

Small, furry ... and smart

「頭がよくなる薬」をめざして

Jonah Lehrer

Nature/Vol 461(862-864)/15 October 2009

「賢いマウス」が既に 30 系統以上も作り出されている。この成果は、人間の脳をパワーアップさせる可能性とともに、認知能力の強化が代償を伴う危険性も教えている。

遺伝子操作で「賢いマウス」

10 年前、Joe Tsien は、褐色のマウスを不透明な実験用円形プールの中に放した。マウスは普通、体が濡れるのを嫌がり、はじめはもがいた。しかしいったん放されると、このマウスは、頭上につるされた色つき図形の配列を利用して、自分の位置を把握しながら、大きなプールの中をバシャバシャ移動し始めた。数秒のうちに、避難場所である浅瀬、つまりわずかに水没した小さな踏み台の方向に体を向け、やがてそこにたどり着いた。

この「モリス水迷路」実験では、多くのマウスは、踏み台の位置を覚えるのに 6 回以上の試行が必要となる。だが、このマウスはたった 3 回で済んだ。

当時プリンストン大学(米国ニュージャージー州)に所属していた Tsien は、自分が作り出したこのマウスに、テレビ・コメディ番組『Doogie Howser, MD』に出てくる 10 代の天才少年にちなんで Doogie と名付けた。この神経科学的研究は、記憶と学習の理解をめざして、認知能力の高い動物を遺伝子工学で作りに出した初期の例だ。

カリフォルニア大学ロサンゼルス校(米国)の教授(神経科学)であり、認知

能力強化の分野の先駆者の 1 人である Alcino Silva は、「心を調べてその働きをよくする研究には、魔法のような魅力があります」と語る。

現在では、Doogie のように認知能力が優れた変異マウスが、33 系統以上作製または発見されている。通常のマウスと比べると、こうしたマウスは学習が迅速で、記憶が長期間持続し、複雑な迷路の解決能力に優れている。また、脳内で長期記憶の形成に利用される分子経路が、人間とげっ歯類でほぼ共通しているため、こうした研究は、失読症から認知症まで、さまざまな学習・記憶障害の治療に関する手がかりを与えてくれる。

研究の大部分は、成体の脳の可塑性を高めることによって脳の働きを若返らせ、その柔軟性を向上させることに関係している。このことは、不治と考えられてきた発生時に起こる障害が、実は快復する可能性があることも意味している。

さらに、こうしたマウスは、「正常な人間の脳を強化する」という飛びつきたくなるような魅惑をまき散らしている。実際、注意欠陥と睡眠障害に役立つ薬剤が、世界中の大学キャンパスや職場に浸透し、処方箋なしで使用されているのだ。数十年

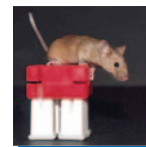
NR2B (DOOGIE)

NMDA 受容体のシグナル伝達を増強する NR2B タンパク質を過剰に発現する遺伝子組み換えマウス²。

正常なマウスとの比較

- ・モリス水迷路：優位
- ・文脈的恐怖条件付け：優位
- ・手掛かり的恐怖条件付け：優位
- ・恐怖消去：優位
- ・物体再認：優位

コメント：
慢性疼痛の報告あり



のうちに、学習障害の症状を和らげるばかりか、「知的ステロイド」としても作用し、脳の潜在能力を高める錠剤が服用される可能性がある。しかし、マウス実験が明確に示しているのは、薬を飲む人間にはまだ表れていないが、能力強化には予想外の代償が伴うケースがある、ということだ。

学習と記憶を操作することが可能に

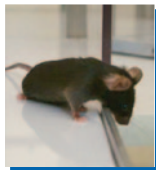
Silva が最初に賢いマウスを作り出したの

は偶然で、神経線維腫症のマウスモデルを研究していたときだった。神経線維腫症とは、学習能力の欠如と神経組織の良性腫瘍を特徴とする一種の遺伝的障害だ。この障害の原因はある1つの遺伝子の変異であり、Silvaは、この病気のモデルがあれば、学習と記憶の根底にある分子メカニズムが研究できるはずだと考えた。

Silvaらは、あるモデルを用い、増殖促進シグナル伝達タンパク質であるRasが、抑制性ニューロン群（接続するニューロンの発火率を抑制するタイプ）に対して、活性を高めていることを見いだした。さらに、Silva研究室のポストドクSteven Kushnerは、興奮性ニューロン（接続するニューロンの発火を促進するタイプ）にのみ、常時活性型のHras（Rasタンパク質の一種）をもったマウスを作り出した。このマウスの学習と記憶が、ある種の記憶試験において、正常なマウスよりはるかに高速だったことが、研究チームを驚かせたのだ¹。たった1回の試行で、その遺伝子組み換えマウスは、弱い電気ショックと特定の環境条件とを結びつけることを学習し、もとのケージに戻すと恐怖で身を硬直させたのだった。正常なマウスがその程度の弱いショックで結びつきを学習することはない。

Hras

興奮性ニューロンでがん遺伝子Hrasを過剰に発現¹。



正常なマウスとの比較

- ・モリス水迷路：**優位**
- ・文脈的恐怖条件付け：**優位**
- ・手掛かり的恐怖条件付け：**データなし**
- ・恐怖消去：**データなし**
- ・物体再認：**データなし**

コメント：

がんリスクが高い可能性あり

研究チームは、その高度な学習が行われる仕組みを、分子レベルで突き止めた。長期記憶は、2つの神経細胞間の結びつきの強さに基づくと考えられているが、Silvaらが観察したのは、Hras変異マウスのシナプス（2つのニューロンの接合部）で、神経伝達物質グルタミンの放出量が增大していることだった。これにより、その接合部での接続は、長期増強（LTP）とよぶプロセスを経て強化されていた。

「わくわくするのは、分子レベルのこうした一見わずかな差を、目に見える行動の劇的な違いに結びつけることができた点です。それは、学習と記憶に関する脳内の中心的なプロセスが、真に理解され始めたしるしでした」とSilvaは語る。

Silvaと異なり、Tsienは、Doogieを作り出したときには既に賢いマウスの作製に取りかかっていた。Tsienは、NMDA（N-メチル-D-アスパラギン酸）という物質に対する脳細胞の受容体に注目していた。1980年代後半に初めて長期記憶と結びつけられたNMDA受容体は、接続する2つの細胞が同時に発火したときにだけ活性化することから、脳の「同期性検出器」とよばれることが多い。この受容体はLTPを強化し、それにより、「火を見ると痛みを感じる」など、一見無関係の事象どうしの結びつきを脳が検出できるようになる。

Tsienは、Doogieを作り出すに当たり、NR2BというNMDA受容体のサブユニットを過剰に発現させた。これによって受容体は開放時間が延長され、シナプスの結びつきが強化されて、異質な事象が結びつけられやすくなった。「みんなが私をクレイジーだと思っていました。脳は進化によって最適化されていると考えられていて、強化するなんて不可能だと思っていたからです」とTsienは振り返る。

1999年にTsienが研究成果²を発表すると、メディアは興奮と誇張をもって反応した。雑誌『Time』はその研究で表紙を飾り、「IQ遺伝子」がついに発見か」とよびかけた。

Doogieとそれに続く強化型の変異マウスは、単に「賢い」という以上の称賛を受けた。「これらのマウスで最も衝撃的なのは、その収束性です」とSilvaはいう。収束性、つまり、そのマウス系統のほぼすべてで、LTPの強化がみられたのだ。「学習と記憶を操作する方法が極めて多様であるにもかかわらず、こうした強化法のほとんどすべてが、同じメカニズムに基づいているのです」とSilvaは話す。Silvaなどによれば、LTPが学習と記憶の基本的な特性であり、可塑性の増強によって認知能力の強化が可能であることを示す証拠になっているという。

先天性障害でも快復可能な例が登場

脳が強化された動物を遺伝子工学で作ることができるのは興味深いが、では、正常に発達しなかった脳を修正することはできるのだろうか。「イエス」の場合があるかもしれない。

記憶の形成に関与するタンパク質CREBに関する研究が、1つの有望な例だ。1995年、当時コールド・スプリング・ハーバー研究所（米国ニューヨーク州）で神経科学を研究していたTim Tullyは、ある型のCREBを過剰に発現させて、変異ショウジョウバエの記憶と学習を強化させた³。これをマウスに応用し、Tullyらは、ルビンスタイン・テイビ症候群という希少な遺伝病に取り組んだ。

人間の病気であるルビンスタイン・テイビ症候群は、重度の学習困難とともに、低い身長と高い腫瘍発生リスクが特徴で、CREB結合タンパク質の遺伝子変異が原因となっている。神経科学者は、この病気による認知欠損が不可逆なものと考えており、特に出生前に診断可能としていた。しかし2003年、Tullyやほかのグループは、この病気のマウスモデルにCREBの活性を高める薬剤を投与すると、マウスの学習能力が劇的に改善されることを明らかにした⁴⁻⁶。

そのうちの1人、スクリプス研究所（米

Cdk5

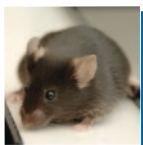
NMDA 受容体の分解を抑制するサイクリン依存性キナーゼ 5 を、脳にもたない条件的ノックアウト¹⁰。

正常なマウスとの比較

- ・モリス水迷路：優位
- ・文脈的恐怖条件付け：優位
- ・てがかりの恐怖条件付け：同等
- ・恐怖消去：優位
- ・物体再認：データなし

コメント：

高度な記憶の柔軟性が認められ、無用の記憶を忘却



国カリフォルニア州ラホヤ)の神経科学者 Mark Mayford は、「成体マウスで完全な快復が認められたのです。これにはかなり驚きました」と語る。

成功は、ルビンスタイン・テイビ症候群にとどまらない。神経線維腫症やダウン症候群、脆弱X症候群(行動と知性の面でさまざまな障害を引き起こす遺伝病)など、それ以外の発達障害の認知欠損も、すべて快復可能であることがマウスで示されている⁷。同じ方法が人間にも当てはまるかどうかは不明だが、Tullyなどは強気だ。彼は現在、CREB 経路を操作する物質を研究するダート・ニューロサイエンス社(米国カリフォルニア州サンディエゴ)で最高科学責任者を務めており、「この研究は未来への号砲です。可塑性の増強がどれほど重要なものなのか、どうすれば可塑性を働かせることができるのか、明確に示しているからです」と語る。

テキサス大学サウスウェスタン医療センター(米国ダラス)の James Bibb によれば、この研究の成果として開発される薬剤は、外傷後ストレス障害(PTSD)や薬物嗜癖など、ネガティブな結びつきを

忘れることが必要な病気の治療に、利用できるかもしれないという。「脳がしようとしているのは、役に立つ情報の学習を支援することです。可塑性を高めることで、そのプロセスを後押しすることが可能です」と Bibb は語る。

Silva は、近い将来、学習と記憶の障害は、特有の分子に基づいて、いくつかのカテゴリーに分類されるようになると思像している。「そうなれば治療法を選ぶことができるかもしれませんが。能力を高めたマウスの知見を使い、機能していないところを選んで修正することが可能になるかもしれません」と話す。

もっと賢くなろうとして、または加齢による認知能力の低下を食い止めようとして、健康な人がそうした薬を飲もうとする懸念はある。ペンシルベニア大学神経科学・社会センター(米国フィラデルフィア)で所長を務める Martha Farah は、「そのような薬剤はまちがいがなく、あぶない話につながっていくと思います」と語る。「正常な脳と治療が必要な脳との境目は、明確でも客観的でもありません。例えばこのような薬は、記憶力の低下がみられる人にしか使わない、と規制することはできません。しかし、記憶力の低下は 30 代に始まるのです。40 歳になったら誰でもその薬を飲むようになる、ということでしょうか。」

Farah によれば、注意欠陥や睡眠障害の治療薬は、興奮剤として働くため、そうした困った状況が既に起こり始めているという。例えば、*Nature* が 2008 年に行ったインターネット調査では、回答者の 5 人に 1 人が、集中力と生産性を高めるために、リタリン(メチルフェニデート)やプロピジル(モダフィニル)などの薬剤を使用したことを認めている⁸。「状態が悪くない人まで、どんどん薬を飲むようになっているのです」と Farah は警告する。

記憶が良すぎても困ることがある

現在の利用についても開発中の薬剤についても、副作用や代償はほとんど知

られていないが、賢いマウスから得られた最初のがかりは、懸念を抱かせる。Silva らが作り出した Hras 系統は、学習能力が優れているかもしれないが、比較的温和な刺激に対する過度の恐怖応答は、野生のマウスにとっては逆効果であろう。強化された記憶は、ありがたくもあり、重荷でもあるのだ。Silva は、モリス水迷路のような複雑な課題の解決に優れた賢いマウスの系統をほかにも紹介しているが、興味深いことに、さほど複雑でない迷路でもけっこう苦労しているのだ。それは「記憶が多すぎるからです」と Silva。おそらく、窓や光の位置のようなどうでもいい情報を取り入れる一方で、重要なてがかりを見逃していると考えられる。

Farah は、極めて強力な記憶をもつ人に関するわずかな事例研究を調べて、こうしたマウスとの共通性を見いだしている。1920 年代前半、ロシアの神経学者 Alexander Luria は、Solomon Shereshevsky という新聞記者の学習能力を研究した。きっかけは、編集長から彼について問い合わせがあったからだった。Shereshevsky の記憶は完璧で、些末な詳細を忘れるのにも苦労することが多かった。ダンテの『神曲』を一度読むと、すべて暗唱することができた。この完璧な記憶ゆえに、メモを取る必要が全くなく、仕事には役立った。一方で、Luria は、その膨大な記憶量がもたらす甚大な不利益についても、記録を残している。例えば、



詳細なところに頭が集中してしまうため、隠喩がほとんど理解できなかったのだ。詩を読むときなど、「理解に対する障害は手に負えないものだった。ひとつひとつの表現がイメージを蘇らせ、それが既によび起されていた別のイメージと衝突するからだ」と Luria は著書『The Mind of a Mnemonist』に記している。

Luria にとって、Shereshevsky の苦勞は、「忘れる能力」が「覚える能力」と同じように重要であることを強く意識させるものだった。重度の認知欠損でない人の記憶を強化することは、あるいは逆効果かもしれない。

認知能力が強化された動物のモデルでは、小さな副作用を調べることができないのではないか、と心配する科学者は多い。Farah は現在、注意の強化（被験者に弱いアンフェタミンを投与する）と創造的な仕事のできばえとのバランスに注目している。別の研究者は、異質ながらも関連のある事象どうしのつながりをみることで、

実は、記憶がわずかな不完全さによって最適化されていることを、コンピューターモデルで明らかにした⁹。「より正確な記憶をもつことは、一般化する能力の邪魔になる。したがって、こここのところ、脳は妥協点を見つけたと考えられます。抽象的な思考を行い、具体的なもの、文字に書かれたものの呪縛から逃れるためには、少しノイズが必要なのです」と Farah はいう。

危険もはらむが、夢も多い

認知以外の副作用の問題も存在する。学習と記憶のこうした強化は、CREB のように、基本的な細胞経路を調節するさまざまな分子が関係する場合が多く、その作用を、脳のみ限定できない可能性がある。例えば Doogie マウスは、痛みに対する感受性が高くなっているようだ。また、Silva のマウスで変異している *Hras* 遺伝子は、がんで変異していることが多い。

「副作用なく強化することはできません。すべての副作用を完全に明らかにするに

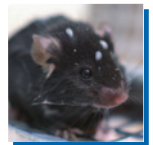
CALCINEURIN

NMDA 受容体関連などのシグナル伝達経路を調節するタンパク質脱リン酸化酵素を遺伝子レベルで阻害¹¹。

正常なマウスとの比較

- モリス水迷路：優位
- 文脈的恐怖条件付け：データなし
- 手掛かり的恐怖条件付け：優位
- 恐怖消去：劣位
- 物体再認：優位

コメント：
ストレスを受けやすい。忘却に障害。



は、何年もかかるでしょう。マウスの不都合を一部解決するには役立つでしょうが、とても危険な治療法です」とノーベル賞受賞者の Eric Kandel はいう。Kandel

はコロンビア大学（米国ニューヨーク州）の神経科学者であり、バイオテクノロジー企業であるメモリー・ファーマシューティカルズ社（米国ニュージャージー州）の共同設立者だ。同社は、LTP に関する Kandel の研究から、記憶障害の新たな薬物療法を開発しようとしている。

Silva も強化のリスクについては認識しているが、それでも、正常な人間の脳の働きが神経科学で強化されることに、なお期待している。「こうした強化が必要だといっていいほどの時代になってきました。注意も、記憶も、覚醒時間も不十分です。情報化時代にやらなければならないことを考えれば、人間の脳を最適化することには明らかに需要があるのです」と話す。

Kandel と同様、Tully もこの 10 年間の大部分を、記憶の生化学を有用な治療法に応用するための研究に費やしてきた。Tully は、偽りの前例、誤った仮説、それにマウスで効くのに臨床試験で結果が

出ない治療法が多々待ち受けていることを認識しているが、それでもなお、熱い思いを抱きつづけている。現在はジョージア医科大学（米国オーガスタ）に所属する Tsien が Doogie を作り出してから 10 年が経ち、それが研究の世界では短い時間であるとはいえ、Tully 自身はいら立ちを募らせている。Tully はいう。「こうした学習・記憶の薬を研究し始めたとき、私には白髪がなく、両親の役に立つような薬を発見しようと考えていました。しかし、私の頭はもうほとんど真っ白で、両親も他界しました。私の目の黒いうちに薬が見つかることを望むばかりです」。(小林盛方 訳)

Jonah Lehrer は、米国カリフォルニア州ロサンゼルスを拠点に活動するフリーランスのライター。

1. Kushner, S. A. et al. *J. Neurosci.* **25**, 9721-9734 (2005).
2. Tang, Y.-P. et al. *Nature* **401**, 63-69 (1999).
3. Yin, J. C. P., Del Vecchio, M., Zhou, H. & Tully, T. *Cell* **81**, 107-115 (1995).
4. Bourtschouladze, R. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 10518-10522 (2003).



5. Alarcon, J. M. et al. *Neuron* **42**, 947-959 (2004).
6. Korzus, E., Rosenfeld, M. G. & Mayford, M. *Neuron* **42**, 961-972 (2004).
7. Ehniger, D., Li, W., Fox, K., Stryker, M. P., & Silva, A. J., *Neuron* **60**, 950-960 (2008).
8. Maher, B. *Nature* **452**, 674-675 (2008).
9. McClelland, J. L. in *Memory Distortion: How Minds, Brains, and Societies Reconstruct the Past* (ed. Schacter, D. L.) 69-90 (Harvard Univ. Press, 1995).
10. Hawasli, A. H. et al. *Nature Neurosci.* **10**, 880-886 (2007).
11. Malleret, G. et al. *Cell* **104**, 675-686 (2001).