

脳の構成要素といつてまず思い浮かぶのは、

神経細胞、そして血管だろう。実は、脳の構成要素にはもう一つ、グリア細胞がある。

グリア細胞の役割は、脳の構造や代謝を維持し、神経細胞の働きを助けることだと考えられてきた。

ところが、脳科学総合研究センター（BSI）神経グリア回路研究チームの平瀬肇 チームリーダー（TL）は、

「グリア細胞の一種であるアストロサイトは、神経細胞の働きを助けているだけではない」と言う。

アストロサイトは、学習や記憶の形成に不可欠なシナプス可塑性にも関わっていることが分かってきたのだ。

生きたままの動物の脳を観察することで初めて明らかになってきた、アストロサイトの多様な機能を紹介しよう。

## グリア細胞“アストロサイト”は脳内で何をしている？

### ■ 脳を構成する3要素

「私が注目しているのは、アストロサイトと呼ばれる細胞です。あまりなじみのない細胞かもしれません」と平瀬TL。

「脳は、神経細胞と血管、そしてグリア細胞で構成されています。アストロサイトはグリア細胞の一種です」（図1）

神経細胞は、脳の中心的な細胞で、

情報の伝達と処理を担う。核が入っている細胞体から、情報を出力する1本の軸索と、情報を入力するたくさんの樹状突起が出ている。情報は神経細胞の中を電気信号として伝わっていく。血管は、細胞に必要な栄養と酸素を運ぶ。

では、グリア細胞の機能は？ 「中枢神経系のグリア細胞には、オリゴデンドロサイト、ミクログリア、アストロサイト、NG2陽性細胞の4種類が知られています。グリア細胞は、英語ではsupport cell、日本語では支持細胞とも呼ばれます。その呼び名のとおり、情報の伝達や処理には関与せず、神経細胞の動きを助ける細胞だといわれていました」

オリゴデンドロサイトは神経細胞の軸索に巻き付いて、電気信号を効率よく伝える絶縁体の役割をしている。NG2陽性細胞はオリゴデンドロサイトに分化する前の前駆細胞だ。ミクログリアは脳における免疫機構を担っており、死んだ細胞を食べて処理するなど貪食細胞のよう一面もある。

「私たちが注目しているアストロサイトの主な機能は、シナプスから放出された神経伝達物質の回収だと考えられました」と平瀬TL。神経細胞同士はシナプスという構造を介して接続し、情報の受け渡しを行っている（図1）。情報を送り出す側を“前シナプス”、受け取る

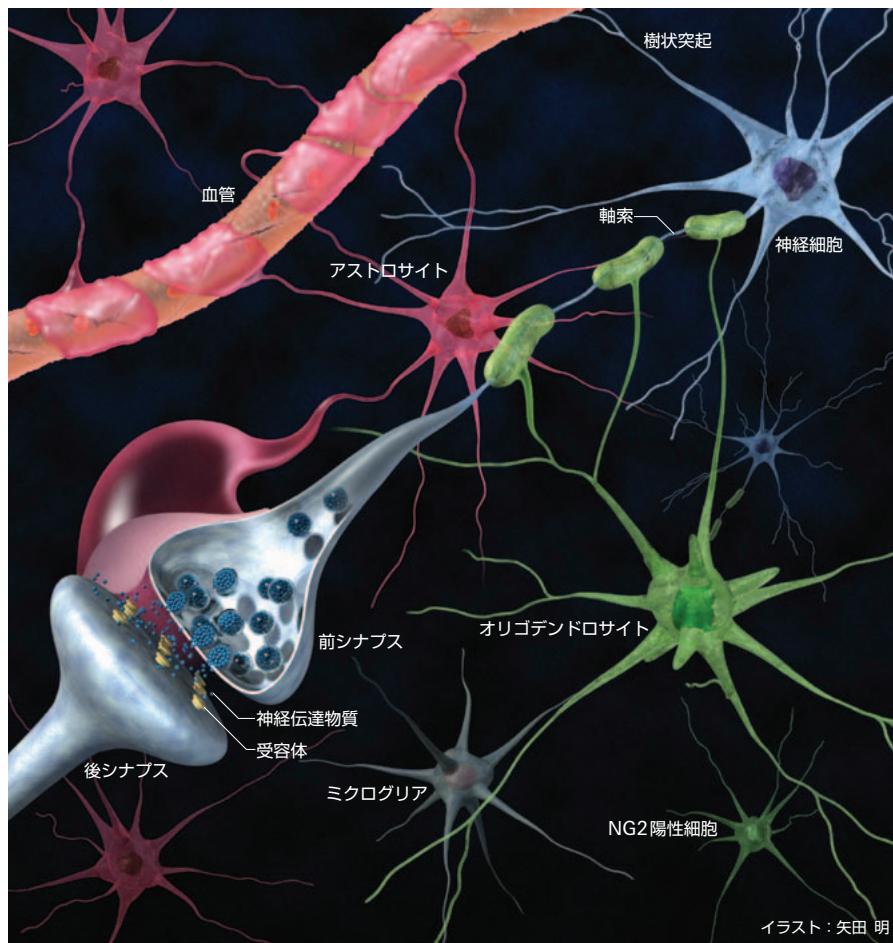


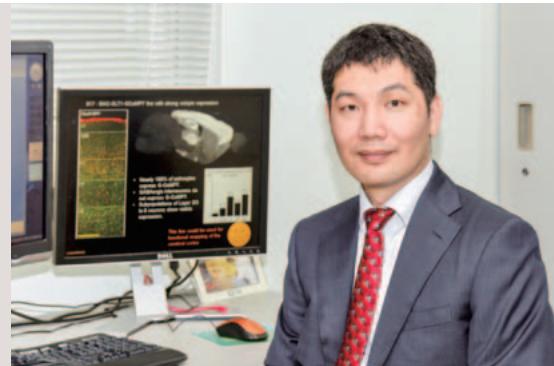
図1 脳の構成要素

脳は、神経細胞と4種類のグリア細胞、血管から構成される。情報は神経細胞の中を電気信号として伝わり、シナプスで神経伝達物質に変換されて次の神経細胞へと伝えられる。アストロサイトはシナプスと血管を覆っている。

## 平瀬 肇（ひらせ・はじめ）

脳科学総合研究センター  
神経グリア回路研究チーム  
チームリーダー

1972年、広島県生まれ。Ph.D. 英国ロンドン大学（UCL）コンピュータサイエンス学部卒業。同大学大学院神経科学研究科博士課程修了。米国コロラド大学博士研究員、コロンビア大学博士研究員などを経て、2004年より理研脳科学総合研究センターユニットリーダー。2011年より現職。



側を“後シナプス”と呼ぶ。情報は神経細胞の中を電気信号として伝わってくるが、前シナプスと後シナプスの間に数万分の1mmほどの隙間があり、電気信号は伝わらない。そのため、電気信号は前シナプスで神経伝達物質と呼ばれる化学物質に変換され、隙間に放出される。その神経伝達物質が後シナプスの表面にある受容体と結合すると、再び電気信号に変換されて次の神経細胞の中を伝わっていく。神経伝達物質をアストロサイトが速やかに吸収することで、シナップス間の情報伝達の時間を制限し、より頻繁に情報を送れるようになっている。

### ■ シナプスと血管をつなぐ

なぜ平瀬TLはグリア細胞の中でもアストロサイトに注目したのだろうか。「アストロとは“星の”という意味です。たくさんの小さな突起があり、それらの突起がシナプスと血管を覆っています（図1、図2）。脳の構成要素である神経細胞と血管を密接につなげているのです。その様子から、神経細胞の補助だけでなく、神経細胞の情報伝達機能、ひいては記憶など脳の機能に重要な働きをしているのではないかと考えたからです」

「アストロサイトの活動を捉えた例は、ほとんどありませんでした」と平瀬TLは指摘する。神経細胞が活動すると、細胞の外からイオンが流れ込み、細胞膜の内側と外側で電位差が生じる。この膜電位を計測することで神経細胞が活動しているかどうかが分かる。しかし、活動時に数十mVも膜電位が変化する神経細胞に対してアストロサイトはわずか

数mVしか変化しない。そのため、アストロサイトは情報の伝達には関わっていないと考えられるようになった。ただしアストロサイトの実験は、脳を0.3mmほどの厚さで切り出した切片を使って行われてきた。細胞は数時間生きているが、本来の活動をしているかどうかは分からぬ。「アストロサイトの働きを知るには、生きたままの動物の脳で、その活動を捉える必要があります」

### ■ 活動を生きたままの状態で見る

平瀬TLは、英国のロンドン大学大学院で博士号を取得した後、米国のラトガース大学で研究を行った。そして2003年、2光子励起顕微鏡と細胞内のカルシウムイオン（Ca<sup>2+</sup>）濃度を感知する蛍光色素を使い、生きたままのラットの脳でアストロサイトの細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度が上昇する様子を世界に先駆けて観察した。ちなみにアストロサイトの場合、Ca<sup>2+</sup>は細胞内の小胞体やミトコンドリアに貯蔵されており、そこから放出されて細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度が上昇する。膜電位が変化しないのは、Ca<sup>2+</sup>が細胞外から入ってくるわけではないためだ。

「途中1年間、コロンビア大学で研究をしました。そこで、まだ珍しかった2光子励起顕微鏡に触れ、操作技術を学べたおかげです」と平瀬TL。従来の蛍光顕微鏡では可視光の青や緑の光を当て、1個の蛍光分子が1個の光子を吸収して励起状態となって発する蛍光を捉える。2光子励起顕微鏡では近赤外線を当て、1個の蛍光分子が2個の光子を同時に吸収して励起状態となって発する蛍

光を捉える。近赤外線は可視光より波長が長いため散乱されにくく、深部の蛍光分子も励起できるという特徴がある。

「アストロサイトが本当は何をしているのかを突き止めたい。電気的には静かなアストロサイトが細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度をダイナミックに変化させて活動する様子を見たことで、強く思うようになりました」

### ■ アストロサイトから分泌されたタンパク質が神経活動を調整

平瀬TLは2004年、BSIで神経グリア回路研究ユニット（2011年から研究チーム）を立ち上げた。これまでの研究をいくつか紹介しよう。

平瀬TLは、まずS100 $\beta$ というタンパク質に注目した研究に着手。「S100 $\beta$ はアストロサイトに特異的に発現し、Ca<sup>2+</sup>と結合して細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を一定に保つと考えられていました。てんかんや統

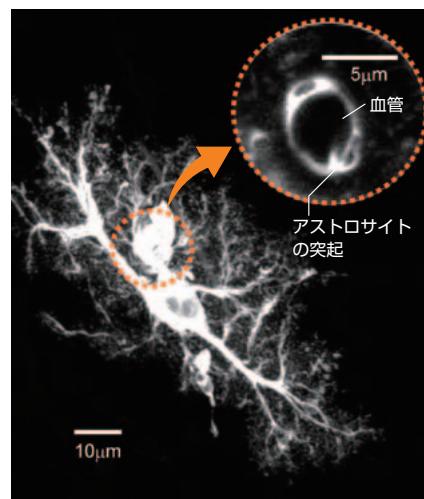
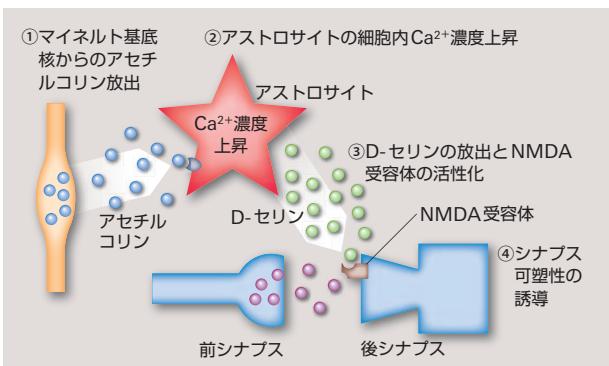


図2 アストロサイトの顕微鏡写真

アストロサイトにはたくさんの小さな突起があり、シナプスと血管を覆っている。右上は、血管を取り巻いている部分の拡大。（撮影：三嶋恒子 研究員）

### 図3 シナプス可塑性にアストロサイトが関与する経路

マイネルト基底核から放出されたアセチルコリンは、アストロサイト表面の受容体に結合し、細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇を引き起します。すると、アストロサイトからアミノ酸のD-セリンが放出され、後シナプス表面のNMDA受容体に結合する。NMDA受容体が活性化し、シナプス可塑性が誘導されて情報伝達効率が増強される。



合失調症の患者さんの脳脊髄液でS100 $\beta$ の濃度が高くなることも知られています。アストロサイトでつくられるS100 $\beta$ が、神経活動に何らかの影響を与えていたのではないかと考えたのです。BSI行動遺伝学技術開発チームの糸原重美TLとの共同研究でS100 $\beta$ の遺伝子を欠損させた動物でさまざまな実験を行った結果、驚くべき発見がありました

脳の主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸が放出されると、アストロサイトの表面にある受容体に結合する。すると、アストロサイト内からS100 $\beta$ が細胞外に分泌され、そのS100 $\beta$ が神経細胞の活動を調整していたのだ。

グルタミン酸など神経細胞から放出される神経伝達物質がアストロサイトからも放出されているという報告は、それまでにもあった。しかし、アストロサイトから分泌されるタンパク質が神経伝達物質と同様に神経活動を調整していることが明らかになったのは、世界で初めてだ。この成果は2008年に発表された。S100 $\beta$ が分泌される仕組みが分かったことで、てんかんや統合失調症の予防や治療薬の開発につながると期待される。

### 記憶にアストロサイトが直接関与？

ほんやりしているときより、集中しているときの方が物を覚えられる。集中しているときには、目の奥に位置するマイネルト基底核という領域からアセチルコリンという神経伝達物質がたくさん分泌され、シナプスでの伝達効率が増強される。シナプスの情報伝達効率が変わることを“シナプス可塑性”といい、記憶や

学習の形成の基本的なメカニズムだとされている。「私は、アストロサイトはシナプス可塑性にも関与しているのではない」と予測し、アストロサイトの活動とシナプス可塑性との関連を生きたままの動物の脳で調べてみることにしました。これは誰もやったことがない実験でした」

麻酔をしたマウスのひげに圧縮空気を吹き付けて刺激すると、大脳皮質の神経細胞が活動する。またマイネルト基底核を刺激すると、アセチルコリンが分泌される。この二つの刺激を同時に繰り返すと、神経細胞活動が増大する。シナプスの伝達効率が増強され、シナプス可塑性が誘導されたのだ。このときのアストロサイトの細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の変化を2光子励起顕微鏡で調べた。

すると、刺激している間、アストロサイトの細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度が顕著に上昇することが分かった。このときアストロサイトはD-セリンというアミノ酸を放出することも明らかになった。D-セリンは、後シナプス表面のNMDA受容体に結合する。NMDA受容体はグルタミン酸が結合する受容体だが、その活性化にはD-セリンあるいはグリシンの結合も必要で、またシナプス可塑性と深く関わっている受容体として知られている。

D-セリンの放出がアストロサイトの活動の結果であるかどうかを確かめるため、BSI発生神経生物研究チームの御子柴克彦TLとの共同研究で、細胞Ca<sup>2+</sup>濃度の変化が起きないようにした遺伝子組み換えマウスでも同様の実験を行った。すると、細胞外のD-セリンの増加、そしてシナプス可塑性も誘導さ

れなかった。

平瀬TLは、一連の実験結果を次のように解説する。「これまでマイネルト基底核からのアセチルコリンの分泌がシナプスの可塑性を直接誘導すると考えられていました。私たちの実験によって、マイネルト基底核から放出されたアセチルコリンはアストロサイトの細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇を引き起こし、アストロサイトにD-セリンを放出させる。それにより初めてシナプス可塑性が誘導されることが分かりました」(図3)。この成果は2011年に発表された。「シナプス可塑性については神経細胞を中心に研究が進められてきましたが、アストロサイトも含めることでメカニズムの理解が深まるのではないかと期待しています」

### ■微弱な電流が神経細胞を活性化する

2016年3月にも興味深い成果が発表された。それは毛内 拡 研究員が中心となって行われた研究によるものだ。「大学院では、シナプスを介さない神経細胞



毛内 拡 研究員

撮影：STUDIO CAC

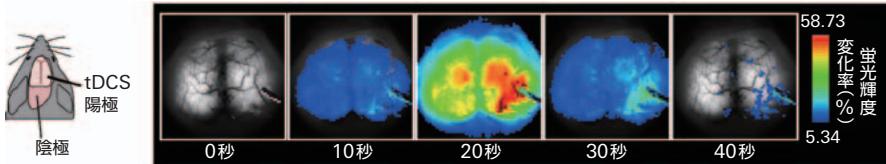


図4 経頭蓋直流電気刺激中のマウス大脳皮質における $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の変化

右脳上の頭蓋骨に陽極を置き、陰極は首の筋肉に設置し、0.1mAで10分間、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)を行った。電気刺激開始直後から左脳を含む大脳皮質全体にわたって $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の上昇が起き、電気刺激を与えていた間だけ著しく増加した。大きな応答変化はアストロサイトによるもので、神経細胞の応答は変化していない。

#### 関連情報

- 2016年7月6日プレスリリース  
加齢に伴うグリコーゲンの脳内分布変化を可視化
- 2016年3月22日プレスリリース  
微弱な電気刺激が脳を活性化する仕組みを解明
- 2011年12月7日プレスリリース  
記憶や学習の能力にグリア細胞が直接関与
- 2008年10月22日プレスリリース  
脳内のグリア細胞が分泌するS100 $\beta$ タンパク質が神経活動を調節

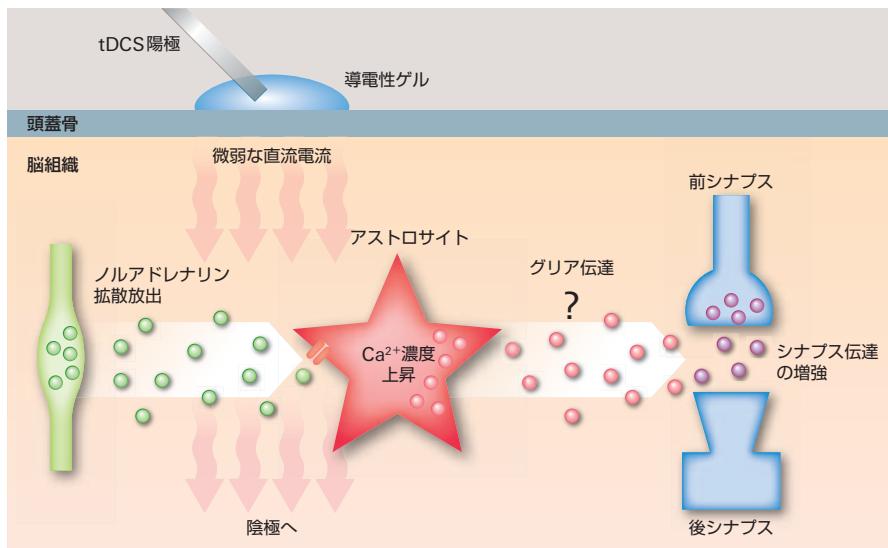


図5 経頭蓋直流電気刺激がマウスのシナプス情報伝達の增强を起こす経路

マウスの頭蓋骨の上から脳に微弱な直流電流を流すとノルアドレナリンの放出が促進され、アストロサイト表面の受容体に結合する。するとアストロサイトの細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度が上昇し、その結果、シナプスの情報伝達効率が増強される。アストロサイトから何らかの情報伝達物質が放出され、シナプスの機能を調節していると考えられている。

の情報伝達について研究していました。神経細胞が活動すると電気信号を発生します。その電気が細胞から漏れて周囲の神経細胞に影響を与えていているのではないか、と考えられています。また、外から脳に電流を流すことで神経細胞の活動を変えられるはずです。こうした研究をする中で、経頭蓋直流電気刺激法(tDCS)という手法に興味を持ったのが始まりです」と毛内研究員。

tDCSは、頭皮の上から1~2mAの極めて微弱な直流電流を10分ほど流して脳を刺激するものだ。ヒトでは、記憶力が向上する、気分が爽快になる、うつ病の症状が改善する、といった報告がある。米国やドイツでは医療行為として認可され始めているが、その作用メカニズムは分かっていない。

そこで毛内研究員らは、微弱な直流電流を流したときに神経細胞とアストロサイトの細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度がどのように変化するかを、生きたままの動物で観察することにした。この実験では、細胞内

$\text{Ca}^{2+}$ 濃度に応答して蛍光を発するタンパク質をアストロサイトと一部の神経細胞に発現させたマウスを使用した。研究チームで開発した遺伝子組み換えマウスだ。「アストロサイトだけに蛍光タンパク質を発現させたかったので、実は失敗作なんです」と平瀬TLは笑う。「でも使ってみると、蛍光が非常に明るいのでマウスの頭蓋骨ごしてでも観察できるなど利点も多く、今では非常に有用なマウスだと自負しています」

マウスの頭蓋骨の上から微弱な直流電流を流すと、アストロサイトの細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度が一時的に非常に高くなったり(図4)。薬理実験から、この細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の上昇には、ノルアドレナリンという注意や覚醒などと関わっている神経伝達物質が作用していることが明らかになつた。毛内研究員はこの実験結果を次のように解説する。「微弱な直流電流を脳に流すとノルアドレナリンが放出され、それがアストロサイト表面の受容体に結合し、アストロサイトの細胞内 $\text{Ca}^{2+}$

濃度が上昇します。その結果、アストロサイトから何らかの分子が放出され、シナプスの伝達効率が増強されたと考えられます。直流電流を流したことによる炎症などは見られること、またストレス環境下で飼育してうつ状態になったマウスに対して行うとうつ状態が改善されることも実証しました」(図5)

tDCSのメカニズムが明らかになってきたことで、医療として用いる際の安全指針の目安にもなるだろう。「アストロサイトから放出され、シナプス可塑性を誘導する分子の正体は分かっていません。まずは、それを明らかにしたい。そして、アストロサイトを標的とした、うつ病など精神疾患の新しい治療法の開発につなげたい」と毛内研究員は展望する。

#### ■ 拡散による情報伝達“グリア伝達”

「神経細胞はシナプスを介してポイントからポイントへ情報を伝達します。一方、アストロサイトは細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の上昇に伴ってさまざまな情報伝達物質を放出し、それが拡散することで神経細胞の機能を調節していることが分かってきました。こうした“グリア伝達”は気分などの形成に関わっているのではないかと想定しています」と平瀬TL。「私たちは最近、エネルギー源の一つであるグリコーゲンがアストロサイトに豊富に貯蔵されており、その局在が脳の部位によって異なることを明らかにしました。アストロサイトには、まだ知られていない機能があるのかもしれません。今後、より詳細に調べていきます」

(取材・執筆：鈴木志乃／フォトンクリエイト)