

▶ トル[Critical Mass(「臨界質量」という意味もある)]が駄じゃれにすら思えてくる。

そう言えば、本書のタイトルを見たときに、Malcolm Gladwellの最近のベストセラーのタイトル *The Tipping Point: How Little Things Can Make a Big Difference* に気味悪いほど似ていることに気づいた(もしかすると意図的なものかもしれないが...)。だがそのほかに似ている点は、二つとも社会における集団的現象(Gladwellは、これを「社会的流行病(social epidemics)」と呼んでいる)を取上げていることだけだ。

*The Tipping Point* は軽いタッチで書かれ、

面白い逸話であふれているが、説得力に欠ける場面が多い。これに対して Ball の *Critical Mass* には内容があって、完璧な研究に基づいており、総合的により説得力もある。物理学と社会科学という意外な出会いが生み出した知的興奮について学びたいければ、まず手始めに本書を一読することをお勧めする。 ■

評者の **Steven Strogatz** は、コーネル大学応用数学センター/理論力学・応用力学科 (the Center for Applied Mathematics and the Department of Theoretical and Applied Mechanics, Cornell University, Ithaca, New York 14853-1503, USA) に所属している。

## スイッチを切らずに、量を調節しよう

激増するアルツハイマー病や血管性痴呆に、脳を保護するという新たな概念の治療薬が登場した。

原文: *Turning down, but not off*

Nature Vol.428(473)/1 April 2004;www.naturejpn.com/digest

**Stuart A. Lipton**

**産**業化社会は、これまでにない苦境に直面している。人口構成は高齢化の一途をたどり、アルツハイマー病や血管性痴呆(ともに認知の減退をもたらすものだ)が広まりつつある。エコノミストたちは、2050年までに産業化社会の経済全体が、病気を抱えたお年寄りの介護コストでつぶれるかもしれないと予測している。恐ろしい神経変性病と、その社会経済的な悪影響を食い止めるために、どのような手を打てばいいのだろうか。

最近までは対症療法しかなかった。例えば、アルツハイマー病治療のためにコリン作動性薬物を処方して、神経伝達物質のアセチルコリンのレベルを上げて、記憶をゆるやかに高める方法である。しかし、ここに来て「脳を保護する」というコンセプトによって、神経変性病の猛威からニューロンを保護できる希望が出てきた。

ほとんどの神経変性病においては、さまざまな信号経路の過剰な活動によって、脳が攻

撃されて神経細胞が死に至る。このような経路の引き金になるのは、酸化的ストレス、ニトロソ化的ストレス、異常型タンパク質の累積、脳内神経伝達物質のグルタミン酸塩(興奮毒性)の過剰な活動などである。興奮毒性の損傷は、ほとんど全ての神経変性病へとつながる一般的な最終経路で、NMDA型(NメチルD-アスパラギン酸)グルタミン酸塩受容体の過剰刺激に起因することが多い。これが、受容体と結びついたイオンチャネルを通して  $Ca^{2+}$  が過剰に流入する原因となり、有害な酵素反応と、毒性酸素および窒素のフリーラジカルの発生へとつながる。

こういった神経変性病過程は、ニューロン保護薬の潜在的な標的になりうる。例えば、ニューロンを死に至るまで興奮させるグルタミン酸塩の過剰、あるいは脳の解毒分解系を妨げる(若年性パーキンソン病の突然変異パーキン・タンパク質のような)異常型タンパク質の過剰の場合、その変性の誘因や有害物質を中和できるかもしれないのである。この

ほかに考えられるのが、例えば、カスパーゼのような酵素を抑制して「死の」信号経路を弱めることだろう。あるいは、プロテオソームおよびリソソーム系を通じて、異常型タンパク質を分解する経路を回復すること。また、抗細胞死タンパク質やニューロンの寿命を延ばす神経栄養因子などによって、生存経路を強化することもできるだろう。さらには、炎症細胞の活動を改良する試みや、新しい脳細胞を供給する幹細胞移植療法によって、細胞ベースのアプローチが進歩するかもしれない。

だが、私たちはここで一つのパラドックスに直面する。このような潜在的な標的の多くは正常な機能を有しており、過剰になったり不適応状態に陥った場合にのみ神経系に有害になるからである。例えば、NMDA型グルタミン酸塩受容体の生理活動は、正常なニューロンの成長やニューロン間の通信や記憶の形成に欠かせない。このような受容体と高親和性結合して作用するニューロン保護薬は、あらゆる活動を妨げてしまい、幻覚や眠気や昏睡といった受け入れがたい副作用をもたらす。同じように、小膠細胞と星状細胞は自らが取り囲むニューロンを育み保護しており、不適当に攪乱された場合にのみ有害物質を放出する。正常な機能や適応機能を阻害せずに、このような細胞のプロセスと分子だけを遮断することは不可能なのだ。

正常な生理活動を妨げずに、その疾病に適した空間・時間パターンによって、異常機能にだけ、ニューロン保護薬と細胞ベースの治療的を絞る必要がある。だが、大手製薬会社での新薬開発においては、標的分子との高親和性を基準にスクリーニングを行なうことが多い。したがって、そうした薬物は「絶えず」「効きすぎ」してしまうことになる。標的分子をテレビにたとえるならば、このような「競争好き」な薬物は、ON/OFFスイッチのところ(作用物質結合部位)で対戦相手と一騎討ちをして、勝ったら単にスイッチを切るだけなのだ。

神経伝達物質の受容体と高親和性結合することによって作用するニューロン保護薬は、正常異常を問わず、あらゆる活動を止めてしまう。さらにこのような薬物は、高(病的)レベルよりも、低(生理的)レベルの神経伝達物質を事実上打ち負かす。これは、病的な部分が効果的に保護される以前に、脳の正

▶ 常な領域が遮断されることを意味する。したがって、こうした薬物は、病的過程に冒されていないところまで含めた、脳の全ての正常な生理活動を阻害することによって、受け入れがたい副作用を示すことになる。

生理的な状態ではあまり結合せず、病的な状態だけで標的に対して選択的になるような薬物を使用して、脳が保護できるとしたらどうだろうか。テレビにたとえるならば、このような薬物は「音量調節つまみ」に相当する。例えば、受容体のチャンネルから過剰に流入するCa<sup>2+</sup>の量を普通レベルに下げて、フリーラジカルの形成を避けることによって、興奮毒性を防ぐことができる。それでも、もしその薬物が高親和性でチャンネルと結合してしまったら、そこに累積して、再び正常な機能を妨げることになる。音量をゼロにするのは、ON/OFFスイッチを切るのと同じで、元の本阿弥というものだ。

それに対して、臨床的に認められた薬物は、単純に「音量」を普通レベルに調整することによって、正常な機能を比較的妨げることなく、過剰な活動だけを防ぐことができる。このような薬はいわゆる「競争好きではない抑制薬」なのだ。彼らは「敵」の数が増えた場合にだけ一所懸命に闘う。このため、受容体の低い(生理的)活動は温存しながら、過度な(病的)活動だけをブロックする。

このメカニズムの決め手はなにか。低親和性にもかかわらず薬物が標的に対して選択性をもつことは大切だが、もっとも重要なのは、標的から比較的速やかに離脱する能力だろう。そうすれば蓄積しないし、その後の正常な機能もブロックせずにすむ。こうした薬物の一つがメマンチンだ。私たちは、NMDA-グルタミン酸塩受容体に結合したイオンチャンネルが開きすぎる場合、メマンチンが選択的にそれを防ぐことを発見した。このほど、メマンチンは、ヨーロッパとアメリカで、アルツハイマー病の治療薬として認可を受けた。

比較的ゆるやかな結合のせいで、この種の薬物は、正常な脳活動には最小限の影響しか及ぼさず、病的な条件下でもっともよく機能する。この単純なコンセプトは、他のニューロン保護の標的や、さらには別の医薬分野にも広げることができ、未来の薬物設計にとって非常に重要な意味合いをもつと、私は考えている。 ■

筆者のStuart A. Liptonは、バーナム研究所の神経科学と老化センター (the Center for Neuroscience and Aging, The Burnham Institute, LaJolla, Alifornia 92037, USA) に所属している。

FURTHER READING

Chen, H.-S. V. et al. *J. Neurosci.* **12**, 4427–4436 (1992).  
Lipton, S. A. & Chen, H.-S. V. *Cell Death Diff.* **11**, 18–20 (2004).  
Lipton, S. A. & Rosenberg, P. A. *N. Engl. J. Med.* **330**, 613–622 (1994).  
Reisberg, B. et al. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1333–1341 (2003).

news and views

# ヒトの脳が大きくなったのは突然変異のせいか

Pete Currie

ヒトとそれ以外の霊長類の顎の筋肉には分子レベルの相違があり、それと対応する興味深い化石記録も存在する。この分子レベルの分岐点は、現生人類の頭蓋の進化における一大事件なのか。

原文: *Muscling in on hominid evolution*

Nature Vol.428(373–374)/25 March 2004; www.naturejpn.com/digest

かつてWilberforce 主教が、ヒトは類人猿と祖先を同じくするという説をばかげたことと批判したのは有名な話だ。またT. H. Huxleyは果敢にも、この説を無視するどころか霊長類を祖先とする側に回った。それ以来私たち人類の起源をめぐる議論は、進化論において別格の扱いを受けてきた。人類も実際には自然選択の産物だとする考え方が大勢となるにつれ、この問題をめぐる論争はいくぶん鎮静化した。しかし、自然選択によりどうやって現在のヒトの姿が形づくられたのかについては、今もって熱い論争が続いている。

この論争の歴史において、本誌3月25日号415ページに掲載されたStedmanたちの論文<sup>1</sup>はきわめて重要である。この論文は、人類と類人猿の間における遺伝子の最初の機能的な違いの可能性について述べている。注目すべきは、この遺伝子の変化、すなわち変異の出現した時期が、ヒト科動物の化石記録に「人間らしい」特徴が現れた時期とほぼ一致することだ。著者たちは、この変異がどうやって人類の特徴の獲得につながりえたかについ

て、説得力のある主張を展開している。

ヒト属(*Homo*)の進化には、人類に限定されるいくつかの特徴または形質の出現が伴っており、こうした形質によってヒト属の種とそれより古い祖先種との間には一線が画されている<sup>2</sup>。これらの形態的な変革の一つに、食べ物をかみ砕くための強力な咀嚼筋(顎の筋肉)にあまり頼らなくなったことがあげられる。顎についた太い筋肉は、ヒト科のいくつかの属に見られる特徴の一つである。この特徴をもつ仲間には、現生霊長類や、パントロプスやアウストラロピテクスといったヒト属出現以前の猿人が含まれ、これらの絶滅した初期人類はどちらかといえば現生類人猿に近い特徴を多数備えていたと考えられている。これに対して、ヒト属の化石種や現生人類に見られる咀嚼器はかなり「きゃしゃ」なつくりで、この形態的な移行は、頭蓋容量の劇的な増大と密接に相関している。

頭蓋形態のこの移行はいったいどのように起こったのだろうか。Stedmanたち<sup>1</sup>はヒトゲノムの遺伝子配列を解析して、この頭骨の変