

第2回北海道大学
脳科学研究教育センターシンポジウム
&
北海道大学医系シンポジウム
「ストレスと脳機能」

合同シンポジウム
抄 録 集

2005年3月18日(金)
北海道大学百年記念会館 大会議室

主 催:北海道大学医系シンポジウム
北海道大学脳科学研究教育センター
ホームページ: <http://www.hokudai.ac.jp/recbs/index.htm>

第2回北大脳科学研究教育センターシンポジウム
 北大医系シンポジウム「ストレスと脳機能」
 合同シンポジウム プログラム

8:50-9:00 開会挨拶：脳科学研究教育センター長 井上 芳 郎（理事・副学長）

シンポジウム 1

司会：吉岡充弘

9:00-9:30 神経ウイルスの遺伝子発現調節因子の発現と脳機能
 小野 悦 郎 （北大遺伝子病制御研究所）……………2

9:30-10:00 家族性パーキンソン病（PARK7）原因遺伝子 DJ-1 および
 その変異体の抗酸化活性と病態
 平 敬 宏 （北大薬学研究科）……………3

10:00-10:30 脳虚血に關与する小胞体ストレスと薬物作用
 大熊 康 修 （北大薬学研究科）……………4

10:30-11:00 不安障害の生物学的基盤とセロトニン系薬物
 井上 猛 （北大病院）……………5

特別講演

司会：大森隆司

11:30-12:30 心臓血管系血行動態から見たストレス
 澤田 幸 展 （札幌医科大学・医学部）……………6

シンポジウム

司会：栗城慎也

14:00-14:30 ワーキングメモリとメンタルイメージ
 菱谷 晋 介 （北大文学研究科）……………7

14:30-15:00 音声知覚に伴う聴覚野の活動：脳磁場計測（MEG）を用いた検討
 小山 幸 子 （北大電子科学研究所）……………8

15:00-15:30 蛍光相関分光法を用いた生体内分子間相互作用の解析に向けて
 金城 政 孝 （北大電子科学研究所）……………9

特別講演

司会：福島菊郎

16:00-17:00 動機づけによってアクションをコントロールする大脳基底核のしくみ
 木村 實 （京都府立医科大学）……………10

特別講演

司会：本間研一

17:00-18:00 腸管から脳内へ輸送されたミルク由来ラクトフェリンの新規作用
 - NO 産生を介した抗不安・鎮痛作用 -
 原田 悦 守 （鳥取大学農学部）……………11

神経ウイルスの遺伝子発現調節因子の発現と脳機能 トランスジェニックマウスによる解析

小野 悦郎（北海道大学遺伝子病制御研究所

附属疾患モデル動物実験施設）

神経ウイルスの遺伝子発現調節因子が一過性に発現することや、持続的に発現することにより、直接あるいは間接的に宿主細胞に作用し、細胞の恒常性が短期間に、あるいは長期間に緩やかに変化することによって、破綻し神経病原性が発揮されるという仮説のもとに、我々は、神経ウイルスの遺伝子発現調節因子を脳内で発現するトランスジェニックマウスを作成し、運動、行動、学習等に関する解析を行っている。仮性狂犬病ウイルスの IE180 発現トランスジェニックマウスでは、運動機能障害、小脳形成障害等が認められ、IE180 の発現が小脳の形成・機能に影響を与えることが示された。また、ボルナ病ウイルスの P 蛋白発現トランスジェニックマウスでは、神経栄養因子の BDNF やシナプスの形成が減少し、攻撃性の増強や学習機能の低下などの行動学的な異常が認められ、脳内での P 蛋白の発現およびその蓄積が神経病原性の要因の一つであることが示唆された。

家族性パーキンソン病(PARK7)原因遺伝子 DJ-1

およびその変異体の抗酸化活性と病態

パーキンソン病治療薬開発の可能性

平 敬 宏 (北海道大学大学院薬学研究科)

ras と協調的に細胞癌化を促進する新規癌遺伝子 DJ-1 は内分泌かく乱物質の標的タンパク質であり、転写制御因子、抗酸化ストレス防御因子、プロテアーゼ活性等様々な活性を有する多機能タンパク質である。さらに、一昨年 DJ-1 が家族性若年型パーキンソン病(PARK7)の原因遺伝子であることが判明した。パーキンソン病は高齢化社会の進行に伴い患者数が激増している神経変性疾患であり、激増する患者の QOL 確保が社会問題化している。そこで、DJ-1 の機能解析によりパーキンソン病の発症機構解明と発症予防(治療薬)、重篤化遅延の手がかりになると考えた。

既に、我々は PARK7 患者で報告された L166P 発現細胞は活性酸素種(ROS)による細胞死の感受性が高いこと報告している。今回、新たに PARK7 患者から見いだされた M26I, R98Q 及び D149A 変異体および抗酸化機能に重要な C106 の変異体(C106S)の構造、抗酸化能について恒常的な発現細胞株を作成し解析した。

DJ-1 の抗酸化活性には、生体内で homodimer 形成が必須である。一方、M26I, R98Q 及び D149A は野生型 DJ-1 と heterodimer を形成したが、L166P 変異体は野生型 DJ-1 とは会合できず L166P 同士で homodimer となり不溶性凝集体を形成した。また、M26I, L166P は生体内で不安定で、MG132 添加により分解が抑制されたことから、分解には 26S Proteasome が担うと示唆された。また、C106S と L166P 発現細胞株は他の細胞株で認められた ROS 消去能が検出されず、ROS による細胞死に特に高い感受性を示した。DJ-1 変異体の抗酸化能とパーキンソン病との強い相関性が培養細胞を用いた実験により明らかになった。

一方、ラット中脳へ 6-OHDA(6-HydroxyDopamine)を脳内投与することによりパーキンソン病様病態を呈する病態モデルラットが京都薬科大学北村佳久博士によって作成されている。このモデル系では 6-OHDA 投与により Tyrosine Hydroxylase 陽性細胞が著しく減少し、ドパミンニューロン選択的な細胞死(変性)が観察される。そこで、この系での DJ-1 機能を解析した。6-OHDA と同時に GST, GST-DJ-1, GST-DJ-1(L166P)のタンパク質をそれぞれ同時に投与した。GST, GST-DJ-1(L166P)は、6-OHDA による細胞死を抑制出来なかったが、GST-DJ-1 は有意にドパミンニューロン細胞死を抑制した。さらに、この効果は 6-OHDA 投与 12 時間後に GST-DJ-1 を追加投与した場合も同様に細胞死が抑制された。また、ドパミンニューロン損傷による運動障害を DJ-1 は有意に解消した。これらの結果から、DJ-1 のパーキンソン病治療薬、発症遅延薬への可能性が示唆され、創薬、投与方法などの検討を進めている。

脳虚血に關与する小胞体ストレスと薬物作用

大熊 康修（北海道大学大学院薬学研究科）

脳梗塞において、脳が虚血に曝されることによって、興奮性アミノ酸の流出、活性酸素の発生、免疫応答などのさまざまなストレス環境が生じ、結果として炎症および apoptosis を引き起こし、細胞死に導くことが知られている。しかしながら、臨床試験で神経保護効果を証明された治療薬が少なく、虚血性脳障害の病態解明と新しい治療薬の開発が必要とされている。

小胞体（ER）は、細胞内カルシウム濃度の調節の他、リボソームで合成されたタンパク質のうち、分泌タンパク質や膜タンパク質を取り込み、その折りたたみや糖鎖修飾を行い、タンパク質を成熟させるとともに蛋白質の品質管理を行う器官である。低酸素、glucose 欠乏、遺伝子変異などのストレスが細胞に負荷されると、小胞体内でのタンパク質の折りたたみ過程が阻害され、成熟の不完全な異常タンパク質（unfolded protein）が小胞体に蓄積する。これを小胞体ストレスという。これらの小胞体ストレスに対して、細胞には unfolded protein response（UPR）、並びに ER-associated degradation（ERAD）と呼ばれる小胞体特異的なストレス処理機能があるが、長時間または強いストレスがかかると、細胞はアポトーシスを起こす経路を活性化させて死に至る。

最近、神経変性疾患の原因として変性蛋白質の蓄積と小胞体の役割が注目されるようになった。そこで今回、マウス脳虚血モデルを用いて脳虚血における小胞体ストレスの役割を検討した。異常蛋白質の凝集を抑制する、chemical chaperone である 4-フェニル酪酸の投与は、脳虚血における小胞体ストレスに関連した apoptosis および虚血性炎症を抑制することで、脳虚血に伴う細胞死を抑制した。培養細胞の低酸素虚血モデルにおいても、4-フェニル酪酸は神経細胞死保護作用が認められた。さらに 4-フェニル酪酸の作用機序を明らかにする目的で、分子シャペロン GRP78 の誘導、転写因子 CHOP の誘導など、小胞体ストレス反応に及ぼす 4-フェニル酪酸の作用を検討した結果、4-フェニル酪酸はこれらの小胞体ストレス応答を軽減した。

脳梗塞治療薬として適用されているエダラボンは free radical scavenger としての作用に加えて、新たな脳虚血神経保護作用機構として、特異的に小胞体機能障害を防御する作用を有することが認められた。また、エダラボンの小胞体ストレス防御作用は chaperone 様活性に基づくことが示唆された。従って、小胞体は脳虚血治療に対して新たな標的であること、また chemical chaperone は、脳虚血などの神経変性疾患に対し、新しい治療薬物となり得る可能性が示唆された。

不安障害の生物学的基盤とセロトニン系薬物

井上 猛（北海道大学病院精神科神経科）

不安障害は罹患率の高い精神疾患であり、社会的機能への影響も大きい。従来、GABA系に作用するベンゾジアゼピン系抗不安薬が治療の第一選択であったが、1980年代より選択的 5-HT再取り込み阻害薬(SSRI)が欧米で不安障害の治療に導入され、不安障害の治療における中枢 5-HT系の重要性が明らかになった。SSRIは 1999 年より本邦臨床にも導入され、ベンゾジアゼピン系抗不安薬で問題となる依存性を持たない利点を有し、不安障害の治療における第一選択薬となりつつある。SSRIの不安障害に対する適応範囲はベンゾジアゼピン系抗不安薬も広いことが明らかとなり、いまやSSRIこそが抗不安薬の代表的であるといっても過言ではない。SSRIの投与は脳内の細胞外セロトニン濃度上昇をもたらすが、このような作用がどのように不安障害に治療的に働くかについてはこれまで明らかではなかった。我々は恐怖条件付けストレスconditioned fear stress (CFS; 以前に逃避不可能な電撃ショックを四肢に受けたことのある環境への再曝露)を不安の動物モデルとして用い、SSRIの抗不安作用の作用機序と不安における 5-HT作動性神経系の機能的役割を研究してきた。なお、条件付けられた恐怖(条件恐怖)の獲得(記銘)、固定化、発現(再生)に関与する神経回路網は最近詳細に解明された。特に扁桃体は恐怖条件付けにおいて中心的な役割をはたし、海馬、内側前頭前野、中隔、視床背内側核、中脳中心灰白質も条件恐怖の獲得、発現において機能的役割をはたしていることが報告された。我々はまず神経化学的実験で様々な脳部位における 5-HT代謝を検討した。CFSにおける不安・恐怖の発現の際には、内側前頭前野の 5-HT代謝亢進が顕著であったが、恐怖条件付けの反復によって不安行動が増強するとともに、内側前頭前野のみならず、側坐核、扁桃体における 5-HT代謝の亢進も明らかになった。ついで、CFSによって惹起されるすくみ行動(Freezing)を不安・恐怖の指標として様々な向精神薬の作用を検討した。ベンゾジアゼピン系抗不安薬、SSRI、5-HT_{1A}受容体アゴニスト、5-HT前駆物質はヒトの不安障害の治療に有効であるが、CFSにおいても抗不安作用を示した。SSRIはいったん獲得された条件恐怖を抑制するのみならず、恐怖条件付けの獲得過程も抑制した。さらにSSRIと 5-HT_{1A}アゴニストの扁桃体基底外側核への局所投与は、いったん形成された条件恐怖の発現を抑制した。神経細胞の活動性の指標としてc-Fos蛋白発現を免疫組織学的に検討したところ、扁桃体基底外側核は単なる身体的ストレスよりはCFSに特異的に反応し、条件恐怖の消去過程とともにc-Fos発現は減少した。CFS前のSSRI投与はfreezingを抑制するとともに、基底外側核のc-Fos発現を抑制した。したがって、SSRIの抗不安作用の少なくとも一部は、扁桃体への抑制作用を介していると考えられる。以上の研究は、CFSにおける 5-HT作動性神経系の活動亢進は不安・恐怖を惹起するのではなく、解決する方向に働いていることを示唆している。

心臓血管系血行動態から見たストレス

澤田 幸展（札幌医科大学医学部）

一過性ストレス（以下，単にストレス）の身体に対する影響は，自律神経系 - 内分泌系 - 免疫系のいずれにも及ぶものである．本講演は，自律神経活動の表層的現れである心臓血管系血行動態に焦点を当てて，心理生理学的な立場から論じようとする．

このとき，中核をなすのは，B P 目標値仮説である．すなわち，さまざまな内外環境状態または同刺激に対して，これを認知的（意識的とは限らないが）に評価した中枢神経系が，自律神経系を介して心臓血管系を制御するとき，その主たる制御目標値は血圧（blood pressure: B P）である．

B P 目標値仮説に従えば，ストレスとは，一定程度以上の昇圧効果をもたらす心理社会的刺激のことである，と定義出来る．このとき，ストレスの強度は，B P 反応性の大きさと対応する．ただし，心臓血管受容体の反応性という，強力な修飾因子を考慮する必要がある．つまり，「B P 反応性 F（ストレス強度；心臓血管受容体反応性）」である．したがって，同一個人内，異なる個人間，異なる群間で，ストレス強度の指標として B P 反応性を比較したければ，心臓血管受容体反応性を考慮に入れることが求められる．

心臓血管系血行動態は，概してオームの法則（ $V = I \times R$ ）に従う．すなわち，平均 B P [mmHg] = 心拍出量 [l/min] × 全末梢抵抗 [mmHg/l/min] = (一回拍出量 [ml/beat] × 心拍数 [beats/min]) × 全末梢抵抗 [mmHg/l/min] .」したがって，ストレスで B P（厳密には，平均 B P）が上昇するというとき，それは心拍出量または全末梢抵抗の増加による．前者（主として，心拍出量増加による B P 上昇）は心臓優位反応パターン，後者（主として，全末梢抵抗増加による B P 上昇）は血管優位反応パターン，と呼ばれる．心理生理学的には，心臓対血管優位反応パターンへの分化をもたらす，行動的ないし認知的要因とは何かが議論的となる．また，それら両パターンの背景を成す自律神経活動の違いも重要である．

慢性ストレスの程度は，質的方法（チェック・リストや公的記録など）によって，評価されることが多い．こうして評価された慢性ストレス候補者に，実験室で簡単なストレスを負荷し，そのときの B P 反応性，および，血行力学的反応パターン，さらには，背景自律神経活動を調べれば，質的方法の欠点を補うことが出来る．典型的な慢性ストレス者では，B P 反応性の低下，および，B P 回復性の遅延が生じている可能性が高い．前者がなぜ増加でないのかは，心臓血管受容体反応性の問題とかかわり，また，後者は迷走神経活動の抑制とかかわることが，示唆されている．

ワーキングメモリとメンタルイメージ

菱谷 晋介 (北海道大学大学院文学研究科)

架空の出来事の体験や、記憶された事象の再体験を可能にする心的イメージは、われわれの意識体験の重要な基本要素であると同時に、意識的な認知の典型例でもある (Andrade, 2001; Marks, 1999)。したがって、意識体験の研究にとって、イメージは重要な対象であり、特に、鮮明度とその個人差の測定は、多様な意識的体験の質を探る方法の1つとして重要だと考えられる。

過去10年ほどの間に、鮮明なイメージが体験される際には、ワーキングメモリの適切なスレーブシステム内に多くの情報が存在していることを示唆する、実証的な証拠が蓄積されてきた (e.g., Baddeley & Andrade, 2000; Cornoldi, De Beni, Giusberti, Marucci, Massironi, & Mazzone, 1991; Hishitani, 1985b; Hishitani, 1993; Hishitani & Murakami, 1992)。この知見は、意識体験としてのイメージの質の一側面が客観化・定量化され得る可能性を示唆しているが、ワーキングメモリ内の情報量を正確、かつ簡便に測定する方法はまだ開発されていない。したがって、少なくとも現時点では、鮮明度の測定は言語報告 (質問紙) に頼らざるを得ない。このようなことから、イメージに関する自己報告は未だ貴重なデータ源であり、鮮明度質問紙は最も古い方法であると同時に、現在でも非常にポピュラーな方法でもある (Burton & Fogarty, 2003)。しかし、残念ながら、質問紙法も必ずしも完全ではなく、それ自身の改良、もしくは既存の質問紙を使用する上で改善の余地が残されている。

そこで、本研究では、ワーキングメモリのモデルと信号検出理論に依拠した鮮明度査定能力の新しい指標を提案し、その有効性を検討した。実験3では、鮮明度質問紙VVIQ (Marks, 1972)の半数の項目に対しては、ワーキングメモリのinner scribeの機能を促進し、鮮明なイメージをもたらす描画動作条件で、残りの半数についてはこの機能に干渉し、不鮮明なイメージをもたらすタッピング条件で評価が行われ、前者で鮮明と判断された場合をHit、後者で鮮明と判断された場合をFalse Alarmとみなし、信号検出理論に基づいてA'が算出された。結果は、A'が記憶成績をよく予測することを示していた。また、実験3ではinner scribeの機能を測定すると考えられる、MRT (Mental Rotations Test)も実施されており、A'はMRT得点とは独立していた。これらの結果は、A'が鮮明度の査定に特化した鋭敏な指標であることを示唆している。一方、実験1と2では、イメージ能力の伝統的な指標であるVVIQの合計評価値も記憶成績、心的回転の速度を予測はするが、予測力はそれほど高くないことが示された。この予測力の低下は、VVIQの評価値には、鮮明度の査定に関した成分と、それとは独立したinner scribeの機能に関する成分が混在しているために生じるのであろうと解釈された。

音声知覚に伴う聴覚野の活動：脳磁場計測（MEG）を用いた検討

小山 幸子（北海道大学電子科学研究所）

ヒトは優れた音声処理能力を備え、不特定話者、異なる話速、ノイズの多い環境に柔軟に対応する。一方、語音の構成は言語によって異なるために外国語の学習時には母語に存在しない音素の認識、聞き分けが学習者にとって大きな課題となる。山田らは、成人日本語話者の大半が日本語にはない英語の音素である /r//l/ の聞き分けにどのような困難があるのかを大規模な研究から明らかにした[1]。

筆者らは音声知覚の神経基盤を探索することを目的に音声刺激に対する聴覚皮質の脳磁場反応の記録を行っている[2][3]。脳磁場計測では、神経の活動に伴う局所電流によって発生する磁場を検出している。ミリ秒単位の高い時間分解能に加えて、脳磁場計測は、1) 機能的 MRI あるいは脳血流代謝計測と比較して高い s/n 比を持つため各個人のデータを検討することが容易で、知覚テストのデータとの個人ごとの細かな対応付けが可能である、2) 安全性が高く同一被験者から複数回の記録が可能で、被験者内再現性も高いために、縦断的研究あるいは学習実験に適している、3) 測定に伴う機械音がないため刺激提示に関する制限が少ない、という利点を持つ。

筆者らは日本語話者にとって聞き分けが困難な言語音 /ra/、/la/ を用いて、日本語話者、米語話者から聴覚皮質の脳磁場反応を記録、解析した[4]。日米話者間で聴覚皮質の活動パターンに大きな差が認められ、その差は潜時 70 ms から生じていた。これは、音声知覚に先立つ初期の音響情報処理段階ですでに母語による処理様式が異なっていること、を示しているのかもしれない。/r//l/ に続く母音 /a/ の持続時間に長短を設けたところ、米語話者に特異的に認められた磁場成分に対して、持続時間の効果が明確に認められた。従って、/ra//la/ 音に対する日米話者間の磁場波形の差は、必ずしも /r//l/ に対する処理（日本語話者にとって非母語の子音で、米語話者にとっては母語の子音）の違いから生じたのではなく、母音に対する処理が日米話者間で異なっているために生じた可能性がある。これらの点について今後、検討を進めていく予定である。

- [1] 山田恒夫、ATR 人間情報通信研究所、英語リスニング科学的上達法、講談社、1998.
- [2] Koyama S, Gunji A, et al. Hemispheric lateralization in an analysis of speech sounds. Left hemisphere dominance replicated in Japanese subjects. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2000 **10**: 119-124.
- [3] Koyama S, Akahane-Yamada R. et al. Cortical evidence of the perceptual backward masking effect on /l/ and /r/ sounds from a following vowel in Japanese speakers. *Neuroimage*. 2003 **18**: 962-974.
- [4] Koyama S, Akahane-Yamada R. et al. A cross-linguistic MEG study of speech sound perception: Cortical magnetic responses by an /r/ and /l/ contrast from American English and Japanese speakers (投稿中)

蛍光相関分光法を用いた生体内分子間

相互作用の解析に向けて

金城 政孝 (北海道大学電子科学研究所)

【はじめに】分子同士が結合すると、もとの分子より大きくなり、分子が分解するとそれぞれ小さな分子になる。分子が溶液の中にあれば、そのブラウン運動は分子の大きさに依存して遅くなったり速くなったりする。また分子同士が結合すると分子の数は減少し、分解すると分子の数は増加する。この単純な原理を前提とし、蛍光相関分光法 (Fluorescence Correlation Spectroscopy、FCS) は標識に用いた蛍光色素が引き起こす蛍光強度の「ゆらぎ」からこのような『分子の大きさ』と『分子の数』を知ろうとする方法である (図 1)。さらに、FCS で測定される分子の動きの変化から分子間相互作用も検出可能である。

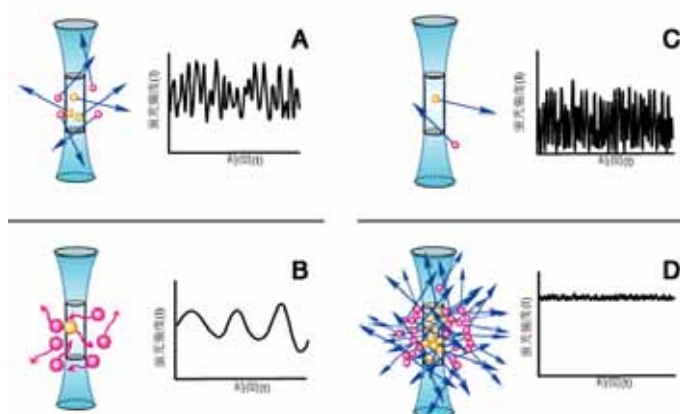


図 1 FCS の観察領域を出入りする蛍光分子の挙動と、そこから検出される蛍光強度の揺らぎの関係。(A)小さな分子と速い揺らぎ。(B)大きな分子と遅い揺らぎ。(C)分子数が少ない時と大きな揺らぎ。(D) 分子数が多い時と小さな揺らぎ。

【細胞測定】FCS は通常の蛍光測定とは異なり、測定に個々の分子の動きが反映すること、検出レベルが蛍光分子 1 個以下であるなどの理由により、1 つの分子を画像として見たり追跡したりする方法ではないが、蛍光検出を利用した単一分子検出の 1 つとして知られている。この方法を利用して生きた細胞内の微環境や細胞内局所におけるタンパク質分子の分子間相互作用の測定を試みた。細胞測定における FCS の特徴は 1 分子蛍光測定に由来する高感度性と溶液の中の自由な分子運動を検出する均一系分析方法と言える。さらに LSM を利用する

ことで顕微鏡画像と重ね合わせることが可能となった。我々はこれらの特徴を活かして生きた細胞における単 1 分子レベルの研究を行ってきた。光学顕微鏡下で細胞の中の核や小胞体などの細胞内小器官の場所を確認しながら、FCS を用いて特定の分子がどこでどのような相互作用をしているかを解析できた。さらに 2 種類の蛍光色素をそれぞれ別の分子に結合させ、その分子間相互作用や認識機構を蛍光相互相関分光法 (Fluorescence Cross Correlation Spectroscopy: FCCS) を用いて解析する手法も開発中である。

【個体レベル】我々の体を構築している多細胞の複雑な機能や機構を培養細胞のような個々の細胞にすべて還元することは困難である。そのために少なくとも生理活性を臓器レベルに保ちながら 1 分子レベルの測定が必要だと考えた。そのための第一歩として、正立型の FCS 装置を試作し、肝環流を行いながら、肝臓の生理活性と細胞内の微環境を解析するシステムを構築している。講演ではその結果についても報告を行う。

動機づけによってアクションをコントロールする

大脳基底核のしくみ

木 村 實（京都府立医科大学大学院医学研究科）

私たちがおこなう手、足、眼球や口の運動・動作は幅広く、またフレキシブルである。たとえば、自分に向かって飛んでくるボールに気づいたとたんに顔を背けたり、身を伏せる動作や、身体のバランスを失って倒れそうな時に足を踏ん張って立ち直る動作は云うまでもなく反射である。一方、手足を交互に振って歩く歩行運動や物を食べる時の咀嚼運動は感覚刺激によって誘発されるリズム運動である。このような運動は身を守ったり、食物を取り込んだりという目的をかなえるための運動ということができる。動物が高等になると反射やリズム運動に代わって物を持ったり、走る動作のような自分の意思で開始し、精密にコントロールする、いわゆる随意運動の比率が多くなる。また、人間のようにコミュニケーション能力を備え、文化をもつことができるようになると、自分の心を文字で記述したり、声に出して話したりするようになる。さて、このように行動のレパートリーが多くなると、さまざまな文脈でとりうる行動の選択肢も多くなるが、そこでどの選択肢を選ぶのかという問題は、金銭を多く得る、質の高い食物を得る、性のパートナーを得るなどにつながるだけでなく、人生をどのように生きるかという人格にもつながる脳のはたらきの中できわめて大きな役割になる。

動機づけに基づく意志決定や行動選択の過程には当然ながら極めて多くの脳の領域が関わっているが、とりわけ大脳基底核は欠くことのできない役割を担うことがわかってきた。この講演では以下の2点に焦点を絞って、私たちの最近の研究成果を中心に紹介する。第一は、中脳ドーパミン系による報酬獲得への動機づけ情報と報酬予測誤差信号のコーディングである。この情報の投射を受ける線条体のニューロンは、大脳皮質で分析されて線条体に送られてくる行動や感覚・認知に関する情報を、報酬価値の大小によって放電頻度を変えるようになる。これは、行動や感覚・認知情報への価値の割り振り、価値の高い行動の選択のための基礎過程であり、行動のバイアスとよばれる。第二は、視床線条体系による行動のバイアス過程の補完である。報酬が予測される行動を素早く、確実に実行することは目的志向的な行動計画であるが、物事は思い通りに行かないことが多く、むしろ予測どおりに事態が進むことの方が少ない。その時には、期待された行動を取ることができないという落胆はあるが、将来のチャンスに向けて好ましくない行動をとることが必要である。最近の私たちの研究によると、この過程には視床 CM 核が必須の役割を果たしていることが分った。

腸管から脳内へ輸送されたミルク由来ラクトフェリンの新規作用

NO 産生を介した抗不安・鎮痛作用 -

原田 悦守 (鳥取大学農学部)

ラクトフェリン(LF)はミルクに高濃度含まれる鉄結合能を持つ糖たんぱく質で、ヒト、ウマ、マウス、ウシ、ブタのミルクに多量含まれています。この LF は鉄代謝の調節のみならず、抗菌、抗ウイルス、抗真菌、免疫増強、細胞増殖などの生体防御作用が知られています。最近では、抗ガン、抗アレルギー作用など世界の科学者が研究を進めています。私の研究室では、ミルクに含まれる色々な高分子物質が腸からどのようにして体内へ吸収されるのか、そして吸収された物質がどんな働きをしているのかを研究しております。生まれたばかりのブタやウシの赤ちゃんが母乳を飲むと、LF は腸の細胞膜に結合し、細胞内を通過してリンパ液を介して血液中に取り込まれます。更に血液中に取り込まれた LF は、赤ちゃんだけでなく、成長した動物でも特別な受容体を介して脳や脊髄中にも輸送されることが解りました。

それでは LF は脳で何をしているのでしょうか。皆さんは、赤ちゃんが母親の胸の中で母乳を飲みながら、これ以上の幸せはないと言わんばかり、心やすらかに正に多幸感に浸り、すやすやと眠っている光景を思い起こすことができると思います。これは、単にお腹がいっぱいになったからだけではなく、きっと母親からミルク中へ託されたなぞの多幸感誘起物質の働きによるのではないかと考えたのです。そこで、まず、LF がストレス作用を軽減できるのかを調べました。ネズミの赤ちゃんの 1 匹を母親や兄弟から離してしまうと、赤ちゃんは超音波を発信して親を探す不安行動を示します。しかし、LF を投与しておく、この不安行動は明らかに抑制されました。このような LF の抗ストレス作用は成動物でも実証できました。

もうひとつの可能性として鎮痛効果に着目しました。実験用ネズミを用いて痛み評価試験を試みた所、LF は動物の痛み反応を大幅に抑える作用をもっていることが解りました。エンドルフィンやエンケファリンなどのオピオイドは、脳内のオピオイドニューロンから放出され、オピオイド独自の受容体に結合して作用を發揮します。しかし、LF はこのオピオイド受容体には結合しないことが確認されましたので、オピオイドの代用とはなりません。一方、脳内には一酸化窒素(NO)を産生する神経細胞があり、NO がオピオイドの情報伝達を促進させると言われております。この NO を合成する酵素を薬物によって阻害すると、LF のストレス軽減、鎮痛効果は消失することから、LF は NO の産生を促進させることによって、体内のオピオイド系の作用を増強していることが解りました。モルヒネは強力な鎮痛効果を持っていますが、習慣性など副作用の強い麻薬です。このモルヒネと LF を併用してみると、LF はモルヒネの有効量を 50 から 100 分の 1 量に減らすことが可能でした。更に、モルヒネを継続して使用すると耐性ができ、用量を増やさなければ効かなくなります。その点、LF は持続投与によっても耐性ができにくいことが動物実験で確かめられました。

最近、これら LF の抗ストレス作用や鎮痛作用に加えて、LF には血液中のコレステロールと中性脂肪を減らす作用や血圧低下作用もあることが解りました。ミルク由来で安心して利用できる LF が、動物のみならずヒトにおける病気の改善(QOL)、生活習慣病の予防、強いては健康維持に役立つことを大いに期待しております。

【総説：原田(2004)慢性疼痛 23(1):9-23.】