

葛藤する脳の仕組みを調べる

糸原 重美

私たちは、日々、多くの葛藤や迷いに振り回されている。一応の理由をつけて何らかの行動に出るが、それは脳のどのような制御機構によるものなのか。理研脳科学研究センターの糸原重美チームリーダーらは、マウスの実験によって、あるタイプの葛藤の処理に「X11L」というタンパク質が関与していることを突き止めた。

Nature Digest — 葛藤に興味をもたれたのはなぜですか？

糸原 — 脳の高次機能に興味があったからです。これまで、生物学者は脳科学において「心」という言葉を使うことを避ける傾向にありましたが、私は「心＝脳の高次機能」ととらえています。心の状態は、複雑ではありますが、整然と統合された神経回路によって作り出されています。心はヒトに固有のものだという人もいますが、私はその原型が高等脊椎動物全般にあると考えています。そのうえで、マウスを使って、分子生物学と行動学の両方のアプローチから、神経回路の仕組みに迫るための研究を続けています。

葛藤は心の状態を表す重要な脳機能ですが、初めから葛藤に注目していたわけではありません。ある遺伝子の解析を進めたところ、葛藤制御の重要な側面に行き着いたのです。

葛藤とは何か

ND — そもそも、葛藤とはどのような心の状態だと考えられますか？

糸原 — 私たちは外界からさまざまな刺激を受け取りますが、その中には「自分を誘引するような刺激」がたくさんあります。このとき、誘引対象に接近したいという欲求と、そこから回避したいという欲求の両方が同時に起きるのが普通です。葛藤とは、こうした複数の欲求が天秤にかけられた状態だと解釈できます。結局は、その都度、自分の中で何らかの理由づけをし、回避か接近かのどちらかの行動を選択することにな

ります。場合によっては、どちらをより好むか（より嫌うか）といった葛藤や、「知識と現実との矛盾が葛藤を生む」というようなことも経験するでしょう。

ND — 今回、X11L 遺伝子に着目された理由は？

糸原 — X11L は、共同研究を行っている北海道大学大学院薬学研究院の鈴木利治先生たちが、アルツハイマー病の研究で見つけられた遺伝子です¹。アルツハイマー病の原因分子とされるアミロイド-β は、その前駆体がいくつかに切断されることで作られるのですが、X11L はこの切断に関与し、アミロイド-β 産生を抑制するタンパク質でした^{2,3}。脳の病気に関わる分子は、脳の高次機能においても重要な生理活性を担っているはずと考え、その本来の機能を解析しようと考えたのが始まりです。

ND — ノックアウトマウスを使って実験されたそうですが、容易に行動の異常が観察できたのでしょうか？

糸原 — X11L 遺伝子のノックアウトマウスと野生型マウスと同じゲージで飼育しながら、さまざまな行動実験を行いました。約2年にわたり、さまざまな行動実験を試みたのですが、予想に反し、何の異常も見られませんでした。例えば情動を調べるのに、高架式十字迷路試験というものがあります。これは高さ50センチほどの十字迷路で、一方向には壁があり、一方向には壁がありません。野生型マウスは大半の時間を壁のある迷路で過ごすのですが、ときどき壁のない迷路に近づいたりします。「安全な位置にしようとするものの、安全でないところもぞいてみたい」という葛藤が生じているといえます。ノックアウトマウスの行動も野生型マウスと差がなかったのですが、私たちは「ノックアウトマウスには何らかの行動の異常があるにちがいないが、実験手法の検出限界により、それが見えてこない状態にある」と考えました。ところが、なかなか具体的な打開策を得ることができませんでした。

発見に結びついた行動実験

ND — 何が異常行動発見の糸口になったのですか？

糸原 — ある記憶実験をするために長期間の食餌制限をする必要があったときに、スケジュールの都合上、途中の一日だけ餌の与え方を変えた日があり、このことがきっかけとなりました。その次の日の測定で、野生型マウスとノックアウトマウスの体重に有意な差が見られたのです⁴。通常、餌は「食べ

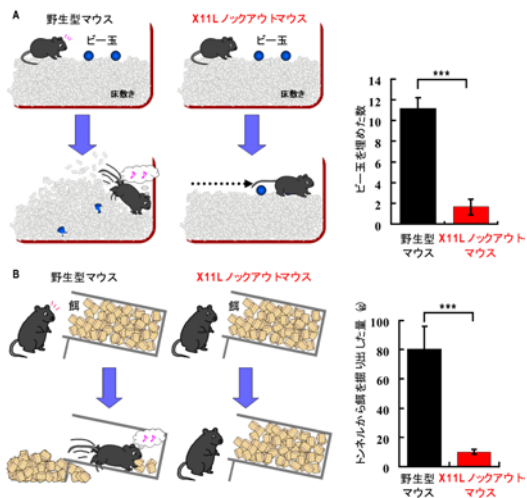


図1 ビー玉埋め試験とトンネル掘り試験。ビー玉埋め試験(A)では、厚さ5cmの床敷きの上に20個のビー玉を等間隔に敷き詰め、マウスを自由に行動させた。野生型マウスに比べ、ノックアウトマウスでは、ビー玉を床敷きの下に埋める数が顕著に低下した。一方、トンネル掘り試験(B)では、1個約2グラムの餌の塊が200グラム詰まったチューブを、マウスの飼育ケージに置き、自由に行動させた。野生型マウスに比べ、ノックアウトマウスではチューブから餌の塊を出す量が顕著に低下した。



糸原重美 (いとらは・しげよし) / 理化学研究所脳科学総合研究センター 行動遺伝学技術開発チーム チームリーダー。東京大学農学研究所獣医学専攻連携教授、早稲田大学理工学術院客員教授も併任。博士(農学)。専門は行動遺伝学、分子神経科学、発生工学。1978年、山口大学農学研究所獣医学専攻修士課程修了。ニワトリの自然発生可移植性肉腫から新たなガン遺伝子 *yes* をもつレトロウイルスを分離同定した。同年農林水産省家畜衛生試験場に入所し、牛白血病ウイルスの感染増殖機構の分子生物学的研究に従事した。この研究で博士号を取得。1998年よりポスドクとして、マサチューセツ工

科大学利根川進研究室で、マウスの γ δ T 細胞の発生と機能に関する研究に従事。当時の利根川研究室は免疫学研究の拠点である一方、将来の神経科学研究の方向性を議論する場であった。1993年に京都大学ウイルス研究所助教授に就任。神経科学の研究を開始し、アストロサイト特異的遺伝子のノックアウトマウスの解析から、アストロサイトが学習記憶機構に関わる証拠を初めて示した。1997年、創設直後の理化学研究所脳科学総合研究センターに赴任し、以来、マウスの行動を制御する高次脳機能についてマウスの発生工学的手法で取り組んでいる。<http://bgshige.brain.riken.jp/index.htm>

きれないほどの量を、1時間半という制限時間を設けて与える(餌取り競争は生じない)」という投与方法でしたが、その日だけは「少なめの一定量を食べきるまで与える(競争が生じる)」という投与方法をとっていました。

そこで、食餌制限実験をくり返してみました。その結果、「餌取り競争が生じる方法」ではノックアウトマウスの体重が野生型マウスよりも有意に減少し、「競争が生じない方法」では両者の間に差が生じないことがわかりました。また、ノックアウトマウスは野生型マウスと同居しているときにのみ、この状態を示すこともわかりました⁴。

ND — どのようなことが示唆されたのですか？

糸原 — ノックアウトマウスは、野生型マウスにくらべて競争環境下で負けやすくなっていることが示唆されました。ノックアウトマウスは身体的に虚弱なわけではないので、「負けやすい状態は、ノックアウトマウスが社会行動に何らかの不全をもった結果ではないか」と解釈しました。

ND — 結論づけるために、さらにどのようなことをされましたか？

糸原 — ある試験によって社会行動を評価してみました。雄マウスをしばらく1匹で飼育しておくとして縄張りを作るのですが、そこに別の雄マウスを侵入させると、正常な場合は侵入してきたマウスに対して能動的に探索行動を行います。ところがノックアウトマウスでは、この行動が有意に低下していました⁴。社会行動は「接近すべきか、回避すべきか」の葛藤の結果として選択されたものです。ノックアウトマウスで社会行動が低下した理由としては、「回避の欲求が高まっている」、「接近の欲求が低下している」、「両方が複合している」という3通りの可能性が考えられます。ところが、先の高架式十字迷路試験においては、回避欲求による行動が強く現れますが、ノックアウトマウスでも異常はみられませんでした。こうした知見から、餌取りの行動異常は「接近要求が低下しているためではないか」と考えました。

このことを確かめるため、マウスが好む「ビー玉埋め」と「穴掘り」の実験もしてみました。前者は、ある深さの床敷きの上にビー玉があると積極的に埋めようとする行動で、後者は、筒の中に木くずのようなものが詰まっているとそれを掘り起こそうとする行動です。両方ともなぜマウスが積極的に行うのかは定かではありませんが、これらの行動そのものが報酬に値し、主に接近欲求を反映すると考えられます。実験結果は

予想どおりでした。ノックアウトマウスでは、ビー玉埋めと穴掘りの両方の行動が顕著に低下していたのです⁴ (図1)。

ND — この結果から、どのようなことがいえるのでしょうか？

糸原 — 回避欲求・回避行動と接近欲求・接近行動に、それぞれ独立した神経回路が存在すること。そして *X11L* 遺伝子が、接近欲求・接近行動の発現に深く関与しているということがいえそうです⁴。

ヒトの病気や行動と結びつくか

ND — *X11L* タンパク質はどのような回路において、どのような機能を果たしていると考えられるのでしょうか？

糸原 — 残念ながら十分には理解できていませんが、*X11L* 遺伝子ノックアウトマウスでは、海馬、線状体、大脳皮質などにおけるモノアミン系の神経伝達物質(セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン)の量バランスが、正常マウスと異なっていることがわかっています⁴。*X11L* タンパク質は、多様なモノアミンの量のバランスの制御にかかわっているのかもしれない。

一方で、ノックアウトマウスの前脳(海馬、線状体、大脳皮質など)の興奮性ニューロンだけに *X11L* 遺伝子を発現させると、正常に戻ることも明らかにしています。ただし、接近行動を起こしている最中に *X11L* タンパク質が必要なわけではありませんでした。*X11L* タンパク質は接近欲求・接近行動にかかわる回路が成熟する過程で必要とされるもので、その後はなくてもよいようです⁴。

ND — 今回の成果はヒトにもあてはまるのでしょうか？

糸原 — ヒトにもあてはまるかどうかはわかりませんが、ヒトの *X11L* 遺伝子の異常が自閉症と関与する可能性があると考えています。その理由は、自閉症の発症と連鎖する遺伝子座の近傍に *X11L* 遺伝子があることと、自閉症でみられる症状の一部が *X11L* 遺伝子ノックアウトマウスの行動特性と類似性をもつように思えるからです。

ND — ありがとうございます。

聞き手は、西村尚子(サイエンスライター)。

- 1 Tomita et al. *J Biol Chem*. **274**, 2243-54 (1999)
- 2 Sano et al. *J Biol Chem*. **281**, 37853-60 (2006)
- 3 Saito et al. *J Biol Chem*. **283**, 35763-71 (2008)
- 4 Sano et al. *J Neurosci*. **29**, 5884-96 (2009)