



令和3年2月17日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科  
東北大学大学院生命科学研究科

### 神経-グリアの超回路相互作用の解明 脳内デュアルレイヤー情報処理の細胞生理学的基盤

#### 【発表のポイント】

- ・ 脳内グリア細胞<sup>\*1</sup> は、まわりの神経細胞から放出されるグルタミン酸<sup>\*2</sup> に応答し、グルタミン酸を放出することが明らかになりました。このことから、グリア回路と神経回路は相互に作用しあう超回路となっていることが判明しました。
- ・ 私たちは、全く同じ経験をして、記憶される時とされない時とがありますが、グリア細胞の機能を操作することで効果的な学習が成立する可能性があります。認知症などの治療にも役立つことが期待されます。

#### 【概要】

脳内には、神経回路とグリア回路のデュアルレイヤーの情報処理回路が存在し、両者は緩やかに相互作用をする超回路を形成します。東北大学大学院医学系研究科の別府薫(日本学術振興会特別研究員)、東北大学大学院生命科学研究科(大学院医学系研究科兼任)の松井広教授らのグループは、グリア細胞には、まわりの神経細胞から放出されるグルタミン酸に応答し、興奮性の神経信号を増幅する機能があることを明らかにしました。グリア細胞は神経細胞から放出されたグルタミン酸を取り込む際に、細胞内に流入するイオンによって酸性化し、この酸性化によって、グリア細胞から逆にグルタミン酸が放出され、学習や記憶が成り立つ上で重要な代謝型グルタミン酸受容体を効率的に活性化することが分かりました。グリア由来グルタミン酸放出は、グリア細胞内の pH に依存するため、グリアの状態次第で、学習が成立するかどうかは左右される可能性が示されました。

本研究成果は、2021年2月2日付で Journal of Physiology 誌に Accepted Articles として掲載されました。

## 【詳細な説明】

コンピュータの集積回路を電気信号が流れるように、たくさんの神経細胞の間を神経信号が伝わることにより脳内で情報処理が行われていると考えられています。脳の中には、神経細胞のほかにグリア細胞という細胞があり、この細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  イオン濃度や pH などが変化することは知られています。グリア細胞は、脳の隙間を埋める支持細胞に過ぎないと捉えられてきました。しかし、このようなグリア細胞内のイオン濃度を情報の担い手として使い、グリア細胞も、脳内情報処理に参加しているのではないかと考えられるようになってきました。東北大学大学院医学系研究科の別府薫研究員、東北大学大学院生命科学系研究科(大学院医学系研究科兼任)の松井広教授らのグループは、神経細胞のシナプス\*3 から放出された興奮性の伝達物質のグルタミン酸がグリア細胞に作用して、グリア細胞からグルタミン酸がさらに放出されることを示しました。このことから、グリア細胞には、興奮性の神経信号を増幅する機能があることになりました。このように、神経細胞の構成する回路とグリア細胞の構成する回路の間は、緩やかに相互作用することが判明しました。したがって、脳内には、神経とグリアによるデュアルレイヤーの情報処理回路が存在し、それぞれが異なる特性を持って並列に動作しつつも、相互に作用しあう超回路となっていることが明らかになりました。

神経細胞のシナプスから放出されたグルタミン酸を、グリア細胞は細胞内に取り込んで、細胞外からグルタミン酸を除去します。この際に、グリア細胞内には  $\text{H}^+$  が流入し、 $\text{HCO}_3^-$  が流出すると考えられます。これらのイオンの移動によって、グリア細胞は酸性化します。この酸性化が引き金となって、グリア細胞から逆にグルタミン酸が放出されることが明らかになりました。したがって、グリア細胞内の pH が、たまたま、酸性かアルカリ性かに傾いていると、グリア細胞からの放出は増えたり、減ったりします。グリア細胞からのグルタミン酸放出は、特に、神経細胞の代謝型グルタミン酸受容体\*4 を効率的に活性化します。代謝型グルタミン酸受容体は、学習や記憶が成り立つのに重要な役割を果たすことが知られています。このことから、グリア細胞からの作用の多寡次第で、学習・記憶の成立のしやすさが左右されることが予想されます。脳に同じ入力があっても、記憶されるかどうかは、その時々によって変わります。臨床応用までは長い道程が予想されますが、グリア細胞の機能を操作することで、効果的な学習が成立し、認知症などの治療に役立つことが期待されます。

本研究は、日本学術振興会、文部科学省研究費補助金 JSPS KAKENHI (16H01325, 18H04932, 20H05046, 19H03338, 18K19368)、学術変革領域(A)「グリアデコーディング」(20H05896)の支援を受けて行われました。

## 【用語説明】

### \*1 グリア細胞:

脳内の細胞は、神経細胞とグリア細胞に分類されます。神経細胞は活動電位で情報を表現し、神経細胞同士をシナプス結合でつなぐネットワークで脳内情報処理が進むと考えられてきています。グリア細胞は、神経細胞の隙間を埋めて、神経細胞への栄養供給をする存在だと考えられてきましたが、近年、グリア細胞も特有の情報表現をしていて、神経細胞の担う情報処理に影響を与えることが認識されるようになってきました。

### \*2 グルタミン酸:

脳内の興奮性神経細胞の多くは、伝達物質としてグルタミン酸を使います。神経細胞から放出されたグルタミン酸は、シナプス結合した別の神経細胞を興奮させます。細胞外のグルタミン酸は、拡散して薄まり、最終的にはグリア細胞のグルタミン酸トランスポーターを介して、グリア細胞内に取り込まれて除去されます。

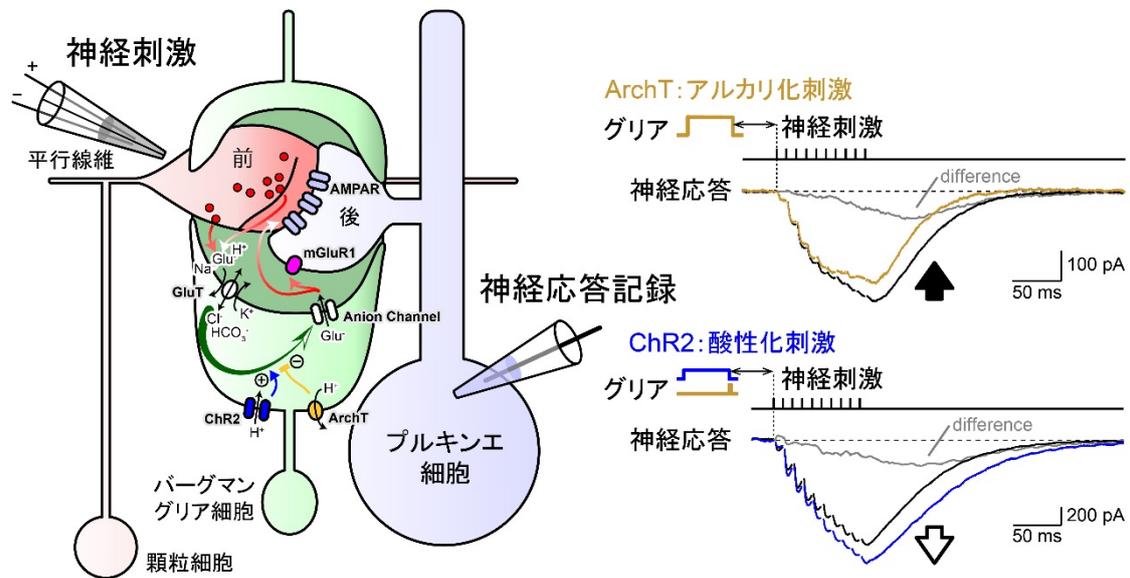
### \*3 シナプス:

神経細胞の出力末端のシナプス前部には、グルタミン酸の詰まったシナプス小胞が集積していて、神経細胞が興奮すると、このシナプス小胞の中身が細胞外空間に放出されます(開口放出)。細胞外に放出されたグルタミン酸は、シナプス後部まで拡散し、グルタミン酸に特異的に反応する受容体に結合し、細胞内に陽イオンが流入することで、この神経細胞は興奮します。

### \*4 代謝型グルタミン酸受容体:

小脳のプルキンエ細胞には、代謝型グルタミン酸受容体が発現しています。イオン透過型グルタミン酸受容体とは異なり、シナプス結合部位からわずかに離れた場所に存在すると考えられています。この代謝型グルタミン酸受容体がグルタミン酸によって活性化すると、シナプス直下のイオン透過型グルタミン酸受容体が除去されて、シナプス伝達の強さが下がると感がられます。小脳を使った運動学習では、プルキンエ細胞へのシナプス強度が下がることで学習が成立すると考えられています。

【図】



**グリア細胞による神経信号増幅機能**

小脳では顆粒神経細胞の出力線維の平行線維を刺激すると、シナプス前部構造から、シナプス小胞に詰められたグルタミン酸が開口放出されます。グルタミン酸は、シナプス後部に発現するイオン透過型グルタミン酸受容体 (AMPA) に結合して、シナプス後神経細胞にあたるプルキンエ細胞を興奮させます。シナプス前部から放出されたグルタミン酸の一部は、シナプス結合部位を取り囲むバーグマンガリア細胞に到達して、グリア細胞のグルタミン酸トランスポーター (GluT) を活性化します。GluT の活性化にともなって、細胞内に  $H^+$  イオンが流入、細胞外に  $HCO_3^-$  イオンが流出し、細胞内は酸性化すると考えられます。今回、この酸性化が引き金となって、グリア細胞の陰イオンチャンネルが開いて、グリアの細胞質のグルタミン酸が細胞外に放出されることが示されました。グリアから放出されたグルタミン酸は、プルキンエ細胞の AMPAR とともに代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR1) も活性化します。mGluR1 の活性化にともなって、シナプスの可塑性が生じ、小脳運動学習が成立することが知られています。光操作技術を使ってグリア細胞内をアルカリ化 (ArchT) すると、グリアからのグルタミン酸放出は抑制され、グリア細胞内を酸性化 (ChR2) すると、放出は亢進されました。したがって、学習時のグリア細胞の状態 (pH) 次第で、記憶が容易に成立したり、成立しなかったりすることが示唆されました。グリア機能操作を可能とする創薬を通して、記憶力や可塑性を向上させ、認知症を治療したり、リハビリに役立てたりするなどの展開が期待されます。

**【論文題目】**

題目： Glial amplification of synaptic signals

著者： Kaoru Beppu, Naoko Kubo, and Ko Matsui\*

筆頭著者情報

氏名： 別府 薫

旧所属： 東北大学 大学院医学系研究科 新医学領域創生分野

現所属： 東北大学 大学院医学系研究科 日本学術振興会特別研究員(RPD)

雑誌： Journal of Physiology

DOI: <https://doi.org/10.1113/JP280857>

**【問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

担当:教授 松井 広(まつい こう)

電話番号:022-217-6209

Eメール:matsui@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当:高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号: 022-217-6193

Eメール: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp