

2015年度 第3回 冬の公開シンポジウム

新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」

Glial assembly: a regulatory machinery of brain function and diseases

神経細胞以外にも 脳に必須の細胞がある!

グリア細胞の多様な機能

2016年 **1**月 **8**日 金
13:00 ~ 15:40

慶応義塾大学
三田キャンパス
北館ホール

プログラム・抄録集

新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」
2015年度第3回冬の公開シンポジウム

神経細胞以外にも 脳に必須の細胞がある！

グリア細胞の多様な機能

日時：2016年1月8日（金）13:00 - 15:40

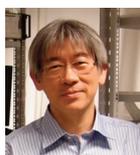
場所：慶応義塾大学三田キャンパス 北館ホール



13:00 - 13:20

池中一裕（生理学研究所）

「グリア細胞とは」
（グリアについてのイントロ、20分）



13:20 - 14:05

岡部繁男（東京大学）

「脳の機能発達とグリア細胞」
（発達段階のグリア、40分+質疑5分）



14:05 - 14:50

大木研一（九州大学）

「イメージングで見る脳の中のグリア細胞のはたらき」
（正常脳のグリア、40分+質疑5分）



14:50 - 15:35

吉良潤一（九州大学）

「グリア細胞の異常が引き起こす脳と心の病」
（病態脳のグリア、40分+質疑5分）

15:35 - 15:40

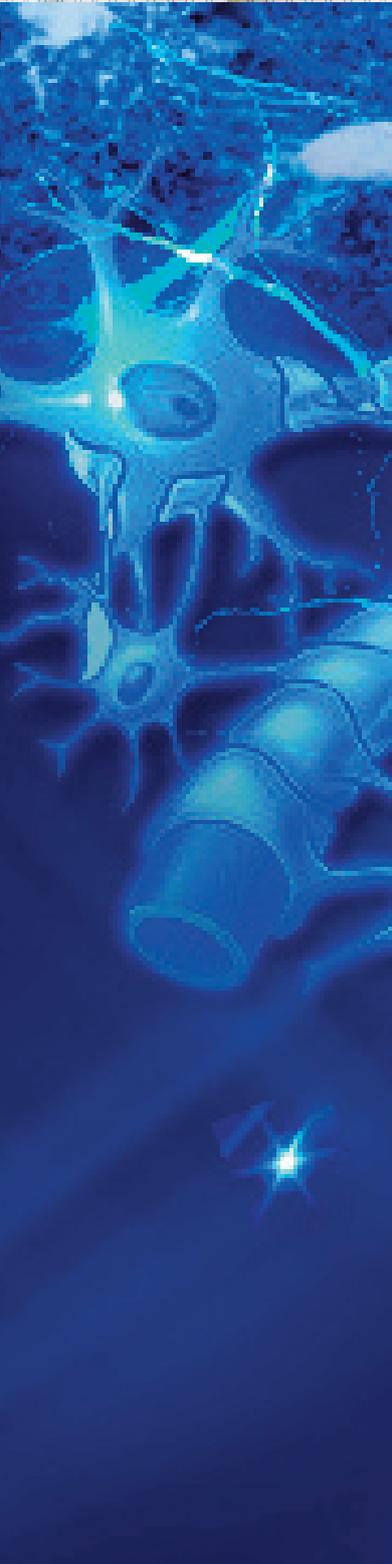
おわりに



グリア細胞とは

池中 一裕

自然科学研究機構・生理学研究所教授/
岡崎統合バイオサイエンスセンター長



グリア細胞研究をはじめてもう 30 年近くになります。最初はグリアを研究するつもりはなかったのですが、ニューロンの研究がうまく行かないのに対して、グリア細胞の方はすなおに成果を挙げてくれました。グリア細胞の方が私を導いてくれたような気がします。それでも当初はその内ニューロン研究に戻り脳機能解明を目指そうと思っていたのです。しかし、今やグリア細胞を扱って脳機能解明を行おうとしているのですから、この 30 年で大きく時代が変わったものです。このグリアアセンブリ研究領域でさらにグリア細胞の重要性を明らかにしたいですね。

【経歴】

大阪大学理学部卒、同大学院理学研究科修了、理学博士。
大阪大学蛋白質研究所助手、助教授を経て、1992 年 11 月から現職。
専攻：分子神経生物学



われわれの脳内には神経回路が縦横無尽に張り巡らされており、神経細胞間での情報伝達が脳機能発現に重要な働きをしていることは良く知られています。ところが脳内には神経細胞以外にもグリア細胞があり、これらも相互に連絡を取り合っていることは最近になってわかってきました。

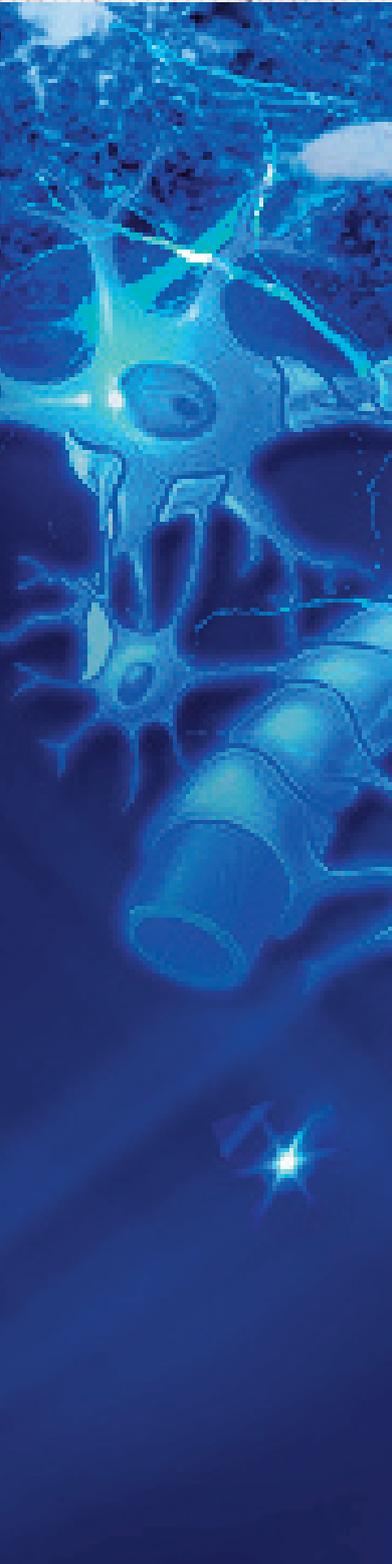
この連絡は神経細胞間と比べて緩慢で、アナログ的交信を用いており、またその交信範囲は脳の特定期領域全体に及ぶ広範囲なものです。われわれはこの巨大グリアネットワークを「グリアアセンブリ」と名付け、脳機能発現における役割を明らかにすることを目的としました。グリア間交信は神経活動がなくても自発的に起きるものであり、神経回路と連絡を取りながらも、神経回路とは独立して活動できます。そのためグリアアセンブリは神経回路の活性制御を通して、主体的に脳機能を調節している、ということも考えられます。これは今までにない概念で、ぜひとも本研究領域でその真偽を確かめたいと思います。



脳の機能発達と グリア細胞

岡部 繁男

東京大学・大学院医学系研究科・教授



学生時代に脳の顕微鏡標本を観察してその美しさに感動し、それ以来、神経細胞とグリア細胞の形を見る研究を続けています。神経細胞の形態と機能の間の関係については長い研究の歴史があり、多くの事実が既に明らかになってきていますが、グリア細胞の形態と機能の関係についてはまだ不明な点が多く、研究の意欲を駆り立てるテーマとなっています。更に最近の脳科学では、神経回路の性質を網羅的に解析するための技術が著しい進歩を遂げており、それらの技術をグリア細胞の研究にも応用することで更に研究の飛躍的な発展が期待されます。

このような時代に脳研究、グリア研究を行う事ができるめぐり合わせに感謝しつつ研究を行っている毎日です。

【経歴】

東京大学医学部卒、医学博士。

東京医科歯科大学教授を経て、2007年9月から現職。

専攻：解剖学、細胞生物学、神経科学



脳の中で神経細胞同士はシナプスという「つなぎめ」を介して情報をやり取りし、運動や感覚、記憶や喜怒哀楽などの様々な「こころの機能」を実現しています。特に大脳皮質はヒトの高次脳機能において非常に重要な場所ですが、その神経回路の発達は子供時代に起こることが知られています。生後に大脳皮質で神経細胞同士がどのようにつながり、様々な脳の機能が発揮されるようになるのか、またその過程が環境によってどのように制御されるのか、その実体を知ることは「脳とこころ」を理解する上で重要な課題です。

マウスなどの実験動物を用いると、大脳皮質でのシナプスの変化を直接脳内で可視化することができます。またそのデータを活用して、大脳皮質でおこる神経回路の機能発達のしくみを理解することができるようになります。このような神経細胞を主体として回路の発達が研究される一方で、大脳皮質の生後発達が、グリア細胞の増殖、分化、成熟が起こる時期と一致する事にも注目する必要があります。このような視点から、神経回路発達とグリア細胞の発達をより統一的に捉えなおす研究が近年始められました。機能的にも、グリア細胞はシナプスの形成や余分に作られたシナプスの刈り込み、神経細胞間の情報伝達の修飾などに積極的に関与するという知見が集まりつつあります。

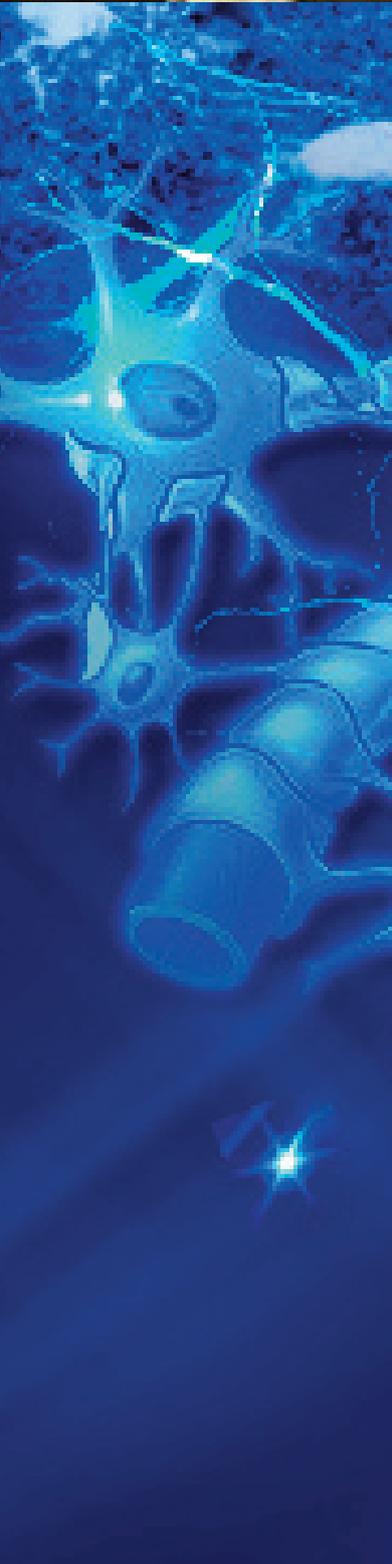
私の講演では、グリア細胞が神経回路が出来ていく過程をどのようにコントロールしており、またその結果として生後に起こる脳の機能の発達がどのように影響を受けるのかについて、最新の研究成果を元に説明したいと思います。



イメージングで見る 脳の中のグリア細胞の はたらき

大木 研一

九州大学・大学院医学研究院・教授



13年前に、2光子イメージングを始めたときに、最初に見えてきたのがグリア細胞でした。それまで、脳の中の神経細胞が、視覚刺激に対してどのように反応するか調べてきたので、グリア細胞のことを考えることがあまりなかったのですが、それ以来、いつもグリア細胞と神経細胞の両者を見ている。これまで良く調べられてきた神経細胞と違って、グリア細胞は予想外の挙動を示すことも多いのですが、実際の脳の中で何をしているのか、理解したいと思っています。

【経歴】

東大医学部卒、同大学院医学系研究科修了、医学博士。

東京大学医学部助手、ハーバード大学講師を経て、2010年4月から現職。

専攻：神経科学



脳の中にあるグリア細胞のはたらきを調べる研究は、過去10年に大きく進歩しました。脳の中には、神経細胞とグリア細胞の2種類の細胞があります。グリア細胞は、おもにアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアの3種類に分類されます。神経細胞のはたらきを調べることに比べて、グリア細胞のはたらきを調べることは難しく、10年以上前には、脳の中でグリア細胞がどのようにはたらいているかを調べることは困難でした。

神経細胞がはたらく（活動する）と、電気的なシグナルを発生して細胞の外まで伝わるので、電気的な記録によりその活動を計測することができるのですが、グリア細胞がはたらいても、細胞の外まで電気的なシグナルが伝わらず、脳の中でどのようにはたらいているかを調べることは困難でした。脳からグリア細胞を取り出して、そのはたらきを調べることはできますので、それによってグリア細胞の研究は進んできましたが、実際に脳の中で、どのようにはたらいているのか、わかっていませんでした。

10年くらい前から、2光子イメージングというイメージングの手法を使って、脳の中にあるグリア細胞の形とはたらきを見ることができるようになってきています。さらに、グリア細胞のはたらきを、脳の外からコントロールすることも可能になってきています。このような方法を用いて、脳の中でのグリアの活躍をとらえた研究をいくつか紹介したいと思います。また、それによって、グリアの機能・役割がどのように見直されて来ているのかについても、お話したいと思います。



グリア細胞の異常が 引き起こす脳と心の病

吉良 潤一

九州大学・大学院医学研究院・教授/
九州大学病院ブレインセンター長

私の専門は多発性硬化症です。米国の NIH (国立衛生研究所) に留学した 34 年前は、まだ分子生物学が発達していませんでした。そこで多発性硬化症の動物モデルを起こす実験的アレルギー性自己免疫性脳炎の責任抗原であるミエリン(髄鞘) 塩基性タンパクのアミノ酸配列を生化学的実験で決め、さらに脳炎を惹起する蛋白のアミノ酸配列を同定するという仕事をしました。これが私にとって最初の研究論文ですが、以来、ミエリン塩基性蛋白を作るグリア細胞とそれを標的にした免疫細胞の研究に携わってきました。多発性硬化症は、若い人を侵す神経難病では最も頻度が高く、根治的な治療法がないため、いったん罹患すると終生絶えず進行するこの病気に苦しめられます。グリア細胞の研究面から、一日も早く原因を究明し治療法を開発したいと願っています。

【経歴】

1979 年に九州大学医学部卒業後、米国留学等を経て、1997 年に同大学医学部神経内科学教授に就任。日本神経学会理事、日本神経免疫学会理事長、日本末梢神経学会理事、日本内科学会理事、日本脳卒中学会理事、日本自律神経学会理事、日本難病医療ネットワーク学会理事長、日本神経治療学会評議員、日本頭痛学会評議員、日本神経学会九州地方会代表世話人、日本神経ウイルス研究会評議員、日本神経感染症研究会評議員、等を歴任。American Neurological Association、Pan-Asian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis、認定 神経内科専門医、神経内科指導医、日本内科学会認定医・指導医、日本認知症学会専門医、日本脳卒中学会専門医、日本頭痛学会専門医。



神経内科と精神科は、脳の病気の診断と治療を行っています。神経内科で扱う主な病気には、脳卒中、認知症、パーキンソン病などの神経変性疾患、多発性硬化症などの神経免疫疾患、頭痛やてんかんなどの発作性疾患、神経障害性疼痛などがあります。精神科では、統合失調症、うつ病、発達障害、心因性障害などを診療します。神経内科は、主に脳の器質的な（構造や機能の）障害を扱い、精神科は心や情動の面から脳の障害を診るという違いはありますが、両者にはオーバーラップするところも少なくなく、密接な連携が脳と心の病気の診断と治療、そして研究には不可欠です。

脳と心の病気は、原因が不明で、治療法がないものが多くあります。たとえば、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症などの国の指定難病や認知症の主要な原因であるアルツハイマー病、そして統合失調症、発達障害などです。これらは、神経細胞（ニューロンともいいます）自体の障害と考えられ、これまでの研究は神経細胞に焦点を当てた研究が大部分でした。しかし、なお、原因の解明からは程遠い現状にあります。

脳には神経細胞以外にグリア細胞と呼ばれる支持細胞とみなされてきた細胞がたくさんあります。グリアは、神経細胞と神経細胞をつなぐ膠（にかわ）の意味で、神経膠細胞とも記載されることがあります。人間は、たとえばネズミなどに比べて大きな脳をもっていますが、その違いは、実は神経細胞の数ではなく、グリア細胞が著しく増えているためです。人間の脳の構成細胞の数は、神経細胞を1とするとグリア細胞は9になります。私たちは、この人間の脳の90%を占めるグリア細胞に焦点を当てて原因不明の脳と心の病気を研究してきました。なぜなら、グリア細胞は単なる支持細胞、膠や足場という働きだけではなく、もっと積極的に神経細胞の働きを高めたり、必要なエネルギーを供給したり、老廃物を取り除いたり、多様な機能を担っていることが明らかになってきたからです。本日の講演では、多発性硬化症や神経障害性疼痛、統合失調症などを例にあげて、これらの難治性脳疾患におけるグリア細胞の働きと、それをターゲットにした治療法開発の展望について紹介したいと思います。

計画研究一覧

A01 「グリアアセンブリによる脳機能制御」

オリゴデンドロサイトを介した神経軸索間情報伝達機構の解明	池中 一裕	生理学研究所/岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授
オリゴデンドロサイトによる活動電位伝導の修飾作用の機序と生理的意義の解明	山崎 良彦	山形大学 生理学講座・准教授
カルシウムシグナルの可視化と制御によるグリアアセンブリ動態の解明	飯野 正光	東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学教室・教授
アストロサイトによる神経同期活動の制御とその機能の解明	大木 研一	九州大学大学院医学研究院 分子生理学分野・教授
グリアアセンブリ動作原理の解明	小泉 修一	山梨大学大学院総合研究部医学域 基礎医学系 薬理学講座・教授
キロショウジョウバエを用いたグリアアセンブリ制御機構の解明	伊藤 啓	東京大学分子細胞生物学研究所 脳神経回路研究分野・准教授

A02 「グリアアセンブリによる脳機能成熟」

グリアアセンブリによるシナプスリモデリングの制御機構	岡部 繁男	東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学・教授
小脳神経回路の生後発達過程におけるグリアアセンブリの役割の解明	橋本 浩一	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 神経生理学・教授
ニューロン・ミクログリア相関による機能的神経回路形成の分子基盤の解明	高坂 新一	国立精神 神経医療研究センター 神経研究所・名誉所長
オリゴデンドロサイト前駆細胞と神経回路の機能的相互作用	竹林 浩秀	新潟大学大学院医歯学総合研究科 神経生物 解剖学分野・教授
神経回路の機能的成熟に与えるニューロン・グリア相関ダイナミズムの時空間解析	福山 秀直	京都大学学際融合教育研究推進センター・特任教授
グリア機能プロービング技術の創出、及び、グリアを治療標的とする脳発達障害創薬基盤技術の構築	植木 孝俊	名古屋市立大学大学院医学研究科 統合解剖学分野・教授

A03 「グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患」

白質・ミエリン障害を病因とする統合失調症サブグループの同定	尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学 親と子どもの診療学分野・教授
脳内ミクログリアによるシナプス制御機構と慢性疼痛	井上 和秀	九州大学大学院薬学研究院 薬理学分野・教授
統合失調症におけるミクログリア制御異常による白質・シナプス伝達障害の機構解明	神庭 重信	九州大学大学院医学研究院 精神病態医学分野・教授
脱髄性疾患・統合失調症における白質グリア障害の機構解明と画期的治療法の開発	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院 神経内科学・教授

【技術支援】

- ・ ウィルスベクター作製 担当：池中一裕、小林憲太（生理学研究所）
- ・ *in situ* hybridization による遺伝子発現解析 担当：竹林浩秀（新潟大学）
- ・ 高速三次元脳機能イメージング 担当：小泉修一（山梨大学）、伊藤 啓（東京大学）、栗崎 健（杏林大学）
- ・ ミクログリアの分離採取法および発現分析 担当：吉良潤一（九州大学）
- ・ ヒト体細胞由来の induced neuronal cells および induced glial cells 作製 担当：神庭重信、加藤隆弘（九州大学）
- ・ 精神神経疾患のゲノム解析 担当：尾崎紀夫（名古屋大学）

公募研究一覧

A01 「グリアアセンブリによる脳機能制御」

興奮を惹起する新規 Focal spot グリアアセンブリの解析	柴崎 貢志	群馬大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学・准教授
新規カルシウムプローブを用いたグリアと神経細胞の同時活動可視化	尾藤 晴彦	東京大学大学院医学系研究科 神経生化学分野・教授
グリア細胞カルシウムシグナルの進化的意義の解明	坂内 博子	名古屋大学大学院理学研究科 生命理学専攻・特任講師
細胞膜輸送と細胞骨格再構築によるミエリン形成機構	匂坂 敏朗	神戸大学大学院医学研究科 生理学 細胞生物学講座・教授
新規小胞型 D セリントランスポーターの同定とその化学伝達における生理的意義の解明	日浅 未来	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生体膜機能生化学分野・WTT 助教
D-セリン-デルタ受容体シグナリングを介する新規グリア-ニューロン相互作用の解明	掛川 渉	慶應義塾大学医学部 神経生理学・講師
髄鞘による軸索機能制御に関わる細胞内・細胞間情報伝達機構の解明	宮田 信吾	近畿大学東洋医学研究所 分子脳科学研究部門・准教授
生体内で起こる皮質回路シナプス可塑性におけるアストロサイトの役割	平瀬 肇	理化学研究所脳科学総合研究 センター・チームリーダー

A02 「グリアアセンブリによる脳機能成熟」

新規光遺伝学を用いたオリゴデンドロサイト前駆細胞の分化制御と再生医療への応用	今吉 格	京都大学 白眉センター・准教授
神経回路発達におけるミクログリアの機能解明	馬場 広子	東京薬科大学薬学部 機能形態学教室・教授

A03 「グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患」

グリア光操作による虚血性脳障害回避法の開発	松井 広	東北大学大学院医学系研究科 新医学領域創生分野・准教授
自閉症におけるマイクログリア依存的シナプス除去機構の破綻と BDNF によるその回復	小山 隆太	東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室・助教
一次性マイクログリア病：CSF-1R 変異関連 HDLS におけるマイクログリアの機能異常	池内 健	新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学・教授
体内時計によるグリアネットワーク調節に注目した「精神-疼痛」関連メカニズムの解明	宝田 剛志	金沢大学大学院医薬保健学総合 研究科 薬物学・助教
ターゲット遺伝子法によるグリアネットモデルサルの同定と繁殖の試み	今井 啓雄	京都大学霊長類研究所 分子生理部門・准教授
脊髄および後根神経節グリアにおけるアクアポリン 4 の役割と神経因性疼痛の病態生理	安井 正人	慶應義塾大学医学部 薬理学教室・教授
脳特異的な分岐型 O マンノース糖鎖がグリアアセンブリに果たす役割	北爪しのぶ	理化学研究所 疾患糖鎖研究 チーム・副チームリーダー
脱ミエリン病で特異的に活性化される分子経路を抑制することで、病態を改善する試み	山内 淳司	国立成育医療研究センター研究所 薬剤治療研究部 分子薬理研究室・ 室長
全ゲノム SNP データを基盤としたグリア遺伝子と統合失調症の関連解析	池田 匡志	藤田保健衛生大学医学部 精神神経科学・講師