

脳の血流低下が認知症を引き起こす？

～脳循環の3D顕微鏡イメージングで分かってきたこと～



正本 和人

電気通信大学 脳科学ライフサポート研究センター

教授

(サブ課題B 課題協力者)

認知症は、今後10年で高齢者の5人に1人が罹る恐れがあるとされており、認知症患者の増加に伴って膨れ上がる医療費・介護費に対する経済的観点からも、認知症の克服は社会的に対策が急務の問題です。これまでの研究により、認知症の発症の原因が明らかになるにつれ、認知症に対する診断の技術は飛躍的に向上しました。しかし、未だ認知症を根本的に治療する術がないというのが、現実の状況です。

そこで近年注目されているのが、認知症の発症を阻止する予防法の確立です。疫学的研究によって、脳の血流の低下が認知症の発症や増悪因子の一つであるということが分かってきています(図参照)。つまり、加齢に伴って脳の血管の働きが鈍くなり、脳の血流が不足することで、脳の機能に不具合が生じている可能性が指摘されています。このことは、認知症の発症前の潜伏期に、脳の血管機能を高めることで、認知症の発症を予防することができる可能性を示唆しています。

本講演では、脳の血液循環の調節に関する基本的な仕組みと、特に3D顕微鏡を用いてわかってきた、神経細胞近傍での微小な血液の流れと脳機能との関わりに関する最新の研究について紹介します。

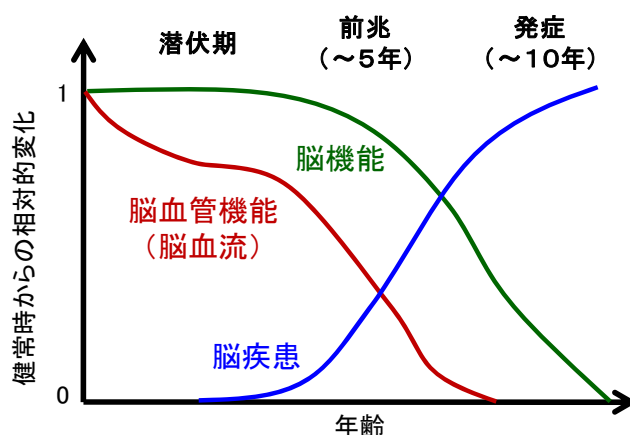


図 脳血管機能の低下と脳疾患の発症および脳機能の低下に関する経時変化 (Iadecola, NatRevNeuro 2004 より改変)

脳循環調節機構の解明に向けた全脳循環シミュレータの構築 ～複雑構造を持つ循環系の再現～



伊井 仁志
大阪大学大学院基礎工学研究科
特任准教授
(サブ課題B 課題参加者)

全身で消費する酸素の約 20%が血液循環により絶えず脳に運ばれ消費されることで、正常な脳機能が維持されています。驚くべきことに、脳血圧が正常範囲内(～50 から 150mmHg)であれば、その大きさに依らず常に同程度の脳血流量が保たれています(脳血流自己調節)。その一方、脳活動時には代謝活動を維持するために、活動部位において血流増加が起きることが知られています。このように脳は必要に応じて循環動態を調節しますが、興味深いのは、ツリー構造および様々な階層でサイクル構造を持つ閉じた循環系において、この調節が絶妙に行われているという点であり、このメカニズムはいまだ明らかになっていません。近年の計測技術の発展に伴い、微小循環も含め各階層・スケールにおいて神経性・化学的調整因子の同定や血管系との関連が明らかになってきていますが、これらが脳循環全体においてどのように関与するか説明する術がありません。

そこで私たちは、ポスト「京」のリソースをフル活用することで全脳循環をコンピュータ上で再現し、実験・観測的に得られる局所的な循環動態の変化が大域的な脳血流場に与える物理的影響を明らかにしていくことで、脳循環調節機構の解明を目指します。シンポジウムでは、全脳循環シミュレーションに向けた要素技術開発の取り組みを紹介します。

基礎医学と臨床医学をつなぐ夢の懸け橋

～ポスト「京」が必要なわけ～



久田 俊明

株式会社 UT-Heart 研究所

代表取締役会長

(サブ課題C課題責任者)

現在、日本で活躍している「京」コンピュータは 8 万ノードを有する世界でも屈指の超並列コンピュータです。もっと速いコンピュータは本当に必要なのでしょうか。答えは Yes です。でもそれは決して計算速度の国際競争のために必要なものではありません。ポスト「京」コンピュータは医学・医療を飛躍的に進歩させる可能性を秘めているのです。

ヒトの心臓は一瞬も休むことなく毎分 5 リットル以上の血液を私たちの身体全体に供給しています。しかも普通は 80 年以上も働き続け、拍出する血液の総量は巨大タンカー一杯分にもなります。現代の科学技術をもってしてもこのような高性能で長寿命の小型ポンプを人工的に作ることは出来ないでしょう。この驚くべき心臓の働きを理解するためには、生体をミクロの現象から始まるマルチスケール・マルチフィジックス現象としてとらえる必要があります。私達は「京」のパワーを最大限に活用し、計算機の中で可能な限り本物と同じ原理により拍動するマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ「UT-Heart」を開発して来ました。現在その成果は多方面で活用されつつあります。しかし、もしポスト「京」コンピュータが登場すれば、UT-Heart と分子シミュレーションを融合させることにより、基礎医学と臨床医学をシームレスにつなぐことが可能になります。それがなぜ夢の懸け橋となるのか、そのわけを UT-Heart の全貌と共に平易にご説明したいと思います。

スーパーコンピューティングによる がんが免疫を免れる仕組みの解明



小川 誠司
京都大学大学院医学研究科
教授
(サブ課題A 課題責任者)

生体には本来、細胞ががん化した際に、これを排除する免疫のしくみが備わっていることが以前より知られており、その仕組みの破綻ががんの発症に重要な役割を担っていることが、近年の精力的な研究によって明らかにされつつあります。こうした研究によれば、がん細胞は、しばしば「免疫チェックポイント」と呼ばれる分子を活性化することによって、免疫システムの監視から巧妙に逃れていると考えられます。このことは代表的な免疫チェックポイント分子である PD-1 や PD-L1 といった分子を標的として、最近開発された PD-1 阻害抗体(ニボルマブ)が、様々ながん種において(しばしば末期のがんに対してさえ)、顕著な臨床効果を示すことでも強く支持されています。しかし、こうした免疫回避に際して、がん細胞がいったいどのようにしてこの免疫チェックポイント分子を活性化するかについては、十分理解されていません。また、極めて高額な免疫チェックポイント阻害抗体による治療については、治療効果が期待できる患者さんを正確に見分けるためのバイオマーカーの開発が望まれています。現時点で臨床的に有用なバイオマーカーは見いだされていません。今回、私たちは、33 種類の主要ながん種を含む 1 万例を超えるがん試料のゲノム解析データについて、スーパーコンピュータを用いた大規模な遺伝子解析を通じ、がんが免疫監視を回避するメカニズムの一端を明らかにすることに成功しました。すなわち、ある種のがんでは、*PD-L1* 遺伝子の構造の変化によって、*PD-L1* を過剰に発現しており、これによって免疫の攻撃を免れていることが明らかとなりました。

