

研究の道々で思ったこと

—間（ま）、螺旋、生命の長さなど—

生田 房弘

IRYO Vol. 62 No. 5 (257-269) 2008

キーワード グリア細胞, 脳浮腫, 間（ま）, 螺旋, 永い生命

【開会の辞】 Edogawa College of Neurological Science (E-CNS) と申しますのは、江戸川を挟んで国府台病院の湯浅、西宮、墨東病院の鎌田、順天堂浦安病院の田中が中心になりまして、われわれはいまだ学徒である、ともに学ぼうということで企画された学舎です。平素は症例検討を行っているのですが、今日は特別講義ということでもあります。この特別講義のねらいあるいは意図がどこにあるのかをはじめにご紹介します。それは「常に変わらない学問に対する情熱をもって新たな道を拓かれた先人に学びたい。そのお人柄に触れたい。また、懐かしい恩師の講義を再びお聞きしたい」ということに要約されます。そこで、今日は第1回の特別講義ということで、本特別講義に最もふさわしい先生、新潟大学名誉教授生田房弘先生をお招きしております。生田先生をご紹介します（順天堂浦安病院 田中）。

はじめに・時代おくれ

今日呼んでいただきましたこと、大変光栄に存じます。私は大学を定年で辞めて、13年が経ちます。そして今日、私は30年-40年も昔のスライドを持ってきております。それともう1つお断りしておきたいのは、最初わかりきったことばかりお聞きいただきますけれど、どうか皆様と調律を合わせたいためとお許し願います。

神経細胞の発見にまつわる異なる学説

これは人の脳であります。何千人の方々の脳をみせていただいて、つくづく思いますことは、まったく異常のみられない脳というのは、非常にまれであることです。この脳は私がみせていただいた中で異常の認められない、最も美しい脳の1つだと思いま

す。これに割を入れて後方からみていただきますと（図1A）、対称的なきれいな脳がみえます。この脳皮質にある神経細胞を最初に図示したのは、1836年のEhrenberg（エーレンベルグ）といわれております。

その頃、一体脳の染色はどうしていたものか、萬年甫先生にお聞きしましたところ、先生は、「脳を染めることは、おそらくまだその頃はやってなく、染めないで一所懸命みていたんじゃないだろうか」といわれるのです。いずれにしても、神経細胞にも（図1B）みたところ核があり、胞体があり、何の変哲もありません。しかし普通の細胞とまるで違うことに初めて気がついたのはイタリーのCamillo Golgi（カミロ ゴルジー）で、自分が発見したゴルジー法で染色し、これらの細胞体から多数のdendrite 樹状突起が出ている特別の細胞であるということがわかった時であります。これを、光学顕微鏡

新潟脳外科病院 プレーン リサーチ センター センター長 新潟大学名誉教授
別刷請求先：生田房弘 新潟脳外科病院 プレーンリサーチセンター 〒950-1101 新潟市西区山田3057
(平成20年2月19日受付, 平成20年3月21日受理)

Everything is Controlled under the Same Law of Nature.
Fusahiro Ikuta

Key Words : glia, edema, "ma" (space, time), helices, long life

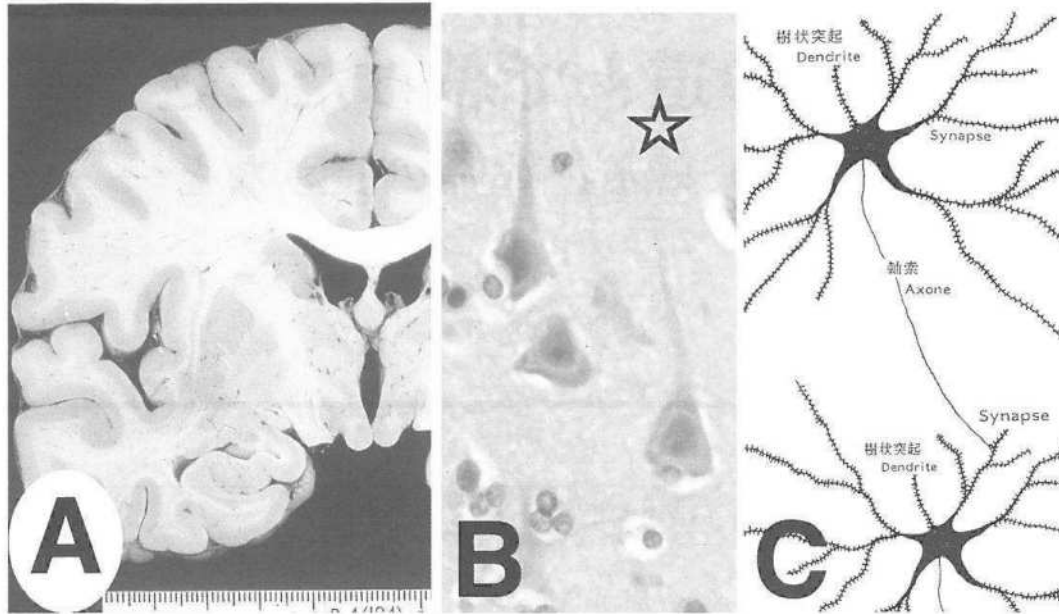


図1 A: 正常大脳断面, B: 神経細胞 H.E., C: 神経細胞結合

でみて、それぞれの突起は結合していると考え、Golgi 先生は網状説を立て、1906年12月11日、網状となって神経細胞は機能しているとノーベル賞に輝きました。ところがその翌日の12月12日、スペインの Santiago R y Cajal (サンチャゴ ラモニ エカハール) 先生は、いやそうじゃない、この神経細胞というのは、このイバラの突起のようなシナプス（この頃まだシナプスという言葉はなかったのですが）から情報を集めて、次の神経細胞に伝えているという、いわゆるニューロン説（図1C）を掲げて、2人は全く相反する意見を述べて、それぞれノーベル賞をもらったのであります。この、1906年の技術では、このシナプスで2つの神経細胞が結合しているのか、離れているのか、誰もわからない。ノーベル賞選考委員もわからなかったのです。どっちが正しいかわからないけれど、とにかくどっちもすごい、ということで、両方にノーベル賞を授与したのです。私はこれは本当にすごい、立派だったと思います。

後に、これがどうも Cajalの方が本当らしいとなったのは、それから60年ほど経ち、私が駆け出しで神経病理の勉強を New York City でやっていた1960年過ぎで、ようやく電子顕微鏡の方法が確立し、エボン包埋法ができ、このシナプスには、20ナノメートルというわずかな隙間があって、お互いに別々の細胞が近づいているのである（図2B）。つまり、Cajalの方が正しいらしいということになったので

す。このようにして、たとえば運動領から脊髄でシナプス交換をし、筋肉まで伸びている運動神経とか、逆に皮膚からの知覚神経がシナプスを交換しながら脳に向かうニューロンの概念ができていったのであります。

間をうめる神経膠細胞

脳の歴史でもう1つ大きなことがおきました。それは、1858年、ベルリン大学病理学の R. Virchow (ウィルヒョー) 先生が脳にはニューロンのほかに小さな別の細胞のあることに気づいたことでした。何を考えられたかと申しますと、普通腎臓も肝臓も細胞がぎっしり詰まっているのに脳の神経細胞たちの間には何もないようにみえる所（図1B星印部）がいっぱいある。神経細胞たちがばらばらにならないようにするにはどうしても接着させる膠（にかわ、グリア glia）のようなものがなければならないはずだと、Virchow 先生はこの小さな細胞たちに、膠グリア細胞という言葉を使い、それが今日にいたっております。ここに、ゴルジ法でみた神経細胞とグリア細胞の中でも重要な astrocyte アストロサイト（ともに略）が染まっています。確かにここでも非常に広い、何にもないようにみえる「間」が細胞間にございます。

やがて、アストロサイトを染めているうちに、皆が気がついたことは、毛細血管の周りをアストロサ

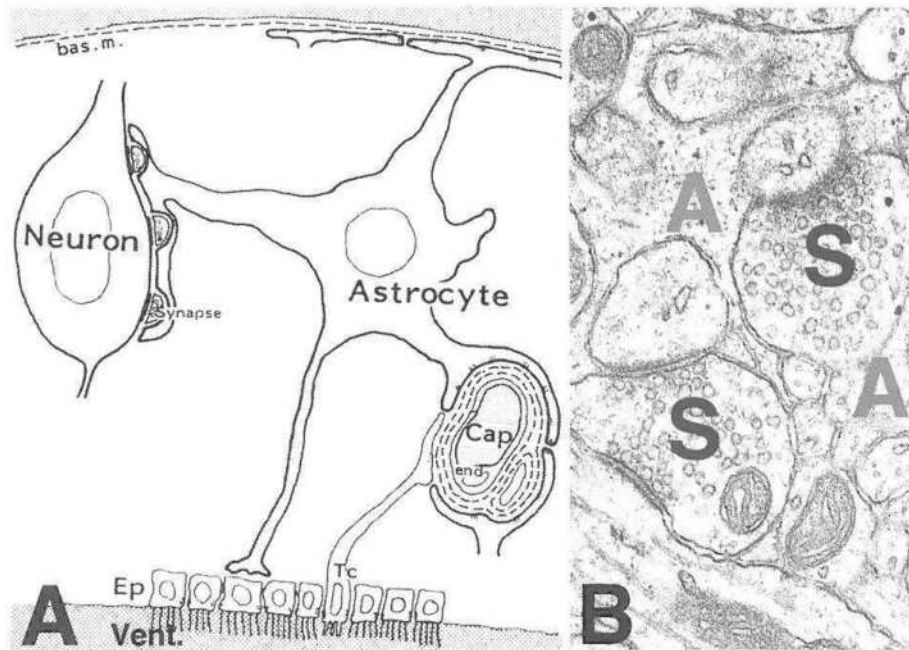


図2 A: 神経細胞, 血管, アストロサイトとシナプス
B: シナプス (S) をアストロサイト (A) が包む

イトの突起が膜状になってびっしり囲んでいるとのことでした。今日、脳研究が爆発的に発展したといわれていますが、それは、実はグリア細胞の理解が爆発的に深まったことなのだと思います。なかでも数も多く最も重要だと思うのはアストロサイトです。このアストロサイトで一番重要なことを指摘したのは、アルゼンチンからロックフェラー研究所に来ていた、当時30歳前後の De Robertis (ドゥ ロバーチス) という人物であります。彼は、当時電子顕微鏡でニューロンをモニタージュ、スケッチしており、アストロサイトの突起は一方で毛細血管の周りを包み、他方の突起は、すべての synapse シナプスの周りを包んでいます。それを改変した私の模型図 (図2A) をみてください。Cap は毛細血管ですが、私どもが使うエネルギーも酸素もその5分の1はニューロンが使い、そのすべては血液からもらっているのですから、ニューロンは毛細血管に直接しがみついているればよさそうなものですが、実際には、毛細血管とニューロンの間には必ずアストロサイトが分けて入っています。これはなぜなのであろうという疑問がおきます。しかも、シナプス (S) はなぜか必ずアストロサイト (A) がカバーしています (図2A, B)。思えば、De Robertis の観察こそ、今日の神経科学を切り開く基になったと私は考えます。それで私は、アルゼンチンの市庁や大学などに、必死に De Robertis の名を探してもらったのですが、

ついにわかりませんでした。何かに巻き込まれたようです。すごい仕事を残されたのに。

1979年に、アメリカの Norenberg (ノーレンベルグ) が、彼は病理学者だったのですが、神経伝達物質を使い古したグルタメイトと、血中に残っている微量の老廃物アンモニアを素材にアストロサイトだけが持っているグルタミン合成酵素でグルタミンを作ることを突き止めたのでした。すなわち、アストロサイトは、アンモニアと使い古したグルタメイトを取り込んで、グルタミンを作り、それをニューロンに与えているのでした。ですからニューロンの働きというのは、アストロサイトによって、実は支えられているといえるのです。

ものいわぬアストロサイトが病変を語る

アストロサイトにはいくつかの面白い性格があります。ここに1個、正常ではない、色の濃くなった大きな、反応性アストロサイトと呼んでいるアストロサイトがみえます (略)。何を意味しているかと申しますと、この隣にある、この神経細胞は一見正常そうですが、その突起は必ず変性に陥っているはずで、それに反応している姿と思います。すぐ脇に老人斑もみえます。私が脳の病理学を始めて数年後、思いました。「僕らは実はアストロサイトに教えられて神経細胞の変性をみているので、神経細胞の変

性自体をみる能力を私どもは持っていないのだ」と、その頃ちょうど、「星は何でも知っている夕べあの娘が泣いたのも…」という歌が流行っていました。そうだ「星は何でも知っている！」と、講義の時にも唄いました。

これはクロイツフェルト・ヤコブ病で、神経細胞が完全に消失した後にみられた、ぎっしり敷きつめられたような、無数の反応性アストロサイトであります。同じ反応性アストロサイトと言っても性格は違うようで、継代培養能力は腫瘍に変わったアストロサイトほどではありませんが高いのです。

Neuro-Gliology の提唱、中田瑞穂先生の炯眼^{けいがん}

私は実は、長年新潟の脳研究所というところに行ったのですが、この脳研究所が作られる基になったのは、中田瑞穂という、島根県の津和野を故郷に持たれた先生で、「学問の静かに雪の降るは好き」などの句を詠まれ、有名な虚子の弟子でした。と同時に、先生は非常に正確なスケッチもなされる人でした。この中田先生が、私が今78歳なのですが、同じ歳の1971年に、新潟医学会雑誌（85巻10号、1971）に「Neuro-Gliology」という題名でそっとグリアの重要性を説かれているのです。1960年代の末から、70年の頃には、もう毎日のように中田先生は私に、「皆が、ニューロン、ニューロンというけれど、世界の生理学の教科書には、一言もグリアという文字さえない。しかし、グリアが脳の中でこれだけの数あって、ニューロンより多いのに、何もしていないというはずはない。必ずこれからの神経学は、ニューロンだけでも、グリアだけの学問でもだめだ、両者相関の関係を勉強してほしいのだ」ということをくどくいわれました。これを、3ページの論文というか、「想像することは何の役にも立たないのだが」と書かれながら、いろいろの問題、疑問点を想定されているのです。今思うと、これこそ世界の神経科学でニューロン・グリア相関の大切さを指摘した最初であり、日本では現在このテーマが特定領域研究になり、まさに世界的なテーマになっているのをみますと、もう40年も昔にこのことを先生は呼び続けておられたなあ、と思い出します。

脳浮腫とアストロサイト

さて、この写真は脳梗塞の肉眼像（略）です。昔

は、こういう大脳半球全体を覆うような大きな脳梗塞や脳出血が始終ありました。するとそこに、必ずこのようにすごい脳容積の増大がおき、それを脳の腫脹 swelling とか、脳浮腫 edema と呼び、ドイツでは、割面に水が出てこない方を swelling と呼び、他方水がじわっと出てくるようなものを edema として区別しておりました。1960年頃から80年の30年間くらいは、毎年世界中で脳の学会があれば必ず、edema か、脳血液関門の破綻が最大のテーマになっていました。なぜかと申しますと、この edema で頭蓋内圧亢進がおきますと、必ず決まったようにこの脳幹天蓋部に2次性の出血性病巣ができ、脳幹網様体も上行する全知覚路も冒されることになり脳死状態になるからです。

あれは1982年、ですからもう20余年も昔になりますけど、神経病理学の学会がウィーンであり、その時のテーマが edema で私もシンポジストの一人でした。この時、edema をそれまでと全く別の観点から述べさせてもらったのです。すなわち、「edema というのは、本当は病変を治すために、そして細胞を移動させるために、非常に巧妙に準備された状態なので、決して本来単なる悪者なのではない」という、それまでと全く異なる解釈とその理由を述べたのでした。このような脳病巣を時を追ってみてゆきますと、学生の時に習いました、脳浮腫があると、顕微鏡標本を作るときアーチファクト、人工的に、必ず神経細胞や毛細血管の周りに隙間ができてしまう標本になるのだと習って、そうかと納得したつもりでおりました。

ところが、灌流固定法が発達し、生きているネズミの心臓から入れた固定液で脳を固定するという技術で観察しますと、まず最初に脳が膨れた時に現れるのは、正常時にはよく探さないとわからないくらい小さなアストロサイトなのに、変性した神経細胞や、血管の周りのアストロサイトが、全部ばんばんに膨らんでいるのです（略）。ところが普通の電顕技術では、その部が全部飛んで empty 空虚になるのです。nothing です。実は電顕で nothing というのは必ず人工産物なのです。この膨れをよくみますと、何かかもやもやとわずかに存在するのがわかります。すなわち、明らかに人工産物ではありません。腫大なのです。変性しつつあるニューロンに接していたアストロサイトが急激に swelling をおこした姿です。やがて、神経細胞の脱落が激しく多数になりますと、今度は血管の周りを包んでいたアストロ

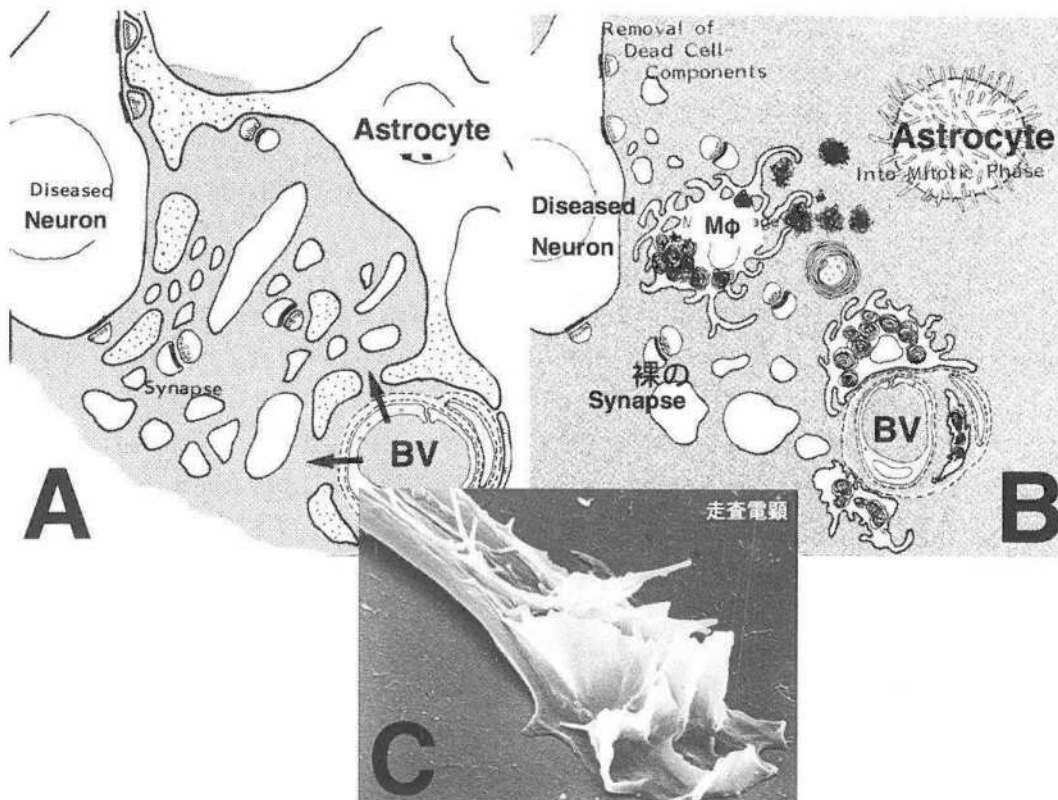


図3 A: 脳浮腫でのアストロサイトの腫脹と浮腫液
 B: 浮腫液中の死細胞屑とアストロサイトの分裂
 C: アストロサイトのラッフル移動運動

サイトが血管から離れてしまい、血液脳関門が破綻、壊れるのです。でも、私どもは結論的に、壊れるのではなく、「開放される」のだと考えたのです。それはここから血清がどろどろと、正常では20ナノメートルしかない細胞間隙に流出し、順に途方もない広さにまで開き、たまります。その時の、脳浮腫とは、細胞外間隙に血清がたまった状態であります(図3A)。世界中が真っ二つに分かれて論争を繰り返していましたが、両者は単に時期が異なる現象をみていただけで、両方正しかったのです。最初まずアストロサイトが膨れswelling, 次いで水がたまる edema のです。ですから両方とも正しく、ただ時期を違えてみていただけのことでした。

ところで、一体このアストロサイトが膨れるだけでも人は死んでいくというのに、どうしてさらにこの中に水をためて人を殺すようなことを自然がするのかという、私どもには非常に不可解な疑問が生まれました。

ちょうどその頃、私は運がよく、新潟に「新潟日報」という地方紙がありますが、そこの廣井継之助さんという社長が、私に、しょっちゅう一緒に一献をと声をかけてくださる。当初の1, 2度伺ったの

ですが、伺う度に「科学者は馬鹿だ。文字をみると、黒い所が文字だ」としか思わない。実は周りの白い所が文字を作っている。また、音楽では静かなサイレントが実は曲を作っている。要は「間」を考えない。だから科学者は…」といわれる。最初はそうかなあと思ってみたり、やがて間をみなければだめだ、馬鹿だと余り言われると脳の中にそんな「間」はない！
 20ナノメータでぎっしり細胞はつまっている！などと思ったり。

そうこうするうちに、ある日の朝、私の車は渋滞で動けなくなっていたのです。瞬間的に思いました。おや？道路があっても車の前に「間」がないと動けないのだ！そうか、間があるから動けるのかと思ったとたん、そうか、飛行機も、汽車の切符を買うのも、全部自分の移動する間を買っているのだ。あっ！ edema の細胞間隙の水は「間」ではないのか？ その中で何かが動くのではないのか？と。すぐ、実験をやり直すために教室に急ぎました。

脳浮腫水は「間」か

その頃の edema の研究というのは、世界中が皆

朝早く研究室に行って、その日の大体夜の12時ぐら
いには、家に帰れるような計画でデータを取って終
わるという、その1日だけを観察していました。

私は車が動かなくなったその日皆に、今日からは
何十匹ものネズミに同時に実験し、時間毎に、毎日、
毎日しらみつぶしに追ってゆこうと、いったのです。
そうして始めましたら、2日目、3日目と次々と
んでもない、どの雑誌にも出たことのないような所
見が出てきたのです(図3B)。非常に汚いこの浮
腫液の中に死んだ細胞の屑が、いっぱいある。その
中を、マクロファージ、貪食細胞がたくさん出てき
て、死んだ細胞を血管内に片付けているのです。そ
うだ、死んだ細胞を片付けるには、間がなければ貧
食細胞は動けない。間がない限り片付けられないは
ずだなどと思う間もなく、今度は病変を作ってから
3日半から4日目の限られた短い時間帯だけに、こ
ういう丸い細胞(図3B)が出てまいりました。も
う、いたる所が丸い細胞で、その中に細胞分裂の核
の像が出てきたのです。皆丸いのです。アストロサイ
トというのは、この星の細胞みたいに突起がなけ
れば診断できません。丸い細胞では何細胞かわから
ないけれど、どうもアストロサイトらしい。いくつ
かラッキーが重なりました。当時GFAPの免疫染
色がようやく私どもの耳にも入り、苦労して手に入
れ、染めてみましたら、そのまん丸いものも一様に
強陽性に染まりました。まだ突起の長いものもあり
ました。で、これらは皆アストロサイトの分裂だと
わかったのです。何でアストロサイトの分裂が私ど
もをそれほどびっくりさせたかといいますと、神様
のように思われていたペンフィールド Penfield
が、1927年、数匹のネズミの脳に外傷を与え、それ
を2日目、しかし3日目と4日目がなくて、5日
目、7日、10日、14日、15日と観察し、“アストロ
サイトという細胞は奇妙な細胞で、細胞分裂をおこ
さないで、細胞数を増加させる細胞である”と論文
に書かれ、それ以来、世界中の誰一人としてアスト
ロサイトが分裂するとは思っていなかったのです。
ところが、アストロサイトも、病的状態になると一
定の限られた時にだけ分裂するという事は間違い
ないことがわかりました。

この何年前でしたが、私どもは培養中の腫瘍性
アストロサイトが、ですから分裂し続けるわけです
が、位相差でみておきますと、分裂した直後に、そ
の反対側の突起先端がいつも、バタバタとばた
つのです。それは脳でないファイブプロラストな

どで昔から知られていたラッフル運動と呼ばれてき
たものとそっくりでした。そこで、そのアストロサイ
トを走査電顕でみましたら、単にばたつくような
運動なのではなく、非常にリズムカルな規則的な運
動(図3C)で、大体1時間に自分の体の長さくら
いを動いてゆく、ことなどを知って、びっくりしま
した。

脳梗塞中のアストロサイトも分裂するのであれば、
脳梗塞の中でも4日目位にはアストロサイトは動く
はずだと考え、ネズミに脳梗塞を作り、それを蛍光
色素のDAPIをようやく手に入れ、その中に入れ、
この蛍光顕微鏡につけたカメラを間欠的にシャッ
ターを切っていったフィルムを一気にみますと、この
脳梗塞の中で、マクロファージもたくさんいるので
しょうが、分裂後のアストロサイトもいるはずで、
それらがまるでミズスマシが動き回るように、脳梗
塞の中で動き回っているのです。これで浮腫のな
かの死細胞片が片付けられるのだなど。そして、ま
た生き残った一度裸になったシナプスをアストロサイ
トが再被覆している像や、これは透過電顕でみた
ものですが、たくさんの線維を持つ反応性アストロ
サイトが生き残った血管を再びカヴァーしておりま
す。欠損した脳梗塞の空隙は反応性アストロサイト
が補充しているだけでなく、何にもまして生き残
ったシナプスを反応性アストロサイトがもう一度カ
ヴァーすることによって、機能を取り戻し、脳機能の
破綻を最小限に抑えようとするメカニズムの巧妙さ
に思いを致しました。

永い永い生命の歴史

1970年代の頃、ニューギニアの人食い人種のクー
ルー病の研究でノーベル賞をもらったD.C. Ga
jdusek (ガジュセック) が人のクールー病脳をチン
パンジー脳内に注入したところ、その幾年も後にた
くさんのチンパンジーがクールー様の症状を示した
という脳を当時何個か私の所にも送って、所見をみ
てくれといてまいりました。それを聞きつけた朝
日新聞の科学部の木村繁という当時の部長さんがそ
の写真が欲しいと申され、私に1冊の本をお礼だと
送っていただきました。表題が「小さな小さな敵と
味方」という、もう絶版になったこの本です。その
時、私はまずあとがきを読んでみました。そこには、
「私たちは朝起きて味噌汁をすする、日が暮れると
ビールや酒を飲んでいい気持になり、大きな声で歌

を歌ったり、上役の悪口を言ったり、そんな時私たちは目に見えない、小さな小さな生き物たち（微生物）のお世話になっている。」と、で、「その微生物は私たち人間よりも、ずっとずっと前からこの地球上に住んでいたらしい。アフリカの岩石には、大昔の微生物の化石と思われるものが含まれており、その年代を調べてみたら、今から30数億年も前のものであることがわかったという。地球ができたのが今から45億年ほど前と考えられており、人間がこの地球上に初めて登場したのは、今から200数十万年ほど前だといわれている。この2つの数字を比べてみれば、地球の年齢を1年にたとえてみると、微生物が登場した30億年というのは3月20日頃のことであり、人間が登場したのは…」と書いてありました。で、このホールの左端を45億年前で、右端を今だと考えていただきたいのですが、30億年というのは、ちょうどこの3月の20日くらいになる。じゃあこの、人間が出てきた200数十万年というのはいつ頃になるとお思いでしょうか。答えはですね、それが10月、11月、12月になって、何と12月のそれが、「大晦日の、それも、もう夜の7時頃ようやく人間が出てきたことになる。」とあるのです。3月20日からずっと大晦日まで単細胞が分化し、ようやく人間が生まれてきてから、わずか5時間ほどしかまだたっていないというのです。

暇な計算をする人もいるなど思う途端、私はもっとあきれた計算をしていました。それならこの5時間をもう一度1年だと考えたらどうなるのだろうか、そうしましたら、私の計算が間違っていなければ、私が知っている一番古い出来事は、お釈迦さまはBC500年。人間の知性の座が脳にあると初めていったHippocrates（ヒポクラテス）はBC400年だそうで、これを計算してみますと、新しい暦でもお2人ともまた大晦日になってしまうのです。釈迦は午後の3時15分くらい、Hippocratesは3時35分くらい、Virchowがグリア細胞を発見した1858年はもう11時31分くらい、Alzheimer（アルツハイマー）がアルツハイマー病を記載した1907年はもう11時39分くらい、あと20分で除夜の鐘が鳴ることになります。私が申したかったのは、scienceの期間が短いということではなくて、いかに現在地上で生きている人間、動物、植物すべてが、もう本当に気の遠くなるような2番目の暦での365日に対応する5時間、のはじめの暦での3月20日までたどると、本当に気の遠くなるようなこの生命の長さで病理、病

のしくみも考えねばと私はしみじみ思ったことあります。

脳の発生と「間」

ご覧いただいているのは、ラットの妊娠11日目の胎児で、人間の妊娠49日目くらいの胎児に相当致します。一緒に並べられたら、私は区別できません。これを輪切りにしてみますと、教科書に書いてあるように、後に皮膚になる背中の正中中部が、次第に陥凹、へこんで、さらにへこんだところで、折れ曲がった両端がくっつく輪ができます。それがneural tube 神経管と呼ばれるneuroepithelial cell 神経母細胞で構成された輪であります。この輪になった時以後、いよいよ神経母細胞は、次々に神経芽細胞を作り始めます。これは走査電顕でみた神経管です。その下方に脊椎の原基があり、大動脈原基があり、腸管の原基がみえます。放射状に並んで神経管を作っている神経母細胞は、このように細長い細胞で、核が上下運動をし、その都度、神経芽細胞と呼ばれる赤ちゃん神経細胞を1個ずつ作り続けます。作られた神経芽細胞は、神経母細胞が立てている一本の突起、それをradial fiber ラジアルファイバーと呼んでおりますが、それに添って外に向かって動いてゆき、後に皮質になるところまで移動するのです。

この胎児の脳を肉眼でみてみますと（図4A）、本当にもう、水玉のような、そおと扱わないと、壊れてしまう、もう水の塊であります。みずみずしいとはこのことをいうのでありましょう。で、それを何とかうまく電顕標本につくってみてみます。実は私の電顕はほぼすべて、江川重公という優れた技術員がおり、まさに一心同体で彼が撮ってくれたものです。この図4Bのように、神経芽細胞が1個、2個とありますが、その周りにはこうして、広い細胞外間隙（星印）があり、その中には、ちょうど脳浮腫 edema の時と同じようなもやもやした水がたまっております。この水を汲み取り、走査電顕でみたのが（図4C）です。すなわち、この外側の「間」（星印）を利用して、神経芽細胞たちは、ラジアルファイバーにしがみついて動いていく。すなわち、edemaの時みられた細胞の「間」と移動のオリジンはここにあったのではないかと考えます。しかしまた考えれば、単細胞たちはもともと30億年にわたって水の中を動き回っていたのですから、その性格を利用して、私どもの各臓器は作られ、とき

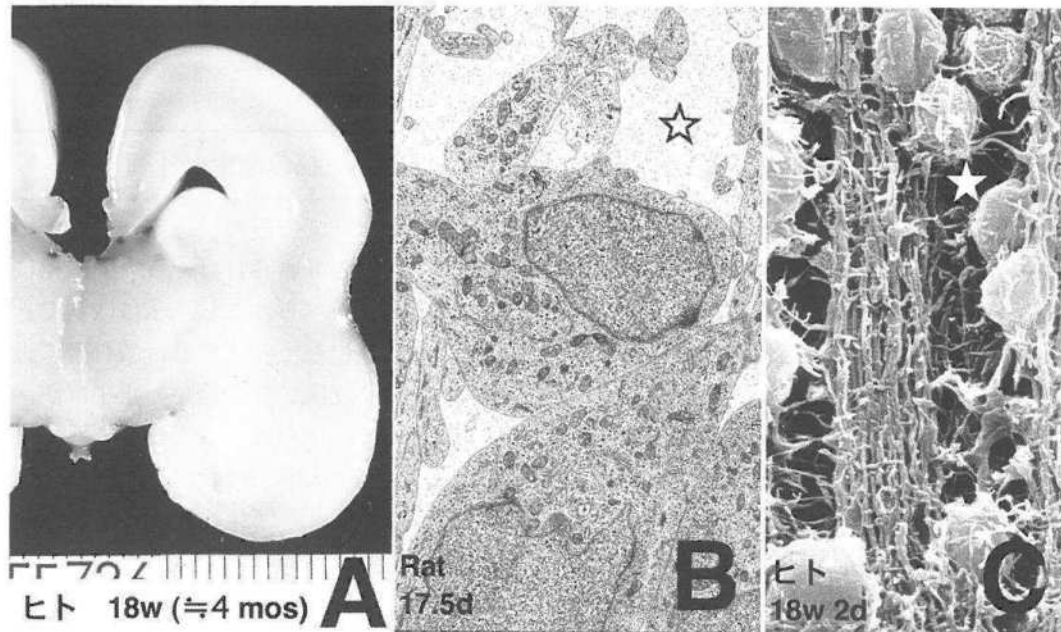


図4 A:正常胎児脳の剖面. みずみずしい
 B:神経芽細胞周囲は血清の「間」
 C:ラジアルファイバーと神経芽細胞間の「間」

に病巣は修復されてきたと考えることができるのではないのでしょうか。ともあれ、中心管周囲の神経母細胞から分裂し、作られた神経芽細胞はずーっと遠く、皮質まで移動し、そこではこのように稲の穂みたいにみえますが、ここで、以後一生動かないでよい位置まできた時、そこで初めて主樹状突起を出し始め次の段階に入ってまいります。

神経細胞数と脳重の推移

それにしても、1つ不思議に思ったことは、私どもの脳だけで140億個の神経細胞があるといわれていますが、それはいつできるのか。教科書を調べても、大人の脳だけか、あるいは胎児の脳だけの脳重グラフは書いてあるのですが、胎児の脳重と大人の脳重とを一本線で結んであるグラフというのは、どうしても探せませんでした。それで自分たちで作ろうということになって、形を保っている胎児脳119個の重さを順に並べてみました。それで、この一本線のグラフ1枚ができ上がったのです。そうすると、140億個の神経細胞をもつ脳ができるのは、何とこの妊娠ほぼ4カ月の時で、数だけはすでに揃うのです。この時の脳の重さはまだ50gにもなっていないのです。しかしその後脳の重さは生後2歳までどんどん重くなってゆきます。一体、何が脳の重さを重くしてゆくのだろうかという疑問でありまし

た。まず神経芽細胞の位置が決まると、主樹状突起 dendrite を立ち上げる。順次その枝を出してまいります。これはプルキンエ細胞 Purkinje cell ですが、無数の枝ができ、それは細胞胞体の何十倍もあります。さらに4万-5万個ものシナプスがそれぞれに作られていくことになります。ここにでき始めたばかりのシナプスがいくつかみえますが、脳浮腫液の中にみられたシナプスと同様で、周りにまだアストロサイトが包んでいない裸のシナプスですから、まだ機能はないはずであります。

他方、神経母細胞は神経芽細胞を140億個作りあげますと、次に glioblast グリオブラストを作り始め、それがやがてアストロサイトやオリゴデンドロサイトを分化、産生し移動して行って、ニューロンのシナプスの周囲を次々にカバーしてゆきます。このようにして、アストロサイトにカヴァーされ、伝達物質を受けて送る機能をもったシナプスの形態形成が完成します。

脳機能の作られ方と電話配線

ここで私どもの脳の機能というのは、コンピュータとか電話機の配線と全く違うメカニズムの上にてできていることに触れておきたいと存じます。電話機の配線であれば、その電話線をつなげたらすぐ機能が出てきます。しかし人間の脳の場合は、赤ん坊の

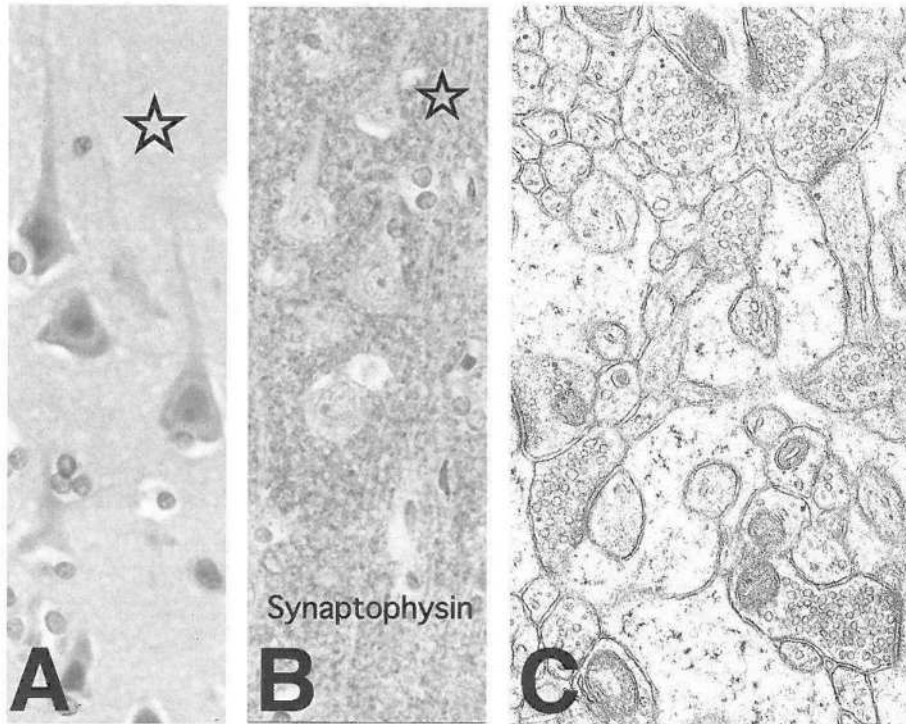


図5 A：神経細胞間は虚無？
 B：シナプス陽性顆粒でぎっしり
 C：シナプスとそれを囲むアストロサイトばかり

時からそうですが、物を見る目であれば、シナプスが一度完成しても、目に光という刺激が入らない限り、この神経細胞は不必要なものとして処理されてしまいます。したがって生まれたネズミを真っ暗な中に数日間置き放しておいたら、そのネズミは一生、物を見る能力をもつ視中枢の神経細胞たちはできないのです。同じことが聞く、触るなどあらゆる知覚にいえるのです。したがってこの、いかによい刺激を与えるか、その機能を活性化させるか、から機能形成が始まるのです。

もしここに Virchow 先生がおいでになったら、どんなに驚かれるかなと。私自身が驚いたことがあるのですが、このように（図5A星印）何もない、ほかの臓器と全く違う、神経細胞がばらばらになってしまうように見える、何もない所は、シナプスだけを点状に染めるシナプトフィジンで染めると（図5B星印）、その場所が、シナプトフィジンの粒子で、ぎっしり埋まっているのです。そしてこの点々を電顕でみると（図5C）、これまたアストロサイトに囲まれたシナプスでぎっしりと詰まっています。これまた全く20ナノメートル以外何の間もなく埋まっているのです。この場所こそ、かつて Virchow 先生が、神経細胞がばらばらにならないように、膠でくっつけておこうと思われたところで

す。そこはぎっしりとシナプスが詰まっている神経活動のそれこそチップだったのです。そしてこのことによって、初めて繰り返し与えられるそれぞれの刺激でシナプスが活性化し、条件反射を記憶し、それぞれの機能が作られてゆくのであります。

生命と螺旋の不思議

私一人がかつて興奮したことなのですが、いたずら心で、一度アストロサイトが腫瘍に転化した glioma グリオーマをゴルジ染色で染めてみました。光学顕微鏡写真を撮りますと一断面にしかピントが合わなくて、他はぼけていますが、顕微鏡の下でみてみますと全部立体的な螺旋状にみえたのです。その日の昼休み、脳研究所の周りを散歩していると、坂の途中にぼうぼうと生えた藤の蔓がみえました。みなクルクルと巻いているのです。そうか、アストロサイトが腫瘍になった時、そこにあった無数のシナプスがみんな死んでなくなったので、アストロサイトは自分がカバーする相棒が何もなくて、つかまる棒のないこの藤みたいに渦巻くようになったのかなあ、なんて考えながら、部屋に帰りました。でも、もう少しはっきりみたいと思い、当時、1978年の7月でしたが、東京大学工学部に、日本で1台

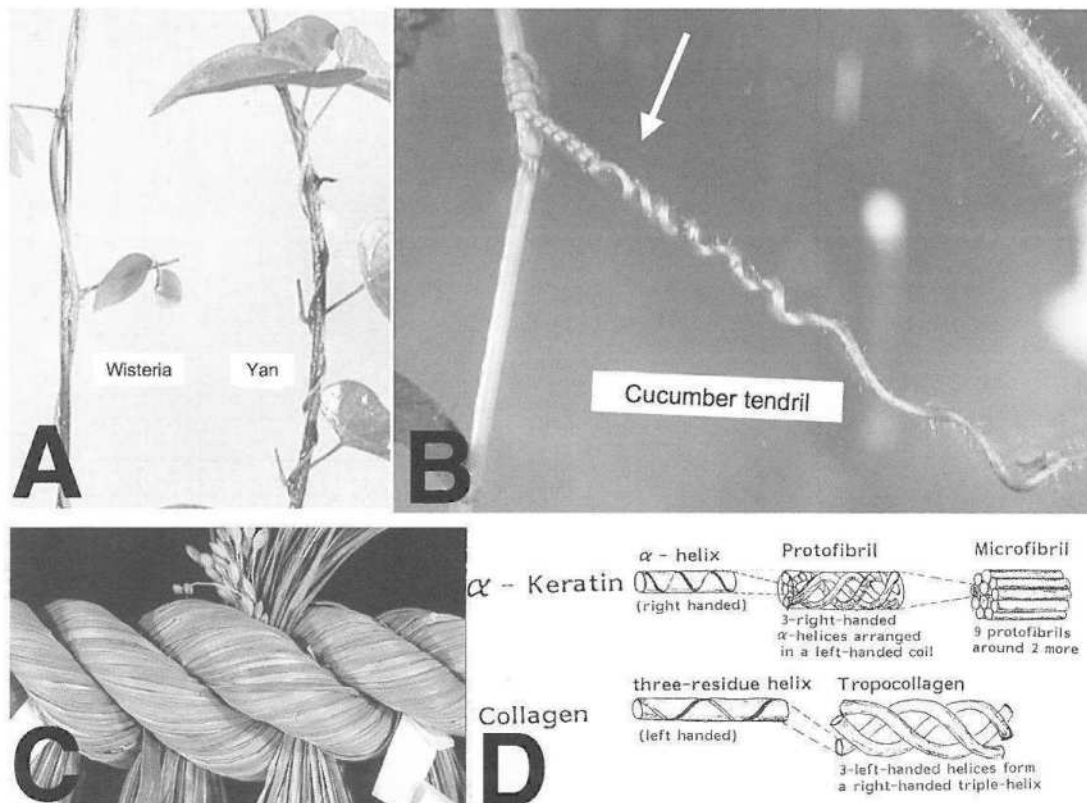


図6 螺旋。A:左巻きの藤, 右巻きの山芋
 B:きゅうりの巻きひげの方向逆転
 C:しめ縄:左巻きの藁が反対の右巻きの縄を作る
 D:タンパク質

だけ、金属研究のために超高压顕微鏡があるというのを聞きつけたものですから、お願いして、今のゴルジ染色標本を持って行って、みせてもらいました。その標本を2枚の立体視できる写真に撮ってみますと、ここでは、右巻きです。ところがもう少しくと、左巻きになっています。もう少しくと、また右巻きになっています。要するに、巻く回転方法が次々に右と左と転換していることがわかりました。

そこでです、藤の蔓をみますと(図6A)、藤の蔓何百本集めても、全部左巻なのです。途中で方向が変わった藤などみたことはありません。反対に山芋ですが、これは右巻、絶対に右巻なのです。で、ある日、反対の方向に巻き付けておきましたら、翌朝はまた右巻きにちゃんと戻っているのです。このことを学生にしゃべりましたら、女子学生の一人が、「先生、小学校の夏休みの実験で、キュウリの各節ごとに出る巻きひげは、途中で方向が変わっていました」というんです。もう、腰が抜けるほどびっくりして、早速みてみましたら(図6B)、ご覧いただくように、右回転で伸びてゆき途中で(矢印)左回転になって、左回転で何かに巻き付いていました。

今の日本の電話機のはもは、弾性がうまくとらえてあり、巻き付きませんが、昔の電話機はしょっちゅう、もう団子のようにからまっていた。こんなことばかり考えていた頃、ニューヨークの航空会社に立ち寄り、びっくりしました。電話機のはもが右回転してるかと思うと、途中で反対回転しているのです。同じ回転同士だけが互いに巻き付いてからまるので、反対のものはからまらないのです。これを知っていた人がアメリカにいたのです!

他方、同じような螺旋が私どもの体にはないのだろうか、化学の教科書を見ましたら(図6D)、分子レベルで、ケラチンは右巻きの α ヘリックスが3本今度は反対の左巻きに巻き付くとプロトフィブリルができ、それが9個集まってマイクロフィブリルを作っているそうです。それからコラーゲンは左巻きのヘリックスが3本、反対の右巻きに3本集まることによってトロポコラーゲンができる。というふうな体の中にも何か似たようなものがいくつもあるのです。このように、それを構成しているものとは必ず反対方向の、大きな巻き方、回転方向を示しているという点に気づきます。

そこで肉眼的にしめ縄をみてみますと(図6C)、一本一本の藁をみると左回転の撻りが入っています。ところがこの左撻りの藁が集まると、このように反対の大きく右撻りのしめ縄ができあがって参ります。子どもの頃、縄を作る器械を面白いと思ったのですが、2つのラッパから入れた藁は同じ回転方向に回転して、同じ撻りが与えられ、それが2つ合わさると、反対方向に巻いている縄ができあがり、巻き取られてゆくという、全く同じしくみになっているのでした。

先生方ご承知の、アルツハイマーのtangleタングルですが、これは一体右巻きか左巻きかですが、間違いなく左巻きだと思ふあとから、別の細線維をみると右巻きみたいで、右か左か決めかねます。こんなに細くて長い線維が、ずーっと一本に切れる確率はすごく少ないからでしょう。いずれにしても、アルツハイマーのタングルも、また、こよりのような螺旋が関係していることに興をもたされます。

1953年のWatson-CrickのDNAは、右回旋の螺旋構造でした。しかし、1979年、ネイチャーに左巻きのDNAが発見されたらと大騒ぎになり、表紙にまで出たのですが、ちょうどその頃私は、この蔓の巻き方などに頭をとられていたもので、これはともすると、右巻きのDNAの、ある一部ががん化することで部分的に左巻きになっているのかなあ、など想像したこともございました。

もうひとつ螺旋のことで、皆さんに考えていただきたいことがございます。Clinical Neuroscience(クリニカルニューロサイエンス)という雑誌社がこんな質問を私によこされたのです。人間のミエリンが、軸索を取り巻く時、一定の取り巻き方の規則があるものでしょうか、その返事を書いて欲しいと、私は、こう結論的に書きました。それは、軸索の周りを、Schwann cell シュワン細胞や、oligodendrocyte の細胞膜が、巻き込んでいる断面をみますと、これは左巻きに軸索に向かって巻き込んでいっている。他方は右巻きに巻き込んでいっています。ところが、これとこの図は同じネガをひっくり返して写すと反対になる構図です。これはまた平野朝雄先生が描かれたミエリンが軸索を巻く時の巻き方を、日本のそば打ちになぞらえて描かれた立体的で非常に巧みなシェーマです。ところがこれまで、電子顕微鏡のミエリン写真を示した時、この軸索の胞体は手前にあるとか、向こう側にあるとかについて書かれた論文を、私はひとつも少なくとも知らないので

す。この平野先生のシェーマで、その一端をこちらからご覧いただくと、右巻きです。ところが、反対のこちら側から見ると左巻きに巻いているのです。ところがこの時、神経細胞の胞体がこちらにあるとか、あるいはその軸索末端のシナプスはどちらの方向にあるとかはどなたも書かれないものですから、どちら巻きしているのか、世界中誰も考えてないように思います。でもいつの日か、誰かが調べてくださるならば嬉しいことです。

神経細胞胞体側からみた巻き方をミエリンの巻く方向とするか、いや、軸索末端からみた時に巻いている方向にするという約束をしてから始めないと世界中が混乱してしまうことになるのです。私は前者が生物学的に素直だと思いますが……。

おわりに・萬物同根

先ほど触れました中田瑞穂先生です。脳外科の父と呼ばれていますが、この先生は、人間の心とか、いろいろな脳の機能をよく考えられ、定年退官後もすごい量の本を読み、考え続けられた先生です。自分が60歳(昭和28年)になられた時、自分の名は稲の穂みたいなので、「刈り上げ」というタイトルの句集を出版され、その後は今度、稲を刈った後にひょろひょろと伸びる2番穂の『穂』という文字を入れた『穂翁』の号を使われました。これは最初見ていただいた越後の晩秋の田園風景の『穂』であります。先生は「この穂の初はもう実のない、鳥の餌にもならないものだ」といっておられました。すなわち自分のこれからのことを『穂』と書かれたのです。そんなことで私はこの写真が大好きで、使ってまいりました。

こうやっていろいろと人間の中をみたり、植物をみたりしておりますと、本当にこの永い永い生命の歴史というのは、植物にとっても動物にとっても、本当に、みんな同じ法則のなかで長い年月、今に至っているのだなと、つくづく思います。

時間を超過しました。終わらせていただきます。どうもありがとうございました。

質疑応答

司会(田中) 素晴らしいお話を、ありがとうございました。タイトルは、「研究の道々で思ったこと、螺旋、命の長さ、生命の長さ」でありました。

こういうお話を聞ける機会はないので、先生、ぜひ、どなたか質問を受けてもよろしいでしょうか？

生田 お役に立てる返事はできないと思いますが、どうぞございましたら、

司会 講演のこと、あるいは生田先生にお聞きしたいことがいくつかもございましたら、どうぞお願いします。

森（順天堂越谷病院）

大変きれいな写真で、新鮮な感動を覚えました。どうもありがとうございました。

ひとつ螺旋のことで私も思い出があるのですが、ずっと昔先生のお仕事に刺激されてアルツハイマー病の神経細胞内の paired helical filaments が右巻きか左巻きか電子顕微鏡で傾斜をかけながら撮って、工学院大学と共同研究をして画像を処理して検討したことがあります。その時の結論では左巻きでした。朝長先生が主催された神経病理学学会で発表いたしました。お聞きしたいのはグリアの中でもう一つ、今日先生は触れられませんでしたけれども、ミクログリアがありますよね。そのミクログリアは、アストロサイトとニューロンの中で正常でどういう役割をしていて、病的になってミクログリアが増えた時は、それはどういう意味があるかという、何か先生お考えありましたらお教え願えないでしょうか？

生田 残念ながらミクログリアは、私は全く知識がなくて、先生にお返事できるものは持ってないのです。ただ、現在のグリア細胞の研究班でもミクログリアの研究は非常に活発にされています。けれど、そのほとんどは *in vitro* の研究です。

そうした最近の研究は別にして、ミクログリアは病変や異常状態に対してアストロサイトよりもはるかに早く活発に細胞分裂をおこしたり、何よりも早く反応をおこしてまいります。ところがアストロサイトは、膨れるという反応はすぐおこしているのですけど、M期に入るのはさっき申しましたように、3日半から4日もかかっています。森先生、正常状態の時はミクログリアも少し休んでいるのではないのでしょうか。何か異常状態がおきた時の機敏な反応はあっても、正常状態でどんな機能を持っているか？申し訳ありません。

齋藤（千葉大）

どうもありがとうございました。久しぶりに、本当に何十年ぶりに、先生のお話に感動いたしました。一つお聞きしたいのですが、たとえば、細胞の外側にある「間」ができる、ということに対してアス

トロサイトが反応するということなのですが、そういうものができたことを細胞はどういうふうにして、認知、これから自分はどうやって働かなきゃならないのだとおそらく思うのだと思うのですが、それを認知するというのは、何かその場の空間、三次元のような場を認識するのでしょうか、それとも一般には何か物質がきて云々という話は非常に単純であるのですけれども、たとえばグリコーゲンを食べて細胞を大きくするという、ストーリーを持ったプロセスを踏むということを考えると、何か一つの物質がそんなことをするよりはもっと違ったメカニズムをわれわれ考えた方がもうちょっとわかりやすいような気がするのですが、先生その辺どのように考えられているか教えていただければ。

生田 先生のおっしゃるように私どもは後追いの所見だけを追うのが精一杯だったのです。今の人たちはみんな“それ”を考えているのだと思うのです。まず最初アストロサイトが膨れるということ自体、ニューロンやシナプスが病的に変わったということ、“何か”が早速教えているのに違いない、その物質は何なのであるかということこそ大切なのに、そしてまた、それによって血液脳関門は破綻し、私どもは開放だと思うのですが、今先生のおっしゃった、異常に開大した extra cellular fluid、水溜りができ、アストロサイトはなぜ、細胞分裂まで進むのかということも、おそらく幾つもの因子が伝達しているのに違いありません。これからの研究者にはおそらく解決していかなくてはならないそうした山は、無数にあるのだと思います。

また、どんなに脳内では正常細胞であった細胞でも、培養液に入れると、培養液に触れただけで細胞は分裂してしまうことから考えますと、培養液に入ったとたんに正常でなくなっていくということは、先生が今おっしゃったように、入ったとたんに何かを感知するわけでしょうが、それが何かというのは今の段階ではまだおそらく誰も知ってなく、無数に近い、未知のものがまだ残っているものと思われるます。

どれもこれも先生のご質問には的外れな、ご返事にもならないような返事で恐縮であります。

湯浅（国府台病院）

まず、昨日からのひどい台風の中をわざわざおいでいただきましてありがとうございました。久しぶりの先生のお元気なお姿と、私にとっても一つ一つ懐かしい皆さんの写真をありがとうございました。

それで、今日集まっている人の中でとくに若い人の中には、再生医療に進みたいと考えている方も多いと思うのですが、そういった時に幹細胞移植といえますか、脳の中のディフェクトに細胞を入れる。そういった作業をする時に、技術だけでは済まされない、生命の長さをお教えいただきました。先生何かサジェスションというものがありましたらもう少しお教えください。今後の再生医療がどうあるべきなど…。

生田 本当に、私は竹竿で月をつつこうとするような立場にいるのだと思うのです。盛んに、幹細胞の研究をされている人たちの話を、逆に私がお聞きして驚いているのも実態であります。

サジェストするなどというのは、残念ながら持っておりません。非常な自信というか、勇気を持ってぶつかって行こうとされている若者たちをみると、まだ希望があるのかなあと思ったりもいたします。でも私は思うのです。その幹細胞はきっと、「僕は何になればよいのですか？」ということを知っていると思うのです。それに加え、これこれすればあなたはアストロサイトになれるとか、こうやればニューロンになるとか、さらにこういう種類のニューロンに、こうやればモノアミンニューロンになれるのだとか、幹細胞に返事してあげられないとまずいのではないのでしょうか？何がそうさせるのかという齊藤先生のご指摘と同じように、何をどうすればそれはモノアミンニューロンになれるのか、などということをしごくたくさんまだみつけないと、おそらく私、闇雲に幹細胞だけをやっても難しいのではないかなと思っていることくらいで、残念ながらこれもまたお役に立てないお答えで、申し訳ありません。本当にこういう物質を与えてやれば、この幹細胞はこういう細胞になり得るのだということがわかれば、それは本当にすごいと思いますね。どうもありがとうございました。

清水 (帝京平成大専門学校)

大変わくわくするお話ありがとうございました。昔、自治医大で先生が、脳浮腫は病巣の修復に非常に重要であるという講演をされた時にも大変感銘を受けました。今お話を伺って、それはグリアのシンポジウムの頃だったと思います。

今日のお話で、グリオーマはゴルジ染色で螺旋状になっているということですが、腫瘍がどんどん大きくなっていくためには螺旋状であることが必要な

のでしょうか？

生田 いや、なぜ螺旋になったのかも、申し訳ない、わかりません。ただ内部の分子構造にも変化が及んでいるからに違いない、とは思いますが…。

清水 正常のアストロサイトにも螺旋はみられるのでしょうか？

生田 私は少なくともみたことがありません。ただ胎児の脳をみていました時、時々神経母細胞が作り出した神経芽細胞が螺旋構造の小さな突起を出しているのをみました。また新生児ラットの脊髄中にきれいな螺旋構造を示しているアストロサイトらしい細胞をみたことがありました。ただ、大人の脳について、そういう経験を私は持っていません。私の持論として、病的状態で何かおかしいと思うことがあったら、必ず胎児の脳を調べてみてください。きっと胎児脳の発生過程のどこかで、たとえばリン酸化タウ蛋白のように、胎児の発生過程のどこかでちらっと顔を出すので、胎児の脳に聞いてみようと思っています。でもなぜ、螺旋構造を示すのか、わかりません。

[本記事は、平成19年9月7日(金)浦安ブライトンホテル(千葉県浦安市美浜)にて行われたEdogawa College of Neurological Science (E-CNS) の第1回特別講義から起こされたものである。また、本講演会は、キョーリン製薬株式会社の共催を得た。]

【講師略歴】

生田房弘 (いくたふさひろ)

現在：新潟脳外科病院 プレーン リサーチ センター、
新潟大学名誉教授

専門：神経病理学

昭和4年 新潟県出雲崎町に生まれる

昭和30年 新潟大学医学部卒業

昭和35年 ジンマーマン先生(米国)に神経病理学を学ぶ

昭和39年 帰国、新潟大学脳研究所にて研究と学生教育に従事、教授

平成7年 同上退官

紫綬褒章(神経病理学への貢献)受章

平成14年 米国神経病理学会「メリトリアス最高功労賞」

平成15年-現在 文部科学省特定領域研究「グリア細胞とニューロンの相関」総括班員