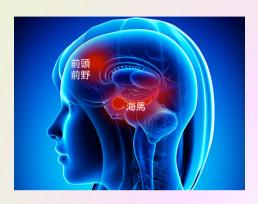
中部支部10月交流会講演

海馬と記憶とアルツハイマー病



岐阜大学生命科学総合研究支援センター 放射性同位元素実験分野 特任教授

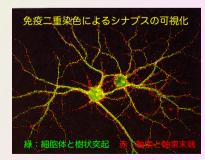
木内 一壽



プロローグ

脳の主役、ニューロンとは

細胞間情報伝達に係わるシナプス



海馬の介在神経細胞は平均約 1000 個の シナプス (黄色の点) を形成している。

講演内容

プロローグ:脳の主役、ニューロンとは

細胞間情報伝達に係わるシナプス

ヒト脳の進化 顎の筋肉とヒトのネオテニー化

海馬と記憶 神経ネットワークとシナプス可塑性

アルツハイマー病の回避 日常のメリハリが必要!

エピローグ:ヒト脳の未来

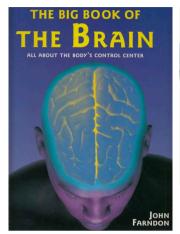
迫る脳のサイボーグ化!

脳に関するクイズ(1)

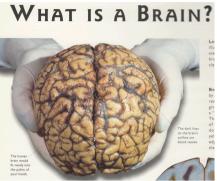
- 1. 日本では大学に入るまで、脳に関する授業を受ける機会はありません。米国ではいつ頃、脳についての授業があると思いますか?
 - a. 小学生
 - b. 中学生
 - c. 高校生

脳に関するクイズ(1)

1. 答え ()



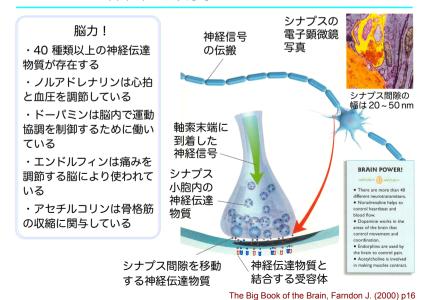
Elementary School で用いられる副読本



The Big Book of the Brain, Farndon J. (2000) p14

このテキストでは、脳や神経細胞などの基本的なことから脳の病気まで、イラストや写真を駆使して、幅広く分かり易く説明している。

シナプスと神経伝達物質



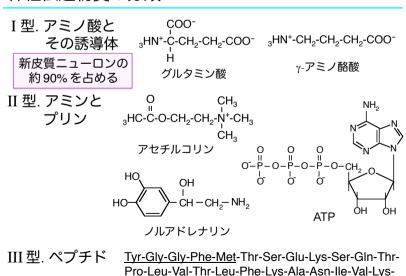
ニューロン (神経細胞) の特徴

脳力! ランビエ絞輪 シナプス ・軸索の長さは 1 mm から 軸索末端 1 mの範囲で変わる ・ミエリン鞘で覆われると ミエリン鞘 神経信号は200倍の速さ で伝わる 軸索 軸索小斤 ・軸索を伝搬する神経信号 の最大速度は約112 m/s 一つの神経信号が通過し 細胞体 た後、次のは0.001 秒以内 に伝搬しうる BRAIN POWER! 註) 神経信号:神経インパルス とも言われ、電位差約 100 m√ 時間幅約 1 ms のデジタル信号 unmyelinated ones. The fastest nerve signals travel at over 250 mph. 樹状突起 細胞核

The Big Book of the Brain, Farndon J. (2000) p14

神経伝達物質の分類

エンドルフィン



Asn-Ala-His-Lys-Lys-Gly-Gln

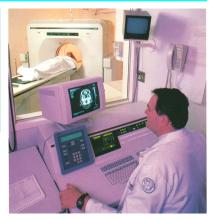
前頭葉の機能解析

脳力!

- ・髄膜炎は脳を保護する層や髄膜が病原菌に 感染し腫脹した状態
- ・アルツハイマー病は 脳神経の接続がアミロ イドと呼ばれるタンパ ク質の凝集により引き 起こされる
- ・脳梗塞は脳に酸素と 栄養を供給する血管が 詰まったとき起こる
- ・パーキンソン病は神 経伝達物質ドーパミン の欠乏の結果である

BRAIN POWER! **Interpretation of the second of the second

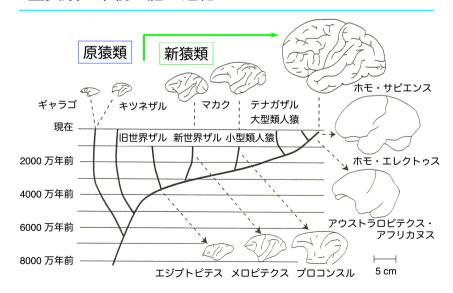
Right Modern scanning equipment produces images of slices through the brain, making it easier to spot if the cause of abnormal behavior is physical damage to the brain or part of the program present in the program of the program of



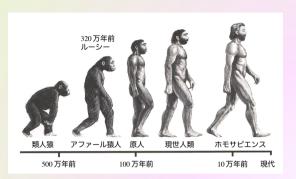
The Big Book of the Brain, Farndon J. (2000) p43

機能的 MRI 画像診断による前頭葉の血流量測から、 前頭前野は不測の事態に対応するときに活動し、逆に ルーチンワークでは全く活動しないことが分かった。

霊長類の系統と脳の進化



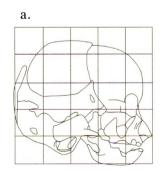
ヒト脳の進化 顎の筋肉とヒトのネオテニー化

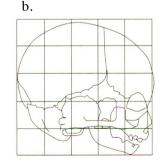


1974年にアファール猿人の化石として発見されたルーシーの頭蓋の容積は約400ml程で現在のチンパンジーと変わらない。しかし、骨盤と足の骨の特徴から直立二足歩行した最初の猿人と推定されている。

脳に関するクイズ(2)

2. 下の図は胎児の頭蓋骨のイラストです。どちらがヒトのものでしょうか?





ヒト脳とネオテニー

ネオテニーとは「幼形熟成」とも呼ばれ、体型が幼い特徴を残したまま大人になることを言う。動物の進化の過程では、特に、新たに厳しい環境に適応するときにネオテニー化することが多い。ヒトはおよそ500万年前に東アフリカのサバンナ地域に移動したが、ジャングルと比べて遥かに厳しい環境に適応するため、ネオテニー化したものと考えられている。そのため、ヒトは幼少期が長くなり、成長しても幼い時の特徴を残すようになった。チンパンジーはヒトに最も近縁の霊長類であるが、ヒトとチンパンジーの頭蓋骨を比較すると、幼少期ではあまり差は見られないが、成長するに従ってチンパンジーでは顎が発達し斜め前方に突き出し、額が隆起して来るのに対し、ヒトでは顔面の傾斜は垂直に近いままで、額の隆起も起こらず、チンパンジーの子供の頭蓋骨に似た形を保っている

ネオテニー 新しい人間進化論、A. モンターギュ著、尾本恵市、越智典子訳、どうぶつ社 Neoteny: ギリシャ語の neos (若さ) と tenio (保持する、延長する) を連結させて造った語句

Muscling in on hominid evolution (ヒト科進化における筋形成)

A molecular difference in the jaw muscles of human and non-human primates has tantalizing echoes in the fossil record. Was this divergence a central event in the evolution of the skull of modern hominids?

人類と類人猿の顎の筋肉における分子差に は化石記録での興味を掻き立てる「こだま」 がある。この相違は現人類の頭蓋骨の進化 において、中心的な出来事だったのか?

Fig 1. News of chews — the jaw muscles of apes, such as this mountain gorilla, and humans could reflect a profound evolutionary divergence.

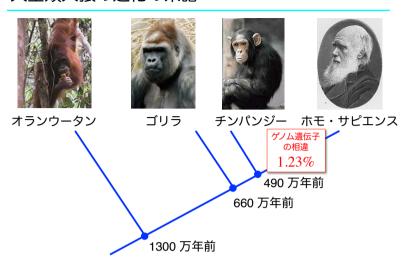


Nature 428, 373-374 (2004

図 1. チューズ (犬などの噛むためのおもちゃ) のニュース このマウンテンゴリラのような猿と人間の顎の筋肉は、意味深い進化的な分岐を反映している可能性がある。

ホモ・サピエンスの出現と一致

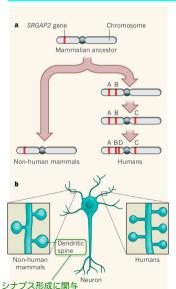
大型類人猿の進化の系譜



ミトコンドリア DNA の塩基配列の相違に基づく「分子時計」より推定したヒトと大型類人猿の進化の系譜

遺伝子重複と脳の進化

Nature, 486:481-482 (2012)

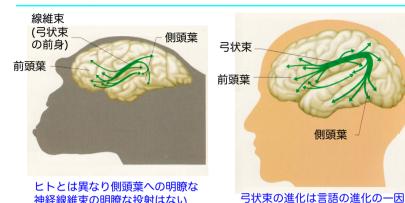


ヒトの進化の歴史の中で、いくつかの遺伝子が重複を起こした。こうした重複の1つにより生み出された遺伝子は、ヒトの脳を祖先の脳よりも大型で、適応力の高いものにするのを助けた可能性がある。

a, Dennis et al.³ and Charrier et al.⁴ detail how the *SRGAP2* gene, which is found as a single copy in the genomes of most mammals, was duplicated three times during the evolution of human ancestors to give rise to four similar versions of the gene, named *A–D*. b, Charrier et al. demonstrate that the 'ancestral' version, *SRGAP2A*, stimulates the maturation of dendritic spines (protuberances) on the surfaces of neurons, whereas *SRGAP2C* promotes an increased number of immature spines in humans. This development might have contributed to the evolution of human cognitive abilities.

Figure 1: Evolution and function of a human gene.

言語の進化



転写因子FOXP2は、ヒトの発語に係わる唯一知られている遺伝子で、 その下流の転写標的の活性化にはヒトとチンパンジーで差異がみられ、 両者のFOXP2のアミノ酸2個の違いから生じていることが分かった。 この報告は、FOXP2がヒトの言語回路の発生に極めて重要な役割を果 たしているという仮説を裏付けている。 Nature 462:7270 (2009)

情報の内容による記憶の分類

陳述的記憶(顕在記憶)

神経線維束の明瞭な投射はない

意味記憶:あらゆる知識の記憶で、言葉、数字、抽象的

概念、相互関係の理解(教科書の内容を覚え

ることなど)

エピソード記憶:個人に関して時間と場所が規定された

記憶(想い出など)

作業記憶:必要な時だけ一時的に覚え、用件が済むと消

えてしまう記憶(ワーキングメモリー)

非陳述的記憶(潜在記憶)

古典的条件付け記憶:条件刺激と無条件刺激を用いて形

成される記憶

手続き記憶:「からだ」で覚える記憶(自転車の乗り方、

泳ぎ方、鏡映模写など)

表象記憶:現在の瞬間には知覚していない事柄や現象に

ついての記憶

前回資料より

海馬と記憶 神経ネットワークとシナプス可塑性



ヒトの海馬とタツノオトシゴ

意味記憶とエピソード記憶



新聞を読み、情報として 得た物事の記憶

贔屓にしている選手の打率や ホームラン数などの情報に関 する記憶は意味記憶



実際に経験した自伝的記憶

野球の応援に行き、贔屓にしている 選手が記念すべきホームランを打っ た場面の記憶はエピソード記憶

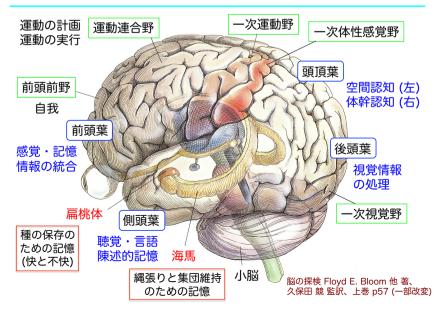
意味記憶はエピソード記憶から抽象化された要素で、辞書や辞典などの 項目のような知識と考えられている。繰り返すことにより強化される。 陳述記憶には主として「グルタミン酸」と「アセチルコリン」が関与。

作業記憶 (ワーキングメモリー)



作業記憶はすぐに忘れてしまう短期記憶で、今まさに行っている作業 のために覚えている記憶のことである。日常的な会話では、話しの流 れは覚えていても、個々の発言についてはすぐに忘れてしまう。

大脳新皮質と原始哺乳脳・大脳辺縁系

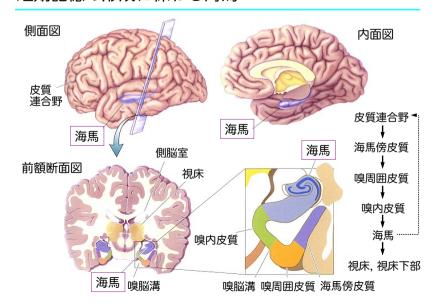


思い出せない記憶

脳科学の興味深い話として、ヒトの記憶には2種類あり、1つは「思い出すことができる記憶」、もう1つは、「思い出すことのできない記憶」である。例えば、「子供のころ、父親に連れられて上野動物園のパングを見に行き、母親が作ってくれたお弁当をおサルさん見ながら食べておいしかった」といったエピソード的な経験は、「思い出すことができる記憶」となる。

一方、両親とは毎日、顔を合わせ、母が作った食事を毎日食べているにも関わらず、「日常のIページ」を思い出すのは容易ではない。だが、記録されていないわけではなく、「思い出せない記憶」として側頭葉に刻まれている。この記憶こそが価値観を養ったり人間の生きる力 "sense of coherence"を育んだりすると考えられている。Sense of coherence は、直訳すると首尾一貫した感覚であり、腑に落ちるという知覚 "perception" である。すなわち、自分の生活世界や人生に対する見方・向き合い方に関する確信であり、自分の生き方の土台である。「経験してきた過去に対し前脳が一瞬で検索をかけ、その場に適した最もよいであろう選択」である直感は、この「思い出せない記憶」の箱が開いた瞬間と考えられる。

短期記憶の形成に係わる海馬



ヘッブの学習則

協同性:ある一定以上の強い刺激が連続して来た場合のみ

シナプス可塑性が生じる。

連合性:単独では閾値に達しない弱いの刺激でも、同時に

起きた他のシナプス前細胞からの刺激の助けを借りて、シナプス可塑性を生じさせることができる。

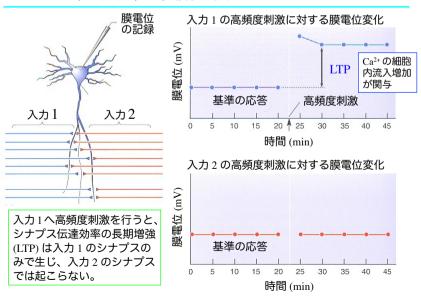
入力特異性:シナプス可塑性は特定のシナプスでのみ生じ、 関係のない他のシナプスには影響を及ぼさない。



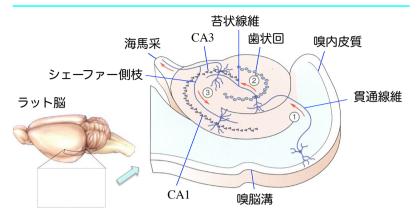
When an axon of cell A is near enough to excite cell B and repeatedly or consistently takes part in firing it, some growth process or metabolic changes takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cell B, is increased.

-Donald O. Hebb (1949) The Organization of Behavior-

シナプス伝達効率の長期増強

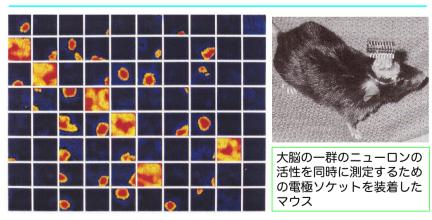


海馬の神経ネットワーク



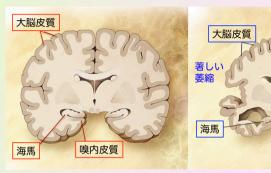
海馬体は側頭葉に埋め込まれたような位置にあり、お互いに噛み合った2つの Cの字型の組織と歯状回とで構成されている。海馬のCA3野の錐体細胞には歯 状回の顆粒細胞より苔状線維が入力している。さらに、CA1野の錐体細胞には CA3野の錐体細胞からシェーファー側枝が伸びている。

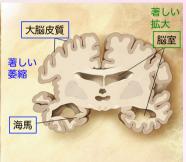
マウスの海馬 CA1 領域のニューロンの活動パターン



マウスに1メートル四方の空間を探索させ、その動きをカメラでモニターし、マウスのいる場所と大脳皮質のニューロンの活動を同時進行で測定したところ、ある特定の空間に対応して興奮するニューロンの存在が明らかとなった。同じ場所に対しては同じ活動パターンをすることから、脳の中に空間に対して特有な「認知地図」の神経ネットワークの存在が示唆される。

アルツハイマー病 克服には日常のメリハリが必要!

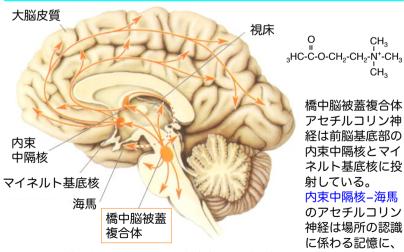




正常な脳

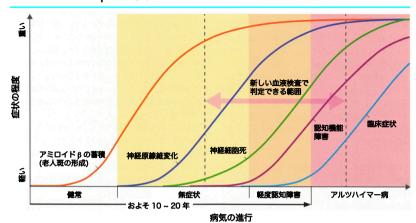
アルツハイマー病患者の脳

記憶とアセチルコリン神経系



マイネルト核-大脳皮質のそれは対象物の認識に係わる記憶に必須であることが証明されており、認知症での再認記憶障害の解明が待たれる。

アミロイド β 蓄積からアルツハイマー病発症まで



PET 画像診断をもとに、アルツハイマー病を発症するまでの間に、脳の中でどのような変化が起きるのかをグラフ化したもの。アルツハイマー病の原因と考えられるアミロイド β の蓄積は、発症する $10\sim20$ 年前に始まっている。老人斑形成に続く神経原線維変化が神経細胞死を引き起こし、軽度認知障害の症状が現れる。

Newton 1 月号 (2016) アルツハイマー病の早期発見に挑む! p126-133

認知症と睡眠の切っても切れない関係

ナゼ認知症患者では睡眠問題が重症化するのだろうか?そこには認知症に特有な3つのハンディキャップが悪さをしている。



目覚める力が低下する 眠る力が弱まる 体内時計が壊れる

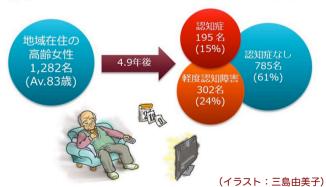
第1のハンディキャップは「目覚める力が低下する」ことである。認知症では多数の神経細胞が変性(死滅)してしまうが、覚醒状態を維持する神経細胞がダメージを受けることも少なくない。そのため一見しっかり目覚めているように見えても簡単に意識障害(もうろう状態)に陥ってしまう。ある種のタイプの認知症では頻繁にもうろう状態に陥り、幻覚(幻視)がみられることが診断の手がかりとされているほどである。

第2のハンディキャップは「眠る力が弱まる」ことである。眠る力は日中の運動量や精神活動に影響される。心身をよく使えばよく眠れるのだ。ところが認知症があると自宅や施設内に行動を制限されている場合が多く、運動量も社会活動も乏しくなる。加えて認知症では先の覚醒力低下によって昼寝が増加するため睡眠のニーズをさらに大きく損ねてしまう。これでは睡眠の持続力は高まらず夜中に目覚めてしまうのも道理である。

第3のハンディキャップは「体内時計が壊れる」ことである。特にアルツハイマー病では発症のごく早期から体内時計(視交叉上核)の細胞が死滅するため、睡眠覚醒リズムが乱れてしまう。認知症が進行すると昼夜のリズムが崩壊し、いつ眠りいつ目覚めるのか予測がつかなくなる。私たちが普段の生活で浴びている日光は強い覚醒効果があり体内時計の調整作用もパワフルなのだが、行動が制限されている高齢者では日光を浴びる機会が極端に少なくなる。そのためただでさえ低下している体内時計がさらに不安定になる。残念なことに室内照明は日光に比べて格段に照度が低く、体内時計の調節には全く不十分である。

日常の活動リズムと認知症

メリハリのない活動リズムが認知症の原因に!?



米国の地域在住の高齢者 1,282 名を対象にした調査の結果、メリハリのない活動リズムが認知症になるリスクを高めることが明らかになった。日中の活動量が少なく、逆に睡眠の質が悪いために夜間の体動が多い高齢者では、約5年後に認知症やその手前の状態である軽度認知障害に陥る頻度が 1.57 倍高かった。

アミロイドβの昼夜リズム

メリハリのない活動リズムがアルツハイマー病の発症と関連している ことは動物実験からも裏付けられている。

アルツハイマー病ではアミロイド β というタンパク質が脳内で過剰に蓄積することが病因と考えられている。アミロイド β は健康な人の髄液中にも存在するが 普通はごく短時間で分解される。アミロイド β 濃度にはもともと昼間に高く夜間に低いというリズムがあるが、アルツハイマー病患者ではこのアミロイド β の昼夜リズムが崩れている。特に夜間のアミロイド β 濃度の「高止まり」が発症を促しているのではないかと考える研究者もいる。

睡眠の質もアミロイド β 濃度に影響するらしい。例えば、最近登場した新しい睡眠薬であるオレキシン受容体拮抗薬。この新薬は覚醒物質であるオレキシンを抑えることで睡眠を促すだけではなく、夜間のアミロイド β 濃度を下げる効果もあるという。逆に徹夜 (断眠) させるとアミロイド β 濃度は上昇する。このようなデータからするとメリハリのある睡眠リズムを保つこと、質の良い睡眠を保つことがアミロイド β の蓄積を抑える観点からも良さそうである。

軽度認知障害(MCI)から認知症への進行の予防

記憶力には多少の衰えがあるものの、注意力や方向感覚には問題がなく、日常生活を自立して送ることができる状態を「軽度認知障害 (MCI)」という。

軽度認知障害になると、一気に認知症へと進むのではないかと不安になるかもしれないが、必ずしも認知症になるわけではない。確かに、軽度認知障害を放っておくと4年で約半数が認知症に進むが、一方で、2~3割の人は健常な状態へ戻ることが明らかになった。

例えば、定期的な運動は高齢者の認知機能を向上させることが報告されている。例えば、60分の有酸素運動を週3回、6週間続けることで、特定の認知機能の改善が認められた。

「サクセスフル・エイジング」という言葉があり、年齢とともに老いていくことを自覚し、受け入れながら社会生活にうまく適応して、豊かな老後を迎えることとして知られている。つまり、身体的・精神的健康と機能的自立を維持した老化であり、慢性疾患にかからず、様々な状況の変化に適応する柔軟性を保った老化である。

脳科学の見地からは、ヒトとしてのネオテニーを保つが重要である。

ヒトのネオテニー化と心の成長

前頭葉が発達したヒトの心の成長に関することもネオテニーから論ずることができ、好奇心、遊び好き、想像力、偏見のなさ、何でも試してみること、柔軟性などの性質は子供の頃から思春期にかけて顕著である。これらの性質は大人になると社会的制約から一見表面には出なくなるものもあるが、心の内面として持ち続けている。

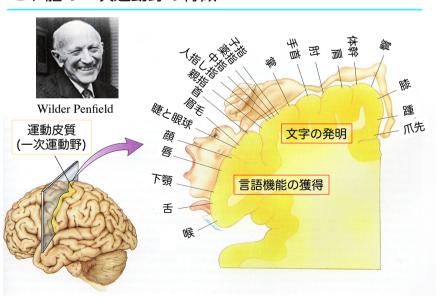
特に、好奇心は学習意欲や探究心と形を変えながら続いていくし、また、遊び心は趣味や独創性となって昇華されていく。

記憶に影響を及ぼす扁桃体 (快・不快を司る) の活動



好きこそものの上手なれ

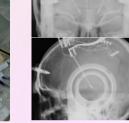
ヒト脳の一次運動野の特徴



エピローグ

ヒト脳の未来 迫る脳のサイボーグ化!





パーキンソン病患者の頭部に電極を挿入する手術を行っている

視床下核への刺激電極植え込 み手術中のレントゲン写真

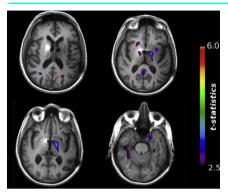
脳と機械を結ぶ双方向のシステムとしてのBMI



Brain-Machine Interface (BMI) の概念図

BMI は「脳からの信号を機械に送り制御する」だけでなく「機械の信号を脳に送り込み脳の活動を制御する」ことも可能である。例えば、失われた聴覚機能を機械からの信号入力で補う「人工聴覚システム」や、パーキンソン病により失調をきたした大脳基底核の神経系の働きを外部刺激により回復させる「脳深部刺激法」などもBMI の応用として実現されている。

Deep Brain Stimulation (DBM) Influences Brain Structure in Alzheimer's Disease





脳弓 (大脳辺縁系の海馬体と 乳頭体をつなぐ神経線維束) への脳深部刺激法を1年間 行った結果、すべての患者に おいて代表的な領域の容積が 増加した

Figure 5. Brain-wide structural effects of fornix DBS in AD assessed using deformation-based morphometry (DBM). Representative axial brain slices showing representative clusters of volume increase across all patients following one year of fornix DBS. Many significant clusters were identified, particularly in several regions typically atrophied in AD.

Sankar T. et al., Brain Stimulation, 8(3):645-654 (2015)

ヒト脳未来

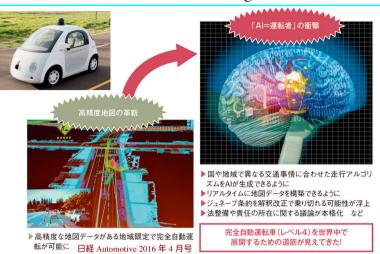
外部記憶メモリー (スマホ) と脳の進化?

身体と脳の老化のギャップによる 脳のサイボーグ化?

> ヒト脳が作り出した 人工知能との対決?

> > To be continued

完全自動運転車が世界を走る Google 社が開けた風穴



<完全自動運転車の開発にとって二度目の転換点に>

一度目は、高精度な地図データがあれば地域限定で自動運転できること、今回はその インパクトをはるかに凌ぐ。自動運転車がいよいよ、世界中に向けて発進する。

