

Q&amp;A

神経科学

# Glia — more than just brain glue

グリア細胞は脳内で「<sup>にかわ</sup>膠」の役目をしているだけではない

Nicola J. Allen &amp; Ben A. Barres

Nature Vol.457(675-677)/5 February 2009

グリア細胞は脳内の細胞の大半を占めている。「膠（にかわ）」を意味する「glia」の名のとおり、その役割は構造支持という受動的なものだと最近まで考えられてきた。しかし現在、それ以外の機能も果たしていることがだんだんと明らかになってきている。グリア細胞は、神経回路の形成、作動や順応に大きく関与しているのである。

## グリア細胞はニューロンとどう違う？

ニューロン（神経細胞）の一番の特徴は、電気的信号を活動電位（一過性の膜電位変化）の形ですばやく伝導できることである。この特徴をもたない他の神経系細胞はすべて、グリア細胞（神経膠細胞）とよばれる広範な一群の細胞種

に分類される。ニューロンはネットワーク（回路）を構成し、シナプスという特殊化した細胞間接着部位を介して互いに情報をやりとりしている。ニューロンの情報伝達では、活動電位が、ニューロンの軸索突起の末端にあるシナプス前終末へ伝わる。こうして前終末が脱分極すると神経伝達物

質が放出され、別のニューロンのシナプス後膜にある受容体に結合する。それによって、この2番目のニューロンの脱分極が起こり、信号がさらに伝わっていく。グリア細胞は活動電位を生じないが、神経系全域においてニューロンの細胞体や軸索、シナプスの周囲を取り巻いたり鞘状に覆って巻きついたりしている。

### グリア細胞はみな同じ？

答えは「いいえ」。グリア細胞は、形状や機能、神経系内の存在位置によって数種類に分けられる。例えば哺乳類では、ミクログリア（小膠細胞）、アストロサイト（星状膠細胞）、同様の機能をもつシュワン細胞とオリゴデンドロサイト（稀突起膠細胞）がある（図1）。

### グリア細胞はどこから生じる？

グリア細胞とニューロンは発生上の起源がほぼ同じで、胚の神経外胚葉に由来する前駆細胞から生じる。ただしミクログリアは例外である。この細胞は免疫系に属し、個体発生の初期に血中から脳内へ入り込む。

### グリア細胞の進化についてわかっていることは？

グリア細胞は進化の過程で高度に保存されており、これまで調べられたごく単純な無脊椎動物からヒトに至るほとんどの動物種に、何らかのグリア細胞が存在している。グリア細胞の存在比は動物の大きさと相関しているらしく、脳内のグリア細胞の比率はショウジョウバエで約25%、マウスで約65%、ヒトで約90%、ゾウでは約97%である。動物が進化するにつれて、グリア細胞は多様化し特殊化しただけでなく、必要不可欠なものとなり、グリア細胞がないとニューロンは生きていけなくなった。しかも、ヒトの大脳皮質にあるアストロサイトは他の哺乳類のものに比べてはるかに複雑で、現在では情報処理に関与していると考えられている。

### グリア細胞は何をしている？

答えは「いろいろ」。これまで、グリア細胞はニューロンの「世話係」であって、ニューロンが適切に機能するよう保守しており、それ自体はやや受け身の役割を果たしていると考えられていた。既に確認されているグリア細胞の機能としては、神経伝達の支援、細胞外空間のイオンバランスの維持、電気的コミュニケーションの高速化のために軸索を覆って絶縁することなどがある。しかし新たな研究成果によって、発生期と成体期の両方で脳の機能や情報処理に積極的な役割を果たしており、とりわけアストロサイトでその役割がみられることがわかった。

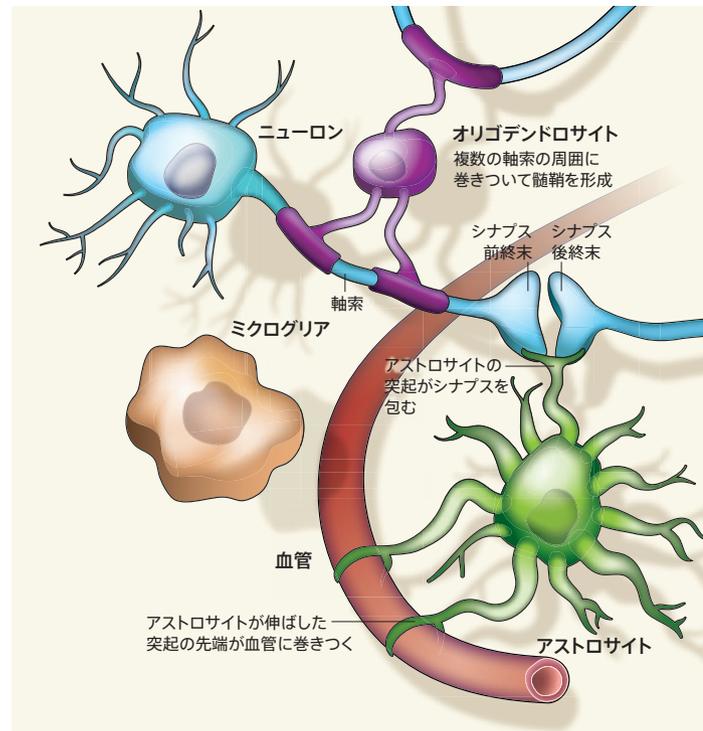


図1 グリア細胞とニューロンの相互作用。いくつかの種類のグリア細胞が、ニューロンや周囲の血管と相互作用している。オリゴデンドロサイトは軸索に巻きついて髄鞘を形成し、ニューロンの信号伝達を高速化している。アストロサイトは突起を伸ばし、血管やシナプスを鞘状に取り巻いている。ミクログリアは脳に損傷や感染がないか監視している。

### ミクログリアの特異的な機能とは？

神経系に定着した免疫細胞であるミクログリアは、損傷や感染がないか脳を探索して、死んだ細胞やその断片を飲み込んでいる。ミクログリアは、食作用の過程を介して不適切なシナプス結合を除去することで、神経系の発生時に起こるシナプス再構築にも関係していると考えられている。また、ミクログリアはさまざまな神経変性疾患において活性化がみられるが、病態の治癒にプラスに働いているのかマイナスに働いているのかは、まだ議論がかわされている段階である。

### オリゴデンドロサイトとシュワン細胞は何をしている？

脊椎動物では、これらの細胞はニューロンとその標的となる細胞との迅速な電気的コミュニケーションに不可欠である。オリゴデンドロサイト（中枢神経系にある）やシュワン細胞（末梢神経系にある）は、髄鞘（またはミエリン鞘）とよばれる脂質に富んだ膜を作り出し、これが軸索を覆う

ように巻きついて、電氣的インパルス（活動電位）の伝導を高速化させている。髄鞘がなければ活動電位の伝導速度は軸索の直径に正比例する。その場合、神経軸索の太さと伝導速度との兼ね合いから、動物の最終的な体のサイズが制限されることになる。髄鞘が進化したことで、動物の体が大きくなっても、それに合わせて神経軸索の直径を太くせず、速い思考や動作を行うことが可能になった。そのうえ、髄鞘形成によってイオンチャネルのクラスター化が誘導され、それによってさらに伝導速度が上昇する。オリゴデンドロサイトやシュワン細胞が損傷することで起こる「脱髄」は、多発性硬化症や遺伝性感覚運動ニューロパチーといったさまざまな疾患につながる。

### では、アストロサイトは何をしている？

一言でいうと、アストロサイトは、ニューロンが機能できるようにしている（図2）。この細胞は、ニューロンに神経伝達用のエネルギーや物質を提供することで、脳内の恒常性維持に貢献している。アストロサイトは、隣接するニューロンのシナプス結合間の物理的障壁として働いており、また、細胞外空間から余分な神経伝達物質分子を取り除いて、シナプス信号のコード化と神経伝達を個別に正確に行えるようにしている。最近、アストロサイトに予想外の役割があることがわかった。どうやら、シナプスの形成や、ニューロンと双方向性コミュニケーションを行って、シナプス機能の調整に関与しているらしいのである。そこで、この「現在最もホットな」種類のグリア細胞に関する Q&A を以下にいくつか記した。

### アストロサイトは脳内の恒常性維持にどう関与している？

アストロサイトは、血管ともニューロンとも密接に結合している多数の微細な突起をもち、これらを介して血流を制御している。アストロサイトは、ニューロンの活動亢進を受けて、血流量の局所的増加が必要だという合図を血管に伝える。その結果、活動している脳領域への酸素やグルコースの供給量が増えるのだ。機能的磁気共鳴画像法（fMRI）を用いた脳機能研究は、こうした血流量変化の解析による。アストロサイトは、血流量の制御に加えて、血中からニューロンへのグルコースや酸素の搬入も行っており、アストロサイトがグルコースを乳酸へ変換しているという説さえも出されている。乳酸がニューロンへ運ばれ、そこでピルビン酸に変換されて、エネルギー通貨分子である ATP（アデノシン三リン酸）が生成するのだ。そのほかアストロサイトは、ニューロンが分泌する神経伝達物質の作用終結にも関与しており、また、グルタミン酸-グルタミンサイクルとして知られる過程

を通じて、ニューロンへの神経伝達物質のリサイクルにも関わっている。

### アストロサイトはすべて同じか？

答えは「ノー」。アストロサイトは大きく2群に分けられる。脳の灰白質にある原形質型アストロサイトと、白質にある繊維型アストロサイトである。原形質型アストロサイトはニューロンの細胞体とシナプスに密接に関連しているが、繊維型アストロサイトはニューロンの軸索と関連していると考えられる。しかも、原形質型アストロサイトは灰白質の場所によってタイプが異なっており、おそらく1つの脳領域内であっても隣接するアストロサイトのタイプは異なっていると考えられる。これは驚くことでもない。というのも、異なる機能を果たそうとするなら、特異的な脳領域に適応しなければならないからだ。アストロサイトのさまざまなタイプの機能的な違いは、正確にはまだよくわかっていない。

### アストロサイトは互いに連絡し合っている？

答えは「そのとおり」。アストロサイトは、カルシウムイオンの「波」とよばれる濃度変化を介してお互いに連絡を取り合い、かなりの距離にわたって情報を伝播する。1個のアス

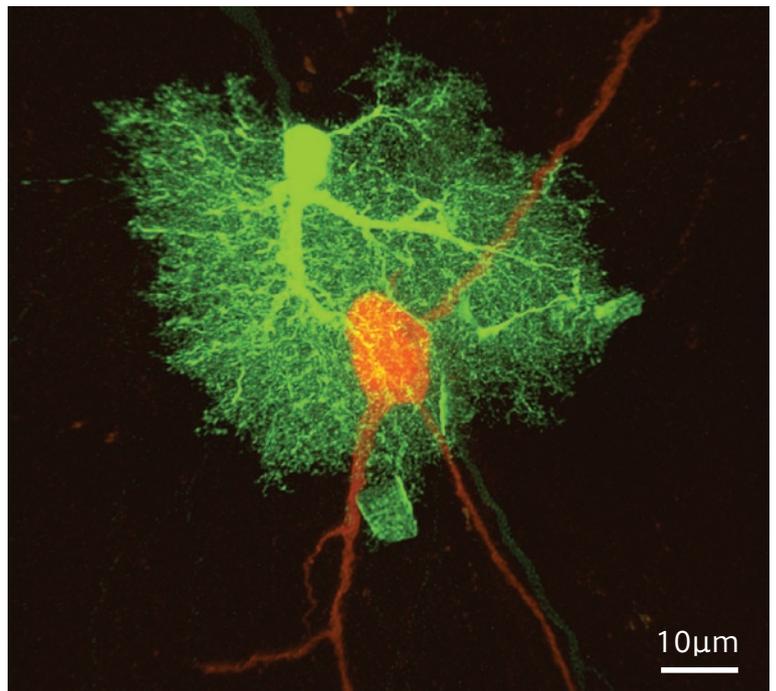


図2 活動状態のアストロサイト。1個のニューロン（赤色）の細胞体と、複数の突起を覆っている原形質型アストロサイト（緑色）の電子顕微鏡画像。このように、アストロサイトはモジャモジャした姿をしており、そのため、脳内でアストロサイト領域を作り出すことができる。（画像提供：カリフォルニア大学サンディエゴ校、M.Ellisman & E.Bushong）

トロサイトが刺激されると、近隣の少数のアストロサイトにカルシウム応答が引き起こされるが、それ以外のアストロサイト集団は応答しないことから、アストロサイトのネットワークはモザイク状に組織化されていることがうかがわれる。成体の脳では、アストロサイト1個ずつがそれぞれ別個の小領域を占めており、近隣にあるアストロサイトどうしで突起が重なり合うことはないが、細胞体にあるギャップ結合とよばれる構造によって互いにつながっている。

### アストロサイトはニューロンとも連絡し合っている？

ニューロンとアストロサイトの間では、実際に双方向性のコミュニケーションが行われている。個々のアストロサイトは、さまざまなニューロンの間に形成された数千ものシナプスと接触して包み込むことができる。これは、シナプスがニューロンのシナプス前細胞膜とシナプス後細胞膜だけからなっているのではなく、多くの場合、シナプスを包み込むアストロサイトの突起もそこに加わっていることを意味する。このように3つが空間的に近い関係にあることから、アストロサイトの関与を考慮した三者間シナプス (tripartite synapse) という言葉も用いられている (図3)。アストロサイトがシナプスに局在するという事は、アストロサイトがシナプスの活動をモニターして、それに応答するために理想的な位置にあるということの意味する。しかも、アストロサイトはニューロンにあるものと同じ神経伝達物質受容体を多数備えており、ニューロンが神経伝達物質を放出すると、アストロサイトでのカルシウムによる情報伝達カスケードが活性化される。これに続いてアストロサイトは神経活性物質を放出し、ニューロンへ情報伝達を返してフィードバックループを形成する。アストロサイトが分泌する各種の分子は、ニューロンの活性レベル全体を抑制したり増強したりできる。

### どの種類のグリア細胞も、ニューロンからの入力を直接受け取っているのか？

おそらく受け取っている。プロテオグリカン NG2 を発現する細胞は、オリゴデンドロサイトの前駆細胞だと考えられている。こうした細胞はニューロンからのシナプス信号を直接受け取っていて、その一部は、信号受信に応答して活動電位に似た信号さえ発していることが明らかになっている。この神経支配の意味するところはよくわかっていない。これは、NG2 発現細胞がオリゴデンドロサイトになるのを決定するのに影響しているのだろうか、それともニューロン分化にさえ影響を及ぼしているのだろうか。また、特異的な神経ネットワークへ NG2 細胞を動員することもあるのだろうか。

### 胚発生中の脳でのグリア細胞の役割は？

一部のグリア細胞はニューロンを生み出し、その他のグリア細胞はニューロンを神経系の正しい位置に導く。そのため、グリア細胞は脳の発生に必須の存在である。胚発生の最中には、放射状グリア細胞とよばれる特殊化なグリア細胞が分裂して、神経前駆細胞を作る。さらに、放射状グリア細胞の長い突起は脳皮質まで伸び、新生ニューロンはそれをたどって移動し、適正な場所まで行き着く。すべてのニューロンが所定の位置におさまると、放射状グリア細胞は突起が退縮して、皮質アストロサイトとなる。グリア細胞は、ニューロンを正しい場所まで誘導するだけでなく、軸索が成長する際の足場にもなっている。グリア細胞は、軸索にある受容体との誘引性および反発性の2つの相互作用によって、この軸索経路探索の機能を果たしている。

### グリア細胞は神経ネットワークの形成にどのように関与しているのか？

グリア細胞は、シナプス形成やおそらくシナプス除去を支援することで、神経ネットワーク形成に寄与している。例えばアストロサイトは、ニューロンとの直接的な接触や、シナプス前およびシナプス後の機能に加えてシナプス形成も制御する因子類の分泌によって、数種類のニューロンにシナプス形成を誘導する。しかし、こうした働きはアストロサイトに限ったものではない。オリゴデンドロサイトとシュワン細胞も、ニューロン間のシナプス形成を誘導する。こうしたグリア細胞からの信号がどのように働いているのかは、まだ明らかになっていない。グリア細胞は、ニューロンによってあらかじめ定められた部位に、シナプス形成が許されるような環境を提供するのだろうか。それとも、ニューロンに対して、シナプスを形成すべき場所を能動的に指示しているのだろうか。既に取り上げたように、ミクログリアは、不適切なシナプス結合の除去と、それによるニューロンネットワークの細かい「仕上げ」に関係しているとみられている。

### グリア細胞は疾患にかかわっているのか？

グリア細胞は、神経系の疾患に有益な場合もあれば有害な場合もある。また、グリア細胞の機能異常は、多くの神経系疾患に関係しているとみられている。例えば、脊髄を損傷すると、アストロサイトがグリア性瘢痕を形成し、これが障壁となって、損傷した軸索の再生が妨げられてしまう。また、神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症では、アストロサイトが、筋肉の働きに関与する運動ニューロンを殺傷する毒性因子を分泌している。しかもときに、アストロサイトはがん化して、グリオーマとよばれる脳腫瘍を発生させることもある。

また、既に述べたように、オリゴデンドロサイトは多発性硬化症で自己免疫の攻撃標的となり、脱髄が引き起こされる。意外なことに、臨床的うつ病でオリゴデンドロサイトや髄鞘がひどく減少することが報告されている。

### グリア細胞の研究ではどんな実験モデルが使われている？

神経系機能におけるグリア細胞の役割は、調べることがむずかしい。なぜなら、ほとんどの動物で、グリア細胞はニューロンの生存に不可欠であるため、これを除去するとニューロンも死んでしまうからである。したがって、グリア細胞に関する情報の多くは、哺乳類個体から単離して、体外条件下で培養維持されているグリア細胞を調べて得られたものである。こうした解析結果は有用であり、グリア細胞の基本的な特性についていろいろ知ることができるが、他の細胞種との相互作用についてまではわからない。最近、哺乳類の脳切片を用いた電気生理学研究やカルシウムイメージング研究によって、グリア細胞とニューロンの相互作用や、ニューロンネットワークの活動におけるグリア細胞の役割についての知見が得られるようになった。また、生体条件下での二光子顕微鏡法といった生体イメージング技術の進歩に伴って、動物生体でのグリア細胞の活動や血流との相関性、挙動などを観察できるようになった。線虫やショウジョウバエ、魚類など小型モデル動物を使った研究で、遺伝子操作によって神経系機能におけるグリア細胞の役割を解明できるようになったことも大きい。

### グリア細胞についてまだ解明すべきものはある？

答えは「まだまだたくさんある！」。グリア細胞への関心が近年再び高まって、神経系での思いがけない役割が次々と発見されたが、まだまだ氷山の一角にすぎず、未解決の問題はたっぷりとある。グリア細胞は、ニューロンネットワークの形成や機能遂行にいったいどんな関与をしているのだろうか。グリア細胞は、ニューロンの支持や相互作用以外に、何か不可欠な働きをしているのだろうか。アストロサイトのネットワークは、どの程度のものなのだろうか。これらのネットワークはどのくらい重要なのか、そしてニューロンがなくても情報を処理できるのだろうか。グリア細胞は疾患にどのように関与し、また治療薬の標的にもなりうるのだろうか。

### 関心が再び高まったのはなぜ？

歴史的にみて、グリア細胞の研究はあまり行われてこなかった。それは、「神経科学」という分野の名称から推察されるように、脳では「ニューロンが中心的役割を果たす」とみなしてきたからである。幸いなことに現在では、神経系におけ

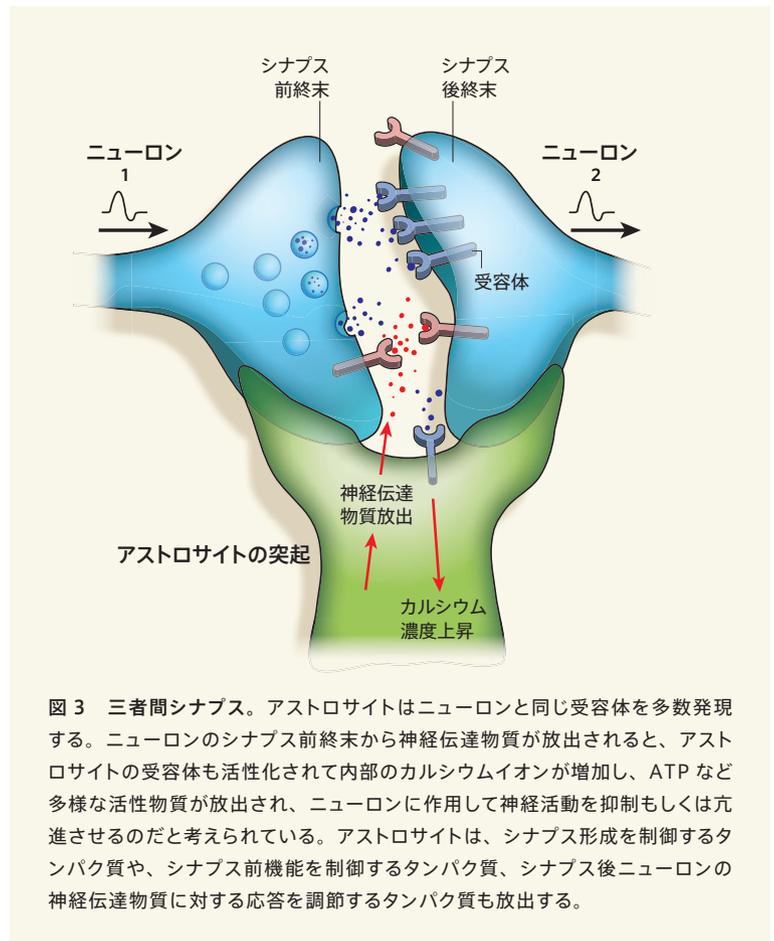


図3 三者間シナプス。アストロサイトはニューロンと同じ受容体を多数発現する。ニューロンのシナプス前終末から神経伝達物質が放出されると、アストロサイトの受容体も活性化されて内部のカルシウムイオンが増加し、ATPなど多様な活性物質が放出され、ニューロンに作用して神経活動を抑制もしくは亢進させるのだと考えられている。アストロサイトは、シナプス形成を制御するタンパク質や、シナプス前機能を制御するタンパク質、シナプス後ニューロンの神経伝達物質に対する応答を調節するタンパク質も放出する。

るニューロン以外の細胞種の重要性や、ニューロンとそれらの細胞種との共生的関係もしだいに正しく認識されるようになり、どれか1つの細胞種が他の細胞種よりも重要だとする見方はなくなった。これらのすべての細胞種が共同でどのように働いているかを調べることで、神経系の形成や、機能、順応、修復について理解をもっと深めることができるだろう。

Nicola J. Allen & Ben A. Barres, スタンフォード大学医学系大学院 (米)。

#### さらに深く読みたい方へ

- Allen, N. J. & Barres, B. A. Signaling between glia and neurons: focus on synaptic plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol.* **15**, 542-548 (2005).
- Barres, B. A. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron* **60**, 430-440 (2008).
- Freeman, M. R. & Doherty, J. Glial cell biology in *Drosophila* and vertebrates. *Trends Neurosci.* **29**, 82-90 (2006).
- Haydon, P. G. & Carmignoto, G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol. Rev.* **86**, 1009-1031 (2006).
- Kettenmann, H. & Ransom, B. R. (eds) *Neuroglia* 2nd edn (Oxford Univ. Press, 2005).
- Nave, K.-A. & Trapp, B. D. Axon-glia signaling and the glial support of axon function. *Annu. Rev. Neurosci.* **31**, 535-561 (2008).
- Wang, D. D. & Bordey, A. The astrocyte odyssey. *Prog. Neurobiol.* **86**, 342-367 (2008).