

<特集「間質細胞 その生理と病態制御」>

グリア細胞—神経系の多面的なプレーヤー

井 村 徹 也^{*1,2}

¹京都府立医科大学大学院医学研究科人体病理学

²京都府立医科大学附属北部医療センター

Glial Cells-Multifaceted Players in the Nervous System

Tetsuya Imura^{1,2}

¹Department of Surgical Pathology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

²North Medical Center Kyoto Prefectural University of Medicine

抄 録

グリアはその名前の由来が示すように脳の間質として最初に見出されたが、なかでも代表的なグリア細胞であるアストロサイトは、典型的な間質細胞として受動的な脳の構成要素と長らく考えられてきた。しかし近年の研究により、アストロサイトは神経活動と協調して脳機能や恒常性の維持に必須の役割を果たしており、その異常が様々な神経疾患の病態に関与することが明らかとなっている。またアストロサイトは成体脳内の細胞新生や組織修復に重要であり、再生医療の標的として有望と考えられている。脳の生理機能や病態機序を解明していくためには、ニューロンとグリアをユニットとして捉えていくことが必要であり、それはいわゆる“腸脳相関”が注目されている消化管など他の臓器システムの研究についても同様である。

キーワード：グリア・ニューロン相関、神経幹細胞、消化管グリア。

Abstract

Glia, as its name indicates, was originally discovered as brain stroma. Astrocyte, the major glial cell type, was long considered to be a typical stromal cell and a passive element of the brain. Recent research, however, has revealed that astrocyte plays a critical role in brain function and homeostasis in coordination with neural activity, and that its pathological changes are involved in various neurological disorders. Moreover, astrocyte contributes to cell genesis and brain repair in the adult brain, making it a promising candidate for regenerative therapy. To elucidate the physiology and pathology of the brain, it is necessary to investigate neuron and glia as a unit. The neuron-glia unit is also important in studying other organ systems such as the gastrointestinal tract, in which so-called “gut-brain axis” has attracted considerable attention in recent years.

Key Words: Neuron-glia interactions, Neural stem cells, Enteric glia.

令和3年3月8日受付 令和3年3月9日受理

*連絡先 井村徹也 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

timura@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.04.279

はじめに

グリアは19世紀にVirchowが“Nervenkitt (Neuro-glue)”として言及したのが最初とされ、“glue=膠”という名称が示すようにニューロン間を埋める結合組織と当初考えられていた。20世紀に入りアストロサイト・オリゴデンドロサイト・マイクログリアの3種類の中樞神経系グリア細胞が同定された。このうち後二者は髄鞘形成・貪食等の特化した機能細胞として研究されてきたが、アストロサイトは受動的な間質細胞として長らく注目されることはなかった。

本稿では近年注目されているアストロサイトの多様な機能について概説し、さらに消化管グリア細胞の研究の進歩についても簡単に触れたい。

脳のキープレーヤーとしてのアストロサイト

脳の進化に伴い一般にグリア/ニューロン比は増加する。アインシュタインの大脳皮質連合野ではグリアが多かったという説と相まって、グリア細胞、特にアストロサイトの発達と高次

脳機能との関わりが喧伝されてきた。しかしながら最近の批判的な総説で言及されているように¹⁾、グリア/ニューロン比の増加が実態以上に強調されてきた面は否めない。実際には、ニューロンのサイズや密度が種・領域間で非常に多様であるのに対しグリアのそれは相対的に一定であり、脳の基本ユニットを提供するグリアの構築はむしろ変更が困難なものかもしれない。言い変えるならば、頭蓋骨サイズのようにグリアの性質は逆に脳の進化の制限要因である可能性がある。

アストロサイトはその名称が示すように、GFAP免疫染色で示される星形の形態が一般的なイメージと思われる。しかし細胞膜に蛍光タンパクを発現させて観察すると、実際には星雲とでも呼びたいような細かな突起を充満させた球形態をしていることがわかる(図1A)。興味深いことに1個のアストロサイトの支配領域は、大脳皮質で互いに重なり合わない独立したドメインを形成している(図1B)。ヒトアストロサイトは齧歯類の16倍の体積を有しており²⁾、シナプス密度が種間で比較的一定であることを考慮すると、ヒトでは1個のアストロサイトがカバーするシナプス数が比例して増加

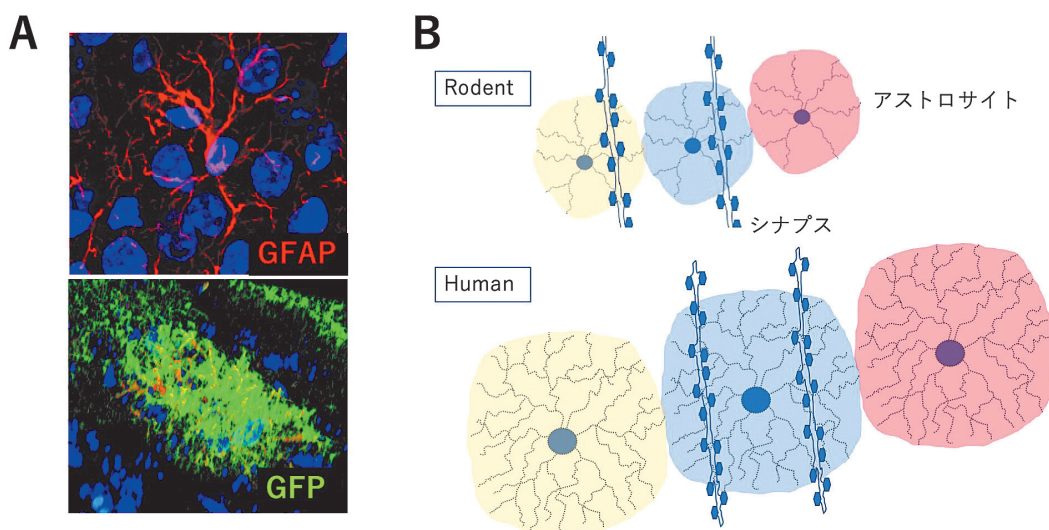


図1. A: 大脳皮質アストロサイトの形態。GFAP (赤) 免疫染色・GFP (緑)。B: 個々のアストロサイトは独立したドメインを形成し、ヒトの大きなドメインは多数のシナプスを含有する。

していることとなる。アストロサイトはシナプスの形成・維持や神経伝達の修飾を司っており、ヒトの大きなアストロサイト・ドメインのメリットとして、シナプス伝達の協調をより大きなスケールで行える可能性が挙げられる。あるいは逆に大きなドメインは、あたかも画素数がそれ以上増加できないかのように、進化の過程での脳の基本ユニットの拡張の限界を示しているのかもしれない。

病態生理学的な観点からは、アストロサイトは興奮毒性の防止や代謝補助・血流制御によりニューロンの恒常性を支えており、その異常は非自律的なニューロン死をもたらし得る。例えば小脳皮質ではニューロン線維間をアストロサイトの突起がびっしりと覆っているが、アストロサイト特異的に変異導入を行いこの突起が消失した動物モデルでは、進行性のニューロン脱落を示し、小脳失調症状を呈する³⁾。確実にアストロサイトに起因することが確認されているのはアレキサンダー病や視神経脊髄炎など少数だが、筋萎縮性側索硬化症や多発性硬化症など様々なヒト神経疾患でアストロサイト依存的なニューロン死の可能性が報告されている⁴⁾。ヒ

トの大きなドメインでは1個のアストロサイトの異常が、いわゆるシナプトパッチとニューロン変性をより広範囲にもたらし得ることが示唆される。

幹細胞としてのアストロサイト

胎生期脳内に成熟グリア細胞は存在せず、脳室と軟膜面を繋ぐ放射状グリア (RG) が柱状に配列している。RG はグリアと名付けられているが、実際には非対称分裂によりニューロンを産生する神経幹細胞である。RG は生後早期までに神経新生を停止し、脳室面から離れてアストロサイトへと分化する。これに伴って多くのRG は幹細胞能を喪失するが、一部は神経幹細胞として保持されると考えられる (図2)。成体神経幹細胞はアストロサイトの形質を有し、齧歯類や霊長類では嗅球と海馬歯状回で生涯にわたって生理的な神経新生が観察され、記憶形成やストレス応答に関わっている⁵⁾⁶⁾。ヒト成体脳内における神経幹細胞の働きについては未だ結論が出ていないが、少なくとも海馬では神経新生が一定程度持続している可能性が高い⁶⁾。

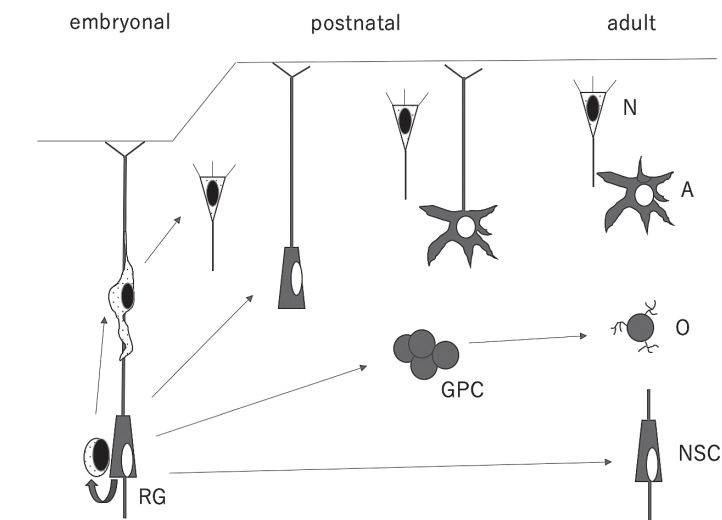


図2. アストロサイトと神経幹細胞. RG:放射状グリア, N:ニューロン, A:アストロサイト, GPC:グリア前駆細胞, O:オリゴデンドロサイト, NSC:神経幹細胞

一方、幹細胞以外のアストロサイトでその能力が完全に失われているのかは興味深いポイントである。RG 類似の視床下部タニサイトや網膜ミューラーグリアはある種の条件下で幹細胞として働き得るとされる⁷⁾⁸⁾。さらに大脳皮質のアストロサイトでも幹細胞能の賦活に成功したという報告がなされており、将来の再生医療のターゲットとして有望と考えられている⁹⁾。

アストロサイトとグリオシス

アストロサイトが脳の傷害にさいしてグリオシスとよばれる定型的な応答を示すことはよく知られているが、その機能的な意義ははっきりしていない。例えば脊髄や脳の外傷では、傷害組織由来因子により活性化したアストロサイトが病変部を取り囲むようにグリア瘢痕を形成する。従来このグリア瘢痕は軸索の再生を阻害する負の因子と考えられてきた。しかしグリオシス形成をコントロールできる動物モデルで検討してみると、実際にはグリオシスは炎症を限局させ軸索の伸長をむしろ促進するなど機能回復にポジティブに働いている¹⁰⁾。それではグリオシスは善玉かというところ、そう単純でもないようである。疾患関連変異遺伝子をアストロサイトに導入すると、グリオシスの形成とともに非自律的なニューロン傷害をもたらす⁴⁾。また多発性硬化症脳のグリオシスでは VEGF-A が増加するが、これは血液脳関門の破綻やリンパ球浸潤を増悪させることが示されている¹¹⁾。

最近のコンセンサスレビューで指摘されているように¹²⁾、グリオシスとは様々な病的刺激に反応したアストロサイトに現れる共通の形質の総称と考えるのが妥当であろう。例えば STAT3 を介したグリオシスの形成は、脊髄損傷では保護的に働くがアルツハイマー病モデルでは逆に病態を増悪させる¹²⁾。おそらく疾患・時空間毎に正負相反する複雑な役割を果たしており、分子レベルの変化と病態への関与を個別に明らかとしていくことが治療戦略の構築に必要と考えられる。

消化管グリアの生理と病理

消化管は“第2の脳”と称される発達した神経システム (ENS) を有しており、ヒト消化管には1億個の内臓性ニューロンとその数倍のグリア細胞 (EGC)、10万個に及ぶ外在神経終末が存在すると推定されている。EGCはシュワン細胞とアストロサイトの中間的な性質をもつグリア細胞とされ、神経叢のみならず粘膜固有層や筋層内に散在性に分布している。

近年消化管機能における ENS の重要性が明らかとなり、EGC にも注目が集まっている。粘膜固有層内の EGC は多数の突起を伸ばして上皮・免疫細胞や脈管系と密なコンタクトを保っており、動物モデルで EGC を選択的に傷害すると消化管バリア破綻が惹起され、ヒト炎症性腸疾患類似の病態が引き起こされる¹³⁾。また迷走神経刺激は虚血腸障害で抗炎症効果を示すが、これには EGC が必要とされる¹⁴⁾。EGC は細菌叢変化などの腸内環境を感知して栄養因子を放出し、自然リンパ球のサイトカイン発現を促して消化管免疫やバリア機能を保持しているようである¹⁵⁾。

一方で EGC が病態促進的に働くことも報告されている。慢性炎症下で EGC 由来因子は、マクロファージを炎症型形質に転換させ腹痛を増悪させる¹⁶⁾。また、腫瘍産生因子により活性化した EGC が腫瘍進展に寄与することも示唆されている¹⁷⁾。近年腸内環境と中枢神経疾患との関わりが注目を集めているが、EGC やアストロサイトはその情報伝達の重要なプレーヤーと考えられる¹³⁾。

このように EGC は正負相反する役割を果たし、ある種の刺激下では幹細胞として働くなど¹⁸⁾ アストロサイトに極めてよく似た細胞集団といえるが、その多様性や制御メカニズムについてはまだ多くが未知の分野である。

おわりに

アストロサイトは鶴のように捉えどころがないが、逆にそこが魅力的な細胞である。アストロサイト A, B, C, のように複数の異なる細胞の

総称という捉え方もあるが、可塑性・未分化性を有する細胞プールとして進化の過程で保持されてきたのではないかと個人的には考えている。いわゆる“間質細胞”全般にいえることであるが、環境や相手により善玉にも悪玉にもコ

ロコロと様態を変えるが、だからこそ介入可能性の高い細胞であり、今後の研究・治療の進展に期待したい。

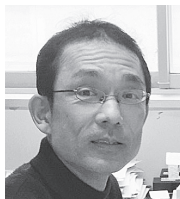
開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Herculano-Houzel S. The glia/neuron ratio: How it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution. *Glia*, 62: 1377-1391, 2014.
- 2) Oberheim NA, Takano T, Han X, He W, Lin JH, Wang F, Xu Q, Wyatt JD, Pilcher W, Ojemann JG, Ransom BR, Goldman SA, Nedergaard M. Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *J Neurosci*, 29: 3276-3287, 2009.
- 3) Wang X, Imura T, Sofroniew MV, Fushiki S. Loss of adenomatous polyposis coli in bergmann glia disrupts their unique architecture and leads to cell non-autonomous neurodegeneration of cerebellar purkinje neurons. *Glia*, 59: 857-868, 2011.
- 4) Pekny M, Pekna M, Messing A, Steinhäuser C, Lee JM, Parpura V, Hol EM, Sofroniew MV, Verkhratsky A. Astrocytes: A central element in neurological diseases. *Acta Neuropathol*, 131: 323-345, 2016.
- 5) Bayraktar OA, Fuentealba LC, Alvarez-Buylla A, Rowitch DH. Astrocyte development and heterogeneity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7: a020362, 2014.
- 6) Kempermann G, Gage FH, Aigner L, Song H, Curtis MA, Thuret S, Kuhn HG, Jessberger S, Frankland PW, Cameron HA, Gould E, Hen R, Abrous DN, Toni N, Schinder AF, Zhao X, Lucassen PJ, Frisén J. Human adult neurogenesis: Evidence and remaining questions. *Cell Stem Cell*, 23: 25-30, 2018.
- 7) Lee DA, Bedont JL, Pak T, Wang H, Song J, Miranda-Angulo A, Takiar V, Charubhumi V, Balordi F, Takebayashi H, Aja S, Ford E, Fishell G, Blackshaw S. Tanycytes of the hypothalamic median eminence form a diet-responsive neurogenic niche. *Nat Neurosci*, 15: 700-702, 2012.
- 8) Jorstad NL, Wilken MS, Grimes WN, Wohl SG, VandenBosch LS, Yoshimatsu T, Wong RO, Rieke F, Reh TA. Stimulation of functional neuronal regeneration from müller glia in adult mice. *Nature*, 548: 103-107, 2017.
- 9) Mattugini N, Bocchi R, Scheuss V, Russo GL, Torper O, Lao CL, Götz M. Inducing different neuronal subtypes from astrocytes in the injured mouse cerebral cortex. *Neuron*, 103: 1086-1095, e1085; 2019.
- 10) Anderson MA, Burda JE, Ren Y, Ao Y, O' Shea TM, Kawaguchi R, Coppola G, Khakh BS, Deming TJ, Sofroniew MV. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration. *Nature*, 532: 195-200, 2016.
- 11) Argaw AT, Asp L, Zhang J, Navrazhina K, Pham T, Mariani JN, Mahase S, Dutta DJ, Seto J, Kramer EG, Ferrara N, Sofroniew MV, John GR. Astrocyte-derived vegf-a drives blood-brain barrier disruption in cns inflammatory disease. *J Clin Invest*, 122: 2454-2468, 2012.
- 12) Escartin C, Galea E, Lakatos A, O' Callaghan JP, Petzold GC, Serrano-Pozo A, Steinhäuser C, Volterra A, Carmignoto G, Agarwal A, Allen NJ, Araque A, Barbeito L, Barzilai A, Bergles DE, Bonvento G, Butt AM, Chen WT, Cohen-Salmon M, Cunningham C, Deneen B, De Strooper B, Díaz-Castro B, Farina C, Freeman M, Gallo V, Goldman JE, Goldman SA, Götz M, Gutiérrez A, Haydon PG, Heiland DH, Hol EM, Holt MG, Iino M, Kastanenka KV, Kettenmann H, Khakh BS, Koizumi S, Lee CJ, Liddelow SA, MacVicar BA, Magistretti P, Messing A, Mishra A, Molofsky AV, Murai KK, Norris CM, Okada S, Oliet SHR, Oliveira JF, Panatier A, Parpura V, Pekna M, Pekny M, Pellerin L, Perea G, Pérez-Nievas BG, Pflieger FW, Poskanzer KE, Quintana FJ, Ransohoff RM, Riquelme-Perez M, Robel S, Rose CR, Rothstein JD, Rouach N, Rowitch DH, Semyanov A, Sirko S, Sontheimer H, Swanson RA, Vitorica J, Wanner IB, Wood LB, Wu J, Zheng B, Zimmer ER, Zorec R, Sofroniew MV, Verkhratsky A. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci*, 2021.
- 13) 井村 徹也. 消化管神経システムの生理と病理. 京都府医大北部医療セ誌, 6: 2-9, 2020.
- 14) Langness S, Kojima M, Coimbra R, Eliceiri BP,

- Costantini TW. Enteric glia cells are critical to limiting the intestinal inflammatory response after injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 312: G274-g282, 2017.
- 15) Ibiza S, Garcia-Cassani B, Ribeiro H, Carvalho T, Almeida L, Marques R, Mistic AM, Bartow-McKenney C, Larson DM, Pavan WJ, Eberl G, Grice EA, Veiga-Fernandes H. Glial-cell-derived neuroregulators control type 3 innate lymphoid cells and gut defence. *Nature*, 535: 440-443, 2016.
- 16) Grubišić V, McClain JL, Fried DE, Grants I, Rajasekhar P, Csizmadia E, Ajjola OA, Watson RE, Poole DP, Robson SC, Christofi FL, Gulbransen BD. Enteric glia modulate macrophage phenotype and visceral sensitivity following inflammation. *Cell Rep*, 32: 108100, 2020.
- 17) Valès S, Bacola G, Biraud M, Touvron M, Bessard A, Geraldo F, Dougherty KA, Lashani S, Bossard C, Flamant M, Duchalais E, Marionneau-Lambot S, Oullier T, Oliver L, Neunlist M, Vallette FM, Van Landeghem L. Tumor cells hijack enteric glia to activate colon cancer stem cells and stimulate tumorigenesis. *EBio-Medicine*, 49: 172-188, 2019.
- 18) Laranjeira C, Sandgren K, Kessar N, Richardson W, Potocnik A, Vanden Berghe P, Pachnis V. Glial cells in the mouse enteric nervous system can undergo neurogenesis in response to injury. *J Clin Invest*, 121: 3412-3424, 2011.

著者プロフィール



井村 徹也 Tetsuya Imura

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科人体病理学・附属北部医療センター・准教授

略歴：1992年3月 大阪医科大学卒業
 1992年6月 京都大学医学部付属病院神経内科
 1995年4月 京都大学大学院脳統御医科学系
 2000年6月 カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部
 2005年4月 京都府立医科大学分子病態病理学
 2012年10月 福島県立医科大学基礎病理学
 2016年4月～現在 現職

専門分野：病理学，神経科学

- 主な業績：1. Imura T, Kornblum HI, Sofroniew MV. The predominant neural stem cell isolated from postnatal and adult forebrain but not early embryonic forebrain expresses GFAP. *J Neurosci*, **23**: 2824-2832, 2003.
2. Garcia AD, Doan NB, Imura T, Bush TG, Sofroniew MV. GFAP-expressing progenitors are the principal source of constitutive neurogenesis in adult mouse forebrain. *Nat Neurosci*, **7**: 1233-1241, 2004.
3. Imura T and Sofroniew MV. Astrocytes as Targets for Neurological Gene Therapy. In; Gene Therapy for Neurological Disorders, First Edition, Chapter 7, 2006.
4. Imura T, Wang X, Noda T, Sofroniew MV, Fushiki S. Adenomatous polyposis coli is essential for both neuronal differentiation and maintenance of adult neural stem cells in subventricular zone and hippocampus. *Stem Cells*, **28**: 2053-2064, 2011.
5. Imura T. Adult Neural Stem Cells; Identity and Regulation. In: STEM CELLS AND CANCER STEM CELLS: Therapeutic Applications in Disease and Injury, vol. 4, Springer, 2012.
6. Sowa Y, Imura T, Numajiri T, Takeda K, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Nishino K. Adipose stromal cells contain phenotypically distinct adipogenic progenitors derived from neural crest. *Plos One*, **e84206**, 2013.
7. Imura T, Kobayashi Y, Suzutani K, Ichikawa-Tomikawa N, Chiba H. Differential expression of a stress-regulated gene Nr4a2 characterizes early- and late-born hippocampal granule cells. *Hippocampus*, **29**: 539-549, 2018.
8. Sugimoto K, Ichikawa-Tomikawa N, Nishiura K, Kunii Y, Sano Y, Shimizu F, Kakita A, Kanda T, Imura T, Chiba H. Serotonin/5-HT1A Signaling in the Neurovascular Unit Regulates Endothelial CLDN5 Expression. *Int J Mol Sci*, **29**: 254, 2020.