

講義 9 : サルの脳の発達加齢を分子レベルから探る

林 基治 (器官調節分野)

私は 30 年にわたり、霊長類の大脳皮質の発達加齢の分子メカニズムに興味を持って研究を行ってきた。

マカクサルの大脳皮質の神経細胞は、胎生 40 日から 100 日の間に増殖し、また線維数は、胎生期から新生時期にかけて増加後、生後 3 ヶ月までに 1/4 に減少すること、さらにシナプス数は生後 2~6 ヶ月に最大となり、その後、性成熟期までに約 50% 間引かれることが知られている。以上のように、霊長類では、げっ歯類と異なり神経細胞の増殖期、線維発達期およびシナプス形成期の 3 時期が明瞭に分けられるという特徴がある (Hayashi M. 1996、2002)。これらの霊長類脳の発達現象に関わる分子として、GAP-43 や SCG-10 また BDNF などの神経栄養因子 (ニューロトロフィン) とその受容体に注目してきた。

大脳皮質における GAP-43 と SCG-10 の遺伝子発現は、脳梁部における線維数の発達とほぼ一致して生後 2 ヶ月までに急激に減少することを観察し (Oishi T *et al.* 1998、2002)、GAP-43 と SCG-10 が大脳皮質線維の発達に重要なことを示した。さらにこれらの遺伝子発現は、BDNF とその受容体 TrKB が関与する可能性を示した (Ohira K *et al.* 1999、2001)。一方大脳皮質のシナプス形成の分子マーカーとしては、神経栄養因子の BDNF、NT-3、NT-4/5 に注目し、それらのタンパク質の発達変遷過程を調べた結果、BDNF が大脳皮質のシナプス形成に関与すること、一方 NT-3 と NT-4/5 は胎生期に多く、初期の大脳皮質の発達に重要であることを報告した (Mori T. *et al.* 2002、2004、2006)。

さらにヒトと大型類人猿の前部帯状回に観察され、「共感」や「心の理論」との関連を指摘されているスピンドル細胞が、胎生 224 日のチンパンジーにおいても観察された (Hayashi M. *et al.* 2001a、Hayashi M. 2006)。従って、スピンドル細胞が前部帯状回に存在することは、内在的に決まっていることを示唆している。

また、老齢ニホンザルでは、海馬の BDNF の mRNA とタンパク量が顕著に減少し (Hayashi M. *et al.* 1997、2001b)、老齢サルにおける学習能力の低下と関連があると思われる。さらに (29 才) のニホンザルにおいて、老人斑の主成分であるアミロイド β タンパク質の免疫活性構造を調べたところ、老人斑は前頭連合野、側頭連合野、頭頂連合野には観察されるが、視覚野、体性感覚野、運動野や海馬には認められず、この点でアルツハイマー病の所見とは異なっていた。

(参考論文)

・ Hayashi M. : Neurochem. Res. 21, 739 (1996); Curr. Topics in Neurochem. 3, 155 (2002); Cognitive Development in Chimpanzees pp64 Springer-Verlag (2006)

・ Hayashi M. *et al.* : Brain Res. 749, 283 (1997); Neurosci. Lett. 309, 97 (2001a); Brain Res. 918 191 (2001b)

・ Mori T. *et al.* : NeuroReport 13, 1689 (2002); NeuroReport 15, 2507 (2004); Exp. Brain Res. 171, 129 (2006)

・ Oishi T. *et al.* : Dev. Brain Res. 109, 87 (1998); Neurosci. Lett. 323, 199 (2002)

・ Ohira K. *et al.* : Dev. Brain Res. 112, 21 (1999); J. Neurosci. Res. 65, 463 (2001)