

## 第7期（2023年度）第3回創発セミナー報告 第7期研究助成贈呈式

大隅基礎科学創成財団は2023年12月19日午後3時から東京工業大学すずかけ台キャンパスで第7期研究助成贈呈式を行いました。基礎科学（一般）分野8人、同酵母分野3人の計11人の研究者に大隅良典理事長から贈呈書が手渡されました。



大隅基礎科学創成財団 第7期 研究助成贈呈式

2023年12月19日(火) 東京工業大学すずかけ台キャンパス会場にて

式では冒頭、大隅理事長が「助成金は多くの個人、企業、団体の寄付という浄財で賄われている。このことを忘れないでそれぞれの研究をさらに発展させてほしい」と挨拶、

続いて選考委員会を代表して基礎科学（一般）の吉田賢右委員長が「一般基礎科学分野には134人の応募があり、その中から創造的だが目立たず、したがって失礼ながら研究費に困ってようなプロジェクトを選んだ。新しい文化は辺境から生まれる、との言葉ある。みなさんには楽しく研究をし、小さくてもいいから面白い発見をして基礎科学者の励みになるような活躍をしてほしい。サイエンスを楽しみ、それを他人に伝えられるような研究を期待している」と激励、

さらに酵母分野の阪井康能委員長も「酵母分野には23件の応募があり、その中から新しい生理現象につながるか、を基準に選んだ。大隅先生が液胞に注目してオートファジーの機構解明と遺伝子を同定されたように、みなさんには小さくてもいいから新しい生理現象を発見してほしい」との挨拶がありました。

このあと11人の研究者からそれぞれ助成への謝辞を交えた自己紹介と研究テーマの簡潔な説明がありました。

研究助成贈呈式の後、榎本和生東京大学大学院教授（大隅基礎科学創成財団理事）を講師にした創発セミナー（別途報告）と懇親会があり、和気藹々のうちに午後8時に一連の行事を終えました。

公益財団法人 大隅基礎科学創成財団  
理事 大谷 清

「柔らかい脳と硬い脳の不思議 –子供とハエの脳から疾患まで–」

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻脳機能分野教授  
東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構副機構長  
大隅基礎科学創成財団 理事 榎本 和生

神経科学を米国で5年間研究する中で研究テーマを「脳の発達」と決めて帰国、以来15年にわたってヒトの脳とその発達を研究している。

ヒトの脳の構造基盤は1000億個の神経細胞（ニューロン）がシナプスを介して構築したネットワークだ。重さは1.2-1.4kgで体重の2%だが、体全体も20%のエネルギーを消費する。このアンバランスが特徴で、かつグルコース（注）を好む臓器だ。ヒトの脳内の1000億個のニューロンの間を繋ぐシナプスの数は50兆個、その結合（オンオフ）を「0、1」で制御すると10の15兆乗個という膨大な数の組み合わせになる。



ヒトの脳の大きさ（神経細胞の数）は生後、急激に増加し、小学校高学年ごろには成人と同等の大きさになり、加齢とともに萎縮し始める。このことはシカゴ大学のハッテンロッカー教授（故人、注）が多くの死後脳を電子顕微鏡で観察して明らかにした。

では神経細胞のネットワークはどう形成されるのか。これまでの教科書では神経ネットワークの形成は「コンピューターチップの配線ごとく、最初から決定論的に一つ一つ神経接続が決まっている」とされてきたが、ゲノム研究の進展でこの考え方は否定され、今日では「最初は大まかな回路構造ができて、その後、出生後の環境や経験に応じて不要な神経接続（シナプス）が除去されることにより最終決定される」と説明されるようになった。

ハッテンロッカー教授が大脳皮質を観察・分析したデータによるとヒト脳内のシナプスの数は生後6-12ヶ月が最大で、単位（1ミリ立方）あたりのシナプスの密度は生後10ヶ月あたりで極大になる。つまりヒトの脳の個性、神経ネットワークの働きは遺伝要素を別にすると、生後10ヶ月あたりまでにどんな環境で育ったか、どんな経験に晒されたかによって最終決定される。

1歳までの脳は幹細胞（iPS細胞）と同様に高いポテンシャルを持つ「多様性」を持つがその神経ネットワークは混線や脱線が多く含まれ、機能的には未成熟な状態にある。その後には与えられる摂動（経験、環境）によって感覚入力を受けて脳の個性化、テイラーメイド化が誘導される。

それから小学校高学年の10歳あたりまでは外界からの刺激に対して脳神経回路の再編が起りやすい発達期（臨界期、感受性期）で、「やわらかい脳」とも言うべき期間だ。それを過ぎて青年期以降は脳神経回路の再編が終わり、構造が決定される「かたい脳」の期間となる。もっとも「かたい脳」にも局所的には再編がありうる。ピアノや英語を習うのは10歳まで、と言われ

たが、今ではモチベーションと継続性さえあれば年齢に関係なく上達することが示されている。

なぜ生まれてくる時の神経回路が未熟なのか、については、回路を完全に作って外界に出すよりは、ある程度柔軟なものとして出しておいて環境に合わせて再編していく方がヒトの生存と生殖に有利だから、と考えている。

ここからサイエンスの少し深い話に入っていく。

「やわらかさ」の秘密とはなんだろうか。1981年ノーベル生理学・医学賞を受賞したヒューベルとウィーゼル（注）がネコの眼の神経回路を分析して大きな発見をした。生後5-10週の子猫の時に眼を遮蔽すると弱視になるが、15週を過ぎた大人のネコの眼を遮蔽しても弱視はおきず、正常なままだった。

ネコでは特に生後3-4週ごろに眼を遮蔽すると弱視が起きやすく、15週を過ぎると起きない。ヒトでは1歳半ごろが感受性期のピークで8歳近くまで感受性期は続く。ただし両眼立体視や運動視では感受性気は異なる。

では何が起きているのだろうか。混線、脱線が残る発達期の視神経回路に光を当ててやると回路が整理されていく。つまり外から情報が入力されると神経回路を組み替え、再編する能力が発達期の脳神経回路には備わっている。これは眼だけではなく筋肉、運動神経ネットワークでも見られる。

生後の脳発達において不要な神経回路は経験依存的に刈り込んでいかれる。神経回路は機能的にドメインを作って必要なものを残し、いらぬものを切り離す能力を持っている。ではそれには統一的なルールが存在するのだろうか。

この疑問に対して「ヘブ則」（注）を提唱したのがドナルド・ヘブ氏だ。彼はシナプスが持つ「回路可塑性」というシンプルなルールで仕組みを説明した。しかし「ヘブ則」だけでは説明のつかないことも起きている。

そこで我々は、不要な神経細胞コンパートメント（軸索、樹状突起、シナプス）を選択的に除去する分子細胞メカニズムについてショウジョウバエ神経回路をモデルに研究した。

ショウジョウバエは幼虫から蛹（さなぎ）を経てわずか5日で成虫になる。その変態期における回路再編を調べていく中で、カルシウム振動（注）によって樹状突起が刈り取られていくことを研究室の金森君（在スイス）が発見した。またシナプスの刈り込みを制御する因子としてUBE3Aという遺伝子を研究室の古澤君が同定した。

このUBE3A遺伝子に機能喪失変異が起きると発達障害アンジェルマン症候群が引き起こされることも分かっている。この症候群は1-2万人に1人（日本はもう少し高頻度）の割合で発症し、運動障害、言語障害、てんかんなどの症状で知られる。我々はさらに研究を進めて痛覚ニューロンが時空間的にどう制御されているか、に取り組んでいる。

#### ■榎本和生氏のプロフィール■

平成9年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了（薬学博士）、東京都臨床医学総合研究所・研究員、カリフォルニア大学ハワードヒューズ医学研究所・客員研究員、国立遺伝学研究所

新分野創造センター・独立准教授、大阪バイオサイエンス研究所 第一研究部門・研究部長を経て現職

平成 29 年 9 月－現在 世界トップレベル研究拠点プログラム「東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構」・副機構長（兼任）

注（編集者）

- ・グルコース：果物や穀類に含まれ、自然界に最も多く存在する単糖類。日本語ではぶどうから発見されたためブドウ糖と呼ばれる
- ・ハッテンロッカー教授：Peter R.Huttenlocher(1931-2013).シカゴ大名誉教授。子供の脳がどのように発達するかを発見した神経科学者。発達認知神経科学の父とも呼ばれる
- ・ヒューベル：David H.Hubel(1926-2013)カナダ出身の米国の神経生理学者。
- ・ウィーゼル：Torsten N.Wiesel(1924-)スウェーデンの神経生理学者。1958 年、ヒューベルとともにハーバード大学医学部生理学教室でネコの大脳皮質視覚野からニューロンの電気活動を記録する中で本文中の発見をするなど、第 1 次視覚野の研究を神経生理学の中で最も進んだ研究領域にした功績が認められ、ノーベル賞受賞につながった
- ・ヘブ則：1940 年代にカナダの心理学者 Donald O.Hebb（1904－1985）によって提案された「ヘブ（ヘップともいう）の学習則（Hebbian Learning Rule)」。脳のシナプス可塑性に関する法則のこと。発達段階の神経系が環境に応じて最適の処理システムを作るために、よく使われるニューロンの回路の処理効率は高まり、使われない回路の効率は下がる現象を指す。
- ・カルシウム振動：カルシウムイオン濃度の変化が周期的に繰り返し引き起こされる現象。