

Vision

記憶解読に必要な「言葉（分子）」研究に 希望がみえてきた

金沢大学大学院・医学系研究科・脳分子細胞学大講座・脳細胞遺伝子学研究分野

東 田 陽 博

昨年（2003）年9月、アメリカ国立衛生研究所（NIH）のマーシャル・ニーレンバーグ博士が、生理学会等とも関係の深い日本神経化学会初の外国人名誉会員になられたのを機に23年ぶりに来日された。永津俊治、水野美邦両教授のご尽力による国立長寿研の招待であったので、愛知県大府の長寿研、藤田保健衛生大学、順天堂大学を訪ねられ、新潟での神経化学学会の後、金沢大学に来られ講演された。金沢大学からは名誉博士号を授与された。

この20年間研究されているショウジョウバエの神経細胞の初期発生の話をされた。ニューロブラストーマに発現するホメオタンパク質であるVnd/NK2について話された。ショウジョウバエの神経細胞では、dorsal (NFκB) 信号がVnd/NK2を発現させ、いくつかのシグナルカスケードをとともない、非対称性分裂し、神経細胞が作られていく。また、新しく始められたRNA interference (RNA 抑制) による神経形成遺伝子のゲノムワイド探索についての成果も披露された (Science 299: 2039, 2003)。

ニーレンバーグ先生の神経化学研究のスタートは、記憶が脳の中にどのように蓄えられているかを解読 (decoding of memory) しようとした1960年代後半へさかのぼる。遺伝子情報がどのように書かれているかを解明した (遺伝子暗号解読 decoding of genetic code) 時点である。1960

年当時タンパク質合成のメカニズムの仕事が終わり、多くの分子生物学者が膜タンパク質の生化学 (細胞—細胞間の分子生物学) に移り、神経生物学 (Neurobiology) という領域が開拓された。ある人は細胞接着因子、アセチルコリン受容体、トランスミッターの合成再吸収、神経細胞増殖因子にと広範な研究が展開されてゆく中、ニーレンバーグ先生は遺伝子学の基本的手法であるクローニングという方法を動物神経細胞の培養に持ち込まれた。コリン作動性やアドレナリン作動性などのマウスの神経芽細胞腫の株化細胞が作成された。(同じ時研究室にいたグリーン博士は後にPC12フェオクロマサイトーマー株を確立した)。これがどれほど先駆の仕事であったかは、現在、パーキンソン病治療にドーパミン合成能を持つヒト神経幹細胞株樹立が必要であるとされるが、その動物細胞における基礎的根拠になっている事からも解る。その後、ショウジョウバエの前後軸を決めるVndとホモロジーを持つNK2がニューロブラスト発生の一番最初に発現していることを見出し、その転写因子活性を研究されてきた。おもしろいことに、NK2の哺乳動物同族体であるNkx2-5は心臓の発生に重要であることが解ってきた。

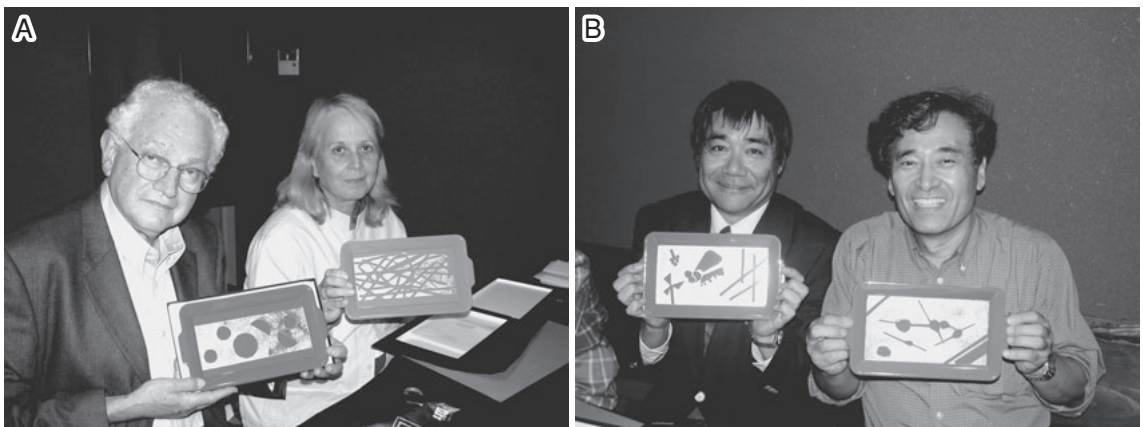
筆者はニーレンバーグ研究室のニューロブラストーマ細胞の電気生理学的研究および京都大学の故沼教授や福田 (現麻酔科) 教授との共同研究から出発して、ムスカリン受容体反応を研究し、10

秒から10分位持続する神経の興奮性変調のメカニズムを追求してきた。15年に渡る研究により、Slow EPSP（緩徐興奮性のシナプス電位）の発生は、A-kinase anchoring protein（AKAP）に結合したプロテインキナーゼC（PKC）によるM（KCNQ）カリウムイオンチャネルのリン酸化によるイオン透過性の減少であることをつきとめた（Nature Neurosci. 6：564, 2003, 生理学会ホームページ）。私としては、短期記憶（Short-term memory is the ability to acquire new information and retain it for periods of time ranging from a few seconds to some minutes.）の研究と思いを研究を続けてきた。普通PKCは細胞質にあって、受容体刺激にともない細胞膜へ移行し作用すると考えられている。それが、すでに細胞膜のイオンチャネルと結合し準備万端整えられていたPKC-AKAPシグナル複合体により、迅速かつ正確にターゲットのKCNQへ信号を伝えていたことになる。したがって、この短期記憶はヘップの記憶説のようなシナプス可塑性の伴う変化ではなく、特殊化されたシナプス構造の利用で行われていたことになる。

記憶解読（decoding of memory）研究開始後

40年のニーレンバーグ先生の講演を聞いていて、はっきり解ったことがあった。それは、遺伝情報に使われたような4つの言葉（A, T, C, Gと略される塩基）に対応する記憶解読に必要な「言葉（分子）」はニーレンバーグ先生40年の努力によってもまだ発見されていないということである。そして、これこそが、総力をあげて立ち向かわなければならない21世紀の神経科学研究の最大の課題であり、かつそれに向けて、誰でもが挑戦できる課題でもある。

ことに、記憶をシナプスの中のタンパク質やタンパク複合体に求める事ともに、今、新しいヒントがでてきたように思われる。ヒト遺伝子の数の少なさの中に秘密が隠されているかもしれないし、記憶に関係した何かをDNAのシーケンスの中に見いだす作業も可能になったし、動物細胞においても見いだされたRNA依存性RNA合成酵素やmicro RNAによるRNA翻訳制御作用などから、RNAが記憶過程に関与することなど、いままで否定されていた事も含め、全く新しい視点で取り組める研究環境が整ったように思える。記憶解読に必要な「言葉（分子）」研究に希望がみえてきた様に思える。



金沢の金箔工芸を体験し、自分のデザインのトレーを製作されたニーレンバーグ博士（Aの左）と奥様のワイスマン博士。単純な丸や三角は、その前に行ったお茶席に掛かっていた掛け軸の、利休より三代目の千宗室の書かれた「露地はきれいもよし、きたなくてもよし（少し違っているかも）」（世の中はいろいろの要素（人）で成り立っているのが良いと言う意味らしい）の中に書かれていた露地の飛び石とか、ワイスマン博士、中山耕造 信州大学医学部講師（B左）と東田はそれぞれニューヨークの町、ショウジョウバエとニューロプラストーマ細胞をデザイン化した。