

## スクラップ&ビルドで発達する脳神経回路と高次脳機能

榎本和生，岡部繁男

### はじめに

近年における生体イメージング技術の発展と、光遺伝学など新たな操作技術の開発は、生きたままの生物の脳を長時間にわたり観察・操作することを可能にし、脳神経回路の構造と機能の理解を飛躍的に深化させた。その結果、生物の脳神経回路は、従来考えられていたよりもダイナミックに破壊（スクラップ）と創造（ビルド）をくり返しており、それが脳の機能や疾患と密接にリンクしていることが明確となってきた。本増刊号では、神経回路スクラップ&ビルドという切り口から脳の発達のしくみを再考し、さらには「脳の個性化」「脳の疾患」「脳の老化」など未解明の事象についても議論したい。

### 1. 脳発達と神経回路スクラップ&ビルド

「三つ子の魂百まで」の諺にもあるように、個人の性格や能力の根幹は幼い頃に確立されて、その後年齢を重ねても大きく変わらない。この幼少期における個性・能力獲得と定着のカギを握るプロセスが、神経回路スクラップ&ビルドだと考えられている。幼少期の脳神経回路において大規模なスクラップ&ビルドが起きている明確な証拠を示したのはHuttenlocher教授らの研究である。彼らは、各年齢の死後脳を用いて大脳皮質のシナプス数を算出し、生後1年までにシナプス数が急激に増加すること、その後減少へと転じ10歳ごろにはピーク時の約50%にまで減少すること、その後はほぼ一定数に保たれることを示した<sup>1)</sup>。この観察結果は、ヒト脳の発達期においては、まず過剰な回路がつくられ、その中から必要な回路が選択・強化され、不要回路は淘汰されるというスクラップ&ビルド方式により進行することを示唆している(図)。この報告以降、さまざまな脳領域や生物において同様の研究が行われており、多少の差異はあれ、大まかな変動パターンは共通していることが示されている。Huttenlocher教授らの非常に興味深いデータは、神経回路のスクラップ&ビルドが顕著に起きる期間が生後数年に限られることを意味している。この期間は、脳神経回路が環境に対して感受性が高い時期とされ、臨界期(critical period)とよばれる。臨界期における感覚神経回路のスクラップ&ビルドについては、Hubel博士とWiesel博士による視覚回路の研究が著名であり、発生後に感覚器から入力される情報により生じる神経活動(evoked activity)により制御される。一連の研究は、「神経活動が神経回路スクラップ&ビルドを駆動するしくみは?」「既存回路のなかから要・不要を決定して、不要回路だけを選択的に取り除くしくみは?」「臨界期を開閉するしくみは?」などの今日でもまだ完全に解かれていない重要な問題を投げかけており、現在の神経回路スクラップ&ビルド研究の根幹をなす部分となっている。最近10年間に多くの関連分子が報告されており、今後さらなる包括的研究が発展して行くことが期待される(第1章、第2章を参照)。

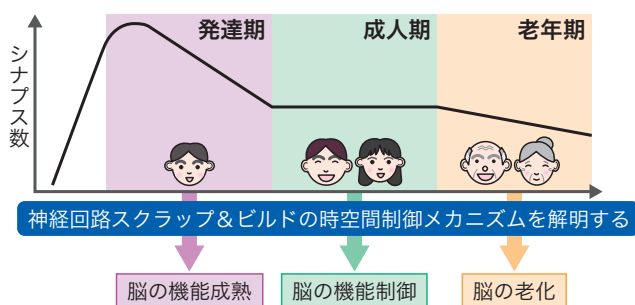


図 ヒトの一生と神経回路スクラップ&ビルド  
文献4を元に作成。

## 2. 脳疾患・老化とスクラップ&ビルド仮説

神経回路スクラップ&ビルドは、発達期のみならず、成熟後においてもミクロレベルからマクロレベルに至るさまざまなスケールにおいて時空間的に制御され神経回路の機能発現を担っている(図)。先述したように、成人期になると、脳内シナプス数は一見すると一定数に保たれているが、神経回路局所に着目すると、記憶や学習など脳機能の発現に伴い、常にシナプスのスクラップ&ビルドが起きている。このときスクラップとビルドが時空間的なバランスを保つよう制御されているために、シナプス数は一定に保たれていると考えられる<sup>2)</sup>。統合失調症は、シナプス数が安定期に入る時期である思春期(adolescence)以降において症状が顕著化するが、このとき継続的なシナプス数の減少を伴うため、何らかのきっかけによりスクラップ&ビルド・バランスが崩れてシナプス数が減少することが統合失調症につながるといふ仮説が提唱されている。

また老齢期に入るとシナプス数は徐々に減少して行き、この減少は脳機能低下の一因と考えられている。さらにアルツハイマー病などの認知症では、このシナプス数の減少が加速することがわかっている。アルツハイマー病モデルマウスの脳においては、シナプス除去に働くミクログリアなどの貪食細胞が過剰に活性化されていることが報告されており、スクラップ&ビルド・バランスがさらにスクラップ側に傾いている可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。したがって、自閉症、統合失調症、認知症などの脳疾患は、各年齢ステージにおけるスクラップ&ビルドのバランス異常、すなわち「スクラップ&ビルド病」として捉えることができるかもしれない。各ステージにおけるスクラップ&ビルド・バランス制御のしくみを理解することは、新たなセラピーや薬剤ターゲットの発見につながる可能性が考えられる(第3章を参照)。

## 3. さらなる技術開発と理解の深化をめざして

神経回路スクラップ&ビルドと脳機能との関係をより深く理解するためには、数個のニューロンをつなぐローカルな神経回路に加えて、脳内の領域間をつなぐ長い投射を含むグローバルな神経回路のスクラップ&ビルドに関する洞察が必須になると考えられる。

また同時に、多数ニューロンからの同時イメージングの必要性も増している。そのために、さらなる広視野・高解像度の生体イメージング技術が開発されている。また、オルガノイドやマーマセツトなどは、スクラップ&ビルド研究を強力に加速・深化させるための欠かせない実験モデルとなっている（第4章を参照）。

異なる潮流として、脳発達メカニズムを積極的に取り入れることにより、次世代型の人工知能（artificial intelligence：AI）を開発しようとする取り組みが世界で萌芽している。これまでもパーセプトロンなど脳の演算システムから発想を得たアルゴリズムは多い。現在は深層学習（deep learning）の出現により第三次AIブームであるとされ、さらにはムーアの法則に従うと2045年にAIはヒトを凌駕するのではとさえ言われる。その一方で、現状のAIが脳発達に学ぶべき点が多々ある。例えば機械学習（machine learning）には事前学習（pre-learning）が欠かせないが、100%の確率で目的の画像を抽出できるようになるためには実に1,000万画像以上の事前学習が必要とされる。これに対して、発達期の子どもは100画像も見れば一般的な画像認識を確定させることができると言われる。また、エネルギー消費効率においても、AIはヒト脳に遠く及ばない。今後、発達脳の構築原理と作動原理を深く理解しそのしくみをAIへと実装する「neuro-inspired AI」をめざす方向性と、逆に、ニューラルネットワークモデルや機械学習から未知なる神経回路の作動原理に迫ろうとする「brain modeling」という方向性が、相補的な関係を確立することにより、神経回路の作動原理に関する理解が大きく進展して行くことが期待される。

## おわりに

---

インド神話のシヴァ神は、暴風雨を引き起こすことにより破壊的な風水害をもたらす破壊神であるが、同時に土地に水をもたらすことにより新たな作物の実りを促す創造神でもある。このように、破壊（スクラップ）と創造（ビルド）は常に表裏一体の関係にあり、現象を連続的に観察することによりはじめてその本質を正しく理解できる。生体内の脳神経回路への長時間アクセスが困難であったために、スナップショットレベルの観察データをもとに議論せざるを得ない状況が長らく続いていた。この10年間に於いて脳の長時間生体イメージングや光遺伝学などの画期的な技術開発が興り、今まさに神経回路の制御と機能をスクラップ&ビルドという観点から理解するための機が熟したと言っても過言ではない。実際、本増刊号を一読していただければ、神経回路の概念自体がダイナミックにスクラップ&ビルドしていることを実感していただけるであろう。本増刊号が、若い研究者たちの好奇心・チャレンジ精神を掻き立てることを願ってやまない。

## 文献

- 1) Huttenlocher PR : Brain Res, 163 : 195-205, 1979
- 2) Bian WJ, et al : Cell, 162 : 808-822, 2015
- 3) Wu Y, et al : Trends Immunol, 36 : 605-613, 2015
- 4) Penzes P, et al : Nat Neurosci, 14 : 285-293, 2011