

AFTERNOON TEA

自治医科大学生理学講座神経脳生理学部門

尾仲 達史

ストレス、摂食、そして社会行動の神経科学

筑波大学の小川園子先生からバトンを受け取った自治医科大学の尾仲達史です。小川先生とは行動、神経内分泌という共通項があり、何かとお世話になっています。

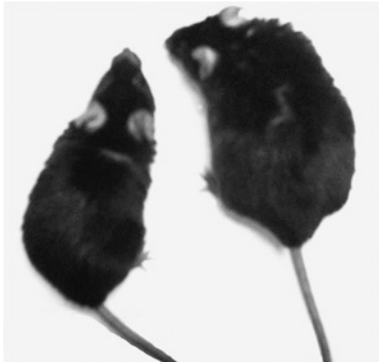
臨床をやる前に、少し研究をしようと思い、軽い気持ちで東京から栃木にある自治医科大学の生理学教室に移り、あっという間に20年が過ぎました。

学生時代に統合失調症(その当時は精神分裂病)の患者さんと接し、非常に興味を持ちました。ほとんど正常なのに、でも違う。このために社会での生活に困難を伴う。当時、画像診断がちょうど出始めたときでした。しかし、それほど一般化されておらず、主に、心理テストで脳機能異常を推察するという時代でした。精神科では、当時で既に10年以上経ちながらも学園紛争の跡を背負っており、生物学的研究というだけで攻撃の対象ということもありました。学生として傍らで見て、失礼ながら、靴の底から足の裏を搔いているような感じがしていました。精神機能を物質レベルで捉えることができないか、見ている階層が違っても動物で同様の精神機能が見れるだろうと不遜にも思い、生理学教室に入りました。

自治医大では、脳の出力としては出るか出ないのか一方向という意味で単純な視床下部神経分泌細胞の研究を行いました。視床下部は精神機能の原始的な出力部位として、魅力ある部位です。当時は、他人との人間関係を含む社会機能、そんなものが科学になるのかという機運でした。そこでまずは、ストレスの出力系(指標)として視床下部を使い、この出力を出すための脳回路を探求する、これなら地道に実験すれば描けるだろうという目論見でストレスの研究を始めました。この結果、延髄から視床下部へのノルアドレナリン作動性ニューロンが神経内分泌系のストレス反応に大

事であることが分かりました。これに関し、プロラクチン放出ペプチド PrRP というペプチドを発現しているノルアドレナリン作動性ニューロンが大事であるというデータを埼玉大学の井上金治先生のグループが発表されました。我々も、PrRP を発現し視床下部に投射している延髄弧束核のノルアドレナリン作動性ニューロンが、情動ストレスに対する神経内分泌反応を担っているということを示すことができました。さらにこの同じ延髄弧核—視床下部回路が、摂食を停止させる回路とも一致していることが分かってきました。摂食を停止させる回路とは、ご飯を食べたとき5-10分も食べればおなかいっぱいと感じそれ以上食べるのをやめますが、この時に働く神経回路です。ストレスと摂食で共に PrRP ニューロンが活性化され、PrRP の機能に障害を受けるとストレス反応と摂食がともに異常を来します。PrRP 遺伝子欠損動物は、肥満を来し糖尿病発症を発症します。ストレスと肥満、共に生活習慣病の大きな危険因子です。この共通項が分かってきたわけです。

PrRP の主な投射先に視床下部のオキシトシン産生ニューロンがあります。摂食とストレスでこの PrRP-オキシトシン系が活性化されます。この系が、ストレスと摂食を抑制する系として働いているのではないかという仮説をたて、現在、研究を行っています。オキシトシンは、人に投与すると他人に対する信頼感を増加させるという報告が Nature に報告され、現在チョットしたブームになっています。オキシトシンはストレス緩和作用があるという報告がありますが、さらに、社会行動も良くするというわけです。運動クラブなどでは、合宿し一緒に飯を食い、激しい練習を行います。運動ストレスと摂食は、共に PrRP-オキシトシン系を強く刺激します。同じ釜の飯を食って苦労した仲間意識の形成に、この PrRP-オキシトシン系が効いているということもあるかも知れません。ストレス、摂食、社会行動、一見無関係なよ



PrRP が異常なマウスは太る
正常 (左) PrRP 異常 (右)

新潟大学医学部第一生理学講座の戸田春男さんよりバトンを受けました。私は昨年まで新潟大学脳研究所システム脳生理学分野にいましたが、合同抄読会で戸田さんと一緒に勉強していました(歳は私の方が大分喰っています)。最近、私はヒトの言語音認識機構を探る目的で、ラットに合成母音や合成子音を弁別学習させ、そのメカニズムを調べています。ヒトの言語機能についてfMRIなどの機能画像による研究がおこなわれていますが、細胞・分子メカニズムを解明するには動物モデルによる研究が欠かせません。しかしこれまで初期段階である言語音認識についても適当な動物モデルは存在しませんでした。われわれはラットに合成母音を3-4日の短期間に弁別学習させることに成功しました。ラットによる合成母音弁別の性質とヒトの母音の聞き分けはよく対応しています。聴覚野を破壊すると合成母音の弁別学習は阻害されましたが、母音の構成要素であるホルマント(スペクトルの特徴)の弁別は阻害されませんでした。この弁別学習には聴覚連合野が関与しています。子音/b, d, g/の弁別も学習させることができ、これにも聴覚連合野が関与することが分かっています。ラットの弁別とヒトの聞き分けに共通性があることはヒトの言語音が哺乳類に共通な聴覚野のメカニズムを基礎にして発達してきた

うに思える現象が、つながるかもしれません。

栃木の少人数の教室で何をするかは大きな問題です。面白くて自分も他人も楽しむことのできる研究をと思っています。いろんな料理が目の前にあったときに、何から手をつけますか？まず美味しそうなものから？それとも後にとっておきますか？いずれにせよ、一緒に、美味しそうに思える研究をやりませんか？

E-mail : tonaka@jichi.ac.jp

帝京大学医学部生理学講座教授

工藤 雅治

ことを想像させます。これらから、言語音認識メカニズム研究のための動物モデルが確立できたと考えています。

齧歯類による研究は遺伝子改変動物による分子メカニズムの解析という意味でも重要ですが、学習の研究では学習過程を繰り返し観察できることも大きな利点です。また、連合野の高次機能についても齧歯類による研究の可能性は大きいと思っています。動物による知覚や心理の実験では「動物がどう知覚しているのか、ヒトと同じような仕方判断をしているかは動物に聞かなきゃ分からない」と考えられていましたが、学習後に弁別に用いた刺激の要素刺激を使ったプローブテストを工夫することによって、動物が何を手がかりに弁別をしているのかを推定(動物に聞くことが)できるようになっています。母音の構成要素であるホルマントの認知と複数のホルマントからなる母音の認知は、知覚一般における部分の認知と全体の認知の問題と共通していると考えられます。これらの問題を解くモデルとしてもこの実験系は有用です。若い頃極端な懐疑主義に陥っていたような自分には、いろいろなことを心ゆくまで確かめることのできる(確かめた気になれる)齧歯類の実験は相性が良いようです。

合成母音の弁別学習が一次聴覚野の前にある前

聴覚野や、背側の聴覚連合野に依存することが分かかってきており、現在、これらの学習による可塑

的变化をイメージングで捉えようとしているところ

大阪大学医学部薬理学講座

村上 慎吾

神奈川県立小野弓絵先生よりバトンを受けました、大阪大学医学部薬理学講座の村上です。小野先生と同様に、もともと電子工学畑の人間だったのですが、現在倉智嘉久先生の研究室で心臓・脳を対象にモデルや電気生理の研究をしています。現在はどっぷり生理学の世界にはまり、工学系の研究はすっかりご無沙汰です。

今でこそ言えますが、実は生物が一番嫌いな教科でした。「生物」といえば「暗記」。このイメージに加え、人生初めての生物教師であったスペイン人の神父さんが強烈で、生物が一番嫌いな科目でした。原体験というものは恐ろしいもので、以降できるだけ生物を避ける人生を送ってきました。

そんな中学時代、生物の代わりに電子工作にはまっていました。所属した部では先輩同輩が半田こて片手にCPUボードを作り上げ、人によっては迷路を走るマイクロマウスを製作していました。その当時、今でも明確に思い出せる感動をしたことがあります。それはデジタル回路の基礎的な論理素子からCPUを設計するまでを解説した本です。

今ではユーザーはコンピュータのハードウェアの仕組みを意識する必要はないでしょう。そして、それこそがコンピュータが発展した理由の一つであると思います。当時の私の周りでも、コンピュータのプロセッサは半導体メーカーが生産したZ80を主に買い、電子工作に励んでいました。そして、プロセッサの内部の仕組みを理解しないままブラックボックスとして使っていたのです。

しかし、偶然部室で見つけた半分崩壊した古ぼけた本は、世界で最初のシングルチップ商用マイクロプロセッサ i4004 が販売された直後に出版されたものでした。そして、その本ではAND、ORといった基礎中の基礎の論理素子からプロセッサを実際に設計することで、内部の動作原理を

すべて説明していました。この本を読むことで、ブラックボックスがブラックボックスでなくなったのです。その時の爽快感は今でも忘れられません。

運よく何とか京大に滑り込んだ後も生物嫌いは直らず、教養でも生物関係はまったく無視。そして、卒論でLSI設計の研究室に入りました。しかし、ちょうどその時期に世界中でLSI設計用の設計環境が整えられ始め、誰もが単純作業としてLSI設計ができるようになってきていました。芸術的な職人芸の側面が薄れ始めた時代の流れに、私は落胆が隠せませんでした。

東大院に進学してから、ふとした縁で生理学の分野に入ることになりました。徐々に予備知識が増えるにつれ、実は中学生のときに感じたあの感動を生理学の分野で得られることに気づきました。人の造りしものであるプロセッサには当然理がありますが、自然が造り出した生物にも美しい理があるということによりやく気づいたので。そして、仕組みを理解できたときの爽快感、そのシステムとしての美しさには今も魅了され続けています。また、電気生理といういまだに職人が活躍し、職人氣質が残る領域でも研究をさせていただいております。

しかし同時にLSI設計と同じことが生理学分野でも起きるのではと危惧もします。私自身を例に取るならば、アンプを自作していた世代と比べると、基本的な理解がどこかで欠けているのではないかと自分を疑う時があります。市販のキットでも、仕組みを厳密に理解することなく使用できることは便利であると思うと同時に研究過程の作業化の原因となり、あの感動が薄れていかないかとつい考えてしまいます。いろいろ遊ばしてくれる懐の深い生理学という分野が、この魅力も損なうことなく、さらに発展することを祈りつつ、筆を置かせていただきます。