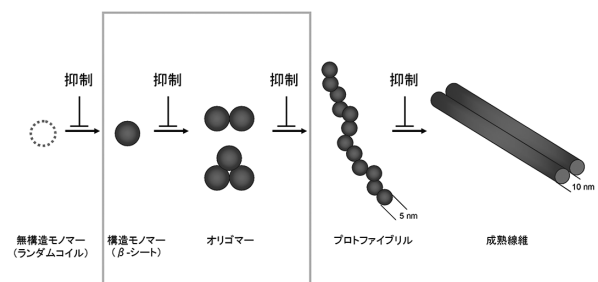


図: $A\beta$ 凝集モデル

(NMR) で解析し、フェノール化合物が結合する A β の特定領域を同定した¹⁰⁾。

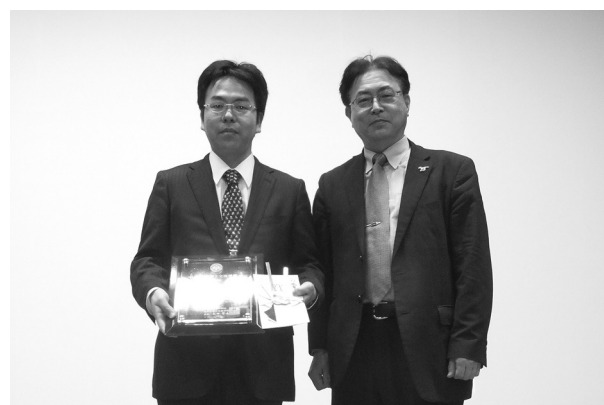
現在、我々は健常者におけるポリフェノールの安全性試験（第1相試験）を行い、安全性を確認し、少数のAD患者さんにおけるプラセボ対照の第2相試験（ランダム化二重盲検）を施行中である。

おわりに

我々の研究も含めて、現在、A β 凝集抑制薬候補として、*in vitro*だけでなく、*in vivo*実験系においても凝集抑制効果を示し、臨床試験まで進んでいる化合物が報告されている。A β 凝集抑制薬は、ADの根本治療において重要な位置を占める可能性がある。

文 献

- 1) Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297: 353-356, 2002.
- 2) Ono K, Yamada M: Low-n oligomers as therapeutic targets of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 117: 19-28, 2011.
- 3) Ono K, Condrón MM, Teplow DB. Structure-neurotoxicity relationships of amyloid β -protein oligomers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 14745-14750, 2009.
- 4) Ono K, Condrón MM, Teplow DB. Effects of the English (H6R) and Tottori (D7N) familial Alzheimer disease mutations on amyloid β -protein assembly and toxicity. *J Biol Chem* 285: 23186-23197, 2010.
- 5) Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, et al. Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols *in vitro*: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 87: 172-181, 2003.



十全医学賞授賞式（左：小野賢二郎先生、右：太田哲生会長）

- 6) Ono K, Hasegawa K, Naiki H, et al. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's β -amyloid fibrils *in vitro*. *J Neurosci Res* 75: 742-750, 2004.
- 7) Ono K, Condrón MM, Ho L, et al: Effects of grape seed-derived polyphenols on amyloid β -protein self-assembly and cytotoxicity. *J Biol Chem* 283: 32176-32187, 2008.
- 8) Wang J, Ho L, Zhao W, et al: Grape seed extract MegaNatural-AZ prevents A β oligomerization and attenuates cognitive deterioration in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 28: 6388-6392, 2008.
- 9) Hamaguchi T, Ono K, Murase A, et al: Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid β aggregation pathway. *Am J Pathol* 175: 2557-2565, 2009.
- 10) Ono K, Li L, Takamura Y, et al. Phenolic compounds prevent amyloid β -protein oligomerization and synaptic dysfunction by site-specific binding. *J Biol Chem* 287: 14631-14643, 2012.

【学術集会報告】

十全医学賞授与式および記念講演に続いて、平成 26 年度十全医学会学術集会が開催されました。本年度の学術集会のテーマは「高次脳機能の最新医学」でした。会場となった十全講堂に 229 名が参加し、学外から 3 名のトップサイエンティストと学内から高次脳機能領域を専門とする 2 名の演者による講演が行われました。はじめに、東京大学大学院薬学系研究科薬品作用学教室教授の池谷裕二先生による「脳機能は拡張できるか?」、次いで本学大学院医薬保健学総合研究科脳細胞遺伝子学の河崎洋志教授による「脳神経系の発達と制御する出生シグナル」の講演が行われました。コーヒープレイクをはさみ、国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) 脳情報研究所神経情報学研究室室長の神谷之康先生から「脳画像から

心を可視化する」、京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門教授の高橋淳先生から「iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療の開発研究」に関する講演が行われました。そして最後に本学大学院医薬保健学総合研究科脳情報病態学の橋本隆紀准教授から「統合失調症の認知機能障害と大脳皮質抑制性神経細胞」の講演が行われました。

最新の研究成果に対して大変活発な討論が行われ、本学の高次脳機能科学の発展に大きなインパクトを与える充実した学術集会となりました。また脳科学を専門としない会員や医学生に脳科学のおもしろさを再認識する機会となりました。講演の要旨は以下の通りです。

(文責：集会担当理事 村松正道)



池谷裕二先生

1. はじめに

私たち生物は、目や耳といった感覚器官を用いて光や音など様々な環境情報を知覚し、それらを活用して生きている。しかし、考え方を変えれば、自然界に数多く存在する環境情報の内のごく限られたものだけを感じとっているにすぎないともいえる。たとえばヒトは磁気や紫外線、放射能などを感知することはできず、それらの存在や強さが自身の意識にのぼることはない。

では、もし今までで感知できなかった情報を、人工センサを通じて脳に直接送る方法が開発された時、被験体の脳はその情報を人工センサとともに、すみやかに同化し、活用することができるだろうか。

私たちは、磁界の向きを感知し、脳へシグナルを送る「磁気知覚センサ」を開発した。この磁気知覚センサをラットの脳に刺激電極を介して接続することにより、

ラットが生来感知することのできない情報を知覚し、活用できるようになるか、すなわち脳機能の拡張が可能であるかどうかを行動試験によって検証した。

2. 磁気知覚センサの開発

本研究を開始するにあたり、まず地磁気を感知し、刺激電極を通じて脳へとシグナルを送る「磁気知覚センサ」を開発した(図 1a)。本センサは北を向いた時のみ刺激電極からパルス電流が送られるように設計されている。

外側視床下部 (Lateral Hypothalamus, LH) は「報酬系」と呼ばれる神経回路の一部を担っている。過去の研究から、LH に電極を埋め込み、ラットがスイッチを押すと刺激が加わるようにすると、ラットが自己刺激を起こすことが知られている。本センサが正常に作動することを確認するために、LH へ刺激電極の埋め込みを行った。オープンフィールド試験を行ったところ、Sham 群に比べ北を向く比率が大きく上昇する傾向にあった (LH 群：27.0%、Sham 群：11.6%)。これは、ラットが自ら北を向くことで LH への自己刺激を行ったことを示唆する。本実験結果から、磁気知覚センサが計画通り作動し、センサから送られるパルス刺激が動物の脳によって感知され、行動レベルにまで影響を与え得ることが確認された。

3. T-maze を用いた磁気感覚の付加

続いて、ラットがセンサから得られた磁気情報を活用することができるか検証するために、磁気情報を手掛かりとして用いなければ解けないタスクを準備した。その内容は、T 字型迷路試験においてラットは北向きもしく

は南向きからスタートし、いずれの場合も東側のアームに侵入すると成功報酬(エサ)が与えられるというものである(図1b)。本実験を行うにあたり、まずラットの両眼を縫合し閉眼した後に、両側の一次視覚皮質(V1)に刺激電極を刺入した。本センサは2つの刺激電極を備え、ラットが北を向くと右脳のV1に、南を向くと左脳のV1に、それぞれパルス刺激が送られるように設計されている。センサのスイッチをオンにすると、2日目(day 4)から早くも学習成績が向上した(図1c)。スイッチをオンにしている間この成績は維持され、スイッチをオフにすることにより大きく低下したことから、ラットがセンサから送られるパルス刺激を手がかりとして使い、タスクを解いた可能性が高い。また、報酬にたどり着くまでの時間に着目し、day 5-6(オン)とday 7-8(オフ)における累積度数分布を作成したところ、有意な差を認めた(図1d)。これは、手がかりとして用いていたシグナルが失われたことにより、進路の決定が困難になったことを示唆するものである。本実験から、ラットがセンサから脳へ送られるシグナルを手掛かりとして活用できる可能性が示唆された。

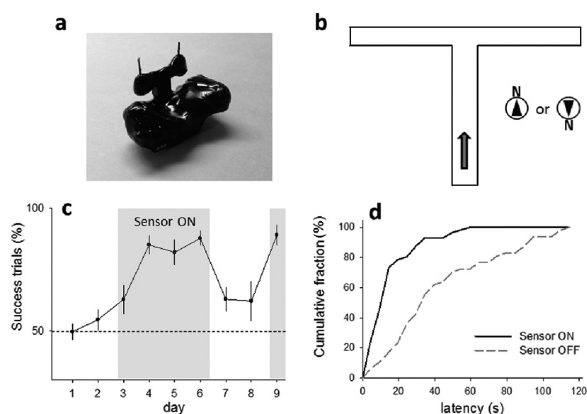


図1 ラットは磁気感覚を活用できる (a) 一次視覚皮質への埋め込みに用いたセンサ、(b)T字型迷路試験の模式図。北向き、もしくは南向きからスタートし、東側のアームに曲がれば成功報酬のペレットを食べることができる。(c)T字型迷路試験の成功率の推移。センサをオンにすると徐々に成功率が上昇した。(d) センサオン、オフ時における、報酬にたどり着くまでにかかった時間の累積度数分布

4. おわりに

本研究により、補助センサを脳に装着することによって動物が生来感知できないものを新たに感知し、活用できるようになる可能性が示唆された。本研究は、外部から神経回路を操作することにより、固有の身体機能を超越して脳機能を拡張することが可能であることを示唆している。



感謝状贈呈

(左から 太田哲生会長、池谷裕二先生、堀 修先生)

参 考 文 献

- Ikegaya, Y., Aaron, G., Cossart, R., Aronov, D., Lampl, I., Ferster, D., and Yuste, R. Synfire chains and cortical songs: Temporal modules of cortical activity. *Science*, 304: 559-564, 2004.
- Sasaki, T., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Action-potential modulation during axonal conduction. *Science*, 311: 599-601, 2011.
- Takahashi, N., Kitamura, K., Matsuo, N., Mayford, M., Kano, M., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Locally synchronized synaptic inputs. *Science*, 335: 353-356, 2012.
- Koyama, R., Tao, K., Sasaki, T., Ichikawa, J., Miyamoto, D., Muramatsu, R., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. GABAergic excitation after febrile seizures induces ectopic granule cells and adult epilepsy. *Nature Medicine*, 18: 1271-1278, 2012.
- Mizunuma, M., Norimoto, H., Tao, K., Egawa, T., Hanaoka, K., Sakaguchi, T., Hioki, H., Kaneko, T., Yamaguchi, S., Nagano, T., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Unbalanced excitability underlies offline reactivation of behaviorally activated neurons. *Nature Neuroscience*, 17: 503-505, 2014.



河崎洋志先生

「出生」(=母親から生まれ出ること)は哺乳類の生涯で最も劇的な環境の変化である。この急激な変化に対して新生仔の脳神経系は適応に迫られることは想像に難くないが、出生が脳神経系の形成過程へと及ぼす影響は不明な点が多い。そこで我々は、マウスの感覚神経系を用いて出生の重要性の検討を行った。

触覚を司るマウス大脳皮質の一次体性感覚野は、神経回路形成、可塑性および臨界期の研究に広く用いられている。体性感覚系の神経回路が出生直後に形成されることから、我々は出生が神経回路の形成を開始させるためのスイッチではないかと考えた。この仮説を検証するために、マウス新生仔を早産で生ませて体性感覚系の神経回路の形成時期への影響を検討した。プロゲステロン阻害剤や帝王切開にて出生時期を早めたところ、神経回路の形成時期も早まることを見出した。この結果は、出生が神経回路の形成開始を制御していることを示唆している¹⁾。出生直後の体性感覚系では神経回路の形成とともに可塑性の臨界期が見られる。早産マウスに対してヒゲ傷害可塑性を誘導し、経時的に臨界期の終了時期を検討したところ、臨界期の終了時期は早産の影響を受けなかった。このことは、出生は選択的に神経回路の形成時期を制御していることを示唆している¹⁾。

体性感覚神経回路の形成には神経伝達物質であるセロトニンとグルタミン酸が重要である。従って、これらのいずれかが出生による形成制御の鍵であると考えた。そこでセロトニン濃度を測定したところ、出生直後に有意に減少することを見出した。このセロトニン濃度低下は早産マウスではより早期に見られたことから、出生によりセロトニン濃度低下が制御されていることが示唆された。さらにセロトニンの濃度低下を薬理的に阻害したところ回路形成が阻害され、逆に濃度低下を促進させたところ回路形成が早期に行われることを見出した。これらの結果はセロトニン濃度低下が出生による回路形成制御に重要であることを意味している¹⁾。

続いて体性感覚系以外にも出生によって制御される神経回路がないか探索した。網膜から外側膝状体への眼特異的軸索投射は出生後1週間ほどで形成されている。我々は早産によって眼特異的軸索投射の形成が促進されていることを見出した。さらにセロトニン濃度を低下させても眼特異的軸索投射の形成が促進されていた。これらの結果は眼特異的軸索投射の形成も出生とセロトニン低下によって制御されていることを示唆している¹⁾。

さらに行動の発達も出生によって制御されているか検討した。体性感覚系の発達の指標の一つ **nipple attachment latency** は出生直後から潜時が徐々に短くなる。我々は早産によりこの潜時の短縮が促進されていることを見出した。この結果は、出生は解剖学的な神経回路形成のみならず、機能的な行動の発達も制御していることを意味している²⁾。

我々の生涯は受精から始まり死で終わることを考えれば、生涯で最も劇的な環境変化は出生と言っても過言ではあるまい。このように出生は生涯最大の環境変化と言えるが、脳神経系の発達における出生の重要性はこれまであまり明らかにされてこなかった。本研究により出生自体が脳発達のスイッチとして働いていることが明らかとなった。ヒトでは著しい早産で生まれた場合、脳神経系の発達障害のリスクが高まることが知られている。本研究で見出された出生シグナルと早産による発達障害の病態との関連が興味深い。我々はこれまでに神経細胞の分化機構の解析とその医学的応用を行ってきたが³⁾⁻⁵⁾、これまでの蓄積を活用して、出生シグナルの全貌解明を目指したい。

本研究はラボメンバーの不断の努力の結晶であり、ラボメンバーに深く感謝します。また教室運営は多くの皆様のご支援により成り立っております。ご支援に心より篤く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Toda T. et al., Birth regulates the initiation of sensory map formation through serotonin signaling, *Developmental Cell*, 27, 32-46, 2013
- 2) Toda T. et al., The development of suckling behavior of neonatal mice is regulated by birth, *Molecular Brain*, 7, 8, 2014
- 3) Kawasaki H. et al., Generation of dopaminergic neurons and pigmented epithelia from primate ES cells by stromal cell-derived inducing activity, *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 1580-1585, 2002
- 4) Watanabe K. et al., Directed differentiation of telencephalic precursors from embryonic stem cells, *Nature Neuroscience*, 8, 288-296, 2005
- 5) Kawasaki, H. et al., Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity, *Neuron*, 28, 31-40, 2000



神谷之康先生

1. はじめに

脳を介して「心を読む」装置は古くからフィクションに登場するが、その可能性が神経科学の議論の対象となったのは、ごく最近のことである。従来の神経科学では、刺激や課題を与えたときの脳活動を計測することで、脳が情報をどのように「符号化(コーディング)」しているかを明らかにしてきた。しかし、脳活動から心を読むには、その逆の手続きである「復号化(デコーディング)」が必要である。すなわち、脳活動が与えられたときに、未知の刺激や心理状態を推定しなければならない。本稿では、まず、デコーディングの概念を概観した後、筆者のグループで進めている機能的磁気共鳴画像(fMRI)を用いたデコーディング研究を紹介し、最後に、脳画像デコーディング技術の今後の展望について議論する。

2. 神経デコーディング

現代の神経科学では、脳活動が情報を「コード(符号化)」していると見なす。コンピュータの中で情報が0と1の列でコードされているのと同じように扱うのである。心の状態も脳によってコードされた情報である。従来の神経科学研究では、動物や被験者に刺激や課題を与えたときに相関して生じる脳活動を観察することで、脳が外界の情報や心理状態をどのようにコードしているかを明らかにしてきた。デコーディングを行う際も、コーディングと同様、脳活動と刺激や課題の間の統計的相関関係に注目する。だが、コーディングの場合とは異なり、脳活動信号から刺激や心的状態を推定する数理モデル(「デコーダ」)を構成する。機械学習やパターン認識のアルゴリズム、ニューラルネットワーク等を使って、脳活動信号を入力、刺激や課題の変数を出力とするデコーダを作ることが多い。従来、ニューラルネットワークやパターン認識手法が、脳の情報処理をモデル化するために利用されてきたことを考えると、脳活動をデコードするために、これらの「小さな脳のモデル」を用いる点は興味深い。

3. fMRI 画像のデコーディング

fMRIに代表される非侵襲脳計測技術が近年急速に普及し、ヒトの脳を対象とする「ニューロイメージング」が飛躍的に進歩した。しかし、fMRIを用いた多くの神経科学的研究は、刺激や課題の条件によって活動に差が出るfMRI画像の画素(ボクセル)を空間的にマップし、脳のどの部位が刺激や課題の種類に対応するかを大まかに同定するものであった。現在一般に使われるfMRIの画素は、神経細胞、あるいは、神経細胞群の機能的単位をなすコラム構造に比べて非常に大きなサイズであるため、刺激が動いているか止まっているかなど、大雑把な情報しか抽出できないと考えられてきた。

しかし、fMRIを含む多くの非侵襲脳計測装置は、元来多チャンネル仕様であり、脳内の多くの点から同時に信号を記録することができる。したがって、脳の各領域に表現されている情報を、多チャンネル(画素)の信号を組み合わせてデコードすることで、個々の画素の解析では検出できない刺激・課題選択性を調べることができるかもしれない。筆者のグループは、コラム構造などの微細な神経表現を可視化するには十分な解像度がなくても、個々の画素に含まれるわずかな情報を組み合わせることで、高い選択性が得られることを示した。

4. 知覚内容のデコーディング

ヒトが見ている縞模様の傾きをfMRI信号から予測する実験を例として挙げよう。この実験では、傾きの異なる縞模様をあらかじめ被験者に見せ、その際の脳活動パターンをfMRIで計測する。そして、縞模様の傾きと脳活動パターンの関係をデコーダに学習させる。次に、ある未知の傾きの縞模様を見ているときの脳活動をこの学習したデコーダで解読すると、その縞模様の傾きを予測することができる。縞模様の傾き以外にも、物体の種類(顔、家、道具など)や、色、画像の運動方向など、ヒトが見ていた画像の特徴を同様の原理で読み取ることができることが分かっている。

さらに一歩進んで、ヒトが実際に見ている外界の画像だけでなく、注目しているものや、想像しているイメージでも、同じように脳活動パターンから判別できることが示されている。同じく縞模様からなる画像を使った実験例を挙げよう。この実験では、まず、傾きの違う縞模様を実際に見てもらい、そのときの脳活動から被験者が見ている縞模様の傾きが読み取れるようにデコーダを学習させる。次に、2つの傾きの違う縞模様を重ねた画像を見てもらい、どちらか片方の傾きの縞模様だけに注目してもらうようにする。このときの脳活動を、学習済みのデコーダで解析すると、被験者が注目している傾きを判別することができる。この実験結果は、提示画像だけでは分からないその人の心の中での知覚状態を読みとれるという意味で、初歩的なマインド・リーディング(読心術)とみなすこともできよう。

5. 視覚像再構成

しかし、これらの方法には共通の限界がある。それは、デコーダの予測が、事前に学習しておいた数種類の画像の中のどれか一つを選択しているに過ぎず、例えば縞模様を画像としてそのまま復元しているわけではない、という点である。被験者が見ている画像を学習済みのカテゴリに分類して予測するのではなく、画像そのものとして脳活動から再現することはできないのだろうか。われわれのグループは2008年に、ヒトが見ている画像をそのまま画像として復元すること（視覚像再構成）に成功した。この技術で重要なポイントは、画像全体をそのまま扱うのではなく、画像を大きさの異なる小領域に分割し、それぞれの小領域の状態（画像のコントラスト）を脳活動から予測し、その予測値を後で組み合わせて画像に戻すという点である。これにより、小領域の予測値の組み合わせで表現できる全ての画像種が再構成可能になる。その結果、わずか数100パターンの画像と脳活動との対応関係を学習しておくだけで、1億通り以上の画像種を脳活動から高い精度で再構成できることが分かった。

6. 夢内容のデコーディング

夢は外界からの刺激とは関係なく生じる主観現象で、見た本人にしかその内容が分からない、すぐに忘れてしまう、などの理由から、客観的な解析が困難な対象である。われわれは最近、睡眠中の脳活動を計測し、得られた脳活動パターンを解析することで、夢の内容を解読し、客観的に評価する手法を開発することに成功した。実験では、fMRIを用いて睡眠中の脳活動を計測し、被験者を覚醒させ、直前に見ていた夢の内容を言葉で報告させる、という手続きを繰り返した。実際に画像を見ているときの脳活動を使って、見ている物体を脳活動パターンから予測するパターン認識アルゴリズムを構築し、睡眠中の脳活動を解析することで、夢の報告に現れた物体を高い精度で予測することに成功した。この結果は、夢を見ているときにも画像を見ているときと共通する脳活動パターンが生じていることを示している。この方法は、夢の解読だけでなく、自発的に生じる脳活動の機能解明や、幻覚などの精神疾患の診断にも貢献することが期待される。

7. おわりに

これまでの研究から、fMRI画像から詳細な心の状態が読み出せることが分かってきた。脳内の情報がこれま

で以上にさらに高精度に、自由自在に読み出せるとしたら、どのような未来がやってくるだろうか。運動の意図が脳活動から正確に読み取れるようになれば、脊髄損傷等により運動機能に障害を持った人々にとって大きな福音になるだろう。また、発声器官に障害のある人が、脳活動のみを介してコミュニケーションを行うことが出来るようになるかもしれない。技術が成熟すれば、障害者のみならず健常者に対しても、身体の制約から解放された新しい情報通信手段となりうるだろう。しかし、脳内の情報は究極のプライベート情報であるということに留意しなければならない。脳から情報を読み取る技術が進展すればするほど、脳内情報の利用には注意が必要になるであろう。技術の進歩にあわせて、倫理的側面からの議論や法整備について検討していかねばならない。



感謝状贈呈

(左から 太田哲生会長, 神谷之康先生, 櫻井 武先生)

参 考 文 献

- Kamitani, Y. & Tong, F. (2005) Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci* 8, 679-685.
- Yamashita, O., Sato, M., Yoshioka, T., Tong, F. & Kamitani, Y. Sparse estimation automatically selects voxels relevant for the decoding of fMRI activity patterns. *Neuroimage* 42, 1414-1429 (2008).
- Miyawaki, Y., Uchida, H., Yamashita, O., Sato, M. A., Morito, Y., Tanabe, H. C., Sadato, N. & Kamitani, Y. (2008) Visual image reconstruction from human brain activity using a combination of multiscale local image decoders. *Neuron* 60, 915-929.
- Horikawa, T., Tamaki, M., Miyawaki, Y. & Kamitani, Y. Neural decoding of visual imagery during sleep. *Science* 340, 639-642 (2013).



高橋 淳先生

iPS細胞技術は創薬や病態メカニズム解明、細胞移植治療に大きな改革をもたらした。神経難病に対する再生医療の方法としてもiPS細胞の利用に期待が寄せられている。なかでもすでに胎児細胞移植の臨床例が豊富で病態メカニズムも比較的良好に解明されているパーキンソン病が有力な対象疾患と考えられている。その戦略はiPS細胞からの神経誘導、さらにはドパミン神経細胞の誘導を行い、これらを脳内に移植するということになる。すでにヒトiPS細胞からのドパミン神経誘導は効率的に行われるようになっており、世界中で臨床応用を目指した研究が精力的に進められている。

BMP および Activin/Nodal/TGF β シグナルを阻害することにより、iPS細胞からはほぼ全ての細胞を神経系に誘導することができる。さらに Shh や FGF8などを添加することにより、中脳ドパミン神経を誘導することが可能となった。

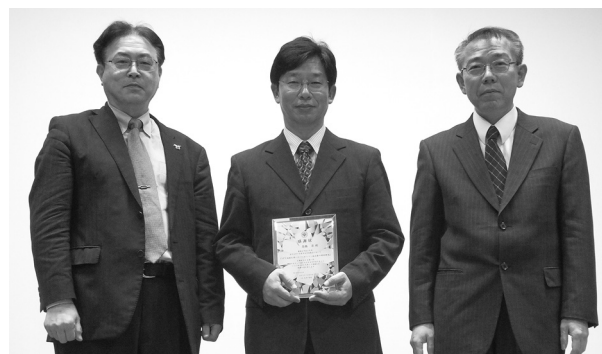
我々はこれらの細胞を用いて、齧歯類以外に霊長類パーキンソン病モデルも用いて移植細胞の解析を行っている。これまでの研究では、ヒトES細胞から誘導した神経前駆細胞をパーキンソン病モデルカニクイザルの両側線条体に移植したところ、12か月の経過観察で腫瘍形成はみられず、行動改善が明らかとなった¹⁾。PET検査では移植部位での¹⁸F-DOPA取り込み上昇が観察され、12か月後の脳切片の組織学的解析では多数のドパミン神経細胞が生着していた。さらに、ヒトiPS細胞でも同様にカニクイザルモデル脳へのドパミン神経細胞の生着が確認されている²⁾。

これらの結果はiPS細胞を用いたパーキンソン病治療に期待をもたせるものであるが、臨床応用に向けては慎重な有効性、安全性³⁾の確認が必要であり、大量培養の技術も必要になる。我々は、組換えラミニン511E8フラグメントを用いた高密度接着培養により、動物由来フィーダーを用いずに大量培養で神経誘導を行うことに成功した。さらに、floor plate markerであるCorinに対する抗体を用いたソーティングによってドパミン神経前駆細胞の濃縮に成功⁴⁾。ラットパーキンソン病モデルへの移植ではドパミン神経細胞の生着は有意に増加し、移植片の増殖細胞もほとんどみられなくなった。これらの方法を用いることにより、臨床応用に向けたプロトコルはほぼ確立できたと考えている。

iPS細胞技術の利点の一つとして、自家移植が可能となったことが挙げられる。自家移植では免疫反応がおこ

らず免疫抑制剤を飲む必要がないとされるが、このことを検証するために我々はカニクイザルからiPS細胞を樹立し、自家移植と他家移植の直接比較をおこなった⁵⁾。ドパミン神経細胞を誘導して脳に移植し免疫抑制剤の投与を行わずに3か月間の観察を行ったところ、自家移植では免疫反応がおこらずにドパミン神経細胞の良好な生着がみられた。他家移植では免疫反応がみられたものの、皮膚など他の臓器のような強い拒絶はおこらず、自家移植より少ないもののある程度のドパミン神経細胞生着が観察された。このことからiPS細胞を用いた自家移植では免疫抑制を行わずに効率的な移植ができると考えられる。ただし、現実的にはコストや時間の問題がある。一方、他家移植でも免疫抑制を工夫したり、HLA型を合わせたりによって良好な細胞生着が期待できる。

本講演ではこれらのiPS細胞を用いたパーキンソン病治療開発研究の現状を紹介し、臨床応用に向けた課題や展望について述べる。



感謝状贈呈

(左から 太田哲生会長、高橋 淳先生、尾崎紀之先生)

文 献

- 1) Doi D, Morizane A, Kikuchi T, Onoe H, Hayashi T, Kawasaki T, Motono M, Sasai Y, Saiki H, Gomi M, Yoshikawa T, Hayashi H, Shinoyama M, Mohamed R, Suemori H, Miyamoto S, Takahashi J. Prolonged maturation culture favors a reduction in the tumorigenicity and the dopaminergic function of human ESC-derived neural cells in a primate model of Parkinson's disease. *Stem Cells* 30(5): 935-945 (2012)
- 2) Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Onoe H, Hayashi T, Kawasaki T, Saiki H, Miyamoto S, Takahashi J. Survival of human induced pluripotent stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons in the brain of a primate model of Parkinson's disease. *J Parkinson Dis.* 1(4): 395-412 (2011)
- 3) Koyanagi-Aoi M, Ohnuki M, Takahashi K, Okita K, Noma H, Sawamura Y, Teramoto I, Narita M, Sato Y, Ichisaka T, Amano N, Watanabe A, Morizane A, Yamada Y, Sato T, Takahashi J, Yamanaka S. Differentiation defective phenotypes revealed by large scale analyses of human pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(51): 20569-20574 (2013)
- 4) Doi D, Samata B, Katsukawa M, Kikuchi T, Morizane A, Ono Y, Sekiguchi K, Nakagawa M, Parmar M, Takahashi J. Isolation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Dopaminergic Progenitors by Cell Sorting for Successful Transplantation. *Stem Cell Rep.* 2(3): 337-350 (2014)
- 5) Morizane A, Doi D, Kikuchi T, Okita K, Hotta A, Kawasaki T, Hayashi T, Onoe H, Shiina T, Yamanaka S, Takahashi J. Direct comparison of autologous and allogeneic transplantation of iPSC-derived neural cells in the brain of a nonhuman primate. *Stem Cell Rep.* 1(4): 283-292 (2013)



橋本隆紀先生

統合失調症は代表的な精神疾患であり、生涯有病率は約1%である。症状としては、幻覚や妄想などの精神病症状が目立つが、知覚情報処理、作業記憶、実行機能などの認知機能の障害が発症前の発達期や前駆期から存在し、発症後にさらに進行する。精神病症状に対しては抗精神病薬が効果を示すが、認知機能障害に対しては有効な治療法は未確立であり、患者の予後を悪化させる最大の要因となっているため、脳内基盤の解明とそれに基づいた治療法の確立が必要である。

認知機能の中核である大脳皮質には、興奮性のグルタミン酸を伝達物質として用いる錐体ニューロンと抑制性のGABAを伝達物質とする介在ニューロンが存在する。錐体ニューロンは、離れた領域に軸索を送り興奮性シナプスを作る。一方、介在ニューロンは、近傍のニューロンに抑制性シナプスを作る。介在ニューロンのうちパルブアルブミン (parvalbumin, PV) と呼ばれるタンパク質を発現するニューロン (PVニューロン) は、周囲の数百にのぼる錐体ニューロンの細胞体に強力な抑制性シナプスを形成し、それらの活動のタイミングを同期させることで情報処理の効率化に貢献している。脳波や脳磁図において見られる γ オシレーションと呼ばれる周期的活動は、PVニューロンによる錐体ニューロン活動の同期化を反映している (図-健常)。

我々はこれまでヒト死後脳組織の分子病理学的解析を行い、統合失調症の大脳皮質 PVニューロンにおいて、PVとともにGABAの合成酵素 (GAD67) や放出されたGABAの再取り込みを行うGABA transporter-1 (GAT1) の発現低下が存在することを報告してきた (文献1)。さ

らに患者では γ オシレーションの異常が多く報告されていることから (文献2)、統合失調症ではPVニューロンの機能変化がニューロン活動の同期化の低下をもたらす。 γ オシレーションの異常や認知機能障害に関与していると考えられる (文献1)(図-統合失調症)。

KCNS3 遺伝子は、大脳皮質 PVニューロンに選択的に発現し、電位依存性カリウムチャネルのサブユニットをコードする (文献3)。 γ オシレーションの形成には、PVニューロンにおける速く短い興奮性シナプス伝達が役立っているが、KCNS3 サブユニットを含むカリウムチャネルは、ニューロンの静止時でも高いカリウムイオン透過性を示すことで、興奮性シナプス電位の持続時間を短くする機能を持つ。すなわち、KCNS3 遺伝子は、PVニューロンによる γ オシレーションの形成を促進することで、認知機能に貢献していると考えられる (図-健常)。

そこで我々は、KCNS3 遺伝子の発現を統合失調症例と健常対照例の前頭前野で定量し比較した。その結果、KCNS3 mRNA の発現は統合失調症において有意に低下していた。さらに、Laser capture microdissection 法で得られた PVニューロンのみのサンプルでも、KCNS3 mRNA の低下に加えて、KCNS3 と共にカリウムチャネルを形成する KCNB1 mRNA の発現に低下傾向が認められ、KCNS3 mRNA と KCNB1 mRNA の発現には相関が認められた。これらは、統合失調症の PVニューロンにおける KCNS3/KCNB1 チャネルの減少を示唆している (文献4)。一方、患者と同様に抗精神病薬を長期投与されたサルの前頭前野では KCNS3 mRNA の発現に変化は認められなかった。

統合失調症の PVニューロンでは、KCNS3/KCNB1 チャネルの減少によりカリウム透過性が低下することで、PVニューロンによる γ オシレーションの形成が低下し、認知機能障害に結びついていると考えられた (図-統合失調症)。KCNS3 は大脳皮質の PVニューロンに選択的に発現するので、他のニューロンに影響を与えることなく PVニューロンの働きを選択的に是正し認知機能の改善を促す治療法の分子標的として役立つ可能性がある。

文 献

1. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical Inhibitory Neurons and Schizophrenia *Nature Review Neuroscience* 6: 312-324 (2005)
2. Uhlhaas P and Singer W. Neuronal Dynamics and Neuropsychiatric Disorders: Toward a Translational Paradigm for Dysfunctional Large-Scale Networks. *Neuron* 75: 963-980 (2012)
3. Georgiev D, González-Burgos G, Kikuchi M, Minabe Y, Lewis DA and Hashimoto T. Selective Expression of KCNS3 Potassium Channel α -Subunit in Parvalbumin-Containing GABA Neurons in the Human Prefrontal Cortex, *PLoS ONE* 7: e43904 (2012)
4. Georgiev D, Arion D, Enwright JF, Kikuchi M, Minabe Y, Corradi JP, Lewis DA, Hashimoto T. Lower gene expression for KCNS3 potassium channel subunit in parvalbumin-containing neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia *American Journal of Psychiatry* 171: 62-71 (2014)

