

神経系の記憶と進化機構の分子生物学的研究

山 森 哲 雄

(種分化機構第一研究部門)

外界の刺激に対して応答する単純な情報処理系は、単細胞でも走化性などの形で見られるが、動物においては、エネルギーの摂取を全て捕食に依存することにより、より高度に発達した情報処理系が必要となるので、それが神経系として進化してきたと考えられる。神経系は体の中の他の組織と比較すると著しく異なる機能的、構造的特徴を持つが、近年の分子生物学的研究によって、神経系を構成する分子も免疫系などで使われている分子と構造的共通性を持ち、従って、共通の祖先から由来しているらしいことが、明らかになりつつある。つまり、ヒトが道具を作る場合は、先ず、何をする道具か、イメージが先にあり、次いでそれを具体化する素材を選ぶが、動物の進化では、先ず、生身の素材が先にあって、世代をかけて何とか機能を果すようになったと考えられる。このことを情報論的に換言すれば、ある特定の情報処理をするのに可能な幾つかの選択肢の中で、生物学的素材が常にその選択を規定してきたということになる。当研究室が新設部門として、発足してから3年余りになるが、そうした神経系の情報処理機構進化の分子機構を知ることを最終的な目標として、幾つかの異なるレベルでの研究を進めている。

1, サイトカインの免疫系と神経系における共進化

自律神経の中でも、交感神経がアドレナリン性であることは、一般に良く知られている事実である。初代培養した交感神経は、当然のことながら、アドレナリン性を示すが、これに非神経細胞の培養上清（例えば、心臓培養細胞上清）を添加すると、アドレナリン性が抑制されるのみならず、アセチルコリンの合成が著しく促進されることが、1970年代の初頭、ハーバード大学のパターンソン博士等によって示された。この現象の発見は、従来、変化しないと考えられていた神経細胞が環境の変化に応じて変わり得ることを示した点で、重要な実験であるが、この心臓培養上清中に含まれる、分子の実体が山森等によって明らかにされたのは、1989年である。コリン作動性分子因子 (CDF: cholinergic differentiation factor) と名付けられたこの物質は、結局のところ白血病抑制因子 (LIF: Leukemia Inhibitory Factor) と同一遺伝子産物であることが判明した。その後、4つの研究グループにより受容体の分子的解明からこの因子が IL-6 と呼ばれるサイトカインの一種と同じファミリーに属するものであることが明らかにされた。実はこれらのサイトカインの受容体は免疫グロブリンとよく似た構造を有するので、これらは、同じ共通の祖先から進化してきたと考えられる。サイトカインは、もともと、血球、リンパ細胞間の細胞相互作用を媒介するものとして発見、研究されてきたもので、現在、その遺伝子が数十種類以上知られているが、近年、血球、リンパ球などの免疫系以外にも広くその効果が

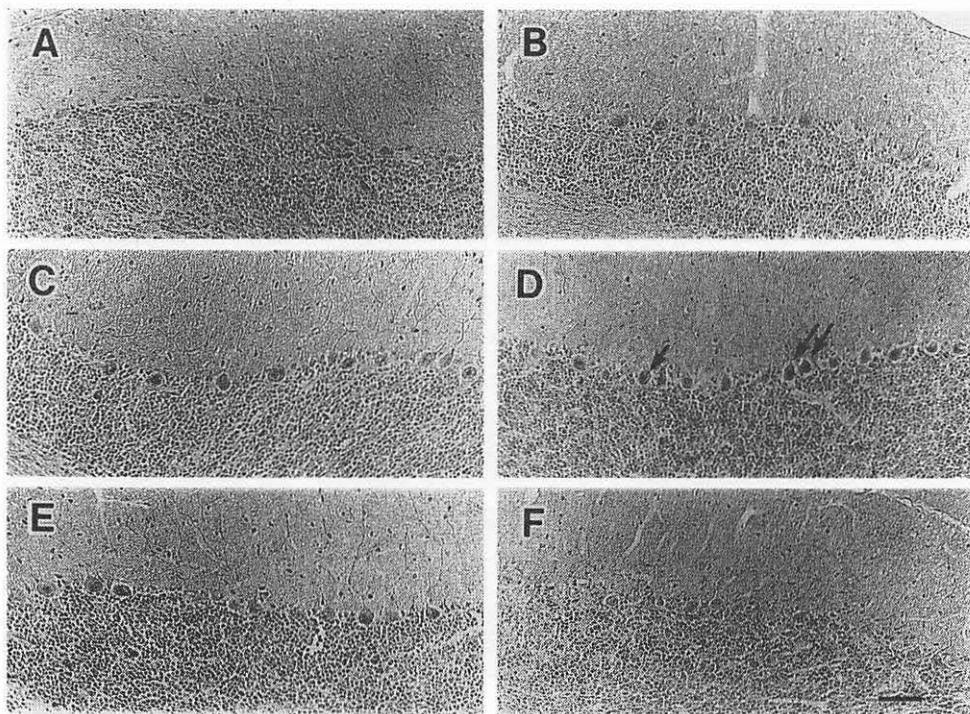


図1, AMPA と登上線維の共刺激領域に特異的に Jun-B が発現している。A) から B) は、各々、0.4mm づつ離れている。D (共刺激領域) から遠ざかるにつれ Jun-B の発現量が低下している。

あることが知られるようになってきた。前述した CDF/LIF は、そうしたサイトカインが神経細胞に特定の機能を持つことを示した最初の顕著な例であった。それでは、どうして同じファミリーに属する似たサイトカインが免疫系や神経系などの異なる系で機能するようになったのだろうか。IL-6 (classIB) サイトカインファミリーの場合について、我々は、岸本等の IL-6 受容体ファミリーのサブユニット間の相互作用モデルに基づいて、次のように考えている。まず、gp130 と呼ばれる細胞外の情報を細胞内に伝達すると考えられるシグナル伝達サブユニットが他の classI サイトカイン受容体と分離し、はじめは、同一のサブユニットの二量体が受容体として、機能し、その後、遺伝子重複に引き続く挿入、欠出の結果、特異的なリガンド結合サブユニットが出現してきたと考えられる。この際、CDF/LIF の機能的受容体はシグナル伝達サブユニットである gp130 と結合サブユニットである LIF-R の異種二量体となり、さらに、神経系においては、CNTF (毛様体栄養因子) と呼ばれる因子に特異的な結合サブユニットが出現し、これと gp130, LIF-R が三量体を作ることにより CNTF の機能的受容体を形成するようになった。従って、IL-6/classIB の受容体ファミリーの進化においては、シグナル伝達サブユニットを共通にしつつ、結合サブユニットを各系 (神経系や免疫系) に固有なものが出現することによって、進化してきたことが示唆される。しかし、IL-6/classIB ファミリーの神経系における機能は未だ解らないことが多く、それを解明することによってその神経系における進化様式を明らかにしたいと考えている。

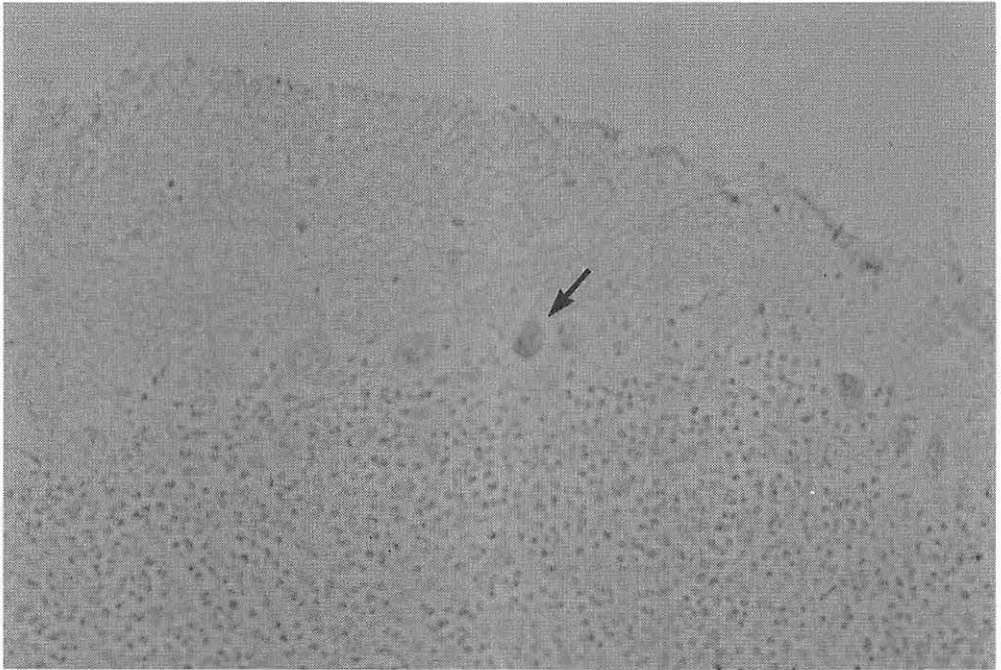


図2 (口絵11参照), 平行線維と登上線維の共刺激で Jun-B の発現が誘導されていると考えられるプルキンエ細胞 (矢印)

2, 細胞レベル：記憶と遺伝子発現

神経系の機能を考えるうえで、記憶、学習が重要な意味を持つことは、明らかであろう。情報処理においてハードウェアである配線が重要であることは、論を待たないが、しかしメモリー（記憶）機構なしには、如何に複雑な配線であろうと限定された機能しか果すことができない。そういう意味で、近年、記憶の分子、細胞レベルでの研究が集中的に行なわれるようになってきたのは、当然の成り行きと言える。驚く程単純なことに、少なくとも現在までに記憶の細胞レベルでの基礎として知られているのは、脱感作 (desensitization)、長期増強 (LTP)、長期抑圧 (LTD)、発芽 (sprouting) の4種類の現象しかない。その中でも LTP、LTD に研究が集中して行われた結果、当初、海馬に特異的と思われた LTP、小脳に特異的と思われた LTD が大脳皮質も含めて、広範に存在していることが明らかになってきた。小脳 LTD は、平行線維刺激と登上線維刺激がプルキンエ細胞に同期的に入力した時のみ平行線維からプルキンエ細胞への伝達効率が長期的に低下する現象で、1982年に伊藤正男等によって発見された。我々は、こうしたおよそ数分間から数時間の間持続する短期記憶が、より長時間持続する記憶に切り替わる分子機構を知ることをめざして、小脳運動学習の細胞レベルでの基礎と考えられる小脳プルキンエ細胞に LTD を引き起こす条件下での遺伝子発現を調べた。その結果、平行線維刺激を代替すると考えられるグルタミン酸の類似物質である AMPA と登上線維刺激を共刺激したときにプルキンエ細胞に顕著な JunB 発現の誘導を観察した。現在、この JunB/Fos の AP-1 複合体転写因子の下流にあって調節を受ける遺伝子群を解析しているところである。

3, 高次レベルでの進化

これまで述べてきたのは、分子、細胞レベルでの神経系の解析であり、これまでの研究では、むしろ、進化を通じて、共通の側面が多いことが示唆されてきている。しかし、行動の多様性を考えるとき、その多様性に対応した分子的基础があるはずである。我々は、それが神経細胞が集団となったモジュールレベル以上での脳進化に起因すると考えており、脳の機能的進化という観点からこれを解明したいと考えている。

参考文献

1. Yamamori, T., Fukada, K., Aebersold, R., Korsching, S., Fann, M. -J. and Patterson, P. H. (1989) The cholinergic neuronal differentiation factor from heart cells is identical to leukemia inhibitory factor. *Science* 246, 1412-1416.
2. Yamamori, T. (1991) Localization of cholinergic differentiation factor/leukemia inhibitory mRNA in the rat brain and peripheral tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 7298-7302.
3. Nakazawa, K., Karachot, L., Nakabeppu, Y. and Yamamori, T. (1993) The conjunctive stimuli that cause long-term desensitization also predominantly induce c-Fos and Jun-B in cerebellar Purkinje cells. *Neuroreport* 4, 1275-1278.
4. Yamamori, T. and Sarai, A. (1994) Evolution of IL-6/class IB cytokine receptors in the immune and nervous systems. *J. Physiol. (Paris)* 88, 165-171.
5. Yamamori, T., Mikawa, S. and Kado, R. (1995) Jun-B expression in Purkinje cells by conjunctive stimulation of climbing fibre and AMPA. *Neuroreport* 6, 793-796.

