

にかわ脳-Glue Brain Project-

松井 広，田中謙二

はじめに

IBM とスイス連邦工科大学がはじめた「Blue Brain Project」をはじめ、国家規模の機能的コネクティクス研究は数々あるが、そのほとんどで研究対象としているのが、脳のたった半分だけ、というのは驚くべき事実である。実際の脳の中は、多数のグリア細胞の隙間を神経細胞が埋めているような有様である。ところが、脳科学のプロとも言えるべき人たちでさえ、脳の半分以上はグリア細胞でできているという厳然たる事実を、うっかり見過ごすことがある。

グリア細胞は活動電位を発しないため、脳内情報処理には何ら関わりがないとするのが、従来の考え方であった。ところが、グリア細胞内のイオン変動や代謝産物変動を可視化すると、実に豊かな情報表現がされていて、そして、さまざまな伝達物質を放出することで、他の細胞とも活発にコミュニケーションを取っていることが明らかになってきた。また、脳内血管と神経細胞の間には必ずグリア細胞がある。したがって、中枢である脳は、グリアを介して、全身とつながっているとも言える。グリア細胞は、脳と心と体を「ノリ」や「にかわ (Glue)」のように、構造的、そして機能的につないでいる。そして、その働きのおかげで、われわれは、整合性ある1つの個体として活動できるわけである。

このような考え方は、グリアをこよなく愛する研究者の偏った思想と捉える向きも多いであろう。しかし、いまこそ、脳と心の機能は神経細胞のみが担っていると考えるニューロン・ドグマを疑い、グリアを中心に据える斬新な視座に立って、脳科学そのものを脱構築するチャンスである。これまでにない新たなアイデアが生まれ、神経科学も、ようやくポストモダンのフェーズに入ることであろう。科学革命の原動力は、一般科学の敷いた常識のルールを疑い、これを覆すことにある。

本増刊号では、グリア細胞に焦点をあてた“Glue” Brain Projectを担う最先端の研究者に、執筆陣として参加していただいた。脳と心に関してアプリオリに想定される関係を根底から覆すような、革命的研究を紹介する。

1. 本増刊号の構成

第1章では、グリア細胞がそもそもどのように分化・発生して、グリア組織網が構築さ

れているのかを解説する。また、グリア細胞から神経細胞への働きかけしだい、神経細胞の遺伝子プログラムがどう変更されるのか、その道筋を明らかにする。一般的に、進化上、高次の生物ほど、神経細胞に対するグリア細胞の割合が高くなると言われており、このことこそがグリア細胞がヒトの「知性」の源泉となっている証拠である、とする説さえ提唱されている。この仮説の真偽はともかくとして、ヒトのみならず、ショウジョウバエや線虫でも、神経系の中にグリア細胞が存在することは確かである。遺伝学が扱えるモデル生物を対象として、グリア細胞がなぜ脳の中に必要な細胞として生まれてきたのかを考察する。

第2章では、グリア細胞が、神経回路とは全く異なる系と脳神経細胞とを橋渡ししていることを紹介する。実際、グリア細胞は、脳以外の臓器あるいは免疫や代謝系や血流などと、脳の神経細胞とのコミュニケーションに深くかかわっている。ちなみに、脳のしくみを解明するためには、麻酔をかけたうえでマウス等の動物の頭部を切り落とし、生きている状態の脳をすばやく取り出して薄い切片にし、酸素とグルコースを十分に供給した人工脳脊髄液を灌流しながら実験を行うことが多い。確かにこの方法は、個々の細胞の機能を精査することができるため、パッチクランプ法という電気生理学的手法の発達に伴い、脳における信号処理のしくみに関して、さまざまな知見をもたらしてきた。しかしじつは、身体と切り離された時点で、脳の機能の本質の多くは失われてしまう可能性がある。われわれの心は、決して身体と切り離された存在ではない。神経、グリア、情報、代謝、免疫といった、異なる原理のもとで作動するさまざまな生物学的な回路を超える信号こそが、われわれの心の基盤となっているのではないか。それぞれの回路は独自の論理で並列的に作動しているものの、これらの並行回路の間に緩やかな相互作用が存在し、それこそが、複雑で豊かな心の機能を実現していると考えられる。

第3章では、複数の並行回路をつなぐグリア細胞の働きが破綻すると、さまざまな病態が生まれる事例を紹介する。グリアの機能異常によって脳病態が発症するということは、言い換えれば、正常なグリアには心身を結び付ける機能があるということであろう。また、虚血やてんかんといった極端環境にさらされた脳の反応を調べると、むしろ、脳の正常な機能についての多くの示唆が得られることもある。正常な脳では、グリアの役割は、神経細胞の働きの影に隠れていて、表に現れないことが多い。一方、極端環境においてはグリア機能が大幅に増幅されて、グリア機能が脳の病的な反応の表舞台に立つことがある。これを解析すれば、グリア細胞のもつ潜在的な力を調べ、基本的な原理を明らかにすることができるだろう。グリア発の潜在的な経路の多くは、正常な脳においても、規模の大小はあれ、必ずや機能しているに違いない。このように、病態研究を通して正常生理を理解する方法もあると考えられる。もちろん、病態時におけるグリアの異常反応の原理が明らかになれば、これを治療ターゲットとしてアプローチすることも可

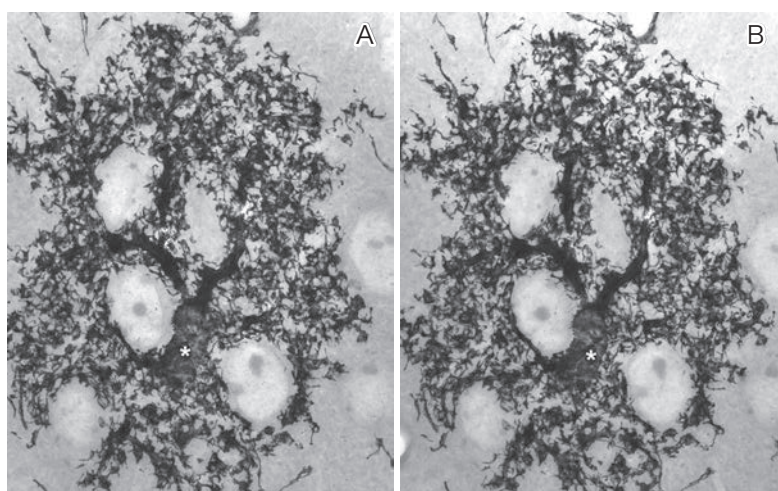


写真 ラット海馬 CA1 領域錐体神経細胞層のアストロサイト

ゴルジ染色によってアストロサイト細胞表面が黒く標識されている。ゴルジ染色されたアストロサイトを光学顕微鏡で観察すると黒い塊にしか見えないが、これを超高圧電子顕微鏡で撮影すると、その微細形態が明らかになる。ステレオグラムになっているので立体視にチャレンジしてもらいたい。アスタリスク(*)はアストロサイトの細胞体、三次元的に葉状の微細な突起を伸ばし、神経細胞体を隔離するかのように細胞層の隙間を埋めている。電子顕微鏡を用いた脳神経系研究の開拓者、故 濱清博士(元 岡崎国立共同研究機構長)が後進のために遺された資料より。(濱清博士は2019.5.21に97才で永眠されました。心よりご冥福をお祈りします)

能になるであろう。

第4章では、グリア細胞の活動が、神経細胞間シナプス伝達、あるいは神経細胞の活動電位の軸索伝導に与える影響に焦点を当てる。グリア細胞の符号化する信号や、グリア細胞から放出される伝達物質のタイムコースをどれほど精査しても、ミリ秒単位で変化する神経細胞の信号のスピードや大きさにはかなわない。このことも、グリア細胞が、時間精度も悪く、空間的にも局在的なシグナルを生み出すことのない、神経細胞の劣化版として捉えられてきたゆえんであろう。しかし、本当に神経機能に対して大した影響力をもたないといえるのであろうか。確かに、グリア細胞には個々の活動電位を符号化するだけの能力はない。しかし、神経細胞をとり巻くイオン環境がほんの1 mMでも変化したり、グリア細胞の微細突起がとり巻く細胞外空間がほんの1 μ mでも変化したりすれば、神経細胞間を伝わるシグナルもまた影響を受けるのは事実である。ぼんやりしているときと集中しているとき、たとえ同じテキスト情報が眼を通して入ってきたとしても、それが記憶されるかどうかは異なる。つまり、神経情報が伝わるかどうか、神経可塑性が誘導されるかどうかは、神経細胞をとり囲む局所環境の違いによって決まると考えられる。そして、局所環境を制御しているのは、グリア細胞なのではないか。このように、グリア細胞は神経細胞とは異なる次元で、メタ的に脳内情報処理に深くかかわる

存在であると考えられる。

第5章では、グリア細胞の機能・構造を探るための革新的技術を紹介する。精緻な電気生理学的手法を駆使すれば、神経細胞の活動の多くは明らかにできた。しかし、グリア細胞の場合、そもそもの情報表現が電気ではない。そのため、グリア細胞の担う信号を計測して、その機能を理解するには、新たなイメージング等の機能解析テクニックが求められる。さらに、神経細胞とは異なり、樹状突起やスパインなどの画一化された構造単位も存在しないので、形態学的な構造解析についても全く新しいアプローチが必要となる。計測の技術だけでなく、形態表現のための新たな数理解析方法なども必要であり、研究のフロンティアは限りなく広がっている。

2. 日本と国際的なグリア研究動向

Glue Brain Project という国家的プロジェクトは、現在のわが国にはまだ存在しない。しかし、じつは日本では、グリア研究が海外に先んじて進んできた歴史がある。これまでわが国の科学研究費によって支えられてきた大きな研究領域としては、後述の3つがあげられる。すなわち、①特定領域研究 (B) 「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」(1998-2001 年度、代表：池中一裕)、②特定領域研究「グリア-ニューロン回路網による情報処理機構の解明」(2003-2007 年度、代表：工藤佳久)、③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」(2013-2017 年度、代表：池中一裕) である。これに引き続く第4の枠組みが待ち望まれているが、残念ながら、現時点では実現していない。また、国内ではグリア研究の専門学会・研究会が存在しないため、持続的で安定的な共同研究体制を築くことが困難である。一方、欧州においては Euroglia Meeting という学会が隔年で開催され、米国においては Gordon Research Conference や Cold Spring Harbor Laboratory Meeting 等の研究会で、グリアが頻繁にとり上げられている。脳と心の基礎的な関係を理解するための新手段として、また、各疾患を制御するためのオルタナティブ・アプローチとして、グリア研究は世界的に脚光を浴びているのが現状である。

なお、前述の第3の研究領域「グリアアセンブリ」を通して、YoungGlia という国際的若手研究支援の枠組みが創設されたのは注目に値する。当初は、日本の「グリアアセンブリ」とドイツの「Glial Heterogeneity」(代表：Frank Kirchhoff) という2つの研究費の枠組みを使い、両国間の若手グリア研究者を行き来させて、研究交流を深めることが目的であった。「グリアアセンブリ」の終了後は、YoungGlia の枠組みはより発展し、交流先を日独に限定せず、世界的な展開をめざしている。つまり、その時々を獲得された研究費を注入して存続させ、個々の研究費の採択期間に依存しない、恒久的なグリア

研究の国際交流へと発展しつつある。現在、日本からは、日本学術振興会・研究拠点形成事業（Core-to-Core Program）「階層横断的グリア脳科学研究のための国際コンソーシアム拠点形成」（2018-2022年度、代表：和氣弘明）を通じた支援が得られている。

おわりに

脳科学における未解決の主要問題の1つに、「結び付け問題（Binding Problem）」があげられる。現代の脳科学では、脳内で並行して行われるさまざまな情報処理が、どのように結び付けられて、われわれの認識する統一された表象や意識といったものに生まれ変わるのか、解明できていない。要素還元主義のサイエンスにとって、分解して細分化してゆくのは、最も得意とする手法である。一方、個々の情報を結び付けていって全体の働きを理解するのは、不得意である。この結び付け問題、さらには、意識に相関する神経活動（Neural Correlates of Consciousness）を解明するうえで、「にかわ（Glue）」としてのグリア機能は、何らかの鍵を握っているのではないか。

従来、グリア細胞は脳の間隙を埋める「にかわ（Glue）」に過ぎないと揶揄されてきた。ここで開き直って、Glueで結構ではないか、という境地に立つと、じつは大きな示唆が得られる。考えてみれば、脳内の神経細胞の活動電位は、ほんのミリ秒単位で終わってしまう信号である。一方、われわれの感じる心の働き、意識、ムード、気分といったものは、もっと長い、秒や分などのタイムコースで移ろう。心や意識について考察する場合、これらと強い相関をもつのは、むしろ、グリア細胞の活動のほうかもしれない。この「意識に相関するグリア細胞の活動（Glial Correlates of Consciousness）」を追究することこそが、心と脳と身体との結びつきを理解するための、最善の方法であると考えられることもできる。

Glue Brain Projectの実現も夢ではない。本増刊号が、グリア研究の一層の発展につながることを期待する。