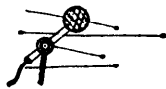


講演



脳が食べる

—脳のエネルギー代謝をめぐる諸問題†—

中川 八郎†

○司会 (小林) ただいまご紹介いただきました鳥取大学の小林でございます。

初めにお話をいただくのは、大阪大学教授で同大学蛋白質研究所の所長の要職にあられる中川八郎先生であります。先生のご専門は脳のエネルギー代謝であります。脳機能を活性化するには、脳内の情報処理物質に栄養分を円滑に供給しなければならず、それなりに食事のとり方を工夫する必要がありますと先生はご指摘になっておられます。従来の栄養学が肉体を対象にしてきたのに対し、脳の活性化に役立つ栄養のとり方に焦点を合わせ、たぶん先生の造語だと思えますけれども、情報栄養学の必要性を主張されております。先生のご研究は脳の代謝調節機構に関するもので、特に脳におけるシグナル伝達機構の解明を精力的に進めてこられました。そのご業績は国内外で高く評価されております。

本日はご案内のとおり「脳が食べる—脳のエネルギー代謝をめぐる諸問題—」ということについてお話をさせていただくことになっております。

先生と私は専門こそ違いますが、ともに少年のころ学業を競い合った竹馬の友であります。私は昭和42年4月に鳥取に赴任して以来もうこの山陰の地でお山の大将を決め込んでおりますけれども、彼は1956年3月同大学院医学研究科修了、翌年から3年間米国のウィスコンシン大学医学部に出張されておまして、ご帰国になって間もなくの1971年8月に大阪大学蛋白質研究所助教授、1973年8月には同教授になられ、1993年、この4月からは同所長の要職についておられます。また、先生は日本生化学会の理事、常務理事を歴

任され、来年は日本生化学会大会の会頭をお務めになるように承っております。

それでは、中川先生どうぞ。

(講演)

(拍手) 本日は「脳が食べる—脳のエネルギー代謝をめぐる諸問題—」という題でお話をさせていただきますが、私はほとんどコンピュータのことは知りませんし、パソコンも使えないような人間ですので、脳の情報処理についてお話をするのは大変気のひけることです。

私の専門は頭の中にある約24時間(概日)を周期とする時計の研究です。それがどういう意味をもっているかについてまずお話ししながら脳のエネルギー代謝とその時計との関係について述べさせていただきます。もし、時間があればその映像化についてこの数年悪戦苦闘してきた結果を追加して皆さま方のご批判をいただきたいと思えます。

先述しましたように、私どもの頭の中には約24時間を周期とする時計があります。約24時間を周期とする時計は有核細胞(核をもった細胞)のすべてに存在します。正確に表現しますとその周期は 24 ± 4 時間です。ただし、人間の頭の中にある時計は25時間を周期としています。しかし、実際は地球が自転によって明暗が24時間のサイクルで変化しますので、その情報を網膜が受け、頭の中にある時計に送り、その周期を24時間に修正しています。図-1はラットを12時間点灯12時間消灯条件下で、自由にえさを食べさせた場合の摂食行動を示したのですが、暗期に3回めしをつついていられる様子が分かります。正確には暗期に入る直前に少し食べますので4回になりますが、大ざっぱには3回です。

しかし、この矢印の時点から消灯したままにしますと、3回食べる点では同じですが、このネズミでは24時間より長い周期でえさを食べるように

† 情報処理学会第47回全国大会招待講演(平成5年10月6日)

場所 鳥取県立社会教育センター

†† 大阪大学蛋白質研究所

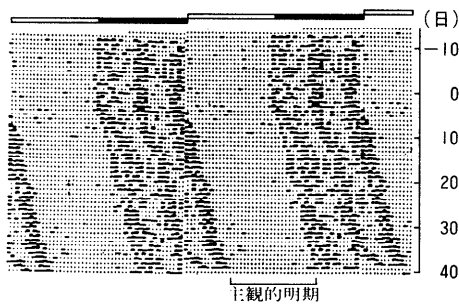


図-1 ラットの摂食行動の概日リズム
(ブレインサイエンス, 1,253,1990)

図の上の□は点灯時間, ■は消灯時間を示す。摂食量は歪センサ, 歪アンプを使用してコンピュータに入力している。上図では1日目の記録の隣に2日目の記録を並列し, さらに1日目の記録の下に2日目の記録をおいて, 3日目の記録を並列する方法(ダブルプロット法)をとっている。→の日から連続消灯(恒常暗)とする。摂食行動が左上から右下へ流れるのは24時間以上の周期で自由継続していることを示す。

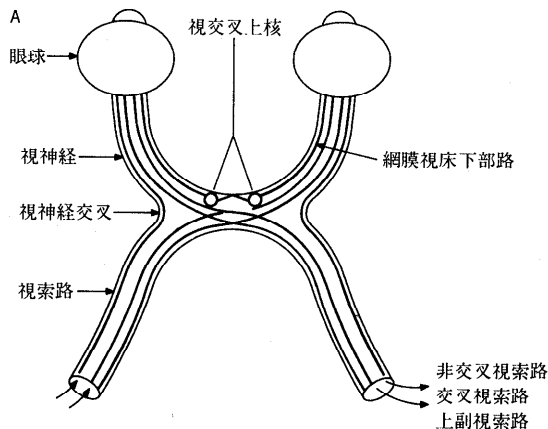


図-2 視交叉上核と網膜視床下部路

変わってきます。こういう状態を「自由継続している」と呼びますが, このことは24時間よりも少し長い周期の時計がネズミの体の中にあることを示しています。またそれが24時間のサイクルで変わる明暗情報を眼から得て自分の時計を24時間周期に変えていることをも意味しています。私どもは1964年にネズミの肝臓の中に存在するある種のアミノ酸代謝酵素の活性にリズムがあるということを見つけました。これは肝臓の酵素活性のリズムではおそらく世界最初の発表になるかと思われま。後にこれを指標として, 活性の振動の理由を研究し始めました。その結果, 脳が問題であることまではつき止めたのですが, その発信源を私どもでは見つけることはできませんでした。

その場所は結局1972年にアメリカの二つのグループによって, 同定されました。図-2はその場所を示しています。目玉の奥にある網膜の大部分は交差していますが, この部分を視神経交差(または視交差)と呼びます。そのちょうど上に, ネズミの場合ですと長径が1ミリぐらいのラグビーボールのような楕円球の形をした神経核(ここでいう核は細胞の中の核とは異なり, 神経細胞の集まりである)が乗っかっております。視神経の上に乗っかっているのが視交差上核と呼ばれており, 二つ存在します。これらを壊すといろんなリズムがなくなることを発見したのです。そこでここに約24時間を周期とする時計(概日時計)があるだろうと推測されるようになりました。24時間を周期とする概日時計は幾種類かあると想像されますが, 最も重要であるためか, 一番最初に発見されましたのは先述の明暗サイクルを環境同調因子とする, あるいは時間調整因子とする時計です。

その光の情報は視神経と並行して走り, 反対側の視交差上核に入る網膜視床下部投射と呼ばれる神経を通して, 概日時計の周期を24時間に修正することも分かってきました。

たとえば, 東向きに太平洋を渡ってアメリカに行き, 着くなり学会で議論することを考えてみますと, 言葉, 習慣の差があることも疲れの原因となりますが, なかなか頭が回転しません。それは時差ぼけのせいです。時差ぼけが起こる原因は, 実はこの時計の性質によるのです。時差ぼけは4時間以上の時差があると起こります。先述しましたように, 概日時計の周期はもともと25時間であるのを無理やり24時間に修正していますので, 東に向かいますと時間がだんだん短くなるにもかかわらず, 24時間よりも短くなるほうへは時計をなかなか修正できないということがあります。

このような理由から, もしもアメリカに着くなりいきなり議論をしなければならない場合は, 少し時間をかけてでも西回りで行きますと非常に楽になります。だいたいアメリカの大統領はよその国へ行きます場合には, 必ず東回りで行かないで西回りで行きます。東回りで行かざるをえないときには, どこかの国で一服してから東へ行きました表敬訪問したと称しているわけです。

時差ぼけを解消する方法として最近では2,500ルクス以上の光を当てるのが流行していま

す。これくらいの光に当たりますと時計の位相がだんだん前のほうへずれやすくなります。このような理由で東を向いて海外旅行する場合には、目的地に着くなり疲れたからといってホテルで眠るよりも、むしろ光に当たりながらゴルフをするほうがよいというわけです。

次に1日に3度めしを食う理由について考えてみましょう。脳の視床下部と呼ばれる場所に腹内側核（解剖学用語では腹側は下、内側は中心に近い部分を意味する）とその外側に外側核（これは中心よりはずれた部分にある神経細胞の集団という意味）があります。前者には満腹中枢、後者には節食中枢が存在すると考えられてきました。したがって、この二つの核を中心に食欲を考えようとする説を食欲の2元説といいます。

その前のほうに概日時計がありますが、それはいつめしを食うかという時間帯を決めますので、当然時計と食欲中枢との間には神経連絡がなければなりません。それを最初に証明したのが私どもです。視交差上核、腹内側核と外側核を含む神経回路は恐らくは太陽の昇り沈みを信号として外側核に興奮しろと命ずることを示唆するデータがいくつか出てきました。

ネズミは夜行性ですので、人間とは12時間位相がずれています。したがって、ネズミでは電気が消えると食べ始め、また電気が消える直前に食べ止めます。ところが真ん中ではどうして食べるかということを説明するデータがありませんでしたが、あることからどうやら脳のエネルギー代謝と関係があるのではないかと考え始めました。それを後に証明することになります。

図-3は、人間の脳のエネルギー代謝の特徴の一つが示されています。

成人男子の静止状態における各臓器のエネルギー代謝を比較すると、わずか体重の2%（50分の1）ぐらいの脳が体全体の18%（約5分の1）のエネルギー代謝を行っていることが分かります。ちなみに、筋肉と皮膚と合わせますと体重の約半分の重さがありますが、そのエネルギー消費量は25%（4分の1）ですから、体重の2分の1のものが脳のエネルギー代謝とあまり変わらないことになります。つまり私どもの脳は大変エネルギー食いです。

生まれたての子供では脳のエネルギー消費総量

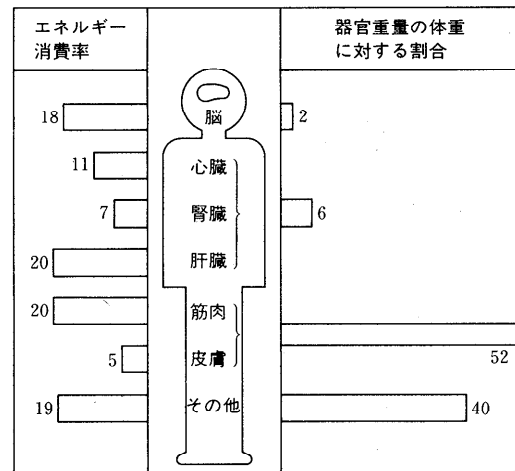


図-3 休息時における器官別エネルギー消費率 (ブレインサイエンス, 1,257,1990) 体重63kgの男子について測定

は大人に比べたら少ないですが、体全体のエネルギー代謝に比較すると約50%を占めますので、子供の場合にはさらに相対的な脳のエネルギー代謝が大きいことになります。

私どもの脳はエネルギーとして通常ブドウ糖（グルコース）しか使いません。その量は1日当たり約120グラムです。これをカロリーに直しますと480カロリーですが、ワット数に直しますと約23ワットになります。

そのブドウ糖を私どもの体では二つの様式で分解して、その分解の際に化学エネルギーを仕事のエネルギーに変えるわけですが、脳では酸素を使い二酸化炭素と水にします。ガスと水にするわけですから、使った分は必ず補給してやらなければなりません。

脳以外にもたとえば腎臓の髄質、赤血球、精巣のようにブドウ糖を使う臓器がありますが、それらの消費量は1日当たり約40グラムです。静止状態でも筋肉はブドウ糖を使います。その量は1日当たり30から100グラムで、ブドウ糖消費総量は1日当たり70グラムから140グラムになります。

これらの臓器は脳と異なり酸素を使わず全部乳酸に変えます。この乳酸は肝臓と腎臓に送られて再びブドウ糖に変わりますが、その歩どまりが非常に悪いので、どうしても1日当たり最低40グラムのブドウ糖が不足することになります。

結局、1日当たり最低160グラムのブドウ糖が

必要になる計算になります。

一方、私どものからだの中に存在するブドウ糖は血液中に約10グラム、肝臓にブドウ糖の貯蔵型のグリコーゲンをせいぜい60グラム、筋肉には120-240グラムとたくさん蓄えることができます。

糖以外の三大栄養素のうちたんぱく質は普通の成人男子では約6キログラム、中性脂肪は約15キログラム貯蔵されています。これらに比較して糖の貯蔵量をはるかに少ない点に注目していただきたいと思います。私どもが1日に3度食事をする原因として、昔から比べると筋肉労働が増加していることをあげる人がありますが、筋肉労働はほとんどの場合脂肪を使いますので、水さえ飲んでおれば半年に1回めしを食べ生きていける計算になります。どうしても3度食べなければならない理由を考えますと、このようなエネルギーの貯蔵量の大きなものに依存するのではなく、少ないものに依存している可能性が高いといえましょう。次にグリコーゲンの利用のされ方を考えてみましょう。肝臓ではグリコーゲンが分解されるとブドウ糖になります。しかし、グリコーゲンをブドウ糖に変えるグルコース-6-ホスファターゼと呼ばれる酵素が筋肉に存在しませんので、グリコーゲンは乳酸には変わりますが、ブドウ糖にはなりません。先述しましたように、乳酸は肝臓や腎臓に送られてブドウ糖に変わりますが、歩どまりが非常に悪いことと、非常に時間がかかりますので、脳がブドウ糖を必要とするときには役に立ちません。結局肝臓に貯蔵されたグリコーゲンだけが脳の働きに役立つことになります。

以上のことを考えに入れますと、1日当たり160グラムのブドウ糖の必要度に対して、糖の蓄積量は血液中の10グラムと、肝臓中の60グラムのグリコーゲンだけがその供給源になります。2回めしを食って肝臓にグリコーゲンを60グラムずつ貯蔵しますと、脳のエネルギー代謝に見合う量になります。また、脳以外で40グラム以上使いますから、どうしても1日当たり3回めしを食わなければならないということになります。

ですから時計から朝にめしを食え、晩にもめしを食えという信号が出ていると同時に、脳がエネルギーを送れという要求をしており、それらが重なって1日当たり3度食事をしなければならないと

というのが私の考えです。

ここで概日時計について理解を深めていただくために、睡眠との関係について述べたいと思います。

睡眠は何のために起こるのかについてはいまだに分かっていません。1983年にクリプケらが調査した結果によりますと、生前には心臓疾患、脳卒中、高血圧、糖尿病のような既往症のなかった人たちが事故で死亡した人たちを70歳以上、60から69歳、30から39歳の3つの年齢グループに分けて、6年前の睡眠時間を調べたら、いずれの年齢グループも4時間よりも少なく睡眠時間をとる人たち、9時間よりも長く睡眠時間をとる人たちに高いことが分かりました。その理由は不明でありませけれども4時間から9時間ぐらいの間眠るのが安全ということになります。眠るのは休息をとるためという考え方が一般的ですが、確かに眠っている間は体全体のエネルギー代謝は20%減ります。しかし脳のエネルギー代謝は目覚めているときも眠っているときもまったく変わりません。

そこで困って、時計があるから眠るとわけのわからん結論を出した睡眠学者もあります。睡眠には普通の眠り（正説睡眠、徐波睡眠、ノンレム睡眠などとも呼ばれる）と逆説睡眠とがあります。逆説睡眠のときは眠っていても起きてるときと同様な脳波を示しますので、この名が与えられています。しかし、このときには非常に目が激しく動きますので英語ではrapid eye movement sleepと呼び、それを略してREM sleepあるいはレム睡眠と呼んでいます。

この間に夢を見るらしいというので夢見睡眠と呼ばれたこともあります。また脳の温度が高まるので脳の代謝が高いとも考えられています。

この時期に夢を見て歩き出す人がいるのではないかと考えられますが、普通の眠っている時期（起きてるときと同じように筋肉が緊張している）と違って、筋肉が弛緩していますのでこの間は金縛りにあったように動けません。つまり、この時期に夢遊病は起こりません。このような二つの眠りがあることが分かってきました。

最近になって、普通の眠り（正説睡眠）のときに30%、逆説睡眠のときには70%夢を見ることが分かっています。また、逆説睡眠のときには奇怪な夢を見ますが、その内容は物語性に富んでいる

とされています。一生懸命に物事を考えますと、意識には上りませんが、意識下でなんらかの作用をして、ときどきそのことが夢の中に出てきます。それをうまく利用してノーベル賞をもらった人が2人あります。

その1人はKekuleで、白昼夢でも同様のことが起こりますが、白昼夢の中でベンゼン環のヒントを得て、6員環説を完成させたと言われていいます。またOtto Loewiも夢の中に、アセチルコリンを分離する装置を見たと言われております。このように夢を見ることから私どもの夢が実現することがありますので、大いに夢を見たいものだと思います。さらに睡眠、夢に概日時計が関係していることをここで強調しておきたいと思います。

このレム睡眠は1日に5回ぐらいおこります。したがって、1日に8時間眠るとすると、90分ごとに訪れてくることとなりますが、夢の内容が記憶として残るのは目覚める前の2回のレム睡眠中のものだけのようです。したがって、他の3回の間に重要な夢を見て目覚めた場合にはメモしておくことが大事ですね。

私どもの体から分泌されるホルモンもたいがい日周リズムをもっています。それには睡眠と一致するものと、物を食べることに一致して分泌されるものとの二つ型があります。成長ホルモンはノンレム睡眠に一致して分泌される典型的なものです。昔から「眠る子は育つ」と言われてきましたが、これは科学的に正しいというわけです。しかし皆さんが講演の間お眠りになっても、これの受容体がすでに少なくなっていますので、大きくはなりません。この成長ホルモンはまた脂肪の分解作用ももっております。しかし、この作用が低下しますのでだんだん腹が出てくるということになります。

もう一つプロラクチンと呼ばれるホルモンの例をあげましょう。先述の成長ホルモンと同様に脳下垂体の前葉から分泌され、乳腺の発育を促進します。妊娠中には多量分泌され乳腺を発育させます。

これは、昼寝をしましても分泌します。若い母親が子供に添い寝していると、姑はきまって「うちの嫁は怠け者である」と非難するのですけれども、それは怠けているのではなく、一緒に午睡をすることによって乳腺を発育させているのですか

ら、このようなことにもし気づかれましたら、母親にその非難は間違っているとぜひ言っていたきたいと思います。

蛇足ですが、私は講義のときに胸に自信のない女子学生に講義中に必ず寝ろと申しております。(笑)。

いままで述べましたことから、明暗を時刻調整因子としている概日時計は1日に3度めしを食うとか、眠ることと非常に関係があることがお分かりいただけたかと思えます。

ここで、もう一度脳のエネルギー代謝に戻ります。たまたま概日時計がどのような機構で時刻情報を出すかについて研究するために、ネズミの脳の中にインスリンという血糖を下げるホルモンを連続的に注入しましたところ、リズムが完全に崩れることを見出ししました。このことから、リズムの発生にブドウ糖の代謝が関係するのではないかと調べ始めました。

先述しましたように、脳は大変ブドウ糖食いです。またブドウ糖供給が絶たれますと脳の神経細胞はすぐ死滅します。したがって脳の神経細胞を培養する場合には、非常に高い濃度の酸素とブドウ糖を必要とします。ヒトの血糖値は通常は100 mg/dlですが、何かの理由で20ないし30ぐらいに低下して、それが十数分続きますと脳の神経細胞は死滅します。脳の神経細胞は脳以外の神経細胞と異なり、いったん死ぬと絶対に再生しない特徴があります。その結果、脳の機能が欠落して植物人間になります。私どもの体はうまくできていて通常は血糖値が一定になるように調節系が常に働いています。

しかし、もしブドウ糖の代謝を阻害する物質をラットの脳中に注入するとしますと、脳のエネルギー代謝が阻害されますので、脳が死なないように脳以外の場所(末梢)からできるだけブドウ糖を脳へ送る一方で、末梢ではブドウ糖を節約して脂肪を利用するようになります。その結果、血中のブドウ糖濃度も上昇しますし、脂肪酸濃度も上がってきます。かくして脳に多量のブドウ糖を送って、阻害剤による脳におけるブドウ糖の代謝障害を解消しようとするわけです。

しかし、ラット脳中に阻害剤を注入した場合に起こる高血糖は暗いときには少ないのですが、明るいときには甚だしい高血糖になることが分かっ

てきました。つまり、この高血糖には明暗に依存したリズムのあることが分かってきました。そこでこれが起こるメカニズムに概日時計が関係するのではないかと考えました。

概日時計の存在する視交差上核をあらかじめ破壊しておきますと全然血糖値が上昇しないことが明らかになってきました。

また視交差上核を破壊しておきますと、インスリンの分泌が非常に高くなり、それが血糖上昇を抑える原因になっていることも分かってきました。

このことは時計の存在する場所、ないしはその付近に、インスリンのような血糖を調節するホルモンの分泌を調節する場所があることを示唆しています。

血糖を調節する場所が脳の中にあるということは1849年にフランスの有名なClaude Bernardという生理学者が犬について発見しております。それ以来多くの生理学者が詳細な研究を行い、いくつもの場所を候補にあげてきましたが、私どもはこのような実験から、視交差上核に血糖調節の最高中枢があるらしいことを見出したのです。

視交差上核は背内側部と腹外側部に大別されます。概日時計は前者に、概日周期を24時間に修正する明暗サイクルの情報を送る網膜視床下部路と呼ばれる神経が反対側から後者に入ってきます。そこで、脳へブドウ糖を送る調節中枢が時計側にあるのか、その腹外側にあるのかという問題をおもしろいネズミを使って解決しました。

それは遺伝性小眼球症ラットと違って遺伝的に目が非常に小さくしかも視神経がまったくありませんので目が見えません。

このラットは視神経も存在しないし、網膜視床下部路も存在しませんが、24時間とは異なった自由継続する周期をもったリズムを示しますので、概日時計はもっていることとなります。したがって、このラットでは視交差上核の背内側部は残っていることとなります。

このラットについて先述したのと同じように、ブドウ糖代謝の阻害剤を脳中に注入しました。しかし遺伝性小眼球症ラットの場合は健常ラットと異なりほとんど血糖値は上昇しませんでした。このような一連の実験から血糖値を一定にし、恒常的な脳へのブドウ糖の供給を監視し、かつ調節

を行う場所が視交差上核の腹外側部に存在することが推定されるに至りました。

脳のブドウ糖供給の不足の情報は自律神経の一つである交感神経系を介して送られブドウ糖が作られ、脳へ供給されるわけです。逆にブドウ糖の過多は糖尿病を起こしますので、自律神経のもう一つの副交感神経系を興奮させて、血糖を下げさせるということが分かってきました。

このような実験の積み重ねからこれは血糖調節のみならず血圧、血液の浸透圧、体温の調整などいろいろな自律神経機能の調節中枢であることも分かってきました。

これはまたいま何を食べることを必要としているか、すなわちたんぱくを必要としているのか、あるいは脂肪を必要としているのか、糖を必要としているのかといった栄養素の選択もやっています。

そこで、このような研究結果をふまえて、ブドウ糖を脳へ多量に送ると、私どもの頭がよくなるかということについて考えてみたいと思います。

私どもの脳は、それ以外の臓器といろんな点で違っています。たとえば血管系が違います。

脳以外の血管では血管壁を構成する内皮細胞と内皮細胞の間にすき間があります。したがってこの間から大きな物質が通り抜けます。ところが、脳の血管には密着結合と呼ばれるたんぱく質からできた構造で接着されていますのでこの間は物が通りません(図-4)。やむなく内皮細胞の膜を通り抜けなければなりません。細胞膜は脂肪でできていますので、脂肪に溶けないものは脳に行かないこととなります。たとえばビタミンAとか、D、Eといった脂溶性のものは、ここを通り脳の中に入りますが、ビタミンBとかCのような水溶性のビタミンは脳の中に入りません。したがって、脳の血管には血液・脳関門があるといえます。

脳のエネルギー代謝、すなわちブドウ糖の代謝にはビタミンB1、B2、B3が必要ですからどこを通るかという疑問が生じます。これは実は脳周器官というところから入ります。たとえば、その一つの脈絡叢にはこのような関門はありません。ところが、脳の中に存在し、関門のない血管壁の表面積は人間では血液・脳関門の存在するその5,000分の1でありますので、絶えずビタミンB1とかB2とかB3を食べませんと脳へは

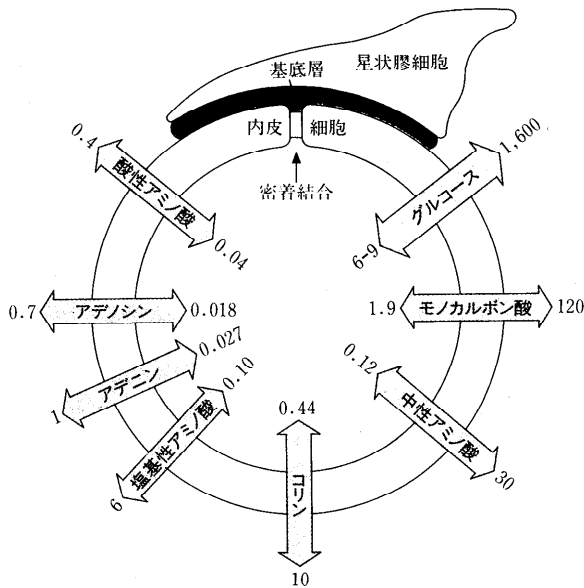


図-4 脳の血管の構造と、血管内皮細胞に存在する諸種の物質輸送体 (プレインサイエンス, 1,2,1990)
 血管内腔の数値は代表物質に対する Km 値 (m モル), 外側の数値は Vmax 値 (n モル/分/g) を表す。後者は輸送能力を表すと考えてよい。

コリンですので、血中のコリン濃度を増やさずと先述のコリンの輸送体に乗っかって頭の中に入ります。それが頭の中にあるブドウ糖からできた活性酢酸と反応してアセチルコリンになります。

このような理由からコリンを多量に含むものを食べると記憶が維持できるというわけです。ただし、私どもの場合はコリンを食べますと腸の中で分解され、魚の腐ったにおいと同じ物質に変わりますので、とても臭くて飲めません。そこで、コリンを含んでいるが腸内細菌で分解されないホスファチジルコリン (狭義のレシチン) を食べればどうかということになりました。確かにレシチンを食べますと脳中でアセチルコリンが増える可能性があります。実際に 40,50 ぐらいで少し記憶力が落ちてきた人に与えますと、長期記憶にはあまり大きな影響を及ぼさなかったけれども、短期記憶には促進効果があったというデータが得られました。というわけで少し物忘れがひどくなり始めたと思われる方はホスファチジルコリンの多いものを食べられたらいかがでしょうか。

行きません。結局食べないと頭が働かないということになります。

もう一つの血管の特徴は、これに神経伝達物質を破壊する酵素が多量に存在することです。私どもの脳の中には多種類の神経伝達物質が存在します。その特徴によりまして特有の神経作用あるいは脳の作用を發揮するのですが、ある神経伝達物質を脳へ送るため注射するとか、あるいは食べても全部ここで破壊されて脳には行きません。したがって脳の中の神経伝達物質を増加させるにはブドウ糖を脳へ送ると同じようなことを考える必要があります。

ブドウ糖の場合は図-4 に示しましたように、脳の血管にブドウ糖の輸送体があり、それに乗っかって入ります。物質の輸送体は現在 8 種類ぐらい知られています。特に注目いただきたいのは、コリンの輸送体です。年齢を重ねるにしたがって記憶力が悪くなります。その原因は神経が死ぬこともあります。脳中のアセチルコリンと呼ばれる神経伝達物質が少なくなることにもあります。この場合にアセチルコリンを注射しても、アセチルコリンは血液・脳関門で破壊されます。ただ、アセチルコリンの場合は破壊されて残った部分が

この物質は豆類、麦芽に非常に多いことが知られています。ビールは麦芽を材料としていますから、これも多いことが期待されます。したがって、大豆とかピーナツをつまみながらビールを飲むのは物忘れを防ぐ方法になるのではないかと思います。

それから精白米もかなり多いですね。そういう意味ではめしは、パワーはつかないけれども老化を防ぐのには理想的な食事になります。

ここで再び脳のエネルギー代謝に戻ります。図-4 のブドウ糖の輸送体をご覧ください。輸送体の外側に数値が書いてあります。その中でブドウ糖の輸送体の数値が 1600 と一番大きい。このことは輸送能力が最も大きいことを意味します。

また、内側に mM (ミリモル) であらわされた数値が示されています。この数値はある物質の血中濃度がこれに近くなるとその物質の脳中に運ばれる効率が最も高いことを示しています。

私どもの血中のブドウ糖は 100 mg/dl あると先述しましたが、それをミリモルで表すと 5.5 ぐらいになります。したがって食後ではブドウ糖は比較的脳に入りやすいのですが、食間になりますと 4.5 ぐらいに下がりますので、非常に入りにく

くなる。このような場合には血糖を上げれば頭が働くはずですが。

朝めしを食べないと、先述しましたように脳は目覚めているときと同じように眠っているときもブドウ糖を使いますので、晩の6時ごろに食事をして肝臓に60グラムのグリコーゲンを蓄えても、12時間たった午前6時には60グラムのブドウ糖が使われたことになり、肝臓にせっかく蓄えたグリコーゲンも空っぽになる計算になります。また、その結果、血糖が著しく低下します。したがって脳は働かないどころか、脳の神経細胞が死ぬようなことにもなりかねません。それを防止するために、私どもの体は乳酸とかアミノ酸、その他を使い、夜中に腎臓や肝臓を使ってブドウ糖を作ります。

それではなぜ時計の隣に脳へブドウ糖を送る監視場所が必要かという、昼の間は血糖が下がってもめしを食うなどの方法で血糖を上げることができます。しかし眠っている間はそれができないので、体の中でアミノ酸、乳酸などを材料としてブドウ糖をつくる（この現象を糖新生と呼ぶ）こととなりますが、その信号をスイッチオンするためには時計の近くにあったほうが都合がよいというのが私どもの考えです。

食間にもやや血糖が下がります。たとえば3時ごろになると眠くなりますから、コーヒーを飲む方が少なくないと思いますが、このコーヒーの主成分であるカフェインは血液、脳関門を通り、中脳の網様体を刺激して覚醒状態にします。しかし、覚醒状態にはなるけれどもエネルギーの供給量は少ないという状態になります。そこで3時のコーヒーは通ぶってブラックで飲むより砂糖入りをお勧めするわけです。

空腹時に砂糖を飲ませてから血液の中のブドウ糖を測定しますと、予想値の倍ぐらいに増加することがネズミの実験で示されていますので、3時のコーヒーに角砂糖の1個ぐらい入れても、それ自体が吸収されても血糖はそれほど上がりませんが、このようなメカニズムで血糖が上がり、脳のブドウ糖の輸送体の輸送効率の一番高いあたりにブドウ糖の濃度を上げてくれますので、中脳を興奮させると同時にエネルギーも供給してくれることとなります。というわけで私どもの脳はもっと働くようになるはずですが。

これまで頭にブドウ糖を送れば頭が働くのではないかと言ってきましたが、実際にブドウ糖を供給すると働くのかという問題は昔から大議論になっておりましたので多くの実験がなされています。ところが、人間を対象にして実験をするのですから大変難しい問題が山積したまま解決されていません。

それを解決する方法として考えられたのが脳機能の映像化です。最近PETとか、NMRを使ったMRIがそのために使われています。これらは脳機能の映像化の期待を背負っているわけですが、PETにはリアルタイムでない欠点がある上に、大変金がかかります。さらにアイソトープを注射しなければいけないという欠点があります。

MRIは将来は脳の機能を測定するのには理想的な測定器となるに相違ないのですが、現在のところはエネルギーレベルが低くて機能測定までいっていません。

そこで私どもは島津製作所と共同開発して、近赤外CTを組み立てました。この原理は現在北海道大学応用電気研究所の田村守教授が考え出されたものです。700から1,200ナノメートル範囲の波長領域の光を頭へ当てますと、頭蓋骨を透過します。

この波長範囲内にヘモグロビンとかミオグロビンとかの鉄を含むたんぱく質が吸収帯をもっています。チトクロムオキシダーゼa1, a3と呼ばれる銅を含むたんぱく質も吸収帯をもっています。これをうまく利用すると、それぞれの酸化還元状態が分かります。たとえばヘモグロビンの酸素化の状態が分かると血流が分かるし、脳の中の酸素分圧も分かります。それからチトクロムオキシダーゼの酸素状態あるいは脱酸素状態が分かると、細胞がどれぐらい呼吸しているかということも分かります。

以上述べた原理を応用して、ネズミの血液を人工血液に置き換え、あらかじめインスリンを注射して低血糖にした上に、さらに脳の血管を結紮して虚血状態にして脳の映像を撮ったのが図-5です。まだ解像度は悪いのですが、ネズミの脳の中では虚血と低血糖が起こるとチトクロムオキシダーゼが還元型になっていることが映像で得られました。かくしてネズミの脳の中のチトクロムオキシダーゼの還元型、すなわち酵素のある状態をこ

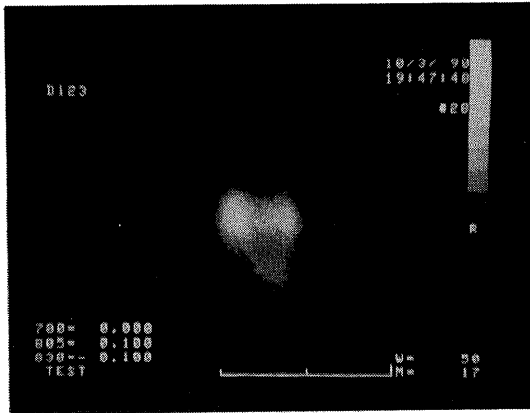


図-5

の方法により世界で初めて映像化することに成功したという次第です。

現在の方法でも多分子の脳ぐらいであれば測定できると思いますが、成人ではアルゴリズムを変えないと測定できないと思います。

以上、駆け足で時計から出発し、その時計と脳のエネルギー代謝との間に私どもが生きてゆくうえにきわめて重要な関係があることを話してきました。この関係をさらに詳しく知るため近赤外CT開発を始めましたが、これが一般に応用できるようになりますと、もっと医療に活用できるようになるでしょうし、脳の活性化にも役立つようになるのではないかと思います。

長い間ご静聴ありがとうございました。(拍手)

○司会 ただいまのご講演に対しまして、場内からご質問なり何かこの機会にございますでしょうか。

それでは、時間もそろそろまいっておりますの

で、これで締めくくりをさせていただきます。どうもありがとうございました。

○私が最後にまとめなければいけないことまで全部まとめていただきまして、ありがとうございました。(拍手)

脳が行っている情報処理機能の解明に関しましては、計算機科学からのアプローチではあまりにも外域的にすぎるといふ焦燥感を味わっておるんですけども、今日のお話しによっては分子レベルでとらえて、より深奥での踏み込みをすることができるということをお示しいただきました。どうもありがとうございました。いま一度、拍手をもってお礼の言葉とさせていただきますと思います。(拍手)



中川 八郎

1931年8月27日生。1956年3月大阪大学医学部卒業。医学博士。大阪大学蛋白質研究所所長、教授。

主たる研究テーマ：概日リズム発生の分子機構。脳のエネルギー代謝の調節機構・脳におけるシグナル伝達機構—特にチロシンキナーゼ関与の機構。神経機能の光による無侵襲計測法の開発など。著書「Central Regulation of Energy Metabolism with Special Reference to Circadian Rhythm.」(CRC Press, Boca Raton.)、「脳の栄養—脳の活性化法を探る。」(共立出版社)、「頭がよくなる栄養学」(講談社ブルーバックス)、「脳と生物時計—からだのリズムのメカニズム」(共立出版社)、「遺伝子ターゲティング」(訳書、化学同人)ほか。日本生化学会員(常務理事、1994年度大会会頭)など。