

# ASCA Bulletin

November 2017 vol. **18**



■ プロフェッショナルに聞く

## 神経変性疾患に対する治療薬開発を目指して： iPS細胞を用いた研究

■ 最新テクノロジー紹介

### 機械翻訳最前線! Mike Dillinger氏へのインタビュー

■ ASCA Letter :

“また次も一緒に仕事がしたい” クライアント、翻訳者、翻訳会社が Win-Win の関係を築くには?

■ ASCA 掲示板: メディカルライティング ～忘れちゃいけない倫理規定～

■ 科学誌 *Science* 日本人著者研究紹介:

手先の器用さに関わる皮質 — 運動神経結合の種特異的な調節機構

# 神経変性疾患に対する治療薬開発を目指して： iPS細胞を用いた研究

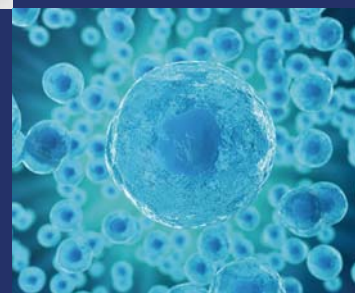
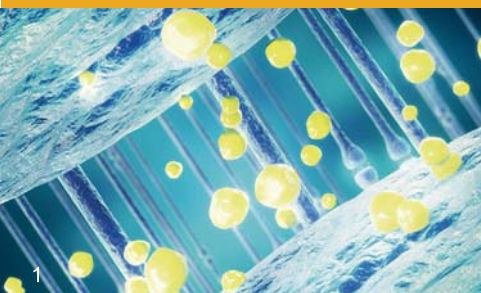
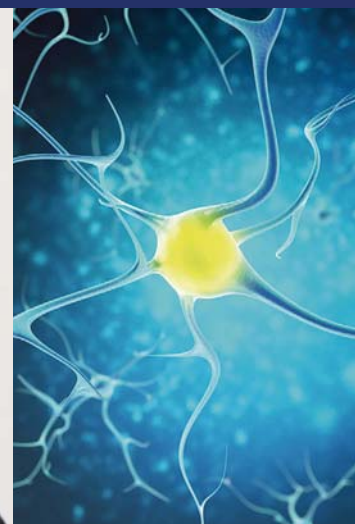


いのうえ はるひさ

**井上 治久 先生**

京都大学 iPS細胞研究所教授

筋萎縮性側索硬化症（ALS）やアルツハイマー病は、神経細胞が変性し死滅する病気の1つです。いずれも未解明な部分が多く、根本的な治療法・治療薬がない難病とされています。今回、ALS患者さん由来のiPS細胞から運動神経細胞の大量生産を可能にする方法を確立された京都大学iPS細胞研究所CiRAの井上治久教授に、神経変性疾患に対する治療薬開発においてiPS細胞を用いた研究が担う役割についてお伺いしました。



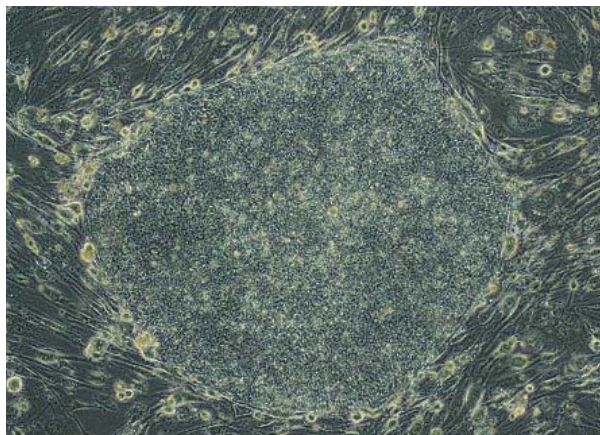


## 神経変性疾患 (ALSやアルツハイマー病等) を研究することになったきっかけ

高校生のとき、難しい病気の研究、つまり治療法がないような研究をしたいと漠然と思っていました。京都大学医学部で様々な授業を受けていくなかで、神経内科に「治療法がない病気」が多いということを知り、卒業後は神経内科に入局。当時、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の診断基準になった針筋電図によるALS診断の世界的権威であった木村 淳先生が教授をされていたため、日本全国からALS患者の方が受診されていました。また、その後赴任した大阪の住友病院の院長先生は京大神経内科の前教授、名医としてご高名であった亀山 正邦先生であり、全国から多くの神経変性疾患の患者さん、特にALS患者の方が受診されていました。それらの病院で、神経内科の中でも治らない、治療法がない病気であるALSやアルツハイマー病の患者さんを担当させていただいたことが、ALSやアルツハイマー病の研究をするきっかけとなりました。

## 神経変性疾患とは

細胞が徐々に増えて腫瘍という形になっていくがんに対し、逆に神経変性疾患は脳内または脊髄内の神経細胞が徐々に減っていく病気です。ALSでは運動神経細胞が減っていくため、病気の進行に伴い運動機能は低下していきますが、認知機能は正常のままです。一方、アルツハイマー病では大脳の神経細胞が減っていくため、病気の進行に伴い認知機能は低下しますが、運動機能は正常のままです。これらの疾患に関する研究は、患者さんがお亡くなりになった後の御遺体を調べさせていただき病理学的研究から始まっているのですが、病気が進行するにつれ細胞がなくなってしまうため、解剖時点では何が起こったのかわからないことがほとんどでした。そのような状況でも、わずかに残っている細胞があったときに、その細胞の中に様々な「変な」タンパク質が蓄積していることがわかってきました。その発見以降、様々な研究が進められてきました。しかし、細胞がなくなる病気のため、最初に何が起きているかということ調べるのが非常に難しかった病気です。



筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者さんからのiPS細胞

## 神経変性疾患の研究の変遷

### iPS細胞以前

100年ぐらい前から始まった神経変性疾患に関する研究は、病理学的研究が主体でした。しかし分子生物学の発達により、1990年代には家族性ALSにおいて原因遺伝子 (SOD 1: Cu/Zu superoxide dismutase 1) が同定され、変異SOD 1遺伝子を導入したALSモデル動物が開発されました。また、アルツハイマー病モデル動物として、アミロイド前駆体タンパク質を過剰発現させたマウスも開発されました。しかし、疾患モデル動物が開発されてから今日までの20年間、いまだに根本的な治療法の開発には至っておりません。現時点での治療法、治療薬というのは、対症療法で、症状を軽減するための薬は開発されていますが、細胞が減るという過程を抑制する薬はまだ開発されていないのが現状です。疾患モデル動物を用いた研究で治療法や治療薬が開発できないのは、開発された疾患モデル動物には何かが不足している、あるいは何か誤解している可能性があるのでは、と2000年代に入ってから一部の研究者は考えるようになりました。最近になって、疾患モデル動物を作製する際、大過剰な遺伝子を導入することによって人工的な反応が動物の体内で起こっている可能性があり、そのことが原因で実際の患者さんでの病態を正確には反映しておらず、治療薬探索の障害となっているのではと考えられるようになってきました。また、ヒトの病気の遺伝子を動物に導入することにより疾患モデル動物を作製しますが、導入遺伝子以外はモデル動物自身の遺伝子であるため、ヒトでの状態と違っている可能性も考えられています。

疾患モデル動物では解決できず、多くの研究者たちが少し違うこと、違う材料を探していました。そんな中、2004年にハーバード大学医学部マククリーン病院へ留学する機会があり、マウスES細胞由来の運動神経細胞をALSモデルラットに移植するという研究に参加させていただきました。その頃から、患者さんの細胞から幹細胞を作り、それをモデルに使ったり、あるいは移植に使ったりという研究ができなかと考えていました。2005年4月に帰国後、患者さんから幹細胞を採取する方法として骨髄と皮膚を候補として検討。骨髄から幹細胞を採取する方法は患者さんに大きな負担を強いることになり、血液の幹細胞を採取することは非現実的な選択でした。一方、皮膚に関しては、健康な人の皮膚から幹細胞を取り出すという研究を行っている形成外科医の友人と共同研究を行うことができ、京都大学医学部の倫理委員会の承認を経て、2005年から患者さんの皮膚を用いた研究を始めたわけですが。私の担当は、ALS患者さんから皮膚を採取し、運動神経細胞を作製すること。色々な方法を試したものの、残念ながら運動神経細胞を作り出すことはできませんでした。試行錯誤している最中、2006年に山中伸弥先生がマウスの皮膚から人工多能性幹細胞 (iPS細胞: induced pluripotent stem cell) を作られたというニュースを新聞で知ること。それでも当時は、ヒトから作るのは難しいだろうと考えたため、同じ京都大学におられるとわかっていただいていたものの、コンタクトを取ることはあり

ませんでした。それから1年後、山中先生がヒトの皮膚からiPS細胞を作られたということを知り、山中先生の研究室の扉をたたかせていただきました。我々は健康な人の皮膚だけでなく、多くの患者さんの皮膚培養をさせていただいたため、これらの皮膚からiPS細胞を作製できます。そして幸運なことに、山中先生の研究室で患者さんの皮膚からiPS細胞を作製することになりました。これが、大きな研究の転機です。

### iPS細胞以後

iPS細胞は、健康な人あるいは患者さんから採取した細胞から作製されるため、作製されたiPS細胞は採取した人の遺伝子を100%受け継いでいます。したがって、病気の遺伝子を保有している人から作製されたiPS細胞は病気の遺伝子を保有していることとなります。

このiPS細胞の作製には数ヵ月かかりました。その後、血液からも作製可能となり、採取した血液から単核球を分離し、山中先生が発見した因子を導入し数週間経過した後にiPS細胞ができます。マウスやヒトのiPS細胞が作製された2006年や2007年の時点では、先行していたES細胞の研究において、すでに神経細胞を作る方法が確立されていました。そのES細胞で確立された神経細胞への分化誘導方法を用いることにより、2ヵ月ぐらいの期間でiPS細胞から大脳の神経細胞や運動神経細胞を作製することができます。2012年や2013年に発表したALSやアルツハイマー病に関する我々の論文<sup>1,2)</sup>でも、同じぐらいの期間をかけてiPS細胞から運動神経細胞や脳神経細胞を作製していました。

### iMN技術の開発

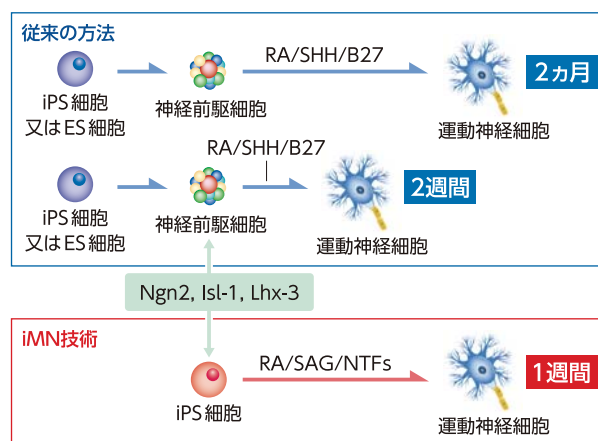
今回*Science Translational Medicine*に発表した論文で用いた方法<sup>3)</sup>は、従来の分化誘導方法と異なり、1週間で誘導することが可能です(図)。従来の方法では、神経細胞の場合は、外胚葉になるように誘導し、その後、様々な領域に特異的な神経細胞へと分化させるのに必要な物質を添加し、最終的には成熟を促す物質を投与するという段階を経て神経細胞を作製していました。我々の研究グループが開発したiMN技術と呼んでいる方法では、iPS細胞に例えば運動神経細胞になりなさいという運命転換をするような遺伝子を導入することによって、1週間で運動神経細胞へと分化させることが可能となりました。

このiMN技術は、他の研究グループによって得られた成果を融合したものです。例えば遺伝子に関しては、海外グループに

より同定された遺伝子(neurogenin 2, islet-1、及びLIM/homeobox protein)<sup>4)</sup>を用いましたが、海外グループの方法ではiPS細胞を神経幹細胞へと分化させてからその遺伝子を導入する必要がありました。しかし、我々の研究グループでは、CiRAの他の研究グループが保有していたベクター(トランスポゾンベクター)を用いることにより、より早い段階でiPS細胞へ導入することができるを見出しました。培地に関しては、我々の研究グループで試行錯誤の上、運動神経細胞への分化誘導に最適化した培地を確立しました。このように、他の研究グループによって得られた成果を取り入れながら、iPS細胞から運動神経細胞への分化誘導期間を短縮することに成功しました。

創薬の研究では、多種多様な化合物を試験し、更に試験した化合物を改変して再試験することもあるため、同じ反応が常に得られる細胞でなければ研究に用いることはできません。そのため、iPS細胞を用いた新規治療薬開発において、iPS細胞の大量生産かつ均一な品質の維持が重要になってきます。過去のES細胞から神経細胞を作る方法は時間がかかるというだけでなく、時間がかかることにより細胞の効率に差が生じるといった問題がありました。時間がかかる分、培地の交換時期など様々な要因の影響を受けるため、均一な品質の神経細胞を作製することが困難でした。また、皮膚から神経細胞を作る方法がありましたが、皮膚は無限にある材料ではないため、大量生産には不向きな方法でした。しかし、今回開発したiMN技術では、iPS細胞から目的とする細胞を短時間で大量に生産することができ、常に画一化したものを生産できるようになりました。

図：iMN技術



RA: retinoic acid, SHH: sonic hedgehog, SAG: smoothed agonist, NTFs: neurotrophic factors

### 引用文献

- 1) Egawa N et al. Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells. *Sci Transl Med*. 2012 Aug 1;4(145):145ra104. doi:10.1126/scitranslmed.3004052.
- 2) Kondo T et al. Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular Aβ and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell*. 2013 Apr 4;12(4):487-96.
- 3) Imamura K et al. The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Transl Med*. 2017 May 24; 9(391). doi: 10.1126/scitranslmed.aaf3962.
- 4) Hester ME et al. Rapid and efficient generation of functional motor neurons from human pluripotent stem cells using gene delivered transcription factor codes. *Mol Ther*. 2011 Oct;19(10):1905-12.

## 研究の課題と今後の展望

このiMN技術を利用して、患者さん由来のiPS細胞から目的の細胞を作製し、病気の治療薬となる化合物のスクリーニングを行うことが可能です。化合物をスクリーニングする場合、同じ濃度、同じ投与方法で試験することにより、患者さん由来の細胞に対する有効性を確認することができます。また、患者さん由来の細胞をスクリーニングすることにより、個々の患者さんに適した化合物を同定することも可能です。このように、iPS細胞から目的とする細胞を短期間で効率よく大量に生産できるようになったことから、特定の患者集団に対する治療薬の開発だけでなく、患者さん個人のみならずその細胞に特異的な治療法の開発（精密医療）の実現に向けて一歩前進しました。その一方で、新規の治療薬候補がスクリーニングでヒットした場合、実際にヒトでどのように検証するかということが大きな課題です。例えば、薬物の有効性を示す濃度は細胞レベルと個体レベルでは異なりますし、実際に動物やヒトに投与したとき、有効性を示す濃度では毒性が発現してしまうこともあります。細胞レベルと個体レベルのギャップを埋めるために、動物実験で濃度や投与方法を検討する必要があります。

治療薬開発までには多くの課題が山積していますが、神経変性疾患の場合、基礎研究の研究者のみならず、患者さん、臨床医の先生、企業や規制当局の方など、様々な分野の人達と協働することがより重要だと考えています。

## 異分野との融合とVision & Work hard

CiRAには未来生命科学開拓部門というのがあります。iPS細胞に限らず、すべての研究がどこかで関係しているという考えのもと、自由な発想で研究を進める人を募集する部門だと思っています。すべての研究が実は全部つながっていて、もしかするとフォーカスし過ぎない方が良いかもしれません。そのため、1つの方向性に固執せず、分野にもあえてこだわらないことでチャンスが広がるかもしれないと考えております。現在の研究室のメンバーの中には、iPS細胞を扱ったことがない他の分野から入ってきた人もおります。

山中先生がおっしゃるVision & Work hard（長期的な目標を見据えて努力し続けること）の観点からは、神経変性疾患の治療法開発という私自身の目標に向かって進んでいくことがとても大事なことだと思っています。

### 京都大学iPS細胞研究所 (CiRA)

iPS細胞作製技術を用いて創薬、新しい治療法の開発、病気の原因の解明や再生医療への応用を実現するための研究所です。開所当初より「iPS細胞の臨床応用」を使命とし、2030年までの目標として、「1. iPS細胞ストックを柱とした再生医療の普及」「2. iPS細胞による個別化医薬の実現と難病の創薬」「3. iPS細胞を利用した新たな生命科学と医療の開拓」「4. 日本最高レベルの研究支援体制と研究環境の整備」を掲げています。iPS細胞研究への支援として、寄付を受け付けています。詳細は右記ウェブサイトをご覧ください。<https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/fund/>



いのうえ はるひさ  
**井上 治久 先生**

1992年京都大学医学部卒。京都大学医学部附属病院神経内科、財団法人住友病院神経内科、国立精神・神経センター神経研究所流動研究員、理化学研究所脳科学総合研究センタースタッフサイエンティストを経て2004年に渡米、ハーバード大学医学部マククリーン病院博士研究員。翌年帰国し京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学助手、京都大学物質・細胞統合システム拠点iPS細胞研究センター准教授、京都大学iPS細胞研究所准教授を経て、2014年より同教授。

### インタビューを終えて

「全ての研究はつながっている」というお言葉に、これからもさらに研究者間での連携が進み、新しい治療法が発見されていくような、限りない可能性を感じました。どんな質問にも真摯に丁寧にお応えいただき、先生の謙虚なお人柄に恐縮するとともに、この技術を少しでも多くの人に広めたい、という熱意が強く伝わってきました。



# 機械翻訳最前線!

## Mike Dillinger 氏への インタビュー

Part 1



### Machine Translationはもうここに

2017年9月、名古屋大学にて機械翻訳の世界会議「第16回機械翻訳サミット (MT Summit XVI)」が開催されました。1週間開催されたこの世界会議では、機械翻訳 (MT) に関する研究開発、技術の利用法などの研究成果が活発に発表・共有されました。この会議の中心人物であったMike Dillinger氏にインタビューをし、昨今の欧米での機械翻訳の最前線の現状、また日本での可能性などを伺うことができました。次号と2回に分けて最新の機械翻訳の動向についてインタビュー記事をお届けします。Part 1は機械翻訳の現状についてです。

#### 機械翻訳 (MT<sup>1)</sup>) と関わられた経緯をお教えてください。またMTはどのように発展してきたのでしょうか。

MT研究は、1950年代に米国、IBMで始まりました。1970年代に米国政府が資金援助をやめるまで、同国内で大きな進歩を遂げました。その後1970年代から1990年代には、日本が機械翻訳研究の中心となりました。このMT Summit XVIでも基調講演をつとめた長尾 真先生<sup>2)</sup>が、この分野の成長と国際化に大変重要な役割を果たされました。

20年前、ここ東京で私の機械翻訳のキャリアはスタートしました。その時は、富士通の内田 裕士さんや世界中から集まった科学者のグループと、「interlingual machine translation<sup>3)</sup>」と呼ばれる**ルールベース<sup>4)</sup>の機械翻訳**の仕事に携わりました。

富士通ATLASのような、初期の日英機械翻訳システムは限られたボキャブラリとセンテンスに限って言えばとてもうまく機能しました。というのも、他のルールベースシステムと同様、私たちが使用しているすべての単語やセンテンスの種類をカバーするのは本当に難しかったのです。研究者が新しいソリューションを探していたとき、**統計的機械翻訳<sup>5)</sup>**に行きつきました。このシステムは単語やセンテンスの守備範囲が広く、構築するのが簡単でした。しかし、**統計的翻訳**は、一般的に正確性に問題が起きました。なぜなら翻訳するのに十分なコンテキストを参照できなかったからです。この問題を解決するために、**ニューラル機械翻訳<sup>6)</sup>**に行きつきました。これが今の状況です。

**ニューラル機械翻訳**は、アルゴリズムがより多くのコンテキストを考慮して特定の単語や構造を翻訳します。この会議で同僚たちから聞いたのは、**ニューラル機械翻訳**はヨーロッパ言語よりアジア言語により大きな効果を与えているということです。**ニューラル機械翻訳**では、機械翻訳+ポストエディット<sup>7)</sup>という、ヨーロッパではすでに10年ほど実績のある方法が、アジア言語でも有効になるでしょう。

#### MTの時代がやってきている今、日本の翻訳会社としてのミッションはなんでしょうか。

MTはやってくるのではありません。MTはもうここにあるのです。2010年以来翻訳会社が機械翻訳を使用して成功したのは、多くのヨーロッパ言語で、MTの品質がポストエディットするに値する水準に達したからです。10年前までは、多くの言語で、ポストエディットするに足る品質には達していませんでした。ポストエディットには、翻訳より多くの時間がかかったからです。しかし、機械翻訳の品質が向上し、これらの言語では一定の翻訳品質水準を超えたのです。そのため、MT+ポストエディットの組み合わせが、大きな翻訳プロジェクトに普通に使われるようになったのです。MTにより、大きなプロジェクトの時間とお金がずいぶん節約できます。

日本語が今まさにこの時だと思います。まさにMTを使い始める時です。もちろんMTを効果的に使うには、多くのことを学ばねばなりません。翻訳者はこの新しい現実に準備せねばなりません。プロジェクトマネージャは、ベストのMTとベストの翻訳者を組み合わせるためにどのようなプロセスが必要かを他の言語のケースから学ばねばなりません。翻訳エンジニアは新しいプロジェクトにMTシステムを準備する最も効果的な方法を学ばねばなりません。MTは魔法ではありません。MTは注意深く準備されなければなりません。

MTにはまだ大きな限界がいくつかあります。**ニューラルMT**は、いわゆる「流暢なエラー」を生み出します。翻訳されたセンテンスはとても美しく見えますが、原文とは異なった意味になっていることもあるのです。こういったエラーは、翻訳者が気づきにくいものです。また、**ニューラルMT**が、どうすれば私たちが望む一定の環境や個別のプロジェクトに適応するのかわかりません。この会議で私がエキスパートに質問したことは、どうしたら**ニューラルMT**をより予測可能に、また翻訳者がコントロールできるようにすることができるのだろうかということです。

## 翻訳者に準備してもらうために、私たちができることはなんですか。

すべての新しいテクノロジーの導入は、「Change Management」の課題に集約されます。「教育」と「トレーニング」、「動機づけ」そして「忍耐」が必要です。いいツールも助けになります。

私は、長年翻訳者の会議に出席し、翻訳者がMTテクノロジーを理解し、慣れるのを手助けするため、質問に答えてきました。翻訳者との話し合いに多くの時間を割くための小さなグループをアメリカでつくっています。翻訳者たちは、「機械翻訳の人(私のことです)」に、「そうだね、機械翻訳のアウトプットは本当にひどい」と言ってもらいたいのです。ただ、私たちはこう続けます。「機械翻訳はエラーを含んでいます。それでもまったく役に立たないですか？」翻訳者が確認してみると、確かにいろいろな面で、機械翻訳のアウトプットが役に立つことに気づくのです。

翻訳者がポストエディットをするのに特別な技術がいるのかどうかはわかりません。しかし、「動機づけ」と「サポート」が必要なのは確かです。新しいものに挑戦し、慣れるために「動機づけ」が必要なのです。翻訳者は技術がわかる人たちとMTについて十分話すことが必要です。そうすれば、翻訳者たちは理解できるのです。誤解を招くようなニュースが巷にあふれている今、翻訳者たちは、機械が彼らの仕事を奪っていくかもしれないという不要な心配をやめるべきなのです。そのためにはサポートが必要なのです。MTはもうここにあります。翻訳者たちは、MTを使うか使わないかではなく、どのようにMTと仕事をしていくかという今までと違った考え方を見つけなければなりません。

「動機づけ」の一つは、報酬です。ワードレートは、誤解を招きやすいです。MTのアウトプットの品質が良く、それによって生産性が上がれば、同じ時間仕事をして、翻訳者はポストエディティングのほうがもっと稼げます。つまり時間当たりの収入は増えるのです。私がこの話をすると、翻訳者は皆驚きます。

教育と動機づけは重要です。そしてツールも。私に言わせてもらえば、ポストエディットに現在提供されているツールは、ひどいものです。それらは、翻訳者をサポートするにはデザインされていません。なぜでしょう。私が思うに、機械翻訳の研究者は、機械翻訳のテクノロジーに注力し、翻訳者がテクノロジーを助けてくれると考えています。しかし、この考え方では、翻訳者が使用するには遅すぎ、難しすぎるツールしか生み出しません。翻訳者に注目し、テクノロジーが翻訳者を助けることができると考える、違ったタイプの研究者たちこそが必要なのです。Association for Machine Translation in the Americas (米国機械翻訳協会) では、私が会長になったとき、MTのユーザーにフォーカスし始めました。研究者の中には、「おお！ ユーザーと話したのは初めてだよ！」という人たちもいました。翻訳者と、あらゆる意味でのMTユーザーと、そしてMTの研究者たちがもっと対話をすることによって、より良い効果が生まれるのを見てきました。翻訳者にフォーカスした一例は、lilt.comのadaptive MTです。Liltは、これまでのところポストエディットに最適の環境です。

## 私たちの翻訳者へメッセージをお願いします。

機械翻訳はもうここにあります。そして、皆さんの役に立つのです。よく知らないから怖いのです。機械翻訳がどんなに間違っても知れば、いい翻訳者から仕事がなくなることはないとわかるはずですよ。

〈脚注〉

- 1) MT: Machine Translation (機械翻訳) の略。
- 2) 長尾 真先生: 元京大総長。自然言語・画像処理のパターン認識研究の世界的第一人者。
- 3) interlingual machine translation: 原文言語と翻訳言語の間に人工的な中間言語を介在させる機械翻訳。
- 4) ルールベース機械翻訳 (RBMT): 1950年代から開発された機械翻訳エンジンの一種。言語の文法、構成を解析し、言語ルールをプログラムすることによって翻訳を行う。
- 5) 統計的機械翻訳 (SMT): 1990年代後半から開発された機械翻訳エンジンの一種。大量の対訳センテンス (コーパス) を統計的に処理することにより、翻訳を行う。
- 6) ニューラル機械翻訳 (NMT): 最新の機械翻訳エンジン。Machine Learningを使用し、より流暢な翻訳を生み出す。
- 7) ポストエディット: 機械翻訳のアウトプットを、人が編集する作業。



Mike Dillinger, PhD

LinkedIn Manager、米国機械翻訳協会元会長



今回のインタビューでは、機械翻訳は夢のツールではなく、もうすでに実用レベルまで達していること、あとは私たちがその限界と特性を知り、道具としてどう使いこなすかにかかっていることがわかりました。

次号はさらに機械と人間がどうやって関わっていくべきか、深く掘り下げていきます。乞うご期待！



科学誌 *Science* に論文が掲載された日本人著者に、論文の内容、普段の研究内容についてわかりやすく解説していただきました。

手先が器用な  
マウス!?

## 手先の器用さに関わる皮質 — 運動神経結合の種特異的な調節機構

### Control of species-dependent cortico-motoneuronal connections underlying manual dexterity

*Science* 28 Jul 2017: Vol. 357, Issue 6349

霊長類に特異的だと考えられていた手先の器用さに関する神経回路がマウスの生後初期にも存在し、その後排除されることを見出しました。その回路が排除されないプレキシシンA1変異マウスは、野生型マウスよりも手先が器用になっていました。

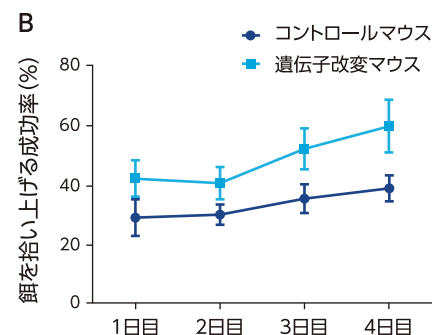
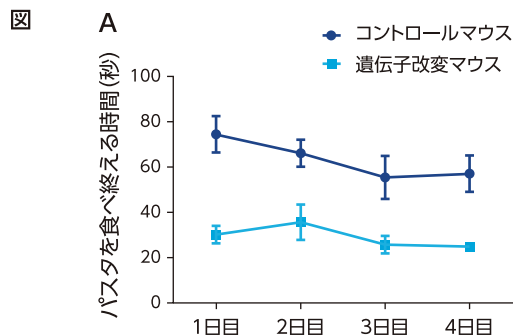
人間に特有の運動機能および認知能力は、種特異的な神経回路によって制御されていますが、それらの神経回路の構築のメカニズムはほとんどわかっていません。例えば、人間を含む霊長類のみに皮質と運動ニューロンが直接繋がる運動系の神経回路が存在しており、その回路により霊長類のみが指を別々に動かすことができると考えられています。一方で、マウスなどの霊長類以外の哺乳類には、その直接の回路が存在しないために不器用だと考えられています。今回、我々は、この霊長類特異的だと考えられていた直接の神経回路が生後初期のマウスにも存在し、その後排除されることを見出しました。さらに、この直接の神経回路が排除されない遺伝子変異マウスは、野生型マウスに比べて、手先が器用になっていることを見出しました。この変異マウスは、コントロールのマウスよりもパスタを器用に持つことができ、パスタを早く食べることができました (図A)。さらに、チューブから落ちる餌を、前脚を使って拾い上げるテストをすると、コントロールマ



Division of Developmental Biology,  
Cincinnati Children's Hospital Medical Center  
吉田 富 先生

ウスに比べ、変異マウスの方が前脚を器用に使い、効率良く餌を拾い上げることができました (図B)。

今回の結果は、手先の器用さに関わる神経回路が霊長類で新たに形成されたのではなく、排除されなかったという可能性を示しています。しかしながら、その回路の維持だけで霊長類の皮質と運動ニューロンの神経回路を説明できるのか、あるいは新たな回路も加わったのかなどは、今後の研究で明らかになると思われます。また、全人口の6~10%の子供に発達性強調運動障害が見られるという報告もあり、多くの人が手を器用に動かすのに苦労しています。脊髄損傷や脳梗塞などの患者にも手先の運動に障害が見られます。したがって、今回の研究成果は、霊長類に特有の運動機能に関する神経回路形成の分子メカニズムの解明に向けて新しい知見を提供すると共に、手先の運動に関する神経回路の再生治療に結びつくと期待されます。



#### ASCA × Science

ASCAは、*Science*を発行する米国科学振興協会 (AAAS) からの委託により、翻訳、広告代理店業務、カスタマーサービスなど多岐にわたるサービスを提供しています。

ASCAが翻訳しているサイエンス日本語ホームページはこちら! [www.sciencemag.jp](http://www.sciencemag.jp)

*Science*、*Science Signaling*、*Science Translational Medicine*に掲載された最新の研究論文を日本語タイトルから簡単にご確認いただけます。