



日本のグリア研究のこれまでとこれから

工藤佳久

評価委員

(東京薬科大学・名誉教授)



20世紀末から現在までの脳科学分野におけるグリア研究の急速な発展は驚くべきものである。今や、我々はグリア細胞がニューロンや神経回路への単なる支持役ではなく、脳における情報処理に貢献する精巧な要素であると認識し、脳機能解明のためにはグリア研究が不可欠であると信ずるに至っている。PubMedで「グリア」をキーワードとして検索される論文数は1987年までは毎年1,000件にも満たない。ところが、この年以降、その論文数は直線的というより指数関数的に増大し、2013年には4,000件以上にも達している。この傾向は日本のグリア研究に

もあてはまる。すなわち、1987年以前のグリア関連論文数は非常に少なかったが、この年以降は一気に増加し始めたのだ。そして、日本発のグリア研究は2000年までには世界のグリア論文のほぼ10%を占めるに至っている。その後、日本から毎年、およそ300件のグリア関連論文が発表されてきている。最近ではアメリカや中国からのグリア関連論文が増加してきたために、比率としてはやや減少してきたが、グリア細胞が高次脳機能に寄与する重要な要素であることを強調するための中心的な成果となっていると信じている。勿論、日本も他の国々と同様に神経科学者のほとんどが「ニューロン至上主義者」なので、日本の神経科学研究分野においてグリア研究の「真の重要性」が認知されるまでには長い雌伏の時代を経験しなければならなかった。しかし、日本におけるグリア研究の先達はすばらしい研究成果を示すことによって我々を勇気づけてくれた。その例をここで簡単に紹介する。

発生生物学の分野において、藤田哲也（ルイ・パスツール医学研究センター）はグリア細胞とニューロンが同じマトリックス細胞（基盤細胞：胚性幹細胞）に由来することをトリチウム・チミジンによる細胞動態可視化法を用いて証明した。この成果が1960年に発表されると、Wilhelm His (1889)以来、グリア前駆細胞とニューロン前駆細胞は神経発生の初期から明瞭に分かれているとする学説を信じ切っていた欧米の発生生物学者から猛烈な反発を受けた。そして、あろうことか、発生生物学会の委員会（Boulder Committee）の決議によって「公式」に拒否されたのだ。その後、その「公式的否定」は公式に撤回されることはないまま現在に至っている。しかし、今では藤田の説は完全に「正論」として認識されている。

神経病理学の分野において生田房弘（新潟大学名誉教授）は脳の障害部位におけるアストロサイトのダイナミックな様相を克明に調べ、脳におけるアストロサイトの増殖や移動は脳の正常な発達や障害からの修復に不可欠な要素であることを明らかにしている（1979）。

超微細構造研究分野において、濱 清（生理学研究所名誉教授）は1970年代から超高压電子顕微鏡を応用してアストロサイトの形態の立体像を解析しており、ゴルジ染色された5 μm の脳切片におけるアストロサイトの突起の詳細な形とその広がりを示す三次元画像を発表している（1987）。その努力は現在も続けられており、その画像はアストロサイトの脳における機能的な重要性を強く印象づけてきた。

さらに、ここに脳研究におけるグリア細胞の重要性を示唆した著名な脳外科医であり神経科学者の一人であった中田瑞穂(1893-1975)を紹介したい。彼は常々脳機能におけるグリア細胞の重要性を説いていたとのことであるが、1971年、新潟医学会雑誌に「Neuro-Gliology」と題する科学エッセイを発表し、その最後に「現在および将来のNeurologyとしてはニューロンばかりのNeurologyであっても、gliaばかり研究するGliologyであってもならぬ。両々相関のNeuro-Gliologyこそ新時代のNeurologyであるべきであると思う」と述べている。彼は40年以上も前に現在のグリア研究発展を予見していたのである。

とは言え、電気生理学を中心とした脳科学が一世を風靡していた1980年代末まではグリア研究は軽視されてきたことは確かである。しかし、神経化学分野においては、生化学的および形態的な観点から地道な研究は展開されていたのである。私の机の上に1977年に出版された「神経グリア その全体像への接近」（辻山義光編、医学書院）がある。おそらく、この本は日本で出版された最初のグリア細胞に関する専門書であろう。この本にはニューロンとグリアの形態的、生理学的、生化学的相関、グリア細胞の電気生理学的側面、薬理学的な応答性、変性疾患におけるグリアの動態などに加えて、グリア細胞の培養法や神経成長因子（NGF）の重要性など興味深い項目が立てられており、その内容は出版当時のグリア研究としては極めてレベルの高いものであり、現在の知識で解釈すると非常に面白い現象も紹介されている。この当時、グリア細胞が神経化学分野では重要課題の一つになっていたことをうかがわせる。この頃は脳におけるNGFの役割に注目された時代であり、この当時のグリア細胞研究者は脳の機能の維持や修復における役割に注目していたものと考えられる。しかし、1970年代、1980年代では脳科学分野におけるこの種の研究はマイナーであり、グリア研究者が大きな研究グループを構成して科学研究費の申請をしてもまったく受け入れられなかった。

よく知られているようにグリア研究において最も重要なインパクトは細胞内Ca²⁺ダイナミックスの計測である。この方法は、細胞内に容易に導入できる蛍光Ca²⁺指示薬の発明(Tsien, 1982)によって可能になった。我々は蛍光顕微鏡に高感度ビデオカメラを装着した簡易型の細胞内Ca²⁺濃度計測装置を独自に開発した。そして、この方法で最初に明らかにしたのが、グリオーマ由来のクローン細胞（C6Bu1）がセロトニンに応答して、細胞内Ca²⁺を上昇させるという事実であった(Kudo, 1986)。グリア細胞についてもっとも重要な発見は培養アストロサイトが興奮性神経伝達物質グルタミン酸により律動的Ca²⁺変動を生ずるという事実ある(Cornell-Bell, 1990)。その後、我々を含めた多くの研究者がいろいろな神経伝達物質によりアストロサイトのカルシウム上昇を生ずることを発見している。それまでほとんどの神経科学者は、グリア細胞は電気生理学的には不活性な細胞であると信じていたので、この細胞が脳機能発現に関与するという点については考えもしなかった。しかし、神経伝達物質に対するグリア細胞の積極的な応答を目の当たりにした研究者はグリア細胞が脳機能発現のための重要要素であると再考することを迫られることになった。現在、グリア細胞の「新しい側面」に従って脳機能を考えてみると、正常および脳機能の病態がグリア細胞の活動と密接に関係していることを認識することができるのである。

いくつもの科学的証拠を我々の研究の背景として、我々は「グリア細胞による神経伝達機構の解明」（代表者：池中一裕）と題したプロジェクトを申請した。このプロジェクトは1998年に文部科学省の「特定領域研究

B)として採択され、そして2001年まで4年間継続した。この4年間における研究成果は最高の評価を受け、日本の神経科学分野に大きなインパクトを与え、脳機能の解明にはグリア研究が必要であることを強く印象づけた。このプロジェクトが終了して一年後の2003年にさらに大きなグリア研究プロジェクト、「グリアーニューロン回路網による情報伝達処理機構の解明」(代表者:工藤佳久)を申請し、採択された。このプロジェクトは(1)神経伝達物質を介したグリアーニューロン相互調節機構に関する研究(5サブグループ)、(2)グリアーニューロン相互認識による機能分子発現機構に関する研究(5サブグループ)、(3)グリアーニューロン回路網を介した脳機能発現機構とその異常に関する研究(4サブグループ)からなり、2007年までの5年間継続した。このプロジェクトでは14名の計画班員に加えて、それぞれ三つの研究班に参加する公募班員を採択した。これにより、最初の二年間(2004-2005)には32名の研究者を共同研究者として迎え、次の二年間(2006-2007)には26名の共同研究者を迎えた。

このプロジェクトで5年間に発表したオリジナル論文数は700件を越え、各グループで極めて高い成果を上げた。研究成果に加えて、このプロジェクトから、国内での国際シンポジウムを三回、日米ジョイントシンポジウムなどを企画し、さらに国内および国外の神経科学関連学会において積極的にシンポジウムを提案し、グリア研究の重要性の啓蒙につとめ、国内外の評価を受けてきた。

残念ながら、このプロジェクトの極めて大きな成果にもかかわらず、2008年以降は日本の社会情勢の大きな変化や厳しい災害のため、次のグリア研究プロジェクトを発進することはできなかった。しかし、2013年より池中一裕を首班として念願の第三期グリア研究プロジェクトが発足したのである。その内容はこのホームページを見ていただければわかるが、前回はさらに上回るものであり、特に、臨床研究を重視したグループが主な構成要素の一つとなっていることも特徴となっている。また、このプロジェクトではグリア研究に参加する若い研究者を育てるために、彼らの国際会議やワークショップへの参加をサポートするプログラムも含めている。その他、この研究グループの魅力は本ホームページから感じ取っていただきたい。

グリア研究の発展には、もちろん資金の援助が必要であるが、加えて重要な要素が人材である。幸い、このプロジェクトの計画班員は日本のグリア研究者として最高の人材であり、その研究室に集まった優秀な若い研究者達が参加している。さらに、公募班員として加わった研究者はグリア細胞の新しい側面を明らかにするために必要な技術を駆使できる優秀な研究者達である。

私は今、このプロジェクトに参加する多くの研究者達が互いに緊密な相互関係を保つと同時に、彼らが育んできた国際的な共同研究体制を基盤として大きく発展すると信じている。この研究班から産み出される科学的成果はグリア研究のさらなる発展および脳機能の新しい側面の理解にも貢献すると確信している。

(2015.7.6.公表)