

第4章

脳科学研究における分子生物学と発達障害

1. はじめに

近年の、特に20世紀の最後の10年頃からの脳科学の発展は著しく、それを支える様々な研究技術と共に時々刻々と言ってよい程の速度で進歩している。このような状況の中で、脳科学を教育に応用すること及びそのための研究の重要性が先進諸国を中心に認知され、実際に研究が開始されている。

しかし、脳科学の発展が著しいとはいえ、多くの研究が動物実験等による基礎的なもので、それらをただちに教育の実践に応用できるものではない。高度で複雑な人の脳機能は、その解明が端緒についたばかりのところである。一方で教育関係者における脳科学への関心は高まっており、一部では期待過剰な面もあるように思われる。

脳科学の研究分野は非常に広く、また進歩が著しいので、その全容を紹介することはよく筆者のなしうところではない。脳科学における非侵襲的脳画像診については、巻末資料Ⅱの研究紀要33巻 特集 脳科学と障害のある子どもの教育を参考にして頂き、本項では、近年特に発展の著しい遺伝子やそれからつくられるタンパクについての研究分野である分子生物学と、それによる発達障害に関する研究の一部として、言語学習に関連する遺伝子の話題を紹介する。

2. 脳科学迷信

「脳科学迷信」という言葉は聞き慣れないものと思われる。これは、Nature Reviews Neuroscience の2006年4月号に掲載されたGoswami, U.の「神経科学と教育：研究から実践へ」(‘Neuroscience and education : from research to practice’)の中で大きな問題として取り上げている‘Neuromyths’を筆者が意識したものである。

この研究展望の中でGoswamiは、英国において教師の間における広汎で強い脳科学への関心、そしてその成果を利用したいという強い欲求が存在し、それに対応して多くの「脳科学に基づいた」と称する指導パッケージやプログラムが商業的に提供されている、と述べている。そしてこれらの多くが、科学的な根拠が薄弱であるばかりでなく不適切なものもあるにも関わらず、教育現場であたかも確立された事実であるかのように受け入れられている現状に警告を発している。

例としてあげられているものの一つは、教師は個々の子どもが右脳型か左脳型かを同定し、授業において右脳優位の学習と左脳優位の学習をバランスさせて行うことが必要と称

するもので、これは脳の左右半球の機能分担に関する文献の拡大解釈で科学的根拠が乏しいとしている。また、別の例では、教師は個々の子どもの学習様式を、視覚的、聴覚的、運動感覚的の3つに分けて同定し、それらに応じて子どもに「視」「聴」「運」のバッジをつけて対応した指導をするように助言される。この他に「脳ジム」と称するパッケージでは、情報はまず圧縮されて脳幹に入るがそのままでは前頭葉から利用できず学習が成功しないので、全脳を統合させる必要があり、このために単純な運動の集まりである「脳ジム」のパッケージの利用を勧めている。

一方で Goswami は読みや計算に関わる脳機能が fMRI（機能的MRI）等の脳機能画像学的研究で明らかにされつつあることから、これらの研究成果を教育に活用していける可能性が広がってきつつあることも述べている。

Goswami が述べているように、近年の脳科学の進歩により障害児の教育においてもその成果を応用していける可能性が広がってきていることは事実である。しかしその際には、応用する基となる脳科学の成果がどの程度確立されたものなのか、すなわち、推論を多く含んでいないか、また研究報告によって結果が一致しないことがどの程度あるか、を十分に検討することが必要であると思われる。また、近年の脳科学の成果の多くは遺伝子及び関連タンパクに関する分子生物学的研究や神経細胞の微細構造とその機能の画像化などであるが、これらの多くは動物を用いた研究による。動物で確立された事実であっても、特に学習等の脳の機能については、ただちに人に応用できるとは限らないことを十分に認識しておく必要があると考えられる。あいまいな、あるいは不適當な推論から導き出された「脳科学に基づいた」と称する指導法は迷信に過ぎず、科学というにはほど遠いものが一部にあることも事実である。

今後の脳科学の発展を考えると、障害児の教育において、確かな経験に基づき開発されてきた検証可能な指導法に、脳科学の知見を応用することを考えていくことは非常に重要で欠かせないことになると予想される。脳科学の成果を積極的に利用していく姿勢と、慎重に科学的であるかどうかを見極めていく姿勢の両方が必要になってくると考えられる。

3. 分子生物学について -遺伝子とタンパクの働きと相互作用-

ヒトゲノム（ゲノムとは1つの細胞にある遺伝子全体を意味する）が解明されるなど、分子生物学は非常な速度で発展しつつあり、これによって遺伝や環境要因に関する従来の考えが修正されたことも多い。

A. 遺伝子は機能発現していないことが多い

古典的なメンデルの法則では、遺伝因子は対になっており、対となっている遺伝因子には優勢と劣勢があり、優勢な遺伝因子が表現型として発現すると考えられていた。このことから優勢遺伝子は常に発現し、劣勢遺伝子は発現しないものと推測されてきた。

しかし、近年の癌に係る遺伝子の研究から、癌の発現に関する遺伝子が多く存在し、人によって持っている遺伝子が異なるものの、その多くのもを誰でも持っていることが分かっている。それでも全ての人が癌を発症しないのは、遺伝子の一端に調節領域があり、ここに活性化因子が結合しないとその遺伝子が働かないからであり、多く癌関連遺伝子の場合には抑制因子が結合して機能発現を抑えているからである。

B. 遺伝子は環境によって機能発現が制御されている

ある特定の遺伝子の機能発現は、その遺伝子の環境によって制御され、遺伝子の環境はそれが存在する細胞の状態によって影響を受け、細胞の状態はその周囲の環境によって影響されている。

例えば、よく遺伝子の研究で使われる大腸菌は、普通はブドウ糖を栄養源にしており、ブドウ糖の存在するところを好んでそこで生活している。このようなブドウ糖の存在する環境下では、細胞表面にあるセンサーが、ブドウ糖があるという情報を、複雑なタンパクの変化の連鎖によって、ブドウ糖分解酵素の産生に関わる遺伝子に伝える。この一連の情報の末端は当該遺伝子の活性化因子である。そして同時にこの情報は果糖等の他の糖類の分解酵素の産生に関わる遺伝子にも伝えられるが、この際には抑制因子として働く。しかし、大腸菌が、ブドウ糖が存在せず果糖のみが存在する環境下におかれると、細胞表面にあるセンサーはブドウ糖が存在せず果糖のみが存在するという情報を糖類の分解酵素の賛成に関わる遺伝子群に伝える。そうすると、ブドウ糖分解酵素を産生に関わる遺伝子の調節領域には抑制因子が結合し、果糖分解酵素の産生に関わる遺伝子には活性化因子が結合する。これによって大腸菌は果糖を栄養源として生き延びることができる。

C. 家事遺伝子

遺伝子はその周囲の環境によって発現が影響されるが、代謝機能等の細胞の生存に必要な基本的な機能を担っている遺伝子は相対的に環境の影響が少ない。このような細胞の生存に必要な基本的な機能に関連している遺伝子が家事遺伝子 (house-keeping gene) と呼ばれる。これに対して特定のホルモンの産生や分泌等の特定の機能に関連している遺伝子は、その機能発現において相対的に環境の影響を大きく受ける。

上記のように、遺伝子をもその機能からおおまかに二つに分けることができるが、遺伝子から転写・翻訳されて産み出されるタンパクの機能は単純ではない。ある特定のタンパクの機能は、その細胞の種類や位置、発達段階での時期等によって複数の機能として働くのが普通だからである。

D. 早い者勝ちルール -中枢神経細胞の分化における-

中枢神経 (脳と脊髄) の神経細胞 (ニューロン) は、胎生幹細胞→神経幹細胞→ニューロン前駆細胞→ニューロンと分化 (より専門的な形態と機能を持つていくこと) してい

くが、神経幹細胞からニューロン前駆細胞に分化する際に、早い者勝ちともいえる遺伝子発現の制御が行われている。神経幹細胞からは、ニューロンと、ニューロンの活動を支える役割を担い、中枢神経系に約 1000 億存在するニューロンの数倍の数があるとされるグリア細胞が分化する。これは人では受精後 3 週の後半頃におきるもので、まず少数の神経幹細胞がニューロン前駆細胞に分化し、ほぼ同時にグリア前駆細胞への分化が始まる。この際に隣接した神経幹細胞がニューロン前駆細胞になることはほとんどなく、個々のニューロン前駆細胞は周囲をグリア前駆細胞に囲まれるような構造をとっていく。

これは、ニューロン前駆細胞に分化すると、その細胞からニューロンへの分化を抑制する物質が分泌され、周囲の隣接した細胞はニューロン前駆細胞に分化することができなくなり、グリア前駆細胞へと分化するからである。

神経幹細胞からニューロンへの分化を促進する因子として、bLHL 型転写因子のニューロジェニン (Neurogenin) やニューロ D (NeuroD) 等があり、一方でニューロンへの分化を抑制する因子が存在し、哺乳類では Hes1、Hes5、Hes7 等がある (転写因子とは、遺伝子が持つ 2 つの働き、自己の複製とタンパク合成のための mRNA への転写のうち、後者を活性化する因子)。ある神経幹細胞で bLHL 型転写因子の活性が少しでも高まると、その細胞から隣接する細胞に bLHL 型転写因子の活性を抑制する信号を出す。これを受けた細胞では bLHL 型転写因子の活性が低下するため、この細胞から前者の細胞への抑制的な信号が減少し、前者の細胞では bLHL 型転写因子の活性がより高まる。これによってこの細胞から出される周囲の細胞への bLHL 型転写因子の活性を抑制する信号は一層高まることになる。このような繰り返しにより、ニューロン前駆細胞へと分化する働きが増幅されることになり、神経幹細胞からのニューロン前駆細胞とグリア細胞への分化が急速に進んでいくことになる。

E. 遺伝子の機能発現からみた発達における臨界期

上記のように遺伝子の機能発現は、その遺伝子の置かれた環境によって影響を受けている。分子生物学的にみると、発達の過程とは、受精卵に存在する極性による様々な物質の濃度勾配によって、細胞分裂のあり方が影響を受け、分裂を繰り返した細胞がそれぞれ異なった遺伝子の機能発現をして、それによって自らと周囲の細胞の環境を変化させ、その環境に影響を受けて次の段階では異なった遺伝子の機能発現の様式を示す、という過程である。この過程で、ある時期のある細胞群は、その環境に応じて特定の遺伝子が機能発現し、次の段階になると先の段階で機能発現していた遺伝子は活動を停止して、別の遺伝子が機能発現を始める、という連鎖的な過程がみられる。このような連鎖的な過程はカスケード (cascade) と呼ばれている。そして遺伝子発現のみられる時期が、その遺伝子の臨界期と呼ばれる。

全ての遺伝子が臨界期を持つわけではないが、先に述べたような細胞の分化や器官への分化・成長過程に関わる遺伝子が適切に機能発現しないと、様々な障害の原因になる。しかし、哺乳類では遺伝子の機能に重複がしばしばみられ、ある遺伝子の機能発現がないか

不十分でも、他の遺伝子の機能発現によって補われることも多い。

F. 遺伝子の変異は日常的に起きている

遺伝子の構成要素であるヌクレオチドが欠落したり、ヌクレオチドの順番が変わる「変異」(mutation)は、生殖細胞(精子または卵子)に起こると、遺伝形質として子孫にまで伝わり、これが個体の突然変異といわれるものである。個体の突然変異は生物の種の維持にとっては環境への適応の試みでもあり、必要な事象であるが、当該の個体にとってはたいていの場合不利で、障害の原因となることが多い。ただし、生物の細胞のほとんどを占める体細胞の遺伝子に起きた変異は遺伝することがないので、子孫に影響を与えることはない。

遺伝子の変異というと、個体の突然変異との関連で考えられがちであるが、体細胞における変異は遺伝せず、しかも日常的に起きている事象である。放射線や特定の化学物質が細胞の遺伝子に影響を与えて変異が起きることはよく知られているが、そればかりでなく、生体内内在する物質の濃度や場所によっても起きる。さらにより日常的に起きる変異は、何の外的な影響もなく細胞分裂の際に起きているものである。生物はしばしば間違いを起こすものである。DNAに何らかの損傷が起きると、細胞の増殖に際してDNAの複製が阻害されて細胞死に至ったり、異常な細胞が出現することがあり、また、タンパクの合成が阻害されたり、異常なタンパクが合成されることがある。遺伝子の変異は体細胞に起きた場合遺伝はしないが、当該の個体にとっては深刻な事態になる場合があり、日常的に起きている変異は対処される必要がある。

細胞分裂に際してDNAの複製がなされるが、その際にヌクレオチドの配列がそのまま複製されるのが本来の正常なゲノムの複製である。この複製の過程では、DNAの二重鎖がほどかれて、1本になったDNAに沿ってDNAポリメラーゼという酵素分子を主としたユニットが動いていって対応ヌクレオチド、すなわちアデニンにはチミン、グアニンにはシトシン、というように新たな一本鎖を作っていく。この時に対応しないヌクレオチド、すなわちアデニンに対応する部位にシトシンを嵌め込んでしまうミスマッチや、余分なヌクレオチドを挿入する挿入変異、必要なヌクレオチドを抜かしてしまう欠失変異等の間違いを起こすことがある。この間違いの起こしやすさはポリメラーゼによって異なり、Yファミリーポリメラーゼは間違いを起こしやすいことが知られている。

一方で、ポリメラーゼはDNA配列に異常があった時にそれを発見して乗り越えて複製する等のエキソヌクレアーゼによる補修機能も持っている。その他にも様々な修復機構があって、日常的に起こる変異の修復が行われている。

4. 発達障害

A. *FOXP2* 言語学習の遺伝子？

1990年に英国で音声言語の学習に困難のある人が頻発する家系(KE家系と呼ばれてい

る) があることが報告され、言語学習に関連する遺伝子が見つけれられるのではないかと、として注目された。この家系の人々について多くの研究者が言語機能や認知機能等の臨床症状を調べると共に、その関連遺伝子についての探索が行われた。

臨床研究から、ほぼ全例に発語における困難があり、多くの例で発語において文法的な誤りがみられ、様々なレベルでの言語理解の困難さもみられた。運動面での症状もあり、四肢等に運動障害はないが、口周囲や顔の運動失調がほぼ全例にみられることが分かった。MRI による脳の形態学的な研究では言語関連領域における異常がある可能性が報告された。

遺伝子の検索で、7 番染色体の長腕にある遺伝子 *FOXP2* において1つのヌクレオチドの変化による変異があることが分かった。この単一遺伝子の変異が音声言語獲得に関する可能性から、*FOXP2* は音声言語獲得機能を担っているのではないかと、との推測がなされ、研究者に注目された。

しかし、*FOXP2* は言語を持たない多くの動物にも存在する。哺乳類の多くに *FOXP2* 遺伝子があり、それらが別れる以前から運動の制御に関連した機能を担っていたと推定されている。人に近い霊長類のチンパンジーと人における *FOXP2* から作られる FOXP2 タンパク (分子生物学では通常、遺伝子を斜体で、それから作られるタンパクを普通のフォントで表示する) を比較すると、三つのアミノ酸に組成に違いがあり、そのうちの1つは約 20 万年前に別れたと推定されており、考古学的研究による発達した言語が出現した時期との一致に興味を持たれている。

B. *FOXP2* 遺伝子の機能

FOXP2 遺伝子の機能は、他の遺伝子と同様に、それから作られるタンパクの働きによる。*FOXP2* 遺伝子から作られるタンパクである FOXP2 は、主な働きが転写制御因子であることが解明された。転写制御因子としての *FOXP2* 遺伝子の働きを図 1 の模式図で示した。

遺伝子には二つの機能、複製と転写がある。転写は、遺伝子のヌクレオチド配列を鋳型として mRNA を作る機能である。この過程を単純化して述べると、遺伝子の調節領域に活性化因子がくっつくことにより、タンパクのアミノ酸組成情報が mRNA に転写される活動が開始される場合と、調節領域に通常は抑制因子がくっついていて、これが外れることによって mRNA への転写が開始される場合がある。FOXP2 はこの転写を開始させたり抑制したりする調節因子であり、他の多くの遺伝子活性を調節しており、ある遺伝子では転写の活性化因子として働き、別の遺伝子には抑制因子として働いている。このような調節因子は多くの遺伝子活性を調節するので、通常は発達等において広範囲な影響を与えることが多く、その作用は複雑である。

FOXP2 遺伝子の機能は胎生期から発現し、脳、肺、腸、心臓等の器官形成に関わっていることが分かってきたが、明らかな機能障害は先の症状の説明にあるように音声言語の獲得に関するもので、肺等には明確な症状はなく、脳の発達において最も影響が大きいと考えられている。

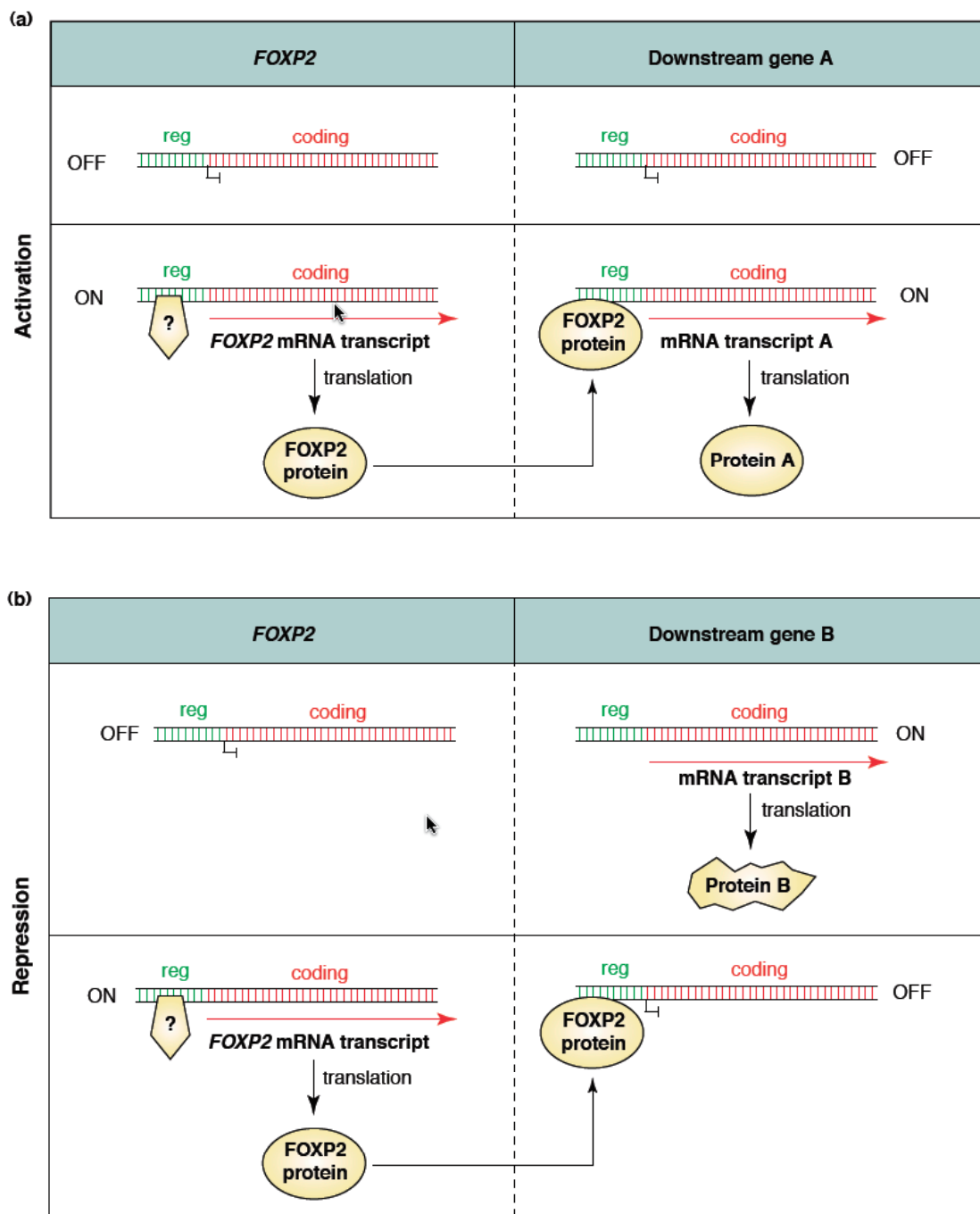


図1 FOXP2遺伝子とそれから作られるタンパクの働き

図の上段 (a) は FOXP2 遺伝子が調節対象の遺伝子において活性化の働きをする場合を、下段の (b) は調節対象の遺伝子の働きを抑制する場合を模式化したものである。(a) の上段は、FOXP2 遺伝子に、その活性化因子がついておらず、このため FOXP2 が作られないので調節対象遺伝子

も活性化されずに、調節対象遺伝子によるタンパクの合成も行われていない。(a)の下段は、*FOXP2* 遺伝子に活性化因子がついて活性化され、FOXP2 が作成され、これが調節対象遺伝子の調節領域につくことで、この調節対象遺伝子も活性化されてタンパク合成が行われる。

(b) では、FOXP2 が抑制因子として働く場合で、上段は *FOXP2* 遺伝子の調節領域に活性化因子がついておらず FOXP2 が作成されていない場合である。この場合、調節対象遺伝子は働きが抑制されないので、タンパクの合成が行われる。(b)の下段では *FOXP2* 遺伝子の調節領域に活性化因子がついており、FOXP2 が合成されている場合で、合成された FOXP2 が調節対象遺伝子の調節領域にくっついて、この遺伝子による mRNA への転写が抑制され、タンパクの合成は行われていない。

そして、現在までの研究では、症状との関係からみると中核となるものは口や顔の筋肉の運動に関するものと考えられているが、運動機能だけで症状の説明はできず、一部では言語理解に障害のある KE 家系の人もおおり、認知機能にも関係すると考えられている。

このように、KE 家系の人々の症状からみても、*FOXP2* 遺伝子の変異による症状は比較的限定されてはいるものの、*FOXP2* 遺伝子によって合成される FOXP2 が転写調節因子であることから、出現する症状は多彩なものとなっていることが推測される。

5. 終わりに

発達障害である自閉症や ADHD 等は、遺伝的な要因がかなり大きいことは以前から知られており、その症状の発現には遺伝子の関与が疑われていた。最近の分子生物学の発展により、これらの発達障害の遺伝子の関与についても少しずつ明らかにされつつある。

言語学習障害のモデルになるのではないかと発見当初考えられていた KE 家系における研究でも、遺伝子の機能発現を臨床症状との関係は複雑であることが分かってきている。現在のところ、発達障害に関しては研究が進む程に新たな疑問が生じており、その分子生物学的な解明にはまだ時間がかかりそうな状況である。しかし、様々な研究手法が開発されている現状から、今後それほど遠くない将来に発達障害についてかなり明らかになる可能性もあり、その研究の動勢は目が離せないものであることは確かであろう。

引用文献

1. Usha Goswami : Neuroscience and education : from research to practice. Nature Reviews Neuroscience、 7(4)、406-413、2006.

渥美義賢・西牧謙吾