水分子の脳科学

中田 力

要 約 量子理論から場の理論へと展開された近代物理学は、物が存在するというものの数理科学的な意味づけを完了した。その後を継ぐように、二十世紀に驚異的な進歩を遂げた複雑系科学は、実存する脳がどのようにここを生み出すかを明確に記載できるまで、あと一步のところに来ている。自然界に登場するどのような構造も、その構造に支えられた機能ユニットも、決定論的単位ユニットの線形集合として捉えることは不可能である。脳は複雑系の代表であり、脳機能とは情報によって決定されていくパターン形成のようなものである。脳の形態形成が熱対流の原則に従うとの発見は、大脳皮質連合野がKohonenのマップと呼ばれる非線形自己形成ニューラルネットと同等のアルゴリズムに従って、連合記憶の自己形成を行っている可能性を強く示唆した。同時に、大脳皮質の連合記憶が生み出す高次脳機能の構築、中でも、意識の創造と覚醒の維持には、水分子の動態が大切な役割を果たしていることも明らかになりつつある。

Key words : aqueous phase theory, Kohonen のマップ, ポリアの壺, aquaporin, 渦理論

(日老医誌 2006; 43: 554-559)

麻酔学の禁じ手

Linus Pauling はノーベル賞を単独で二つ受賞した唯一の人間として名高い。1つ目は化学賞、2つ目は平和賞である。晩年はビタミンCの大量療法を提唱して顰蹙を買い、お騒がせの汚名を着せられたまま他界したPaulingであるが、実は、脳科学にとっても恐ろしく大切な提言を残している。それは、全身麻酔薬の作用機序に関するものだった。1961年、Paulingは自説のまとめをScienceに発表、その後、この分野から徹底する¹⁾。当時の医学、脳科学界を支配した人々の理解を越えるものだったからである。

Massachusetts General Hospitalの科学諮問委員会の委員であったPaulingは、ある定期委員会の記念講演会で行われた全身麻酔に関する記載に興味を持った。Harvard大学麻酔学教授Henry K. BeecherがXenonの全身麻酔効果について触れたからである。Xenonは不活性ガスのひとつで、もっとも安定した原子の一つである。言い換えれば、Xenonはどんな物質とも化学反応を起こさない。勿論、脳の中にXenon receptorがあるわけではない。それなのに、Xenonには、全身麻酔効果が

ある。

それから、7年後、California Institute of Technologyの自分の研究室で、Paulingは重大な発見をする。それが、Pauling自身はhydrate microcrystal theoryとよび、Paulingの意思を継ぐわれわれ後輩たちが、単に、aqueous phase theoryと記載する理論であった。Paulingは、全身麻酔効果のある薬剤すべてが水のクラスター形成を安定化し、小さな結晶のようなものを作り出すことを見つけたのである。言い換えれば、水分子と水分子とがお互にくっつき易い状態を作ることが、全身麻酔効果の分子機序であることを示したのである。

現在、麻酔学の講義で教えられ全身麻酔薬の機序は、MeyerとOvertonの提唱したlipid solubility theoryである。しかし、これは、全身麻酔に使われる薬剤の麻酔力が脂肪への溶けやすさに比例することを示しただけのことで、脂肪に溶け込んだ麻酔薬がどのようにして意識を取るのかには、言及していない。ところが、Paulingのaqueous phase theoryは、Xenonを含むすべての全身麻酔効果のある分子が示す分子効果の記載だったのである。恐ろしいことに、Paulingの理論は、麻酔薬の非常に奇妙な性格、効果の大気圧依存性までも説明してしまうものであった。

全身麻酔は意識を抑制する医療行為である。そして、それは、水分子の分子効果に依存している。ここから出発すれば、脳がどのようにして覚醒し、意識と呼ばれる

形而上的実存を作り上げるかが、解明できるはずである。私は、1973年、東大医学部の学生であった頃、Paulingの、この、埋もれた論文に出会った¹⁾。それが、私を脳神経学、特に、こころの科学的探究に向かわせるきっかけとなったのである。23歳のときである。

局在論の犯した大罪

近代脳科学の歴史はフランスの脳外科医 Pierre Paul Broca による失語症の記載に端を発する。以来、ヒトの高次脳機能の脳科学的探究は、ある特異的な脳機能を司ると考えられる脳の部位を同定することに重点が置かれた。いわゆる、局在論である。現象論から見て脳機能にある程度の機能局在が存在することには議論の余地はなく、臨床神経学にとっては有意義なパラダイム・シフトであった。しかし、実は、ここに、大きな落とし穴が待っていたのである。機能局在の発見は、脳という器官を決定論的に働く機能ユニットの線形集合として捉えることが可能であるという多大なる勘違いを、脳科学の研究者たちに植えつけてしまったのである。脳科学の悲劇は、ここから始まったと言っても過言ではない。ファンクショナル MRI (fMRI) という簡便な検査法の登場は、偶像化した科学界の愚かな論文発表合戦と相まって、「課題と機能局在が一致する」という、恐ろしく古典的な線形思考を、さらにはびこらせる結果となった。それはまた、実践医学にも暗い影を落としている。単純計算の反復練習によって子供たちの知性が高められることなど有り得ないように、計算ドリルによって認知症の回復は望めない。むしろ、日常生活における行動(activity of daily life, ADL)を中心とした、地道な実践行動学習が大切なのである。現場の人間たちには常識とされる事柄が「脳科学」の名の下に否定され、混乱を招いているのである²⁾。

基本的な問題は、複雑系の理解不足にある。脳高次機能における機能局在とは、複雑系の代表格である脳が、自己形成の結果として後天的に生み出すものであり、生まれもって決定論的に働く機能要素が存在するわけではない。同時に、fMRIなどで示される、「脳がどのように使われているかの現象論」が、脳の持つ「機能能力」に結びつくわけではない。前頭前野の賦活があるかないかによって、正しい行動と謝った行動などの区別とかが可能なわけがないのである。

ヒトという種が誕生してから進化をとげていないヒトの脳は、はじめて火を使うことを覚えた時代からコンピュータの支配する現代まで、あらゆる情報環境の変化に適合している。これは、連合野に蓄えられる情報の種類に規格がないことを意味する。もし、蓄えられる情報

の基本要素に制限があったとしたら、ヒトの脳は、これほど柔軟な情報処理装置とは成りえなかったのである。DVDなどのメディアに「書き込み」と「読み出し」の規格があっても、そこに蓄えるための情報に制限がないように、連合野が柔軟な連合記憶の場であることを認めれば、連合野に決定論的に働く機能要素が存在しないことは明らかなのである。

複雑系としての脳

20世紀末は線形物理学が終焉を迎え、複雑系をキーワードとする非線形物理学が主役の座を勝ち取った躍動の時代であった。かつて、余りにも要素が多すぎて解析不可能とされた複雑系の解析法が、つぎつぎと見出されたのである。これはまた、複雑系の代表格である脳機能が真の意味で物理学の対象となりつつあることを意味している。かつて、余りにも要素が多すぎて解析不可能とされたこころの神経機構が、複雑系としての脳が生み出す機能として、解析可能となったのである³⁾⁴⁾。

複雑系の代表的な現象が、自己形成(self-organization)である。詳細なブループリントの存在が必須と考えられがちな高度な組織統合構築が、実は、単純な基本ルールに則った基本ユニットの局所的相互作用によって成しうるものであるとの概念である。最も単純な例が、雪の結晶である。水分子の相互作用が、置かれた環境に従って、ある程度の類似性を保ちながらも同一ではない、複雑なパターン形成を行うのである。自然界における形態形成、特に生体における形態形成はすべて、自己形成の結果によるものであると考えられている。

脳を複雑系として捉えたとき、脳機能とはDNAという初期条件から出発し、成長と環境という境界条件、特に、情報によって決定されていく、パターン形成のようなものである。言い換えれば、「こころ」とは、情報によって自己形成するのである。

自己形成の具体的な解析は、数理理論とシミュレーションによる。生体における機能の原点は特異的な形態形成にあり、脳が極端に特異的な形態を持つことから、こころの自己形成への科学的アプローチの第一歩は、まず、脳形態の自己形成の解明から出発した。現在、脳形態の自己形成は、熱対流の法則に従うと考えられている(図1)⁵⁾。ここから、機能の自己形成が取り得る法則が探索され、やがて、Kohonenのマップと呼ばれる非線形自己形成型のニューラルネット理論がクローズアップされた⁶⁾。大脳生理学で確認されてきた連合記憶と一致するパターンをニューラルネットとして自己形成する、二次元空間における非線形形のアルゴリズムである。

Simulation

Schema

図1 熱対流の原則に沿った脳形態のシミュレーション

A

B

図2 走査電子顕微鏡写真

A: 発泡スチロール (提供: 大田区立貝塚中学校 阿達直樹先生)

B: グリアのマトリックス構造 (提供: 新潟大学名誉教授 生田房弘先生)

AQP-4

Linus Pauling の aqueous phase theory から水性相理論から出発し、脳形態の自己形成と、Kohonen's map で示された非線形学習アルゴリズムによる連合記憶の自己形成過程をもとに構築された大脳機能理論が、渦理論 (Vortex Theory of the Brain) である⁷⁾⁸⁾。この理論の根底をなすものは、脳には水分子の含有量が少ない、いわば、「乾いた空間」が存在するとの考え方である。渦理論は、脳に、水分子に特異的機能をもつタンパク構造が存

在することを予測し、それに呼応するかのように、水のチャンネル、aquaporin が赤血球で発見され、現在、その亜型、aquaporin-4 (AQP-4) が脳に無数に存在することが証明されている⁹⁾。

AQP-4 の基本局在はグリア細胞である。グリアの作る基本構造はマトリックス構造である。それは、緩衝材で有名な発泡スチロールと非常に似かよった構造である (図2)。グリア細胞の第一の仕事がニューロンネットワークという精密機械の保護であることを考えると、グリアのマトリックスが、精密機械の保護に用いられる緩

図3 神経芽細胞

左：神経芽細胞は神経上皮細胞層で生まれ，ラジアル線維を伝わって自分の移動先を見つける．GM：germinal matrix, RGF：radial glial fiber, CP：cortical plate.

右：ラジアル線維と移動しつつある神経芽細胞の走査電子顕微鏡写真（提供：新潟大学名誉教授 生田房弘先生）

図4 脳と球

脳が球であることは，コラム構造の等価性を保証する．

衝材と類似の構造を示すことには，必然性がある．そして，グリアのマトリックス構造が発泡スチロールのそれと同様な緩衝材であるためには，マトリックスの空間に水が詰められていてはならない．発泡スチロールに空気

の泡があるように，「乾いた空間」が存在しなければ，緩衝材の役目を果たせないのである．

ラジアルグリア

胎児期に脳の形を決定するものは、ラジアル線維と呼ばれる、脳の骨格を作る特殊なグリア細胞の突起である¹⁰⁾。ニューロンはラジアル線維を伝わるようにして脳表に到達し、皮質を作り上げる (図3)。ラジアル線維は、マルコフ連鎖の法則に従うことによって、熱対流の法則で作り上げられた透明の設計図を、正確になぞりながら伸びていく。小さな脳であれば球形に近い時点でラジアル線維の作業は終わる。しかし、脳が大きくなればなるほど、非線形環境の影響を強く受けた部位まで線維が伸展することが要求され、脳にひだが増えることになる。それでも、熱の移動という概念から見れば自然と広がっていく経路に従った形となっているわけで、機能的な球形なのである (図4)。

ラジアル線維は、脳が形成されると消滅することが知られている。もし、ラジアル線維が消滅したあとが、熱のための通路として残されていたとすれば、それは、熱が移動するために最も適した形をしていることになる。生まれたあとは重力の影響も受けるようになるのだが、基本的には胎児の時の環境と大差はない。これは、ニューロン活動で放出される大量の熱を逃がすためには、大変都合の良い環境である。熱対流の法則で脳の形を決めておくことは、やがて活発に活動を始めるであろう脳に、効率の良い空冷装置を準備しておくことになるのである。

熱の通路は、大脳皮質の基本構造として名高いコラム構造の中心をなしている。脳形態が機能的な球形を維持しているということは、同時に、それぞれのコラム構造における中核熱の放射が均等であることを意味する。脳が情報処理を行っていないとき、情報処理による熱は発生しない。この基本状態において、大脳皮質は内因性の熱ノイズを均等に発することになる。また、それは、大脳コラム構造に Kohonen's map と同様の機能を保証することにもなる。

意識の根源

連合記憶の基本要素は、脳が獲得した情報である。それはまた、情報を扱う脳が動態系に所属することを示している。言い換えれば、機能している脳にのみ、連合記憶は現れるのである。現在、情報は、エントロピーとして数理的に扱うことができる。エントロピーとはランダム性を表す言葉で、エントロピーの低い状態、つまりは、ランダム性の低い状態に、情報が存在するのである¹¹⁾。

脳がエントロピーとしての情報を扱っている動態的機

能装置であるとなると、脳が原則的に抱えている機能原則が見えている。判り易いように、アナログテレビを比喩に使ってみよう。

テレビをつける。放送がおこなわれていなければ、情報は届いてこない。それでも画面はランダムな瞬く星空のような画面を呈し、ザーという、雨のような音が聞こえてくる。砂の嵐と呼ばれるものである。これが、エントロピーが最大の状態である。これは、電源が切れた状態とは全く違う。情報を受け入れる準備ができてはいるが、まだ、情報が処理されていない状態である。もし、電源が切れてしまっていては、情報が届いたとしても処理は出来ない。砂の嵐は、テレビがアンテナから入ってくる情報を受け取る準備にある状態を表している。放送が始まると、画面は情報に基づいた、ランダム性のない画像を呈し、それに同期した音が届く。エントロピーが究極に近いほど低くなった状態である。情報が正確に表現された状態である。

テレビの砂の嵐は、装置の持つ内因性ノイズの現れである。情報が入らない状態におけるランダムな活動の表れである。装置の持つ、もっともエントロピーの高い状態なのである。エントロピーを扱う脳にとっても、エントロピーが最大の、「覚醒はしているが情報処理のなされていない状態」が存在する。渦理論は、それが、中核温度から放射される熱放射が作る、大脳皮質全体に等価のノイズであることを示している。これが意識の根源である。現象論的にいえば、大脳皮質のニューロンがランダムに発火している状態であり、脳が情報を受け入れる準備のできている状態である。全身麻酔薬は、水のクラスター形成を促進することで、水分子と熱とのハーモニーが生み出す大脳皮質の等価のノイズを抑制する。そこから、麻酔効果が生まれる。

老年医学への応用

大脳皮質は、情報を処理する装置である。連合記憶として蓄えられた情報は、高次機能と呼ばれる脳機能を介して行動学と結びつく。その過程は、複雑系の脳が持つ自己形成の原則に従っている。

脳は生体であると同時に情報処理の精密機械でもある。生体としての脳は他の器官同様に恒常状態 (homeostasis) の維持を原則とし、環境の変化への適合性は低く、かつ、遅い。その反面、情報処理装置としての脳は、迅速性と許容量を持った環境への適合性を内在している。老化は生体としての脳にも、情報処理装置としての脳にも起こりうる。前者は、脳そのものの老化であり、後者は、脳に蓄えられている情報の老化である。

生体としての脳の老化は、主として、大脳皮質ニューロン以外の細胞を中心として起こる。例えば、動脈硬化による血管系の老化、白内障による視力低下、運動系の能力低下などである。大脳皮質ニューロンの老化の過程は極端に遅く、認知症など、病的に進行する状態を除いては、無視することも可能である。言い換えれば、脳の情報処理能力そのものには、本質的に老化現象はないとの考えである。

その反面、脳に蓄えられている情報は老化する。また、刷り込まれた連合記憶の修飾は、年齢とともに困難になる。ボリアの壺と呼ばれる確率環境である。これは、情報処理装置としての脳の老化現象と捉えることもできる。反復して行われた「刷り込み」により、ある種の情報処理とそれにとまなう行動は迅速に行われる反面、それだけ、新規情報処理の許容量が減るとの考え方である。

現在のところ、情報の老化防止に対する対策は、行動学的方法論しか存在しない。言い尽くされたことではあるが、突然の過激な環境変化を避けると同時に、常に、適度に新しい情報に接していることが大切である。それまで蓄えられてきた連合記憶を基盤とした行動を継続しながらも、常にある程度の情報処理を脳に課すという意味である。

認知症患者など、扱える情報の許容量が低下している個においては、個々の患者ひとりひとりに最も有用な情報の選択を行い、その確保に努めることが大切である。衣食住に直結したADL活動の維持が最優先されることは言うまでもない。計算ドリルなどによる無意味な反復による刷り込みは、それ自体に意味がないだけでなく、有用な情報処理の劣化を招きかねない行為であり、極力避けるべきである。

大脳皮質機能ユニットにおける水分子の直接的な関与の発見は、大脳皮質高次機能に対する分子医学的アプローチへの新しい道を開きつつある。再生医療が大脳皮質ニューロンにまで適応される時代が極めて遠いことを考慮したとき、水分子の脳科学の可能性には、大きな期待がかけられることになる。いまだ、天使とも悪魔とも

決められていないAQP-4の機能修飾の医学応用は、徐々に、臨床現場に近づきつつある¹²⁾¹³⁾。

本研究は、文部科学省連携融合事業「水分子の脳科学」、新潟大学超域研究機構「水分子の脳科学」による助成を受けている。本総説は、「中田力著『脳のなかの水分子』、紀伊國屋書店、東京、2006年」の科学総論である。

文 献

- 1) Pauling L: A molecular theory of general anesthesia. *Science* 1961; 134: 15-21.
- 2) Nakada T: Myths and truths in functional MRI: A basic guide for practitioners. *Magn Resonance Med* 2002; 1: 89-107.
- 3) Wolfram S: A New Kind of Science, Wolfram Media, Inc, 2002.
- 4) Von der Malsburg C: Self-organization and the brain. In: *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*, Arbib MA (ed), MIT Press, Cambridge, 1995, p840-843.
- 5) Nakada T: Free convection schema defines the shape of the human brain: Brain and self-organization. *Med Hypotheses* 2003; 60: 159-164.
- 6) Kohonen T: Self-Organizing Maps, Third Edition, Springer, Berlin Heidelberg, 2001.
- 7) Nakada T: Vortex model of the brain: the missing link in brain science? In: *Integrated Human Brain Science*, Nakada T (ed), Elsevier, Amsterdam, 2000, p3-22.
- 8) Nakada T: Brain Chip: A Hypothesis. *Magn Resonance Med* 2004; 3: 51-63.
- 9) Rash JE, Yamamura T, Hudson CS, Agre P, Nielsen S: Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. *Proceed Natl Acad Sci* 1998; 95: 11981-11986.
- 10) Rakic P: Radial glial cells: scaffolding for brain construction. In: *Neuroglia*, Kettenmann H, Ransom BR (eds), Oxford University Press, New York, 1995, p746-762.
- 11) Shannon CE: A mathematical theory of communication. *Bell System Tech J* 1948; 27: 379-623, 623-565.
- 12) Huber VL, Tsujita M, Yamazaki M, Suzuki K, Fujii Y, Kwee IL, et al.: Antiepileptic drugs (AEDs) and aquaporin-4 inhibition. Abstract, Neuroscience 2006.
- 13) Nakada T: Aquaporin-4: Is it the missing link between migraine and epilepsy? Abstract, Neuroscience 2006.