

「遊び」や運動による脳の再編成のしくみ

名古屋大学理学部 生命理学専攻 情報機構学講座 細胞制御学研究グループ

教授 木下 専 M.D., Ph.D.、助教 上田-石原 奈津実 Ph.D.、助教 上谷 大介 Ph.D.

遊びをせんとや生れけむ 戯れせんとや生れけん
遊ぶ子供の声きけば 我が身さえこそ揺るがるれ
—梁塵秘抄（巻第二 四句神歌 1180年頃）

All work and no play makes Jack a dull boy.

anonymous

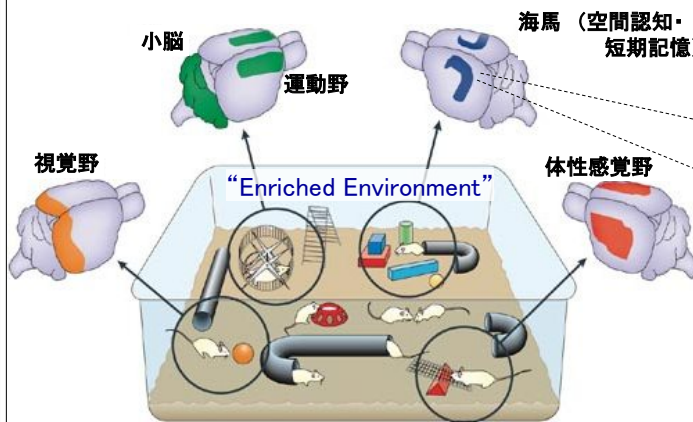
「遊び道具や仲間の多い豊かな環境で育ったラットでは脳がよく発達する」というデータが1960年代に米国のRosenzweigらによって最初に報告され、大きな反響を呼びました。

その後多くの研究グループがこの現象の解析を行った結果、遊びに伴う運動や感覚刺激が、転写制御因子、神経栄養因子、抗ストレス因子、エピジェネティック制御因子などの量的・質的变化を含む複雑なメカニズムにより、シナプス結合数や神経細胞数を増加させてストレスや疾患への抵抗性を高めることが断片的にわかってきましたが、全容の解明には程遠い状況にあります。

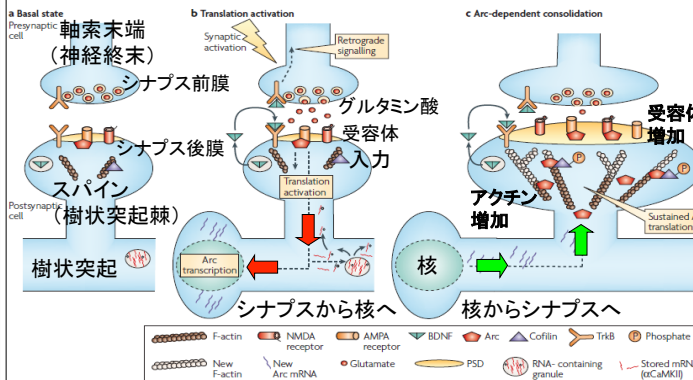
この現象は環境変化や負荷の増大に対する適応の一種といえますが、ポジティブ・フィードバック・ループを含んでおり、**大きな脳と高度な知性を獲得した哺乳類の進化の謎を解く鍵となる可能性**があります。また、中心的な分子メカニズムを強化することができれば**教育やリハビリテーションへの応用も期待**されます。さらにアルツハイマー病などの神経変性疾患や加齢による認知症、精神疾患、自閉症などに対する**新たな予防法や治療法へのヒント**をもたらす可能性もあり、広く注目を集めています。

私たちは**神経細胞が活動レベルに応じてGFP(クラゲの蛍光蛋白質)で光るように遺伝子改変したマウスに、遊び道具、運動、仲間、薬物、電気などで刺激を与え、神経幹細胞が分裂したり、形態や機能を変化させて回路を再編成したりするしくみ**を調べています。

1. 豊かな環境では脳の様々な領域の活動が亢進する

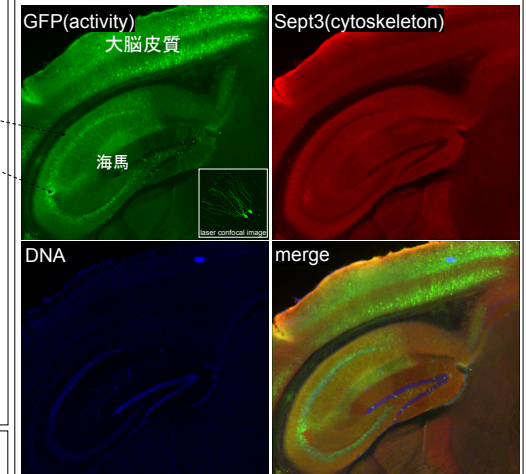


2. 分子メカニズム: 入力→神経活動→シナプス伝達の一時的増強→遺伝子発現パターンの変化→シナプスの構造変化やグリア細胞の支持機能の亢進→神経回路の長期的変化



神経活動に応じて発現が増加する蛋白質の例
BDNF(神経栄養因子)→神経生存・突起増加
Arc→グルタミン酸受容体とアクチンの再編成を促進

3. 活動が亢進してGFPを発現した神経細胞



神経活動に応じてArc遺伝子の発現が増加することを利用し、そのプロモーターでGFPを発現するように遺伝子を改変したマウス(Yamaguchiら、NeuroImage 2009)を使用。

このマウスを豊かな新奇環境で探索行動させた後に脳を取り出してスライスし、染色後に以下3波長の蛍光を顕微鏡観察した。

緑 GFP: 神経活動レベルの指標
赤 Sept3: シナプス前膜の足場蛋白質
青 DNA: 細胞の位置と数の指標

神経活動と蛍光強度が相関することを利用し、入力による活動パターンの違いや、神経活動に依存したmRNAや蛋白質の量的・質的変動や形態変化を細胞ごとに解析可能。

主な共同研究先: 生理学研究所、理化学研究所脳科学総合研究センター、京都大学、神戸大学、富山大学、カリフォルニア大学、スイス工科大学、Elan Pharmaceuticals Inc.

研究室ホームページ <http://www.bio.nagoya-u.ac.jp/seminar/mb1.html> 052-789-3653 kinoshita.makoto@c.mbox.nagoya-u.ac.jp 見学・参加を歓迎します(理学南館3階)