

脳生物学研究

山 森 哲 雄

基礎生物研究所は、平成 19 年で、創立 30 周年を迎えるが、私が新設の種分化第一研究部門に着任したのは、平成 6 年 4 月であるので、これを執筆している時点で、部門を担当してから、13 年経ったことになる。長いようで、あっという間の出来事である。

私は、基礎生物研究所に赴任する前は、理化学研究所の伊藤正男博士のもとで、小脳長期抑圧 (LTD) と遺伝子発現の関係を研究していた。この小脳 LTD の分子生物学的研究は、海馬の長期増強 (LTP) と共に、記憶学習の分子機構解明のモデルシステムの本命として、利根川進等による、ノックアウトマウスを用いた解析法導入と相まって、まさにこの当時花盛りを迎えつつあるとあって良く、伊藤研はその発祥の地であるので、その幾つかのプロジェクトを継承する可能性は勿論あった。(このうち、最初期遺伝子発現を用いた行動解析下に於ける脳内の情報処理過程を細胞レベルで可視化する研究は、坂田秀三君や木津川尚史君、富岡良平君により発展させられて、現在、大学院生の廣川純也君や中村徹君に引き継がれている。なお、坂田、木津川、富岡君の現所属は、各々、New Jersey 州立大、大阪大学、理研 BSI である)。しかし、私は、伊藤先生が訳されたエクルズの「脳の進化」に大変に興味を持ち、機会があれば、大脳新皮質の進化の研究を行いたいと予てから考えていたので、赴任を機に脳の進化の分子生物学的解明のプロジェクトを始めようと考えた。

最初に考えたのは、ヒトとチンパンジーの遺伝子間の差が 1 ~ 2% 程度であるという hybridization のデーターが 1970 年代に報告されていたので、両者で差のある遺伝子を取って脳に於ける発現を調べれば、言語を含めたヒト固有の認知機能が判るのでは無いかと言う事であった。その後、この問題を真剣に考えてみて、結局自分の研究室でやるのは止めた。問題は、ヒトとチンパンジーの遺伝子の違いが判っても、それを更に機能的に解析する明確な方法論がないということである。要するに、現在の欧米科学哲学の標準理論であるカール・ポパーの「反証可能性」に問題があるということである。この事は、David Cyranoski から受けたインタビューでも述べた (*Nature* 418, 910 – 912, 2002, News Feature 参照) が、ヒトゲノム配列が決定され、チンパンジーのゲノム配列の大意が判った現在でも、おそらく事情は変わらないと思う。ヒトゲノムは勿論、チンパンジーゲノム配列決定は、勿論重要で貴重な資源であるが、脳科学の立場からみると、これらの遺伝子差の情報だけから、実験科学として反証可能性を意識した研究を展開するのは今でも大変難しいと思う (反証可能性で科学と非科学を裁断するポパーの科学哲学にも、議論はあり得るが、それは、また別の話しになろう)。

そこで、次に注目したのは、所謂ブロードマンの大脳皮質領野である。今から、100 年程前に、ドイツの解剖学者ブロードマンは、哺乳類大脳皮質の系統的な組織化学的解析から哺乳類全体で 52 領

野を定義した。このブロードマンの領野は、ヒト 48 領野 (52 領野のうちヒトでは 4 領野を欠く) に於いて殊に有名であり、現在でも広く用いられている。ブロードマンが大腦皮質領野を発表した当初は、大腦皮質の機能的局在について懐疑的な意見が多かったが、その後、電気生理学や最近の機能的イメージング技術の発展により、領野概念は、神経科学の基礎概念として定着したと言って良い。

私がこの問題に注目した当時から、こうした大腦新皮質領野の機能と形成機構を解明する事を目指して、その領野特異的遺伝子発現が見られるかどうか、げっ歯類 (マウスやラット) を対象として、Differential Display 法やマイクロアレイ法によって世界中の研究室で徹底的に探索されたが、神経細胞種特異的な遺伝子発現は最近見出されたものの (例えば、大腦皮質の運動野にあって、脊髄への特異的投射を示すもの等)、領野間で 2 倍以上の差のある遺伝子発現 (複数の細胞種に発現していて、領野間で顕著な差を示すもの) は見出されていない。

一方、霊長類の大腦皮質は他の哺乳類の大腦新皮質に比べて、非常に発達している。そのサイズが大きい (体重で補正してもヒトとげっ歯類では、200 倍の差がある) だけでなく、その領野は更に高度に細分化されている。従って、例えげっ歯類では観察されなくとも、霊長類では、領野特異的な遺伝子発現が存在する可能性がある。そこで、霊長類における領野間で顕著な発現の差を示す遺伝子探索を渡我部昭哉君が Differential Display 法や RLCS 法とを導入して開始した (RLCS 法の導入については、野田研に大変お世話になったが、小松勇介君が独力でほぼ完成した)。その結果、一次視覚野特異的発現遺伝子が栃谷史郎君、運動野特異的発現遺伝子が渡我部昭哉君、藤田宏志君 (現資生堂)、連合野に顕著に発現する遺伝子が小松勇介君により、各々、初めて見出された (図 1: occ1 は、視覚

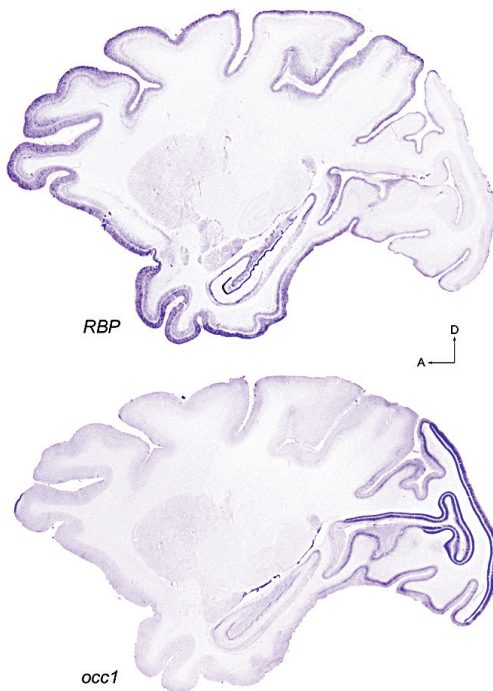


図 1. 視覚野と連合野特異的遺伝子の発現パターン

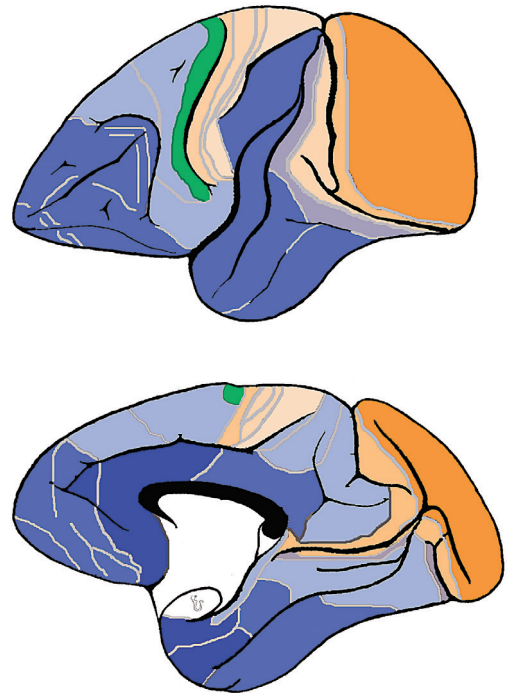


図 2. 領野特異的な遺伝子発現

野に特異的に発現し、Rbp は連合野特異的に発現する。occ1 と Rbp の発現パターンは相補的である。この図では、in situ hybridization 法により検出している。Komatsu et al., *Cereb Cortex* 25, 96-108, 2005 より引用)。occ1 遺伝子の領野特異的な発現は、高畑亨君によって、霊長類の大脳新皮質のみに観察され、他の哺乳類では観察されない事が示された。従って、occ1 と Rbp の霊長類での発現様式は、霊長類の脳進化で特に良く発達した視覚野と連合野の進化に供なって進化してきた可能性が示唆される(図 2、occ1 が発現している領域と Rbp が発現している領域を各々オレンジ色と青で表した。Yamamori & Rockland, *Neurosci Res.*, 55, 11-27, 2006 より引用)。これらの発現様式と機能を解明することによって、大脳新皮質の機能が形成される仕組みやその進化機構を解明する可能性が見えてきたが、定金理君、高司雅史君、佐々木哲也君、戸板成子さん、仲神友貴さんもこのプロジェクトに参加して、現在研究を行っている。エクルズの問題提起にどの程度脳科学の立場から迫れるか判らないが、少なくともその途中にあるとは思っている。

なお、小池智君(現都神経研)、大西暁史君(現 Johns Hopkins Medical Institute)による色覚異常ザル個体の発見、小峰由里子さんによるラット属脳特異的な発現遺伝子(Bsr)(田中暢明君, 現 NIH も共同研究者として参加)や zfh-5 遺伝子の脳特異的なアンチセンス鎖の発現、畑克介君(現 Case Western Reserve 大)による CNTF の松果体特異的な発現とグリア分化への関与等おそらく他にあまり類を見ないユニークな研究も行われたことも記しておきたい。

参考文献

1. Watakabe A, Ichinohe N, Ohsawa S, Hashikawa T, Komatsu Y, Yamamori T. Comparative Analysis of Layer-Specific Genes in Mammalian Neocortex. *Cerebral Cortex* (in press)
2. Takahata T, Komatsu Y, Watakabe A, Hashikawa T, Tochitani S, Yamamori T. (2006) Activity-dependent expression of occ1 in excitatory neurons is a characteristic feature of the primate visual cortex. *Cereb Cortex*, 16, 929-940.
3. Komine Y, Nakamura K, Katsuki M, Yamamori T. (2006) Novel transcription factor zfh-5 is negatively regulated by its own antisense RNA in mouse brain. *Mol. Cell Neurosci.* 31, 273-283.
4. Komatsu Y, Watakabe A, Hashikawa T, Tochitani S, Yamamori T. (2005) Retinol-binding protein gene is highly expressed in higher-order association areas of the primate neocortex. *Cereb Cortex*, 15, 96-108.
5. Sakata S, Yamamori T, Sakurai Y. (2004) Behavioral studies of auditory-visual spatial recognition and integration in rats. *Exp. Brain Res.*, 159, 409-417.
6. Hata, K., Arakai, M. and Yamamori, T. (2002) CNTF is specifically expressed in the developing rat pineal gland and eyes. *NeuroReport*, 13, 735-739.
7. Sakata, S., Kitsukawa, T., Kaneko, T., Yamamori, T. and Sakurai, Y. (2002) Task-dependent and cell-type-specific Fos enhancement in rat sensory cortices during audio-visual discrimination. *Eur. J. Neurosci.*, 15, 735-743.
8. Watakabe, A., Fujita, H., Hayashi, M, Yamamori, T. (2001) GDF7, a BMP/TGF beta family member, is enriched in the primary motor area of monkey neocortex. *J. Neurochem.*, 76, 1455-1464.
9. Tochiani, S., Liang, F., Watakabe, A., Hashikawa, T, Yamamori, T. (2001) occ1 is preferentially expressed in the primary visual cortex in an activity-dependent manner: a pattern of gene expression related to the cytoarchitectonic area in adult macaque neocortex. *Eur. J. Neurosci.*, 13, 297-307.
10. Onishi, A., Koike, S., Ida, M., Imai, H., Shichida, Y., Takenaka, O., Hanazawa, A., Komatsu, H., Mikamai, A. Goto, S., Suryobroto, B., Kitahara, K. and Yamamori, T. (1999) Dichromatism in macaque

monkeys. *Nature* 402, 139-140.

