



こどもの脳の柔軟性～個性と向き合う

新潟大学大学院医歯学総合研究科発達生理学分野

杉山 清佳

(2024年度 入澤彩記念女性生理学奨励賞 (中堅枠))



このたび第15回入澤彩記念女性生理学奨励賞(中堅枠)を賜り、大変光栄に感じるとともに、医学・生命科学分野における生理学の重みを改めて痛感しています。生理学研究に携わる関係者の皆様、多大なるご指導と貴重なご縁に心より感謝申し上げます。

私は学生の頃、卵のなかで瞬く間に発生するニワトリ胚を観察し衝撃を受けました。多くの研究者が「受精卵が個体になるまで」を遺伝子の言葉で解読しようと色めきたっていた時代です。私も脳の領域形成に必須のホメオ蛋白質と新たな結合因子を突き止めましたが、何より、一本の神経管から脳の回路形態が見事に作られ、生命を支える回路機能が全うされる様に心を奪われました。それ以来、発達に伴う形態と機能の見事なマリアージュを解明することが、私の研究の原点になっています。

発生期だけでなく、子どもの脳には個々の経験に応じて神経回路を集中的に形成する成長期(臨界期)があります。臨界期はスポーツや英語教育など、昨今の早期教育の根拠になっています。一方、臨界期の偏った経験は、例えば、片目に眼帯をすると弱視になるなど、思わぬ疾患を引き起こします。なぜ臨界期は子どもの脳に現れ、大人の脳には現れないのか。私は、発生期に脳を作るホメオ蛋白質 Otx2 が、臨界期に脳の機能を作ることの突き止めました。このホメオ蛋白質は経験によって末梢から中枢に移動するというユニークな性質を持ちます。マウスの脳においてこの蛋白質の量を操作すると、臨界期の活性化を人為的に制御できます。例えば、成体マウスの脳に臨界期を

再活性化し、経験に応じた回路を再形成させることも可能です。このホメオ蛋白質の“経験メッセンジャー”としての作用は、世界中の研究者にインパクトを与えました(Cell, 2008, J Neurosci, 2012, Sci. Rep. 2017)。さらに、ホメオ蛋白質の下流で働く「臨界期遺伝子」を網羅的に同定し、経験に応じて神経突起を伸ばすアクチン因子や、Otx2 と協調して働くコンドロイチン硫酸などを明らかにしました(Front. Neurosci. 2017, Front. Cell Dev. Biol. 2021)。ヒトの Otx2 変異が神経発達症の一因になることと一致して、臨界期遺伝子には精神疾患関連遺伝子が顕著に含まれており、臨界期遺伝子が神経発達症に見られる感覚異常や視覚優位、行動異常に関与することも突き止めています(投稿中)。

格差社会において、子どもの頃の恵まれた環境は脳の発達を促す一方、不遇な環境で育った経験は、大人になってからも心の不調を導きます。脳機能の再建を目指すためにも、臨界期を安全に再活性化する方法の開発が求められており、末梢から中枢に移動するホメオ蛋白質には薬としての応用が見込まれます。今後も、脳の成長の仕組みを探究することで、生理学領域の発展に尽力していく所存です。

略歴

- 2001年4月 東北大学 日本学術振興会特別研究員(PD)
- 2002年4月 理化学研究所脳科学総合研究センター 基礎科学特別研究員・研究員

2006年4月 ハーバード大学ボストン小児病院
日本学術振興会PD・海外特別研
究員
2009年10月 新潟大学大学院医歯学総合研究科
テニユアトラック准教授 (PI)

2014年4月 新潟大学大学院医歯学総合研究科
准教授 (PI)
2022年4月 新潟大学大学院医歯学総合研究科
教授

「健康生活ひとくちメモ」

5: 運動習慣を身につけて元気で楽しい人生を送りましょう

② ウォーキングなどの有酸素運動をしてその様々なメリットを享受しましょう

大いに歩きましょう。ウォーキングは筋力アップをもたらして心肺機能を高めます。また、第2の心臓といわれる筋肉ポンプの働きで血液循環を高め、浮腫や夜間頻尿も防ぎます。踵をトントンと刺激すると骨密度低下の予防になります。エレベータやエスカレータをなるべく使わずに階段を使う生活をするだけで死亡リスクが約1/4減少するともいわれています⁶⁾。特に自然の中で歩くと脳内に快感ホルモン⁷⁾が分泌されて気分転換にもなります。速歩きや大股歩きをしたり、それらと通常歩行を数分ずつ交互にするインターバルウォーキングをすると、それは同じ運動でも有酸素運動⁸⁾になります。有酸素運動とは、軽～中程度の負荷を比較的長時間かけて主として遅筋⁹⁾を使う運動のことです。ジョギング、サイクリング、スイミング、水中ウォーキング、エアロバイク、ハイキング、登山なども有酸素運動であり、これによって体内で主に脂肪が燃焼されて、脂質異常、動脈硬化、高血圧などの生活習慣病の予防・改善が得られます。有酸素運動には脂肪細胞から分泌される善玉ホルモン¹⁰⁾の分泌を促進して悪玉ホルモン¹⁰⁾の分泌を抑制し、血圧を下げ¹¹⁾、眼圧を下げ、海馬で新しい神経を生む¹²⁾などのメリットもあります。できれば週に(毎日30分足らずか週末にまとめるかは別にして)計180分したいものですね。通勤している方は、通・退勤時間を(車を使わない、電車・バスを使う場合も一駅は歩くなど)有効に活用するのも一策です。

脚注:

- 6) 欧州心臓病学会ホームページ: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Climb-stairs-to-live-longer>.
- 7) ドーパミン・セロトニン・オキシトシン・βエンドルフィンの4種で、快楽や幸福感に影響を与える神経伝達物質で「幸せホルモン」とも呼ばれる。
- 8) そのエネルギーは、酸素を使ってグリコーゲンのみならず脂肪を燃焼させて生成されるATPによって供給される。その代謝反応は、ミトコンドリアでのクエン酸回路(クrebs回路またはTCA回路)とそれに続く電子伝達系による酸化的リン酸化である。
- 9) 姿勢保持などの持続的張力の発生に関与する筋肉であり、ミオグロブリンや酸素やミトコンドリアを多く含んでいる。酸素と結合したミオグロビン(オキシミオグロビン)が赤色を呈するので赤筋とも呼ばれる。
- 10) 脂肪細胞から分泌される種々の生理活性物質はアディポカイン(またはアディポサイトカイン)と呼ばれ、大きく分けて善玉と悪玉に分類される。善玉アディポカインにはインスリン感受性を高めて血糖値や脂質代謝を改善するアディポネクチンや、食欲を抑制してエネルギー代謝を調節するレプチンなどがあり、悪玉アディポカインには炎症を促進してインスリン抵抗性を増大させるTNF-αや、血栓を形成して動脈硬化を促進するPAI-1や、動脈硬化を促進するMCP-1や、インスリン抵抗性を増大させるHB-EGFなどがある。
- 11) 血行を増加させNO分泌を促すことで血管が拡張することによる。加えて、早歩きやジョギングの足着地時にもたらされる頭部への機械的刺激振動によって、交感神経活動の中枢である頭側延髄腹外側野のアストロサイトでアンジオテンシンII受容体の発現が低下して、血圧が下がるという報告: Murase et al. 2023 Nat Biomed Eng.
- 12) 例えば、ランニングなどの有酸素運動が成熟ラットの海馬の神経細胞新生を促すという報告: Nokia MS et al. 2016 J Physiol.

岡田泰伸 (生理学研究所)