

第1回
北大脳科学ワークショップ
抄録集

9月27日(金)～9月29日(日)
小樽グランドホテルクラシック

平成14年度

21世紀型革新的先端ライフサイエンス技術開発プロジェクト
「萌芽・融合研究開発プログラム—脳科学と学習・行動の融合領域」

プログラム

9月28日(土)

8:25 井上芳郎 代表研究者挨拶

A. 研究紹介

司会：上田雅信

8:30 大森隆司「脳における言語獲得能力のモデル化とその動作原理の解明」

9:00 澤口俊之「前頭前皮質における『実行系』のニューロン過程」

9:30 開 一夫「乳幼児における自他認識の発達」

司会：栗城真也

10:30 田中真樹「眼球運動系をモデルとした随意運動の神経機構に関する研究」

11:00 森谷 潔、他「身体活動が脳機能と感情に及ぼす影響の検討」

11:30 中尾光之「神経機構の再編成と睡眠」

司会：渡辺雅彦

13:30 井上 猛、他「不安におけるセロトニン作動性神経系の機能的役割」

14:00 吉岡充弘、他「脳卒中易発症高血圧自然発症ラットならびの幼若期ストレス負荷ラットの行動薬理学的特性と軽度脳機能発達障害モデルとしての可能性」

14:30 大熊康修、他「ストレス応答に関与する脳ニューロン-グリア相関系及び脳・脳・免疫相関系の細胞・分子機構」

15:00 本間さと「神経細胞機能の多元的リアルタイム計測」

司会：山本 徹

16:00 栗城真也「MEGにおける信号源の推定と脳機能解析」

16:30 星 詳子「機能的近赤外分光法によるヒト高次脳機能研究」

17:00 松澤 等「磁気共鳴画像法による脳機能解析」

9月29日(日)

司会：吉岡充弘

8:30 原田哲夫「24時間型社会の到来に伴う子供達の夜型化と精神機能」

9:00 本間研一「発達期におけるストレスが脳機能の発達に及ぼす影響」

9:30 渡辺雅彦「シナプス回路発達とグルタミン酸シグナル伝達機構」

B. 総合討論

司会：本間研一、大森隆司

10:30-12:00 萌芽・融合型研究の開発

* 1 演題につき発表20分、討論10分

脳における言語獲得能力のモデル化とその動作原理の解明

大 森 隆 司

北大工学研究科 システム情報工学専攻

発達心理学者ピアジェによると、子どもは三歳くらいまでに自分の住む世界に関する知識を蓄積し、必要に応じて問題を解決する能力を身につけ始める。例えば幼児は、二歳から三歳にかけて語彙を急速に学んでいく語彙爆発という現象を示す。その現象の裏には「名詞とはこういう時に使われるので、どういう学び方をすればよい」といった幼児の学習の傾向（ルール）が知られている。そしてそのような学習ルールは、より小さい子では見られないことから、幼児が言語というものを知り、それをより効率的に獲得するための手段として自ら発見したものと考えられる。

この現象に対して我々は、語彙獲得の行動を示すニューラルネットワークを題材として、その中に少数回の経験で語彙を学習する語彙爆発モデルを組み込む。そしてそのモデルの動作をコンピュータで計算することで、実際には観測することが難しい脳内での語彙獲得の処理過程を明らかにしていく。

語彙獲得のシミュレーションによると、幼児は聞いている文の文法状況を段階的に理解し、その理解に応じてものの名前を覚えていく。すなわち、文法の理解とその文法状況に関連した語の獲得・使用の間には相関が見られることが予測される。しかし現状では実際の幼児の語彙内容と文法理解に関する観測データや分析例はまだ少なく、行動分析的な研究が必要とされている。

コンピュータシミュレーションに基づく脳モデルで発達を研究する利点は、シミュレーションと実際の発達過程を比較することで、脳モデルの良し悪しを判断し、さらに改良することができる点である。我々は現在、(1) 脳内の情報処理は状況に依存して起動される、(2) 脳内の処理は脳の多数の領野の動的な組み合わせで実現できる、という二つの仮説を持っており、語彙爆発現象のシミュレーションはその仮説が正しいかもしれない、という示唆を与えてくれる。

前頭前皮質における「実行系」のニューロン過程

澤 口 俊 之

医学研究科 脳科学専攻

前頭前皮質は最も高次な脳領域とされる連合野である。この領野、なかでもその背外側部のニューロンレベルでの研究はここ10年でかなり進み、背外側前頭前皮質 (dlPFC) において「ワーキングメモリ」の主要なニューロン過程が進むことが明らかになった。しかし、ヒトでの脳イメージング研究などを踏まえると、dlPFC はワーキングメモリよりもむしろ「実行系 (Executive)」をその主要な機能とするらしい。実行系の基礎過程は「意味のある情報を選択しそれを操作・統合して、状況に応じて適切な行動を導くこと」にある。そこで dlPFC において実際にこうした実行系のニューロン過程が進行しているかどうか調べる一連の研究を行ってきた。

まず、眼球運動による遅延視覚探索課題 (ODVS) と眼球運動による遅延反応課題 (ODR) を遂行中のサルの前外側 PFC からニューロン活動を記録・解析した。ODVS では手掛かり期にターゲットとともに妨害刺激が提示されるので、ターゲット選択が必要とされる。手掛かり刺激に関連するニューロンの多くは ODVS でより強い活動を示し、また、遅延ニューロンの約半数が ODVS のみに遅延期活動を示した。これらのデータは、前外側 PFC で情報選択が起きること、また、選択した情報を保持する特別なメモリ過程が進行することを示す。さらに、逐次的に提示される二つの視覚刺激の組み合わせによって遅延の後で行うべき動作 (特定のターゲットへのサックード) が決まる行動課題を遂行中のサルの dlPFC においてニューロン活動を記録・解析したところ、特定の「動作コマンド」に結びついた遅延期活動を示す一群のニューロンが存在することが分かった。これらのニューロン群は逐次的情報の統合による動作決定に関与すると考えられる。さらに、二つの報酬条件をもつ ODR を用いた研究により、dlPFC には直前に行った行動反応の結果 (報酬の有無) をコードするニューロン群が存在することが明らかになった。

以上のデータから、dlPFC のニューロン群が情報選択と情報統合による動作決定、及び、動作結果のフィードバック的コーディングに関与することが示唆される。したがって、dlPFC において実行系のニューロン過程が実際に進行することはありそうなことである。

乳幼児における自他認識の発達

開 一 夫

東京大学・科学技術振興事業団

これまで自己認識の発達に関する研究では、マークテスト（あるいはルージュタスク）と呼ばれる課題が用いられてきた。マークテストは、子供の顔に絵の具や口紅などでこっそりマークをつけて鏡を見せたときに、子供がそのマークに触れようとすれば鏡の像を自分だと認識できたと見なすものである。このテストにパスするのは1歳半から2歳ぐらいとされてきた。マークテストは比較的単純であるが、これにパスするには自己認識に関連する多くの認知能力を必要とする。まず、鏡に映し出された映像が自分自身の像であるかどうかの判断。そして、鏡映像が現実の世界と対応付け可能であることの認知。さらに、鏡映像の視覚的フィードバックを用いて、顔につけられたマークへ手を伸ばすこと、などの能力が必要となる。マークテストはこれらの能力が混在した形でテストされるため、個々の認知能力がどのような過程を経て発達するのか、また、自己認識において重要な要因は何なのか、を明確にすることは困難である。

このような問題点を解決するため、我々は遅延自己映像を用いた2つの実験を行った。まず、実験1では、生後4～12カ月の乳児20人を対象に、乳児の足の部分を撮影したリアルタイムの画像と、同じ画像を2秒遅らせ、実際の足の動きとずれたものをスクリーン上に並べて同時に見せた。画像は被験児から見て鏡に映ったように反転させた。実験の結果、4～5ヶ月児では、2つの画像を見つめる時間に差は見られなかったが、6ヶ月以上の乳児ではいずれも2秒遅い画像の方を長く注視することが明らかになった。リアルタイムの画像を見つめる時間と比べると、平均で47%近く2秒遅い映像を長く注視していた（図1参照）。この結果は、自己受容感覚と視覚間の同時性認識が6ヶ月程度から発達し始めることを示唆しており、マークテストにパスするかなり以前から自己認識能力の基礎が形成れつつあることを示している。

実験2では、前述したマークテストを鏡ではなく、ビデオ映像を用いて行った。この実験では、遅延自己映像（この実験では上半身の映像）とリアルタイム自己映像それぞれに対する子供（2歳から5歳）の反応の違いが調べられた。つまり、時間的なずれがマークへのリーチング行動に対してどう影響するのかが焦点となった。実験の結果、こ

れまでマークテストにパスすると言われてきた3歳児であっても、自己映像にわずかなディレイ（2秒）が存在する場合は、テストにパスしない（マークに手を伸ばすことがない）ことが明らかになった（図2参照）。この結果は、マークテストでは自己受容感覚と視覚的フィードバックの同時性が重要な手がかりとなっていることを示唆している。

現在、「自他の認識」以外のプロジェクトとしてTVや人間型ロボットが乳幼児の発達に与える影響を実験的に調べている。これらの研究は認知科学的な意味で貢献するばかりでなく、社会的な問題へ対応するための基礎的データを与えことを目的としている。これらのプロジェクトの現状は、乳幼児に対する行動レベルの研究方法が確立できた段階にある。今後は、行動レベルで得られたデータを脳の発達と関連付けていく予定である。このためには、乳幼児に負担をかけないように脳活動計測を行う必要があり、NIRSや高密度EEGを用いた脳活動計測手法およびその解析手法を確立中である。

図1 遅延自己映像を用いた実験1（自己受容感覚-視覚間マッチング）の結果。左は5ヶ月児のデータ。右は6ヶ月児以上のデータ。各グラフは1分毎の遅延映像（delay）とオンライン映像（on-line）それぞれへの注視時間（秒）を表す。

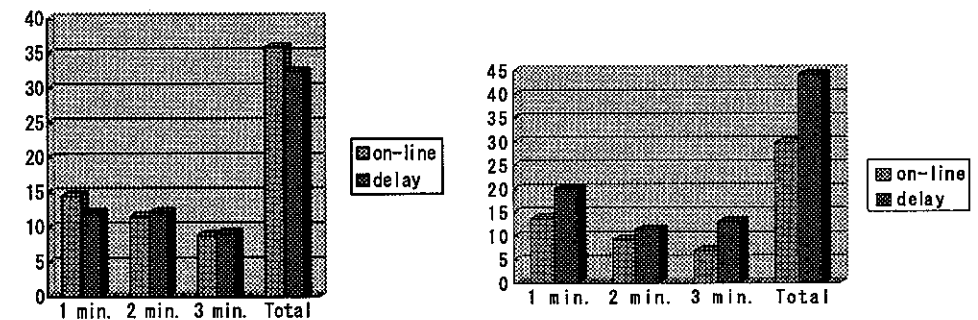
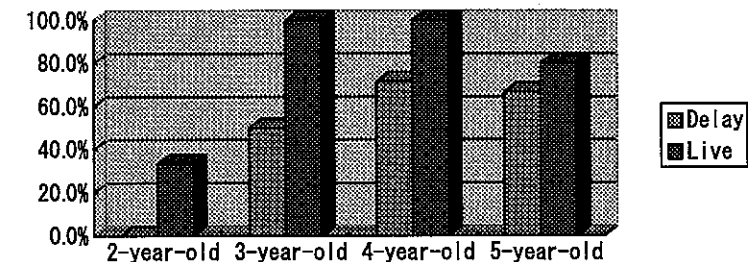


図2 遅延自己映像を用いた実験2（マークテスト）の結果。2歳から5歳までの遅延映像条件とライブ条件それぞれにおけるマークテストの成功率を表している。3歳では、ライブ条件（Live）において、ほぼ全員がマークテストにパスしているのに対し、遅延条件では、半数の乳児が失敗している。



眼球運動系をモデルとした随意運動の神経機構に関する研究

田 中 真 樹

医学研究科認知行動学分野

随意運動の発現・調節には大脳皮質、大脳基底核、小脳、視床、脳幹、脊髄などが複雑に関与する。これら脳各部における情報処理の様式、すなわちその機能を理解するためには各々のもつ信号を具体的に記述し、それらの障害および刺激が行動にいかなる影響をおよぼすかを調べる必要がある。霊長類の眼球運動には脊髄以外の上記脳部位が関与することが知られており、詳細な定量解析が可能であることから理想的な随意運動研究のモデルであると考えられている。

今回の研究紹介ではサルの前頭葉皮質が動いている視覚対象物を追視する際の眼球運動にどのように関わっているかを主に皮質内微小電気刺激によって得られた知見を中心に紹介する。複数の物体が視野内を動いている状況は日常的にしばしば遭遇するが、われわれはそのひとつを追視することも無視することもできる。こうした随意性の調節はどのような神経機構によってなされるのだろうか？いずれの場合でも物体が動いていることは認識できるので、運動視に関与する高次視覚野までは情報の処理がなされていると考えられる。したがって、この感覚情報をいかにして状況に合わせて運動情報に変換するのかが問題となる。眼前のモニターに提示した視覚刺激を固視するようにサルを訓練し、これを短時間（100ミリ秒）動かした。このときの眼球運動反応は前頭葉にある滑動性眼球運動をコードしている領域の電気刺激によって増大した。このことから前頭葉皮質は感覚—運動変換のゲイン調節に関与していると考えられる。眼球運動においては系統発生的にふるい反射性眼球運動の経路を前頭葉皮質からの信号がコントロールすることによって合目的な行動が可能となるのだろう。

この他に当研究室に所属するそれぞれの研究者によって進められている研究課題を簡単に紹介する。

MEMO

身体活動が脳機能と感情に及ぼす影響の検討

森谷 潔、渡辺明日香 (大学院D3)、橋本 恵子 (大学院M2)

北大教育学研究科健康スポーツ科学講座

【緒言】「身体活動は脳にとって有益な発達刺激になりうる」と考えられているが、具体的にはどのような効果を脳機能に与えるのだろうか？ その解明の一過程として、脳機能に及ぼす身体活動の影響を、成年女性を対象に脳波と感性スペクトルの変化から実験的に検討した。同時に信頼性と妥当性が検証された標準化質問紙 (MCL-S1) で感情の変化を検討し、両者の関連をみることを目的とした。

【方法】文書で本実験参加に同意した、健常な閉経後の女性8名 (平均年齢57.5歳) を対象とした。快適自己ペース歩行 (CSPW)、ダンスムーブメント活動 (DMA) を行う運動日と人工気象室内で安静に過ごす非運動対照日で構成し、練習日を経た後、19:00-20:50に実験を行った。CSPW、DMA は50分間実施したが、いずれも快適と感じるように運動するよう言語指示した。運動 (対照) の前30分間と後30分間を人工気象室内で椅座位安静にした。自発性脳波を、国際10-20電極配置法に従って、Fp1, Fp2, F3, F4, P3, P4, O1, O2, T3, T4 の10部位に皿電極を装着し、両運動 (対照) の前後と運動終了後25分に各3分間、閉眼で測定した。前頭部 (Fp1, Fp2, F3, F4) の脳波について感性スペクトル解析により、個人毎に正規化した1分毎の平均感性スペクトル値を求めた。MCL-S1 によって運動開始直前、運動中、運動終了直後、回復期に6回気分を調べた。

【結果と考察】 1. 前頭部から求めた平均脳波は、CSPW 運動開始前に比べて運動直後に、 α 波パワー%が有意に上昇し、 θ 波パワー%が減少した。 β 波には変化が認められなかった。DMA では θ 波パワー%が有意に減少したが、 α と β 波の上昇は有意でなかった。 2. CSPW 運動日の脳波感性スペクトル値は、対照日に比して運動後に「怒り・ストレス」値が有意に小さかった。一方、対照日に比して DMA 終了後に「Good Mood」値が有意に大きく「悲しみ」値が小さかった。 3. MCL-S1 で評価した快感情得点は CSPW、DMA によって上昇した。これらの結果は当研究グループで既に報告してきた成年男性が水中運動を50分間行った前後や、快適自己ペース走を20分間行った前後における脳波と感情の変化に矛盾しないものであるが、CSPW、DMA という運動の違いによる影響の差異を示唆するものでもある。

神経機構の再編成と睡眠

中尾光之

東北大学大学院情報科学研究科 生体情報学研究室

体性感覚の剥奪は、末梢から大脳皮質に至る神経機構を変化させることが知られている。このような神経機構の再編成による睡眠時脳活動への影響、および睡眠の再編成への寄与を明らかにするため、ラットの片側感覚毛を除去し睡眠時脳波ダイナミクスの変化を調べた。Sprague-Dawley 系の雄ラット（2ヶ月齢）の両側の一次体性感覚皮質パレル野を覆う髄膜上と頸部皮下に電極を埋め込んだ。感覚毛を除去しない状態での計測に引き続き、右側の感覚毛をすべて除去した状態で約10日間ポリグラフ計測を行なった。計測開始後4時間のノンレム睡眠期の δ 波帯域（0.5-3.5Hz）とレム睡眠期の θ 波帯域（3.5-10Hz）について、左右パレル間の脳波スペクトルパワーの比を求め、片側感覚毛除去後の変化を追跡した。その結果、感覚毛除去後において、除去側と対側のパレル野における脳波スペクトルパワーが同側に比べて徐々に減少する傾向がみられた。また、その下降はノンレム睡眠期の δ 波帯域において著しい傾向を示した。以上の結果は、覚醒期の末梢入力の左右バランスが変化し、皮質内あるいは視床—皮質間のシナプス伝達効率を長期にわたって変化させたことを示唆している。

不安におけるセロトニン作動性神経系の機能的役割

井上 猛、小山 司

北海道大学大学院医学研究科 神経機能学講座精神医学

現代社会において、うつ病、不安障害の早期発見と治療は重要な課題となっている。両疾患の有病率は高く、発症による個人・社会における損失は大きい。特にうつ病は最近数年の日本における自殺者の急増に大きく関与していると考えられる。うつ病や不安障害などの情動に関連した精神疾患の治療には、最近、選択的セロトニン (5-HT) 再取り込み阻害薬 (SSRI) などの5-HT作動性薬物が有効であることが明らかとなり、第一選択薬となっている。SSRI の有効性は、不安・抑うつ発症・治療における中枢セロトニン系の関与を示唆しているが、SSRI の作用機序は十分に解明されていない。現時点では、ヒト脳における研究は方法的に困難であり、動物モデルを用いた実験研究による解明が必要である。妥当性の高いうつ病の動物モデルはこれまでないが、不安の動物モデルはよく研究されている。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、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。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。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。SSRI は細胞外5-HT濃度を増加させるが、SSRI はCFSの際の細胞外5-HT濃度の増加もさらに増強するとともに、抗不安作用を示した。したがって、SSRI の抗不安作用の作用機序は5-HT神経伝達の促進であると考えられる。SSRI の扁桃体への局所投与がCFSで抗不安作用を示したことから、扁桃体はSSRIの抗不安作用の作用脳部位の一つであると考えられる。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と考えられる。

脳卒中易発症高血圧自然発症ラットならびの幼若期ストレス負荷ラットの行動薬理学的特性と軽度脳機能発達障害モデルとしての可能性

吉岡 充弘、富樫 広子

北海道大学大学院医学研究科 情報薬理学講座 機能薬理学分野

神経回路の形成には環境やストレスの影響を受けやすい生後の期間、いわゆる臨界期が存在することが明らかにされつつある。しかしながら、神経回路形成における臨界期は神経機構あるいは脳部位によって異なり、生後、様々な神経入力の影響を受けながら、統合された脳機能発達がなされるものと考えられる。したがって、ある種の精神神経疾患は統合的脳発達における不全としての側面を有する。今回は、軽度発達障害モデルを用いた行動薬理学的研究を紹介し、環境やストレスが脳内神経系の分化や神経回路の形成にあたる影響およびそのメカニズムの解明を視野に入れた脳機能発達研究への発展の可能性を探る。

我々は軽度発達障害モデルとして、以下の2つのモデルを提唱している。

(1) 注意欠陥/多動性障害モデルとしての脳卒中易発症高血圧自然発症ラット

注意欠陥/多動性障害 (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; AD/HD) は、主に幼児期から学齢期の児童に認められる不注意、多動性 (過活動) および衝動性を中核症状とした軽度発達障害である。男子の発生率が女子に比べて高いことも知られている。我々は、幼若期の脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (Stroke-prone spontaneously hypertensive rats; SHRSP) が示す、オープンフィールドにおける自発運動量の亢進 (多動性) ならびに注意力の側面を包含する短期記憶の評価系である Y 字迷路における自発的交替行動の障害 (不注意)、これらの障害に対する AD/HD 治療の第一選択薬 methylphenidate による改善効果、さらに、高架式十字迷路におけるオープンアームへの易進入性 (衝動性) といった行動薬理学的特性から、注意欠陥/多動性障害モデルとしての妥当性を報告してきた。Y 字迷路による自発的交替行動の障害は雄性 SHRSP に優勢的に認められる。また、去勢および性ホルモン補充を施行した実験から、この障害には性ホルモンの関与が示唆されている。

(2) ストレス障害モデルとしての幼若期ストレス負荷ラット

心的外傷後ストレス障害 (Posttraumatic Stress Disorder; PTSD) にみられるように、ストレス障害の一部は、危機に際した情動神経回路における機能亢進を背景とする。我々は、幼若期 (3 週齢) のラットに電撃ストレスを負荷すると、成熟後、環境ストレスに曝露した際に、行動や海馬・扁桃体を含む情動回路における神経伝達効率が変化することを見出した。しかも、環境ストレス曝露に対する応答性の変化は 2 週齢時に電撃ストレスを負荷したラットでは認められないことから、これらストレス障害には臨界期が存在する可能性がある。

今後、環境やストレスが脳内神経系の分化、神経回路の形成に与える影響とそのメカニズムを臨界期の観点から明らかし、脳機能の発達障害とその治療を視野にいれた研究を進めていく予定である。

ストレス応答に関与する脳ニューロン-グリア相関系 及び脳免疫相関系の細胞・分子機構

大熊 康修、野村 靖幸

北海道大学大学院薬学研究科薬理学分野

脳虚血等のストレスに伴う脳高次機能障害におけるニューロン死誘発機序には、脳高次機能を支える脳部位間、部位内の神経回路機構とともに、脳ニューロン-グリア相関機構、及びこれら機構における新規蛋白質などの未知シグナルの関与が推定される。ストレス負荷に伴う脳機能障害には炎症性サイトカインが関与する等、神経免疫相関機構が関わっている。

私たちの最近の研究成果を以下に紹介する。

脳虚血に伴ってニューロンは死に至る一方で、グリア細胞は抵抗性を示すことが知られている。グリア細胞において低酸素ストレス負荷により新たに誘導される蛋白質を解析し、その一つが蛋白質ジスルフィドシオメラーゼ (PDI) であること、PDI のニューロンへの強制発現は低酸素抵抗性をもたらすことを初めて見出した。

小胞体の機能が障害を受けると、折りたたみが異常な蛋白質が小胞体に蓄積する。それに対する応答機構として、蛋白質の折りたたみを正常化する小胞体シャペロンや異常蛋白質の分解 (小胞体関連分解; ERAD、ER-associated degradation) に関与する遺伝子の誘導がある。ヒトの ERAD 関連蛋白質として HRD1 と SEL1L を新たに同定した。これらの蛋白質は小胞体に局在すること、また、小胞体ストレスによって誘導されることが分かった。さらに、HRD1 を安定的に発現させると、小胞体ストレスによる細胞死に保護効果を示すことから、HRD1 は ERAD を介して小胞体ストレスを防ぐことを初めて見出した。

次に 1) 求心性迷走神経は末梢の感染や炎症反応における中枢神経系への迅速なシグナル伝達経路のひとつであること、2) 抗肥満作用を有するレプチンは末梢投与で中枢神経系における IL-1s の産生を誘導し、これにはレプチン受容体のうち抗肥満作用と関係しないショートアイソフォーム受容体が重要な役割を果たしていること、さらに 3) 抗肥満作用関連レプチン受容体を介する脳内作用部位として、視床下部の他に脳幹部に作用して摂食を含む新たな生理作用に関与していること等を明らかにした。

神経細胞機能の多元的リアルタイム計測

本 間 さ と

北海道大学 医学研究科 統合生理

脳における高度な情報処理は、特定の時期に特定機能分子が発現し、異なる機能をもつ神経細胞が一定の部位に分布して、多数の神経間で整然としたネットワークが形成されることにより可能となる。本研究の目的は、中枢神経の多様性を作り出す部位特異的な遺伝子発現や細胞機能発現を、単一細胞レベルでリアルタイムに測定解析し、中枢神経機能に迫ることにある。そこで、哺乳類の生物時計が局在する視床下部視交叉上核 (SCN) を用い、神経活動と複数の遺伝子発現をモニターして二次元解析を行い、単一細胞機能と生物時計の構造について検討する。SCN は、培養下でも神経活動、伝達物質放出、代謝活性などに安定した約24時間のリズムを示す。最近の時計遺伝子研究は、このリズム発振が基本的に単一細胞レベルで行われることを示しており、SCN 培養系は、本研究に最適の実験モデルであると考えられる。

1. マルチ電極ディッシュを用いた単一 SCN 細胞リズムの解析

複数の神経細胞活動の同時記録と二次元解析のため、 1 mm^2 に64個の電極が並んだマルチ電極ディッシュを用い、SCN の基本的構造を維持したスライス培養と単離 SCN 細胞を用いた分散培養を行い、単一神経細胞活動を数ヶ月に渡り連続測定する技術を開発した。また、リズム変異マウスの神経活動も測定した。その結果、一部の SCN 細胞のみが真の時計細胞であり、正常の神経核内細胞構築が SCN を生物時計にするのに役立っていることが分かった。

2. 生物発光レポータを用いた遺伝子発現のリアルタイム解析

遺伝子発現を調節しているプロモータ配列の下流に、発光波長の異なる生物発光酵素や蛍光蛋白の遺伝子配列を結合して、目的遺伝子発現のレポータとする。これを細胞に導入し、リアルタイムで複数の遺伝子発現測定を可能とする。すでに、成長ホルモン遺伝子発現の連続測定系を作成し、ホタルルシフェラーゼとの二重レポータを構築して、分光測光と解析を可能とした。現在、2種の発光酵素をレポータとした二時計遺伝子のトランスジェニックマウスを作成中である。

MEG における信号源の推定と脳機能解析

栗城 眞也

北大電子科学研究所

MEG は、まとまった数の神経細胞群が同期的な活動をするときに、細胞内に流れる電流が作る磁場を頭蓋周辺で計測したものである。およそ 10^4 個以上のニューロンの活動により、 10^{-13} テスラ（地球磁場は 10^{-5} テスラの大きさ）の MEG が発生すると考えられている。

MEG の研究は、てんかん焦点の推定や脳外科手術前に行うマッピングに代表される臨床的研究、体性感覚や視覚を中心とした感覚野の詳細な活動を調べる生理学的な研究、および一次感覚野以降の高次感覚野や連合野の活動に関わる脳機能研究などに分類することができる。

我々は、聴覚野の基本的な活動である音に対する反応から始まり、音声に対する応答、高次視覚野や連合野における文字や単語の処理に関する活動、さらに文章や音楽（楽音、メロディ）の認知に関わる活動などを探索してきた。現在は、言語と音楽にターゲットを絞り、生理学と認知科学の橋渡しをするような研究を志向している。

このワークショップでは、MEG 発生の機序と磁場検出器（SQUID）を使った MEG 信号の計測原理を説明する。つぎに、MEG の活動源（神経群）の位置を、計測した磁場データから推定計算するいくつかの方法を紹介する。とくに、高次機能の神経基盤と考えられる、脳内のいろいろな領域に広がる活動を推定する最近の計算手法について、言語機能（文章理解）との関連のなかで概説する。最後に、メロディの認知に関係する側頭の聴覚野から連合野にかけての神経活動の振る舞いを紹介する。その中では、絶対音感をもった音楽家の特異な活動など、学習の効果を示唆する「発達脳科学」と関連する結果が示される。

機能的近赤外分光法によるヒト高次脳機能研究

星 詳 子

東京都精神医学総合研究所 脳機能解析研究部門

近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS) は、生体組織の酸素化状態を直接モニターする方法として研究・開発がすすめられきたが、本法は脳神経活動にカップリングした脳血流の変化も捉えることができ、近年新しい脳機能イメージング法として世界的に注目されつつある (機能的近赤外分光法、fNIRS)。NIRS には幾つかの異なる測定法があり、様々なタイプの装置が開発されたが、現在市販されている装置の殆どは連続光 (continuous wave light、CW) を生体に照射して透過光強度を計測することにより、組織中の主として Hb 濃度変化を測定するタイプである。この CW 型装置は高い時間分解能を持ち、長時間リアルタイムで連続測定が可能で、脳局所の活動状態を動的に追跡することができる。しかし、濃度変化の定量が不可能なため、個体間はもちろん、同一個体でも部位間で変化量を比較することができず、たとえマルチチャンネルの装置を用いても CW 型では脳機能局在を画像として表示することができない。一方、近赤外領域の短パルスレーザー光を用いて時間分解計測することにより定量化は可能であり、通産省と NEDO のプロジェクトで開発された64チャンネル時間分解光断層イメージングシステム (光 CT) によって、あるいは多チャンネル CW 型装置に1チャンネル時間分解計測装置を組み合わせることによって、脳活動の topographical images が得られるようになった。NIRS は、被検者を拘束することなく自然な状態での計測を可能にし、特に携帯 CW 型装置と無線を組み合わせた計測システムを用いることにより、被検者が自由に動きまわられる状態でも測定を行うことができる。従って、fNIRS は日常診療や脳研究において PET や fMRI による計測が比較的難しい小児、精神神経疾患患者、そして高齢者等に検査の道を開くのみならず、新しい方向の脳機能研究を可能にすると考えられる。

磁気共鳴画像法による脳機能解析

松 澤 等

新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター

核磁気共鳴学の祖、Bloch と Purcell がノーベル物理学賞を受賞したのは古く1952年のことである。しかしながら、Lauterbur が水のサンプルチューブの画像を作ることに成功し、磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) が誕生したのはつい1973年のことであり、この後急速に発展したヒトにおける磁気共鳴画像法は、1980年代には臨床医学に欠くべからざる存在となった。現在も発展を続ける磁気共鳴画像法のもたらす恩恵は、もはや「精細な解剖学的断面像」の描出だけにはとどまらず、中枢神経系における神経活動にかかわる「機能的情報」の抽出に手が届きつつある。

統合的な情報処理をする器官として「脳」を考えると、賦活部位の機能局在の解析 (functionality analysis) に加え、個々の神経細胞の作り出す回路網の機能解析 (connectivity analysis) もまた重要であり、「脳機能解析」にはそのどちらも欠くことができない。磁気共鳴画像法による「脳機能解析」には、大きく分けて三つの手法が存在する。第一は、還元型ヘモグロビンの磁化率効果を利用して脳賦活による局所の酸素消費変化をとらえて画像化する手法で、一般に functional MRI といえばこれを指す。第二は、水分子の微細運動による見かけの拡散現象を利用した軸索解析で、軸索走行の可視化が可能である。第三は核磁気共鳴分光法の生体への応用である代謝画像である。

ここでは、これらの手法について、当センターで二台稼働している超高磁場3テスラの磁気共鳴画像装置の結果を織り込みつつ、この領域の現状、問題点、可能性について説明する。

24時間型社会の到来に伴う子供達の夜型化と精神機能

原 田 哲 夫

高知大学教育学部環境生理学研究室

体内時計を基本とするヒトの生体リズムにとって、24時間型社会の到来は“時計合わせの因子”＝同調因子として重要な“光環境”や社会的・心理的因子の大きな変化を意味する。朝型一夜型質問紙 (Torsvall & Åkerstedt, 1980 による。7つの質問項目。得点が高いほど朝型。) と睡眠習慣や同調因子となり得る項目 (光環境、食事、朝夕の運動、家族との会話、就寝指導、夜間におけるコンビニエンスストア・携帯電話の利用など) についての独自の質問紙を用い、高知県内の中学生、大学生を中心に、1歳児から25歳の大学生までを調査対象とした。

1996-1998年の高知市内の調査で、小学校5年生～中学校1までの思春期に一気に夜型化の進むことがわかった。この調査で、女子中学生の ME 値が平均15.5ポイントだったのが、2000年には14.2ポイントと急激に夜型化し、これまで見られた男女差 (男性の方が夜型) がなくなった。女性の夜型化と、性差の消失は大学生にも見られた。

1-6歳児の2002年の ME 値は19.2ポイント、1996-1998年調査の小学校3年生 (19.7) の値に相当した。よく“キレ”る幼児はそうでない子供より夜型であった。中学生や大学生の調査でも夜型である人程“キレ”やすく精神的に不安定であった。

調査結果から、昼間太陽光を浴び、就寝時に消灯し、食事を規則的に摂り、朝夕に軽い運動を行い、家族とよく会話し、就寝指導を幼い頃から受け、遮光カーテンを使わず、コンビニエンスストア・携帯電話・テレビを夜間、日常的には利用しないことが、朝型化と睡眠の質の向上につながると思われる。

上記の様々な因子の影響は若年になるほど概ね顕著になるので、24時間型社会による夜型化のリスクは若年者ほど大きいであろう。幼児から思春期までの子供達にとって、夜型化した日常生活がその後の“精神機能の発達”にどのような影響を及ぼすのかは謎である。疫学・生理学の両面からの息の長い追跡研究が今後望まれる。

発達期におけるストレスが脳機能の発達に及ぼす影響

本 間 研 一

北海道大学大学院医学研究科 統合生理学講座

【目的】

発達期におけるストレスが生物時計や睡眠覚醒、ストレス耐性に及ぼす影響とその脳内メカニズムを解明する。その際、ストレスの強度や質の差異も調べる。本ワークショップでは2つの実験を紹介する。

【方法と結果】

1. 発達期における反復性拘束ストレスが行動に及ぼす影響

離乳（出生後21日）後、仔ラット（白ネズミ）に拘束ストレス（過密状態）を1日30分、隔日で4週間負荷した。対照群は1ケージに1匹で飼育。離乳5週目からは、ストレス群も1ケージ1匹とした。ストレス負荷期間中、負荷中止後の行動、ストレス反応などを解析した。

反復性拘束ストレスを負荷したラットは、負荷の最初の1週目は摂食量が低下し、体重が減少したが、負荷2週目からは摂食量が対照群よりも増加し、過食はストレス中止後2週間ほど持続した。一方、ストレス期間中およびストレス中止後2週目まで、夜間の行動が低下し、不活発となった。この時期で、内因性覚醒物質で摂食亢進作用のある神経ペプチド、オレキシンの遺伝子発現が間脳視床下部背側部で増加しており、一方、ストレスホルモンであり摂食行動を抑制する CRH (corticotropin releasing hormone) の遺伝子発現が視床下部室傍核で低下していた。ストレス中止後5週目から覚醒剤 MAP (メタンフェタミン) を投与し、行動リズムの MAP 耐性を見たところ、耐性はむしろ増加していた。

2. 授乳母ラットのリズム変化、あるいは母子分離が仔ラットの行動に及ぼす影響

出生後、仔ラット（6匹）を明暗サイクルが逆転した母ラットに養育させ、離乳後仔ラットが示す行動リズムを解析した。また、周期的に母子分離を行い、母ラットの飼育を1日12時間に限定して仔ラットを育てさせた。仔ラットからは光の影響を除いた。

いずれの条件でも、離乳時の仔ラットの行動リズム位相が変化していた。また、生物時計が局在する視床下部視交叉上核における時計遺伝子 (*Per1*, *Per2*) の発現リズムが変化していた。

【結論】

この2つの実験は、発達期のストレスの効果が成人になって現れること、ストレスによる遺伝子発現の変化が重要であることを示している。

シナプス回路発達とグルタミン酸シグナル伝達機構

渡 辺 雅 彦

北海道大学医学研究科 生体機能構造学講座 生体構造解析学分野

グルタミン酸は、蛋白質を構成するアミノ酸の1つである。脳では、最も主要な興奮性神経伝達物質として機能し、シナプス後側に局在するグルタミン酸受容体を活性化する。グルタミン酸を介するシグナル伝達は、記憶や学習など高次神経機能発現に関わり、脳の構造的発達にも重要な働きをしている事実が明らかとなってきた。これまで、私は、グルタミン酸によるシナプス回路の発達と可塑性の制御機構について、小脳と体性感覚系に注目して神経解剖学の立場から取り組んできた。

1) 小脳プルキンエ細胞のシナプス回路発達とグルタミン酸受容体 GluR δ 2

プルキンエ細胞は小脳運動学習系における主要なニューロンで、平行線維と登上線維の2種のグルタミン酸入力が長期抑制を発現させる回路構築を有する。GluR δ 2は平行線維シナプスに選択的に分布するグルタミン酸受容体である。この受容体欠損により、平行線維シナプス形成が障害され、遠位の樹状突起には裸のスパインが多数出現する。このような状況において、本来近位の樹状突起のみを支配する登上線維が、遠位樹状突起上の裸スパインへと支配領域を広げる。さらに、登上線維が周囲のプルキンエ細胞の遠位樹状突起へも支配領域を広げることにより、複数の登上線維による多重支配が生じる。これにより、シナプス回路網が混線状態となり、運動の協調性や学習機能が障害される。

2) 体性感覚パレルのシナプス回路発達と NMDA 型グルタミン酸受容体

げっ歯類の体性感覚経路には、顔面の触覚毛に対応するパレル構造が存在する。この構造は、感覚神経活動に依存して生後まもなく形成される中枢シナプスの構築形態である。パレルは、出現後の数日間に除毛や神経損傷などにより神経活動量に差異が生じると、その構造的パターンも変化する。NMDA 型グルタミン酸受容体を欠損するノックアウトマウスを用いてパレルの成熟過程を検討したところ、胎児期から新生児期に発現する GluR ϵ 2 サブユニットがパレルの出現と臨界期終了の時期を早め、反対に GluR ϵ 4 サブユニットが遅延させることが明らかとなった。

これらの研究結果は、グルタミン酸を介するシナプス伝達機構が、神経活動依存的にシナプスの形成や排除を制御し、発達脳の臨界期時間特性を調節していることを示している。

総合討論「萌芽・融合型研究の開発」

発達期における脳機能分化と認知・行動の相互作用に関する包括的研究

本間 研一 (北大医学研究科)、大森 隆司 (北大工学研究科)

日本人の教育に関してはここ数年、分数の出来ない大学生や高校生の理科ばなれなど論理的思考力の低下が危惧されており、初等教育プログラムに工夫を求める声がある。一方では、切れる子供や多動性障害、不登校など発達期に発症する行動および情緒障害の問題が深刻化しており、そのメカニズムの解明が急がれている。少子高齢化社会にあって、発達期にある青少年に関する諸問題の解決は、障害発生の予防や対策の観点だけでなく、優秀な人材の育成という点からも重要である。

この様な背景にあって、発達期における脳の機能分化の仕組みを科学的に明らかにし、認知や学習、思考や判断などの高次脳機能の形成と行動との相互作用を解明することは、脳科学のなかでも特に緊急性の高い課題である。しかし、この様な研究を進めるには従来型の研究体制では極めて難しく、自然科学を基盤とした脳科学と人文科学を基盤とした発達心理学、教育学、そしてバイオインフォマティクスに基づいた行動発現の原理に関する科学を融合した新しい研究形態が必要となる。また、脳機能の発達研究に関しては、非侵襲的脳機能測定やバイオイメージングが必須な研究手段であり、新しい研究法の開発が求められている。

参加者名簿

学 外

- 中尾 光 之 (東北大学・情報科学科)
 原田 哲 夫 (高知大学・教育学部)
 開 一 夫 (東京大学・総合文化研究科)
 星 詳 子 (東京都精神医学総合研究所)
 松 澤 等 (新潟大学・脳研究所)

学 内

- 安 倍 博 (医学研究科)
 石 川 悟 (工学研究科)
 井 上 芳 郎 (医学研究科)
 井 上 猛 (医学研究科)
 岩 崎 善 信 (医学研究科)
 上 田 雅 信 (言語文化部)
 大 熊 康 修 (薬学研究科)
 大 森 隆 司 (工学研究科)
 岸 玲 子 (医学研究科)
 栗 城 眞 也 (電子科学研究所)
 黒 田 敏 (医学研究科)
 小 林 哲 生 (電子科学研究所)
 郷 原 一 寿 (工学研究科)
 澤 口 俊 之 (医学研究科)
 田 中 眞 樹 (医学研究科)
 本 間 さ と (医学研究科)
 本 間 研 一 (医学研究科)
 室 橋 春 光 (教育学研究科)
 森 谷 潔 (教育学研究科)
 山 内 康一郎 (工学研究科)
 山 本 徹 (医療技術短期大学部)
 吉 岡 充 弘 (医学研究科)
 渡 辺 雅 彦 (医学研究科)
 橋 坂 光 一 (医学研究科・事務部)
 滝 沢 優 (医学研究科・事務部)
 富 樫 廣 子 (医学研究科)