

目次

Contents

はじめに

(財)ブレインサイエンス振興財団理事長 伊藤 正男2

序章 神経科学の最近の進歩

沼南リハビリテーション病院神経センター 川合 述史9

第 I 章 脳神経系の分子・細胞過程

1. 神経幹細胞を用いた神経発生と再生の研究

慶應義塾大学 岡野 栄之23

2. オレキシン系：その発見と個体レベルでの役割の探求

テキサス大学サウスウェスタン医学センター 柳沢 正史、三枝 理博55

3. GABA受容体機能に関わる新しい分子

九州大学 平田 雅人、兼松 隆、照沼 美穂83

4. Desert hedgehog遺伝子変異による神経障害の病態解明

鹿児島大学 梅原 藤雄95

5. ショウジョウバエによる学習記憶関連遺伝子の同定とそのシナプス機能の解析

(財)東京都医学研究機構東京都神経科学総合研究所 齊藤 実109

6. 脳神経機能と cAMPシグナルとの関連

横浜市立大学 石川 義弘125

7. シンタキシンの新規結合蛋白質の機能解析

新潟大学 五十嵐 道弘135

8. 7回膜貫通型カドヘリンによる樹状突起伸長

京都大学 上村 匡145

9. 海馬神経自発振動とシナプス可塑性

九州工業大学 夏目 季代久157

第 II 章 脳神経系の病因と治療

1. 遺伝性発作性不随意運動の病因遺伝子の探索

チャンネル・トランスポーター病としての見地から
防衛医科大学 松尾 洋孝171

2. Caチャンネル異常による神経疾患の病態解明

岐阜大学 松山 善次郎195

3. 海馬への遺伝子導入による虚血性神経細胞死の抑制

自治医科大学 島崎 久仁子215

4. 磁気共鳴画像を用いた脳灌流測定法

京都府立医科大学 山田 恵227

5. 遺伝性精神遅滞症に至る分子経路の解析

徳島大学ゲノム機能研究センター 塩見 春彦251

6. 神経細胞に対するアポリポ蛋白 Eの作用

国立療養所中部病院長寿医療研究センター 道川 誠265

7. アルツハイマー病における神経変性の根治療法開発への挑戦

慶應義塾大学 西本 征央273

索引289

神経科学の最近の進歩

川合 述史

沼南リハビリテーション病院神経センター

1960年東京大学医学部医学科卒業、61年群馬大学医学部助手、72年東京都神経科学総合研究所研究員、91年自治医科大学第一生理教授、2000年自治医科大学名誉教授、沼南リハビリテーション病院神経センター長。専門分野は脳神経生理学。



本書に収められた論文は第一線の若手の研究者により、自らの研究成果を中心に関連する領域についてわかりやすく解説したものである。16編の論文のうち前半は「脳神経系の分子・細胞過程」と題して、次々に発見される新しい分子群の神経系における役割を中心に、後半は主として神経疾患の病態とその治療法に関連したものである。本書によりわが国の脳研究における先端のトピックスについて最新の情報が得られるものと期待する。以下にその内容の一端を紹介する。

1. 神経幹細胞の魔力

神経や血液などさまざまな細胞の起源となる幹細胞を用いた再生治療の研究は大きく進展しつつある。岡野栄之は神経幹細胞が多分化能により種々の神経細胞を作り出すことができ、また増殖し継代を繰り返すことができる自己複製能をもつことに着目し、損傷した中枢神経組織の修復を目指した研究を精力的に推進している。岡野はかつてショウジョウバエを用い遺伝子工学的手法により神経発生に関わる新規の制御因子の探索を行い、この過程で神経前駆細胞の非対称性分裂の制御因子であるRNA結合

蛋白質Musashiを同定した。さらに、この哺乳類ホモログのMusashi1が、じつは神経幹細胞に強く発現する選択的マーカーであることを発見し、Musashi1を用いて成人脳内にも神経幹細胞が存在することを明らかにした。岡野はこの成果に基づき、幹細胞が成人中枢神経系において再生能力が低い理由の解明や神経系の機能再生を起こすための条件を検討することを目標に中枢神経系の再生医学的研究を始めた。岡野らはnestin-EGFPというレポータ遺伝子を開発し、神経幹細胞を生きたまま同定し、セルソータにより分離することに成功した。この系を用いることにより胎児中脳腹側部から神経幹細胞を分離し、脳内に移植することによりパーキンソン病モデル動物の機能修復を確認した。また、Musashi1がNotchシグナルの活性化を介して、神経幹細胞の自己複製能を高めることができることを明らかにした。さらに最近ラットの脊髄損傷に対する神経幹細胞移植に成功し、これをもとにヒト胎児由来の幹細胞移植をサルに適用し、機能回復をもたらすなど臨床応用に一步近づけた。このように岡野らの研究は再生医学のなかでももっとも注目を集めている分野である。これらの研究成果によって岡野は第15回塚原仲晃賞を受賞した。

2. Reverse molecular pharmacology

柳沢正史はリガンドの見つかっていない(orphan)受容体から、その活性化による細胞応答を指標に逆にそのリガンドを同定するというreverse molecular pharmacology(逆分子薬理学)の手法を用いてオレキシンを見出した。orphan GPCR(G蛋白質共役受容体)を発現させたHEK細胞を用い、細胞内カルシウムを上昇させる活性を脳抽出液より精製し得られたペプチドをオレキシンA、Bと名づけた。オレキシンは産生する細胞が視床下部外側の細胞の一部に限局しており、食欲を意味するギリシャ語に由来する名のとおり、摂食行動を調整している。実際にオレキシンを脳室投与されたラットでは食欲の増進がみられた。柳沢らはさらにオレキシンおよびそ

の受容体OX₁R、OX₂Rを同定し、オレキシンが摂食行動以外にも循環系の調節や覚醒・睡眠のサイクルにも関与していることを明らかにした。なかでも注目されるのはナルコレプシーの病因との関連である。ナルコレプシーは日中の睡眠発作、情動脱力発作、睡眠麻痺という特徴的な症状を示す疾患で有病率は日本では0.16~0.18%とされている。プレプロオレキシン遺伝子のノックアウトマウスはヒトやイヌのナルコレプシーとよく似たカタレプシー症状や睡眠パターンを示した。大多数のナルコレプシー患者においてオレキシン系の異常が見つかり、遺伝子異常が報告されている。この結果は、脳脊髄液中のオレキシンAがほとんど検出されなかったという他の研究室における報告とあわせて、ナルコレプシーがオレキシン系の破綻によって生ずることを強く示唆するものである。このようにorphan GPCRのリガンドとして見い出されたオレキシンが、摂食行動に限らず覚醒・睡眠サイクルを統御し体内のホメオスタシスの維持に大きな役割を果たしていることが明らかになった。柳沢はこの業績により第14回塚原仲晃賞を受賞した。

3. 情報伝達分子による最新情報

最近細胞内情報伝達に関わる多彩な分子群の同定と分類が進み、新しい役割が次第に明らかにされてきている。平田雅人はイノシトール1,4,5-三リン酸[Ins(1,4,5)P₃]結合性蛋白質ファミリーの一つとしてPRIP-1を同定しその役割を明らかにした。PRIP-1はホスホリパーゼC(PLC) 1類似蛋白質であるが、PLC酵素活性をもたず、意外にもGABAを介するシグナル伝達に関わることがわかった。PRIP-1の*in situ*ハイブリダイゼーションの結果はGABA_A受容体の分布と類似しているという報告があり、以前からその関連が示唆されていた。平田らはGABARAP(GABA Receptor Associated Protein)と呼ばれるGABA_A受容体に結合する蛋白質がPRIP-1と相互作用をすることを明確に示した。これはGABARAPがGABA_A受容体のサブユニッ