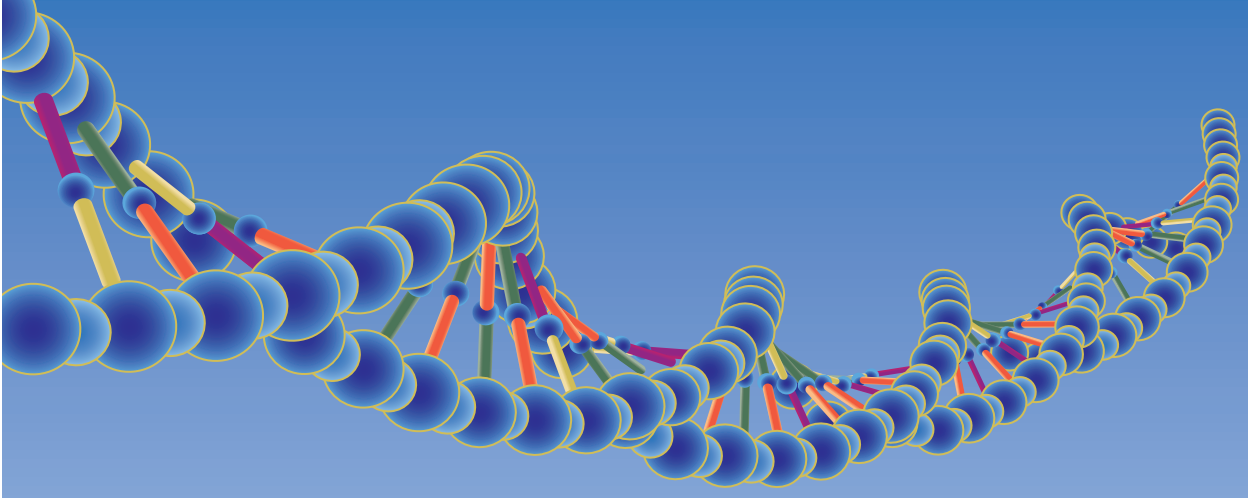


金沢大学
十全医学会総会・学術集会

期日：2014年6月24日(火)

場所：金沢大学十全講堂

お問い合わせ　金沢大学十全医学会
TEL:076-265-2131　FAX:076-234-4208
E-mail:kenkyu@adm.kanazawa-u.ac.jp

§ 十全医学会総会

【 議長：太田　哲生 会長 】

12：40－13：00

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

§ 第10回 十全医学賞受賞記念講演

【 司会・進行：金沢大学十全医学会集会理事　村松　正道 】

13：00－13：10

挨拶　　金沢大学十全医学会 会長　太田　哲生

金沢大学十全医学賞授与式

記念写真

13：10－13：40

「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」

金沢大学附属病院神経内科　臨床准教授　小野　賢二郎 先生

〈第10回 十全医学賞授賞〉

（総説：金沢大学十全医学会雑誌122巻4号 掲載）

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

The development of agents for the preventives and therapeutics of Alzheimer's disease with a focus on phenolic compounds

金沢大学附属病院神経内科
小　野　賢二郎

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(Aβ)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，Aβ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Aβ凝集抑制にターゲットをしぼって研究を行っている．

Ⅰ．Aβ凝集とオリゴマー

Aβ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[2]．

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Aβ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]．

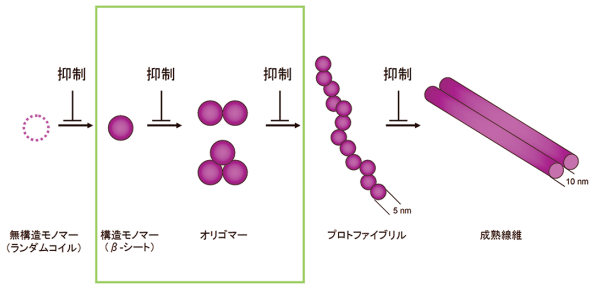
アミロイド前駆体蛋白遺伝子(amyloid precursor protein: APP)の変異は常染色体優性のADを引き起こすが，English型及びTottori型変異により，N末端がH6RおよびD7Nに置換されたAβが産生される．我々は，野生型，English変異型及びTottor変異型のオリゴマー特性を検討した結果，English変異型やTottori変異型のAβオリゴマーは，野生型に比較してβ-シート構造の割合が増加し，それに伴いシーディング効果や細胞毒性も増加し，形態学的にも大きさが増大していることを明らかにし，English変異やTottori変異のようなN末端の変異は，Aβ凝集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Aβ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Aβ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，Aβ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，Aβ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Aβ沈着だけでなく，可溶性Aβオリ



図：Aβ凝集モデル

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Aβ沈着だけでなく，Aβオリゴマーも抑制すること，ミリセチンやクルクミンは，Aβオリゴマーを減少させるが，脳内のAβ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，Aβ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，^{15}Nでラベルした Aβとフェノール化合物の混合溶液を用いてnuclear magnetic resonance法 (NMR) で解析し，フェノール化合物が結合するAβ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，Aβ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．Aβ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, Condron 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, Condron 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.

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, Condron 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 Aβ 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 aggregataion 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.

Profile

小野　賢二郎 (おの　けんじろう)

平成 9年3月　昭和大学医学部卒業
平成14年9月　金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了
平成15年4月　金沢西病院脳神経センター神経内科医長
平成17年6月　金沢大学医学部附属病院神経内科助手
平成19年4月　カリフォルニア大学ロサンゼルス校博士研究員
平成21年4月　金沢大学附属病院神経内科助教
平成23年4月　金沢大学附属病院神経内科講師
平成26年4月　金沢大学附属病院神経内科臨床准教授

金沢大学十全医学会学術集会「高次脳機能の最新医学」を開催するにあたって

平成 26 年度金沢大学十全医学会学術集会が平成 26 年 6 月 24 日（火曜日）金沢大学十全講堂にて開催されます．本年度の学術集会テーマである「孔に脳機能の最新医学」は，分子細胞生物学に加え脳機能画像法や、万能細胞の開発などの新たなツールを得て、神経科学の中でも近年特にあらたな展開を見せている分野と言えましょう．認知、行動、情動、言語、学習、記憶などのヒトのこころの働きは、古くから大きな謎であり、今日の神経科学の大きな課題です．高齢化社会を迎えたことや、医療の進歩により重症な脳損傷者の救命が可能になったことは、一方で高次脳機能障害に苦しむ患者さんの増加をもたらし、高次脳機能の理解が急務となっていますいます．分子生物学の発展は個々の脳細胞の機能とそれに関わる分子の働きを明らかにし、神経科学に大きな発展をもたらしました．そして近年の、条件的ノックアウトなどの遺伝子改変動物の作成技術、invivo での分子イメージング、細胞活動記録、分子解析技術の進歩は、個体システムレベルでの解析を可能にし、高次脳機能の分子レベルでの理解をもたらしました．神経機能画像法、神経性理学的研究法の発展は、高次脳機能の理解には欠かせない、ヒトの脳の機能をリアルタイムで分子との関わりでとらえることを可能にしつつあります．さらに万能細胞の開発は、病態メカニズムの解明のみならず、ヒトの高次脳機能障害に対して、抜本的な治療法の開発を可能にしようとしています．我々は、最もエキサイティングでかつ難解な課題のひとつであるこころの働きを解明するツールが揃った、とても刺激的な時代に居合わせています．

今回の学術集会では，世界の最先端で活躍をされている池谷裕二先生（東京大学大学院），神谷之康先生（国際電気通信基礎技術研究所脳情報研究所）そして高橋涼先生（京都 iPS 細胞研究所）の 3 名の先生にご講演をお願い致しました．高次脳機能についての先駆的な魅力あるご研究の一端をご紹介いただけるものと期待しています．また，本学からも河崎洋志先生（脳細胞遺伝子学），ならびに橋本隆紀先生 (脳情報病態学) から日頃の研究の一端をお話いただくことになっています．高次脳機能の研究に取り組んでおられる方にはまさに珠玉の時間となると思います．また，この集会は本学の学生，研究者，医師にとり，高次脳機能のみならず最新の神経科学の独創的かつ斬新なアイデアやそれに基づく先進的でダイナミックな研究にふれることのできる絶好の機会になると思います．

本学術集会は平日の午後に開催され，学生も参加しやすい配慮もされています．是非，多くの方の参加と活発な討論を希望しています．そして，実り多い学術集会になることを期待しています．

§ 十全医学会学術集会　『高次脳機能の最新医学』

【 総合司会・進行：金沢大学十全医学会集会理事　村松　正道 】

13：40－13：45　開会挨拶　金沢大学十全医学会集会理事　多久和　陽

【 座長：金沢大学大学院医薬保健学総合研究科神経分子標的学　堀　修 】

13：45－14：35　**演題１　「脳機能は拡張できるか？」**
東京大学・大学院薬学系研究科薬品作用学教室　教授　池谷　裕二 先生

14：35－14：40　感謝状贈呈，記念写真

14：40－15：05　**演題２　「脳神経系の発達と制御する出生シグナル」**
金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳細胞遺伝子学　教授　河崎　洋志 先生

15：05－15：25　**コーヒーブレイク**

【 座長：金沢大学大学院医薬保健学総合研究科分子神経科学・統合生理学　櫻井　武 】

15：25－16：15　**演題３　「脳画像から心を可視化する」**
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　神谷　之康 先生

16：15－16：20　感謝状贈呈，記念写真

【 座長：金沢大学大学院医薬保健学総合研究科機能解剖学　尾崎　紀之 】

16：20－17：10　**演題４　「iPS細胞を用いたパーキンソン病治療の開発研究」**
京都大学　iPS細胞研究所　臨床応用研究部門　教授　高橋　淳 先生

17：10－17：15　感謝状贈呈，記念写真

17：15－17：40　**演題５　「統合失調症の認知機能障害と大脳皮質抑制性神経細胞」**
金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳情報病態学　准教授　橋本　隆紀 先生

17：40－17：45　閉会挨拶　金沢大学十全医学会集会理事　和田　隆志

【共催】　金沢大学十全医学会
NPO法人　消化器病支援機構　DDSO

脳機能は拡張できるか？

Can we surpass the innate brain function limitation?

東京大学・大学院薬学系研究科
池　谷　裕　二

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．

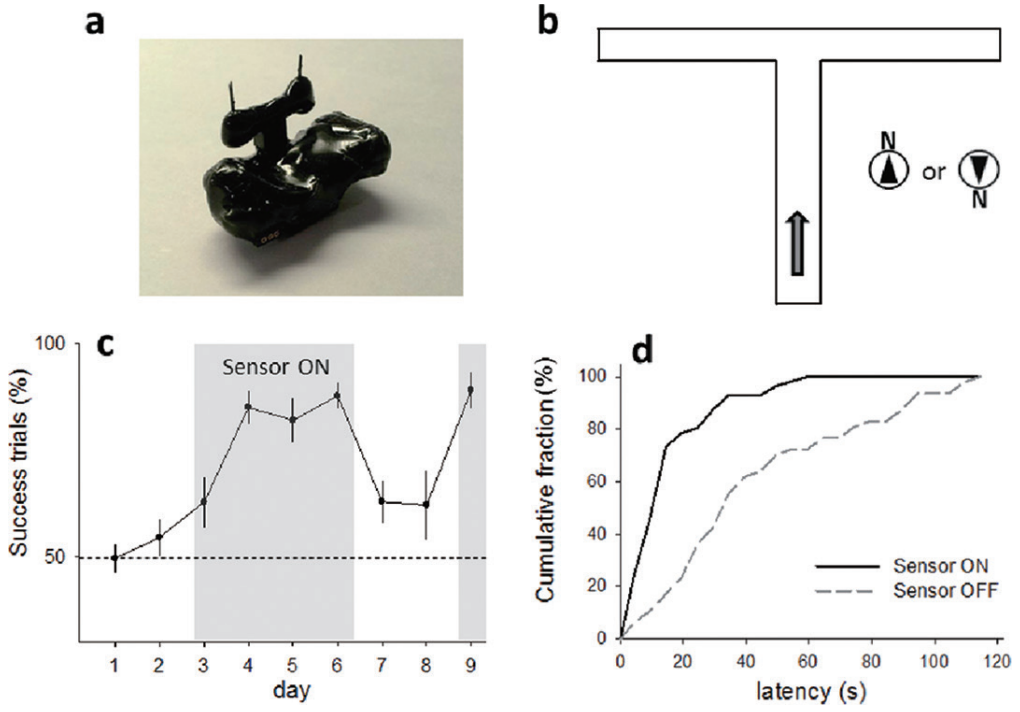


図1 ラットは磁気感覚を活用できる　(a) 一次視覚皮質への埋め込みに用いたセンサ，(b) T字型迷路試験の模式図．北向き，もしくは南向きからスタートし，東側のアームに曲がれば成功報酬のペレットを食べることができる，(c) T字型迷路試験の成功率の推移．センサをオンにすると徐々に成功率が上昇した，(d) センサオン，オフ時における，報酬にたどり着くまでにかかった時間の累積度数分布

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用い，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．

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え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．

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.

Profile

池谷　裕二 (いけがや　ゆうじ)

1998年に東京大学にて薬学博士号を取得．2002 ～ 2005年にコロンビア大学(米ニューヨーク)に留学した後，2014年より現職(東京大学・薬学部・教授)．専門分野は大脳生理学．とくに海馬の研究を通じて，脳の健康や老化について探求している．文部科学大臣表彰 若手科学者賞(2008年)，日本学術振興会賞(2013年)，日本学士院学術奨励賞(2013年)などを受賞．著書に『海馬』『記憶力を強くする』『進化しすぎた脳』などがある．

〈学歴〉
1993年(平成5年)3月　東京大学薬学部卒業
1995年(平成7年)3月
　東京大学大学院薬学系研究科修士課程生命薬学修了
1998年(平成10年)3月
　東京大学大学院薬学系研究科博士課程生命薬学修了

〈職歴〉
1998年(平成10年)4月1日～2006年(平成18年)1月31日
　東京大学大学院薬学系研究科・助手
2006年(平成18年)2月1日～2007年(平成19年)7月31日
　東京大学大学院薬学系研究科・講師
2007年(平成19年)8月1日～2014年(平成26年)3月31日
　東京大学大学院薬学系研究科・准教授
2014年(平成26年)4月1日～現在
　東京大学大学院薬学系研究科・教授

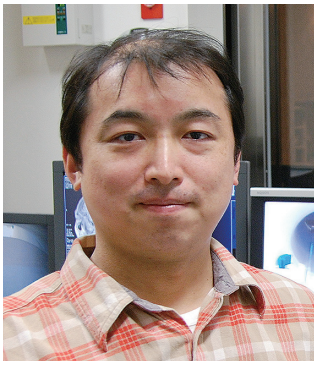
〈賞暦〉
2004年(平成16年)
　第1回 日本薬学会 薬学研究ビジョン部会賞
2006年(平成18年)
　第12回 コニカミノルタ画像科学 奨励賞
2006年(平成18年)
　第21回 日本薬理学会 学術奨励賞
2006年(平成18年)
　第6回 日本神経科学学会奨励賞
2007年(平成19年)
　第21回 独創性を拓く先端技術大賞 フジテレビジョン賞
2008年(平成20年)
　日本薬学会奨励賞
2008年(平成20年)*
　文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2009年(平成21年)
　ニューロクリアティブ研究会 創造性研究褒賞
2013年(平成25年)*
　日本学術振興会賞
2013年(平成25年)*
　日本学士院学術奨励賞

(*は代表的なもの)

脳画像から心を可視化する

Decoding mental contents from brain images

国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) 脳情報研究所
神　谷　之　康



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，脳の各領野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のみ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，提示画像だけから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．

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).

Profile

神谷　之康 (かみたに　ゆきやす)　ATR脳情報研究所・神経情報学研究室，室長．
1993年東京大学教養学部教養学科卒業．1995年東京大学大学院理学系研究科修士課程修了．2001年カリフォルニア工科大学大学院修了(Ph.D)．2001年ハーバード大学医学部研究員，2003年プリンストン大学客員スタッフを経て，2004年からATR脳情報研究所に勤務．奈良先端科学技術大学院大学客員教授を兼任．専門は，認知・計算神経科学．現在は，脳イメージングを用いた脳情報デコーディングの研究に従事．SCIENTIFIC AMERICAN誌「科学技術に貢献した50人」の一人に選出(2005年)．朝日21関西スクエア賞(2009年)，日本神経科学会奨励賞(2009年)，Hiruma-Wagner Award(2010年)，塚原仲晃賞(2013年)，日本学術振興会賞(2014年)等を受賞．

iPS細胞を用いたパーキンソン病治療の開発研究

Challenges stem cell therapy for Parkinson's disease

京都大学　iPS細胞研究所　臨床応用研究部門
高　橋　淳

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よく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/TGFβ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^{18}F-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ー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型を合わせたりすること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．

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-fderived 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)

Profile

高橋　淳 (たかはし　じゅん)

1986年	京都大学医学部卒業
1986年	京都大学医学部脳神経外科研修医
1989年	京都大学大学院医学研究科博士課程入学
1993年	京都大学大学院医学研究科博士課程修了．博士 (医学)．
1993年	京都大学医学部脳神経外科助手
1995年	米国ソーク研究所 (Dr. Fred Gage) ポスドク研究員
1997年	京都大学医学研究科　脳神経外科　助手 (復職)
2003年	京都大学医学研究科　脳神経外科　講師
2007年	京都大学再生医科学研究所　生体修復応用分野　准教授
2012年	京都大学iPS細胞研究所　臨床応用研究分野　教授 (現在に至る)

脳神経系の発達を制御する出生シグナル

The roles of birth in brain development

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳細胞遺伝子学
河　崎　洋　志

「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学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

統合失調症の認知機能障害と大脳皮質抑制性神経細胞

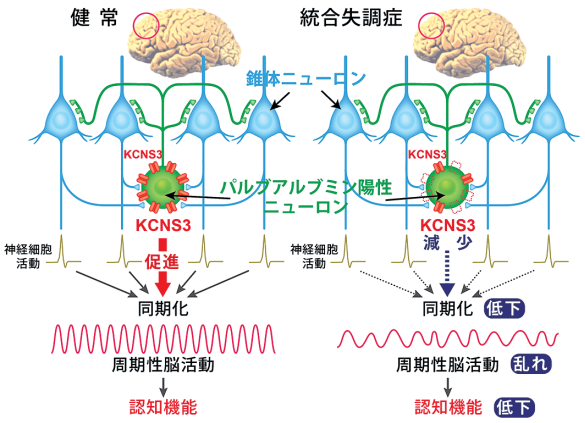
Cognitive disturbances and cortical parvalbumin neurons in schizophrenia

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳情報病態学
橋　本　隆　紀

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．

認知機能の中枢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し，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KCNB1mRNA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)

MEMO