

感性の脳機構とグルタミン酸輸送システム

Potential Roles of Glutamate Transport Systems in the *Kansei* Mechanism of the Brain
久野節二

筑波大学大学院人間総合科学研究科
感性認知脳科学専攻 システム脳科学

朝のコーヒーの香りと味、トーストを食べながらテレビ画面をながめるときの目と耳のはたらきや手と口の動き、だれもが経験するごくありふれた日常の光景。このような日々の生活のほんの一コマを取ってみても人間が身の周りからいかにたくさんの感覚性情報をキャッチし、的確な状況判断と行為とを行っているのかがよくわかる。また街角の斬新で奇抜な造形の建築物やモニュメント、美術館に置かれた絵画や彫刻などの芸術的創作、これらを前にしたとき、その直前までフラットであったところに「おや?」、「あれ?」、「おお!」などの言葉で表現されるような変化が起きることはだれもが実体験として知っている。このようなところの在り方の変化は、味覚や視覚などの単純な感覚とは違い、「感情」や「感動」や「情動」などの言葉でさまざまに言い表されてきたずっと高次の脳の機能であり、「創造性」や「ひらめき」などのはたらきをも含め、これらの人間機能の源流を辿って行くと「感性」と呼ぶべき根元的な神経機能に行き着くように思われる。ではこのようなところのはたらきはどのような脳のシステムによって生まれてくるのだろうか。

「こころ」を作る脳の基本パーツーニューロン (Neuron)

いま述べたようにこころのはたらきが脳の活動の結果であることは疑いのないところである。味覚、視覚、触覚などの感覚情報を受け取ったり、手や口の筋肉を収縮させる運動情報を発信したりするはたらきを受け持つ脳の場所はけっこう以前からわかっていたが、古来より「こころ」と表現されてきた高度な脳のはたらき（精神機能）が脳のどこから生まれ出ているのかについては未だに明確な回答が得られていない。難解ではあるが、興味深いこころの謎を解き明かすことこそが21世紀の脳科学に課せられた最大

の課題である。近年、脳イメージ画像解析技術が発展し、今では生きた状態で活動中の人間の脳の高次機能を受け持つ場所を特定する（機能マッピング）ことが可能である。この技術を使い、記憶・注意・言語・思考・意図・計画・決断などの役割を担当する脳の部分がすでに明らかにされている。

さて、これらの役割を担う場所を含めて、脳にはいたるところに基本パーツともいえるべき2種類の細胞がある。その主役的存在がニューロン（神経細胞）であり、そのはたらきを引き立てる名脇役がグリアと呼ばれるもう1種類の脳細胞である。成人した人間の脳はおおよそ100億個のニューロンで構成されるといわれる。脳の内部ではニューロンはたくさんの枝分かれをした細長い突起をあちこちへ伸ばして、その先端の所で互にくっつき合い、つながり合って全体として複雑なネットワークを作り上げている（図1）。言い換えれば、脳はニューロン集団とそこから伸びる突起がある法則性をもって整然と、三次元的な広がりの中に作りだした構造なのである。ニューロンや突起の間のすき間のほとんどはグリアで埋め尽くされている。さまざまな脳の情報がこのニューラルネットワークを通して脳の中を飛び交い、一個一個のニューロンの交信がある方向性

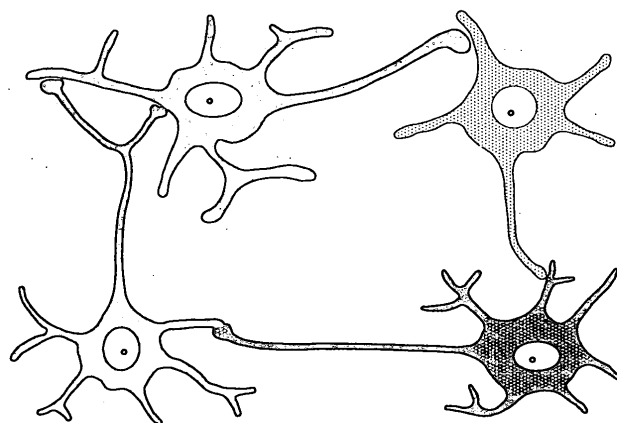


図1 ニューロンのつながり

をもった集団的振る舞いとしてまとめられ、「こころ」と呼ばれる高次神経機能を形づくると考えられる。我がチームは近い将来、こころの一断面としての「感性」を生み出す脳領域について、そこに存在するニューロンが作り上げ、担っている感性の発現メカニズムを解き明かしたいと思っている。

ニューロンのつなぎ目 — シナプス (Synapse)

情報がニューロンからニューロンへ伝わる時、情報はニューロンのつなぎ目を乗り越える。その際、電気ケーブルのソケットのような役目をもつつなぎ目とはいったいどのようなもので、そこでは何が起きているのだろうか。その実例として目から入ってきた視覚情報が脳の内部へと伝わっていく道筋を説明しながら考えてみたい。光や色などの光学的情報は網膜で受け取られる。網膜それ自体、数種類のニューロンが規則正しく、整然と配列した見事な層構造をもち（図2）、発生学（身体の構造と仕組みを作り上げる法則性や過程を研究する学問）分野の研究により脳の一部分からできあがることがわかっている。面白いことに明暗と色調という異なる光学的情報の受け取りには実は別々の網膜のニューロンがかかわっているが、いずれにしても、外界からの光学的情報は網膜に入ると視覚性情報となって層構造をとる3段階のニューロンによって次々と受け渡され、脳へと送り込まれる。このうち3番目のニューロンの突起はとても長く、多数集まって太い束（視神経）を作っていて、情報はここを通過してまずは脳

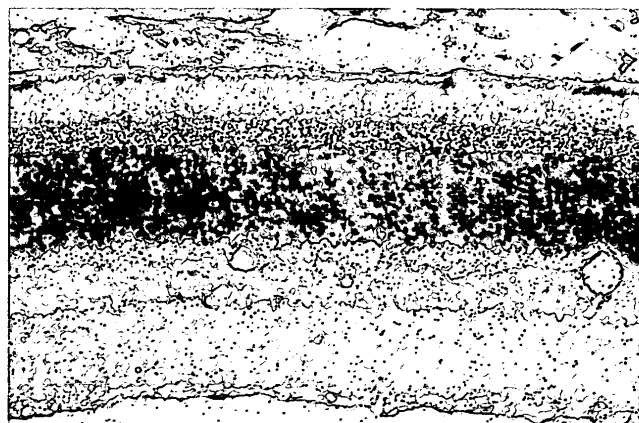


図2 見事な層構造の網膜
黒い細かな点はグルタミン酸の仕込み屋遺伝子が発現していることを示している。

の中央部まで送り届けられる。この中央部にはたくさんのつなぎ目があり、次のニューロンへ渡された情報はいくつかの行き先へ振り分けられるが、多くは最終的に脳の一番後方の部分（後頭葉）にある大脳皮質の視覚中枢に到達する。結局、この視覚中枢に至るまでの間に実に4段階のニューロンのつながりを乗り越えて視覚性情報は運ばれてくることになる。あとで触れるように我が研究室ではこの視覚情報を網膜から脳へと運ぶニューロン群も含めて、脳のいろいろな場所に広く存在するニューロンのつなぎ目で起こる現象に深いかわりのある生体機能分子の研究を行っている。

さて、話を本題に戻そう。ニューロンのつなぎ目のことを神経科学の分野ではシナプス (Synapse) という名前と呼んでいる。図3に見られるように情報を受け渡す側のニューロンの突起の先端は膨らんでおり、もう一方の情報を受け取る側のニューロンの表面との間で特別な細胞装置を作って連絡している。情報を渡す側と受け取る側の2個のニューロンにまたがって存在するこの構造全体がシナプスと呼ばれる。情報を受け渡す側の突起先端の膨らみをシナプスボタンといい、その内部には1ミリメートルの100万分の1ほどの直径しかないごくごく小さな袋状の膜構造物がたくさん詰まっている。実はこの一つ一つの袋の中に、つなぎ目でニューロンが次のニューロンへ渡すべき情報である神経シグナルがたっぷりと蓄えられているのである。さらに情報を受

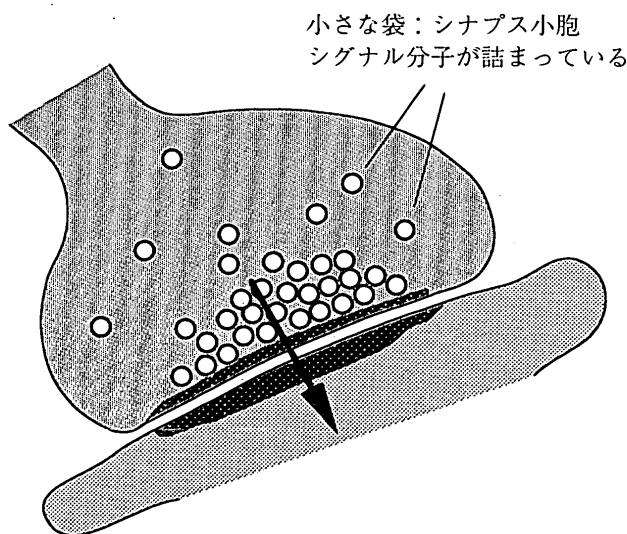


図3 シナプス

け取る側のシナプスの部分には、神経シグナルをカギとすればそれにぴったりのカギ穴に相当する特殊な生物学的仕組み（リセプター）が組み込まれていて、情報が誤ることなく確実に伝わるような仕掛けになっている。

情報運びの主人公 — グルタミン酸（Glutamate）

シナプスボタンの中にある小さな袋構造にはシナプス小胞という名前が付けられている。そして、その中に含まれるニューロン情報の運び役としての神経シグナルとは、体内で生産される生体分子のことである。刺激を受けてニューロンが興奮すると小胞はつなぎ目のところからこの分子を突起の外（正確に言うとシナプスを作っている2個のニューロンの間の狭い空間）へ放出し、もう一方のニューロンへ向けて神経情報を発信する。シナプスで繰り広げられるニューロンからニューロンへの情報の受け渡しには、数多くの実に巧妙で精巧な仕組みが備わっており、脳の正常な機能の維持に大いに貢献している。数種類の生体分子が神経シグナルとしてはたらくが、あるものはニューロンを興奮させ、またあるものはそれを不活性化させる。興奮性シグナル分子の代表格がグルタミン酸というアミノ酸である。一般に、アミノ酸といえばわれわれの身体を構成する多種多様なタンパク質の成分として必須の栄養素であるが、グルタミン酸は神経科学の分野では全シグナル分子中、最も重要な物質としてよく知られている。脳内のニューロン情報伝達ではたらくシグナル分子のほぼ80-90%をグルタミン酸が占めるとされており、この圧倒的な数字から見てもその重大性が容易に理解される。また、先ほどの視覚情報が伝わる道筋についていえば、網膜から大脳皮質への伝達ルートを構成する4段階のニューロン群の全てにおいて、グルタミン酸がシグナル分子として使われているという実例も、またこのことを如実にものごとが持っている。余談ではあるが、面白いことにグルタミン酸は栄養学の分野では、肉や魚介類などのタンパク質性食物のうま味成分として知られており、脳のニューロンの情報伝達において必要性の最も高いアミノ酸を食べ物のうま味として人間が感じるこ

で、体内へそれを積極的に取り入れるような仕掛けが潜んでいるような気がしてならない。

シグナルの仕込み屋 — トランスポーター (Transporter)

ところで、小さな袋がその中に初めからシグナル分子を貯め込んでいるわけではない。なぜなら、この袋自体のどこにもシグナル分子を作り出すようなはたらきは見当たらないからである。ではどうやってグルタミン酸のような分子がこの袋の中に貯まるのだろうか。その秘密は実はこの袋を作っている膜に隠されている。この膜の中には先ほどの話にも登場したタンパク質が含まれていて、これが袋の中にせっせとシグナル分子を送り込む作業を一手に引き受けている仕込み屋の正体なのである（図4）。ある決まった物質をある場所から別の場所へ運ぶような役回りのタンパク質は身体のほとんど全ての細胞や臓器においていくつも見つかっていて、これらをひっくるめて“運び屋”という意味でトランスポーター（輸送体）と呼んでいる。例えば、われわれが食事をした後で消化したいろんな栄養素を小腸から非常に効果的に体内へ吸収できるのも、小腸の細胞の膜に組み込まれているトランスポーターの隠されたはたらきのお陰なのである。

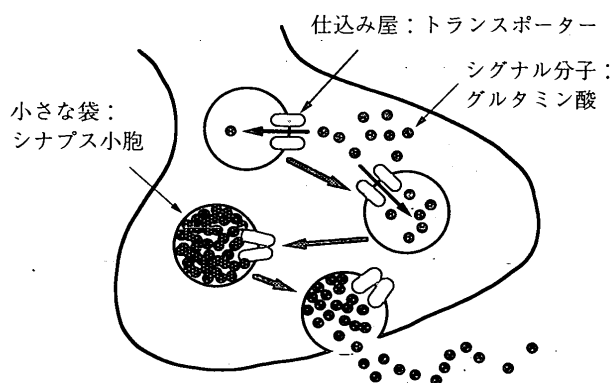


図4 シグナル仕込み屋＝トランスポーター

さて、ずいぶんと長い前置きになったが、こころで少し我がチームの研究の話をさせていただきたい。少々専門的な内容になるかも知れないので、煩わしいむきは斜め読みしてもらって結構である。2000年に国内の別のグループとの共同研究で、人間

の脳に発現するある遺伝子を見つけた。この遺伝子の構造は以前に見つかった別の遺伝子ととてもよく似ていたのであるが、これら2つの遺伝子が脳の中で発現している場所には全くといって良いほど共通性は見られなかったのである。この時点で、われわれはこれらの遺伝子が興奮性シグナル分子の代表各であるグルタミン酸をもつニューロンの2つのサブグループにそれぞれ分かれて発現していることを突き止めていた。2001年に、問題の2つの遺伝子が先ほどから話に出てきているシグナル分子を貯め込む小さな袋の中へ、グルタミン酸を運び込むタンパク質の遺伝暗号をもっていることがわかり、最も重要なシグナル分子が脳のどこで、いつ、どのようなにはたらくのかを研究するときに、とても役に立つ解析ツールを手に入れることができた。今までのところ、グルタミン酸をシナプス小胞（小さな袋）の中へ運び込むタンパク質には合計3種類が見つかってきていて、シナプス小胞性グルタミン酸トランスポーター（VGLUT-1, -2, -3）と命名されている。ちなみにわれわれが発見にかかわったものはVGLUT-2と呼ばれている。先ほども少し触れたように、興味深いことに脳内でこれら3種類のタンパク質の発現パターンには見事なまでの領域差と相補性が認められる。前述の網膜から大脳皮質へ視覚情報を伝える4段階のニューロンのつながりについても、最初の2段階のニューロンはVGLUT-1をもつが、後の2段階のニューロンの方はVGLUT-2をもっているという具合である。つまり、脳の中で最も広範囲に、そして最も多量に存在し、神経シグナルとしてののはたらきの多くを受け持つとされるグルタミン酸、ニューロン内でのこの興奮性アミノ酸のシナプス小胞内への仕込み作業のために少なくとも3つの異なった輸送システムが用意されていることがわかってきた。同じ物質を同じような袋の中へ運び込むために、人間の脳になぜこのような不思議な仕掛けが備わっているのかについて、その理由はまだわかっていない。そして、これらの輸送システムが感性の脳領域でどのような分布パターンで存在していて、どのような役目を分担しているのか、その本当の解明がいま始まったばかりである。

ところで、上記の3つのシステムのうちVGLUT-2はこれまでの研究結果から考えて感性機構の一部をなすであろうと思われる領域の1つ（視床下部と呼ばれる）に広く存在している（図5）。脳のこの場所は古くから体内のホルモンや自律神経のはたらきに深い関わりを持つことがわかっていて、このVGLUT-2システムはまさにその中心的役割を行うところに存在している。そしてとても重要なことに、実験動物（ラット）をある環境条件で飼うと、この遺伝子発現の度合いがその環境刺激に対応して変化する。つまり、このシステムの遺伝子発現の動きを追いかけることで、脳のグルタミン酸の活動状況を確実にモニターできるということを意味している。このような特性から、このシステムは感性メカニズムの作動にかかわるグルタミン酸のダイナミクスを追跡するための極めて強力な解析ツールとなりそうである。

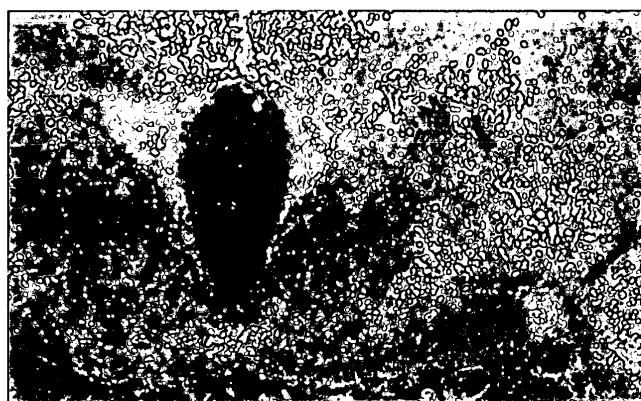


図5 グルタミン酸の仕込み屋遺伝子を発現する視床下部
視床下部には感性メカニズムがあるかも知れない。白く光った1個の点が、1個のニューロンを示している。

感性のメカニズムを解き明かすために

最後にこのようなサブタイトルを掲げてはみたものの、実は感性のメカニズムについて直接にどうのこうのと言えるような研究データはまだもちあわせてはいない。しかし、脳のいたるところにグルタミン酸があって、そこにはグルタミン酸輸送システムが存在しているわけであるから、感性のメカニズムにおいても、きっとグルタミン酸がその主人公としての役回りを演じているはずである。感性を担当する脳の領域が機能的脳イメージング技術により特定できれば、その場所でグルタミン酸がどのような役

目を果たしているのかをもっと具体的に調べる
ことができるだろう。例えば、絵画や、彫刻や、デザインや、写真など感性機構を揺さぶるような多種多様な事物（感性刺激）を目にした瞬間、平凡な視覚刺激では何ら活動しなかったある特定の脳の部分がい

ることができないだろうか。さらに、創造的作業を行っている過程である着想が頭に浮かんだまさにそのとき、脳のどこが活性化したのかがわかるようになれば、「創造性」や「ひらめき」に関連した感性メカニズムの脳でのすみかを突き止めることができるのではないだろうか。神経科学はその解明のすぐそばにまで来ている。