

グリア細胞による脳機能とのコミュニケーション Glial Communication with Brain Functions

枝川 義邦

Yoshikuni EDAGAWA

(日本大学 薬学部)

1. はじめに

「名脇役」は主役の輝きがあってこそ生きてくるものであるが、ときに主役を上回る存在感を示すことがある。中枢神経系での主役はやはり神経細胞なのであるが、脇役を担っているグリア細胞は、近年「名脇役」の趣を呈してきている。脳内におけるグリア細胞数は、細胞核の数から見積もって少なくとも神経細胞の10倍の数が存在しているといわれている¹⁾。しかし、電気生理学的に活動電位を発生しないグリア細胞が脳内の情報処理機構や伝達機構にどのような役割を演じているかは詳しく調べられてこなかった。しかし、1990年代に入りグリア細胞には刺激に応じて隣り合ったグリア細胞内を Ca^{2+} イオンが広がる現象が見られると報告されたことでグリア細胞にも情報の連絡手段が存在することが示された²⁾。また最近、グリア細胞にはグリア細胞同士だけではなく神経細胞にも情報を伝える手段が存在することが見出されたこと³⁾により、神経活動や脳機能を積極的に調節していることが想定されてきている。そこで本稿では、最近注目されているグリア細胞と神経細胞とのコミュニケーションやグリア細胞が脳の高次機能にどのように関わっているのかを概説したい。

2. グリア細胞の分類

グリア細胞 (glial cell) は1846年にRudolf Virchowによって初めて記載されて命名された¹⁾。グリア細胞は神経膠細胞とも呼ばれ、マクログリア (macroglia, 大神経膠細胞) とミクログリア (microglia, 小神経膠細胞) とに分類される。マクログリアは、さらにアストロサイト (astrocyte, 星状神経膠細胞) とオリゴデンドロサイト (oligodendrocyte, 乏突起神経膠細胞) に分けられる¹⁾ (図1)。マクログリアは神経細胞に分化する可能性も持つ共通の神経幹細胞から生じるが、ミクログリアは末梢の骨髄由来の単球が、中枢と末梢を隔てている血液脳関門 (blood-brain barrier) の形成が不完全な幼若期のうちに脳内へ移行して、そこで成熟したものである。

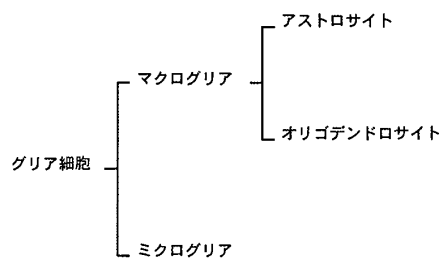


図1 グリア細胞の分類

3. グリア細胞の性質と機能

マクログリアのうちアストロサイトは、その形状が「星」に似ていることから名付けられた¹⁾。アストロサイトは、その詳しい形状からさらに2種類に分類されている。すなわち、アメーバ状の形をしたタイプIアストロサイトと線維状のタイプIIアストロサイトである。その他には、小脳のベルクマングリア (Bergmann glia) や網膜のミュラー細胞 (Müller cell) もアストロサイトと同種の細胞と見なされている。アストロサイトは神経細胞や微小血管の間隙を埋めるように存在しており、神経系の構築や細胞外液の恒常性維持、血液脳関門の形成などを担っている。

アストロサイトは脳の大部分を占める間質性の非神経細胞と定義されてきたが、現在では神経化学的に骨格形成を担うグリア線維酸性タンパク質 (glial fibrillary acidic protein; GFAP)⁴⁾ や Ca^{2+} 結合タンパク質のS100 β ⁵⁾を発現するグリア細胞と定義される。ほ乳類の脳内において、アストロサイトは殆どすべてのシナプスを取り囲んでいる。シナプスは神経細胞同士の情報伝達の間であるので、情報を伝える側の神経細胞から放出された神経伝達物質をアストロサイトが素早く取り込み、神経細胞が行う情報の伝達を完結させることや、神経細胞外のイオン濃度のホメオスタシスを保つことに重要な役割を果たしていると考えられてきた。アストロサイトには液性因子であるサイトカインや成長因子などの受容体が発現しているので、脳内で起こる様々な炎症や傷害性にも対応して反応することができる。その際には、

逆にアストロサイトが神経栄養因子を合成し神経細胞に向かって放出することや、オリゴデンドロサイトに対する分化因子を合成・放出することで対処する。

オリゴデンドロサイトは、神経細胞の軸索に巻き付いて髄鞘を形成する。末梢神経線維での髄鞘はミエリン鞘 (myelin sheath) と呼ぶが、オリゴデンドロサイトはミエリン鞘を形成するシュワン細胞 (Schwann cell) と同種の細胞である¹⁾。

ミクログリアは、正常な成熟脳内では突起を持つ不活性型のラミファイド (ramified) ミクログリアとして存在しているが、神経活動の異常や神経系の炎症反応などで生じる神経細胞の傷害、神経疾患によって活性型のアメボイド (ameboid) ミクログリアへと形態変化を起こし、死んだ細胞の貪食や神経系の修復を促進する因子を放出して、生じた異常に対処しようとする⁶⁾。

また、これらのグリア細胞以外に、放射状グリア (radial glia) と呼ばれる細胞が知られている⁷⁾。放射状グリアは、ほ乳類の中樞神経系が発達過程にあるときに大脳皮質や小脳、脊髄において観察される。大脳皮質は脳表面に平行な層構造をしているが、放射状グリアは層をまたいで突起を伸ばし、深い層の部分で細胞分裂した神経細胞がこの突起に沿って目的の位置まで移動するエレベータ様の現象が見られる。放射状グリアは、このように神経細胞が移動する際の足場としての役割のみを持つと長い期間考えられてきたが、最近になり「神経幹細胞」として新しい神経細胞を生み出す能力を持ち合わせていることが見出され⁸⁾ 注目を浴びている。

4. グリア細胞による情報伝達機構

グリア細胞の情報伝達機能が注目されはじめたのは、1990年代に入りすぐに報告された「Ca²⁺ wave」と呼ばれる現象²⁾ からではないだろうか。電気生理学を軸として発展してきた脳機能研究においては、神経細胞の活動電位が直接受け渡されず、また、自身も活動電位を発生しないグリア細胞は、所謂「静かな細胞」として情報処理・伝達能力が注目されることはなかった。すなわち、脳機能は神経細胞のみで作られるネットワークによって発現しているかのように議論されてきたのである。しかし、グリア細胞内の Ca²⁺ 上昇が近隣のグリア細胞にも伝わる Ca²⁺ wave 現象が発見され、グリア細胞にも受け取った情報を周囲に伝えていくための手段が備わっている

ことが認められるようになってきた。

Ca²⁺ wave とは、刺激により生じたアストロサイト内での Ca²⁺ 濃度上昇が、刺激を受けたアストロサイトのみ限定されず近隣のアストロサイトにまで伝播していく現象をいい、アストロサイト同士の結びつきであるギャップ結合 (gap junction) を介して細胞内分子が移動することにより生じる機序と細胞外を低分子量の分子が伝わって生じる機序とが考えられている⁹⁾。ギャップ結合は、イオンチャンネルとは異なりある一定の分子量以下の分子ならば選択せずに透過させる。ギャップ結合を介した Ca²⁺ wave の場合は、細胞内の Ca²⁺ 貯蔵庫である小胞から Ca²⁺ を放出させるイノシトール三リン酸 (inositol-1,4,5-triphosphate; IP₃) が伝播することでこのような現象が生じるとされている。すなわち、アストロサイトの膜上に存在する代謝型グルタミン酸受容体の活性化によりアストロサイトの細胞内で IP₃ 濃度が上昇した場合には、それが細胞内の小胞膜上にある IP₃ 受容体に結合することで小胞からの Ca²⁺ 放出が起こる。また、産生した IP₃ はアストロサイトの細胞質内を拡散し、ギャップ結合を通過して隣のアストロサイト内に入り込み、隣の細胞内にある小胞から Ca²⁺ 放出を引き起こすことで細胞内 Ca²⁺ 濃度を上昇させる。もう一つの機序は、細胞外をアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate; ATP) が伝わりアストロサイトの細胞膜上にある ATP 受容体が活性化することで、近隣のアストロサイト内で IP₃ が産生し、Ca²⁺ 濃度上昇を引き起こされるものである。これら一連の機序を繰り返すことで Ca²⁺ 濃度上昇が“wave 状”に広がっていくのである。アストロサイト内での IP₃ 産生を引き起こすことができる細胞外の因子は ATP 以外にもいくつか挙げられており、それぞれ Ca²⁺ wave への関与が示されている¹⁰⁾。

さらに、最近導入された概念に「三者間シナプス (tripartite synapse)」と呼ばれるものがある^{10) 11)}。これは、これまで考えられてきた古典的なシナプスでのシナプス前細胞 (presynaptic cell) と後細胞 (postsynaptic cell) との神経細胞同士の結びつきの他にも、周囲を取り巻くアストロサイトを周辺シナプスとして考え合わせた三者間でのシナプス伝達を考える必要があるというものである。実際に、アストロサイトには多くの神経伝達物質受容体が発現しているため、神経細胞同士の情報伝達に用いられた神経伝達物質がシナプスから漏出してアストロサイ

トをも活性化していることは想像に容易い。活性化したアストロサイトは細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させ、先述の機序により Ca^{2+} wave を引き起こして活性化したアストロサイトの範囲を拡げるのであろう。活性化したアストロサイトからは神経伝達物質のグルタミン酸 (glutamate) が放出される¹²⁾ ので、これが神経活動を調節することが考えられる。実際に、このグルタミン酸の放出は神経活動に依存して生じている¹³⁾ ので、神経細胞からアストロサイトに伝わった情報がアストロサイト同士を伝わり、離れた位置においてアストロサイトから神経細胞に向かった情報の伝達が起きていることが想定されている。これが、所謂「三者間シナプス」の考え方である。これまでは神経細胞同士の結合のみを考えてきたので、グリア細胞が媒介する情報伝達の経路を導入したことで、ダイナミックな図式に変化したことになろう。

5. 脳高次機能への関わり

ここまでは、脳内での情報伝達には神経細胞同士のつながりのみではなく、グリア細胞を含めた図式が出来つつあることを見てきた。それでは、グリア細胞が脳高次機能の発現や破綻状態とどのように関連しているのかを以下に紹介したい。

記憶の形成は脳での高次の情報処理機構が機能することによりなされるのであるが、記憶・学習が成立する際にはグリア細胞がどのような関与を示しているのだろうか？ここでは、アストロサイトの機能を修飾する分子を欠損させた研究を例にとって脳の高次機能に対するグリア細胞の役割を見ていくことにする。

海馬は記憶の形成に必要な脳部位とされる。また、海馬内の CA1 領域では、ある種の記憶・学習に密接に関与すると考えられているシナプスの可塑的な変化として、シナプス伝達の長期増強 (long-term potentiation; LTP) が観察される。アストロサイトの機能を選択的に変化させることを目的として、アストロサイトに特異的に発現するタンパク質である GFAP を欠損させたマウスの LTP を調べた結果、CA1 領域での LTP の形成が弱くなっていることが観察された¹⁴⁾。GFAP がアストロサイトの形状を決定する骨格タンパク質であることと、神経活動に伴ってアストロサイトの形状や神経細胞との相対的な配置が変化することを考え合わせると、実験室で LTP を形成するために活発な神経活動を疑似した刺激を

与えることによって、GFAP が変化を受けシナプスでの可塑的な変化を生じたことが考えられる。

また、他の脳部位での報告もなされている。小脳は運動学習を形成する脳部位であるが、ここでは、長期抑圧 (long-term depression; LTD) と呼ばれるシナプスの可塑的な変化が運動学習成立に関与すると考えられている。GFAP 欠損マウスによる検討では、LTD の形成が不完全であり、同時にマウスの瞬目条件反射学習が障害されていたと報告されている¹⁵⁾ ので、やはりアストロサイトで生じた変化が神経細胞のシナプス機能や学習成立に影響を及ぼしていることが考えられる。

他のタンパク質についても検討されているので紹介する。

S100 β は分子量 1 万の Ca^{2+} 結合タンパク質であり、10 種類からなるタンパク質ファミリーを形成している。S100 β は前脳および小脳においては、アストロサイトに特異的に発現するタンパク質として知られている¹⁶⁾。S100 β を欠損させたマウスは中枢神経系の発達に異常性は示さなかったが、このマウスから作成した海馬標本での LTP は野生型のマウスのものに比べてより大きなものが観察された¹⁷⁾。この標本に外来性の S100 β を与えると LTP は野生型の標本で見られるレベルにまで低下したという結果と、S100 β は通常はアストロサイトの細胞質に分布するタンパク質なのだが、ある条件下では実際にアストロサイトの細胞外に分泌されるということを考え合わせると、標本中に S100 β タンパク質自体が存在することが野生型の状態を形作っていると推察できる。S100 β 欠損マウスの学習能力を調べるために、位置に関する記憶力をテストする水迷路試験を課すると、野生型に比べて空間記憶の能力に亢進が見られた。同様に、海馬依存的な学習のひとつと考えられている恐怖条件付けにおいても、記憶が亢進していた¹⁷⁾。これらの結果より、S100 β が海馬の神経機能に抑制的に働くことが考えられる。いくつかの脳疾患では S100 β が多量に発現していることが知られている^{16) 18)} ので、神経回路に対する抑制的な効果は脳疾患で見られる脳の機能減退の説明のひとつになり得るであろう。

つぎに、脳高次機能が破綻した例として、統合失調症におけるグリア細胞の関与を見ていきたい。

統合失調症は、以前には精神分裂病と呼ばれていた精神疾患である。これまでは、神経心理学的な症状によりのみ定義されてきたのであるが、近年のゲ

ノム解析技術の進歩により、この病気も遺伝子の変化として捉えることができるようになった。その中で強力なツールとして用いられているのが DNA チップであり、これを用いることで標的の遺伝子の検索が容易になった。統合失調患者の脳、特に前頭葉皮質での遺伝子の発現変化をパターン解析した例では、グリア細胞関連の遺伝子発現が最も影響を受けていると報告されている¹⁹⁾。特にオリゴデンドロサイト関連の遺伝子の変化が顕著なのであるが、グリア増殖因子 (glial growth factor; GGF) 受容体などアストロサイトにも関連した遺伝子の変化も目立っている。グリア関連遺伝子の発現変化のみならず、細胞増殖因子や成長因子に関連した遺伝子の変化も多く観察されている。これら因子の発現がヒトの脳内ではアストロサイトに多いという点からも、統合失調症のような脳高次機能の破綻とグリア細胞の機能異常とが関連していることがうかがえる。統合失調症のみならず、うつ病や双極性感情障害についても解析した例では、最も顕著な量的・質的低下を示したタンパク質の殆どが GFAP とその修飾分子であったと報告されている²⁰⁾。これら分子は、アストロサイトに特異的な分子であるので、アストロサイトをはじめとしたグリア細胞の機能異常が、ヒトの精神疾患に強く関連しているといえるのではないだろうか。

6. おわりに

神経科学界では二大巨匠ともいえるイタリアの解剖学者 Golgi とスペインの組織学者 Cajal とが 19 世紀後半から繰り広げてきた神経細胞のつながりに関する論争（「神経細胞同士はつながっているのか、それともシナプスによって隔てられているのか」という内容）は、二人が 1906 年にノーベル医学生理学賞を同時受賞した時点では決着がついていなかった。その受賞から約一世紀が経とうとしているが、未だに神経細胞同士の情報伝達に関する記述は完成していない。

グリア細胞は、成熟脳においても通常の状態で分裂することができるというような神経細胞にはない性質を持っているので、神経細胞を主体として描かれてきた脳の機能発現様式が、グリア細胞を含めたより複雑な図式として提出されることで、一義的ではないより本質に近づいた描写を見ることが出来るようになることを期待したい。

<参考文献>

- 1) Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG, FROM NEURON TO BRAIN: A Cellular and Molecular Approach to the Function of the Nervous System, 3rd ed, Sinauer Associate, Inc.
- 2) Cornell-Bell AH, Finkbeiner SM, Cooper MS, Smith S, *J, Science*, **247**: 470-473 (1990)
- 3) Fields RD, Stevens-Graham B, *Science*, **298**: 556-562 (2002)
- 4) Bignami A, Dahl D, *J Comp Neurol*, **153**: 27-38 (1974)
- 5) van Eldik LJ, Ehrenfried B, Jensen RA, *Proc Natl Acad Sci USA*, **81**: 6034-6038 (1984)
- 6) Nakajima K, Kohsaka S, *J Biochem*, **130**: 169-175 (2001)
- 7) Honda T, Tabata H, Nakajima K, *Sem Cell Dev Biol*, **14**: 169-174 (2003)
- 8) Fishell G, Kriegstein AR, *Curr Opin Neurobiol*, **13**: 34-41 (2003)
- 9) Haydon PG, *Nat Rev Neurosci*, **2**: 185-193 (2001)
- 10) Verkhratsky A, Orkand RK, Kettenmann H, *Physiol Rev*, **78**: 99-141 (1998)
- 11) Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG, *Trends Neurosci*, **22**: 208-215 (1999)
- 12) Parpura V, *Nature*, **369**: 744-747 (1994)
- 13) Pasti L, Volterra A, Pozzan T, Carmignoto G, *J Neurosci*, **17**: 7817-7830 (1997)
- 14) McCall MA, Gregg RG, Behringer RR, Brenner M, Delaney CL, Galbreath EJ, Zhang CL, Pearce RA, Chiu SY, Messing A, *Proc Natl Acad Sci USA*, **93**: 6361-6366 (1996)
- 15) Shibuki K, Gomi H, Chen L, Bao S, Kim JJ, Wakatsuki H, Fujisaki T, Fujimoto K, Katoh A, Ikeda T, Chen C, Thompson RF, Itohara S, *Neuron*, **16**: 587-599 (1996)
- 16) Michetti F, Gazzolo D, *Clin Chem*, **48**: 2097-2104 (2002)
- 17) Nishiyama H, Knöpfel T, Endo S, Itohara S, *Proc Natl Acad Sci USA*, **99**: 4037-4042 (2002)
- 18) Mrak RE, Griffinbc WS, *Neurobiol Aging*, **22**: 915-922 (2001)
- 19) Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, Haroutunian V, Fienberg AA, *Proc Natl Acad Sci USA*, **98**: 4746-4751 (2001)
- 20) Johnston-Wilson NL, *Mol Psychiatry*, **5**: 142-149 (2000)