グリア細胞は脳血流制御に関与するか？

大久保洋平

神経活動に応じて脳血流が局所的に変化するという現象は、一世紀以上前に発見されており、現在では誰もが認識し、また臨床的に応用されている。しかし、神経細胞と血管を橋渡しするメカニズムは未だ十分に解明されていない。日本薬理学会の諸先輩方の先駆的な業績（一例として(1)）をはじめ、様々な機構を示唆する研究が成されてきたが、近年、グリア細胞の一種であるアストロサイトに注目が集まっている。アストロサイトは多数の突起を伸ばし、それらをシナプスおよび細動脈に密に接触させるという、まさに神経と血管を橋渡しするような構造を示す。またアストロサイトが様々な血管作動性物質を産生すること、さらに神経伝達物質に反応して活発な細胞内 Ca^{2+} シグナルを示すことも報告されていた。

以上の背景を踏まえ、Zonta らは、神経細胞からのグルタミン酸放出→アストロサイトの代謝型グルタミン酸受容体 5 型 (mGluR5) 活性化→アストロサイト内 Ca^{2+} シグナル→血管弛緩因子の産生／放出→細動脈弛緩という機構を示した(2)。抵抗血管であると目される脳実質内の細動脈を、神経活動依存的にかつ局所的に制御する機構として、大きな注目を集めた。続いて、ケージド Ca^{2+} を用いて光照射によりアストロサイト内 Ca^{2+} を直接的選択的に上昇させるだけで、細動脈の弛緩(3) および収縮(4) を惹起できることが示された。弛緩と収縮は酸素分圧に依存しており、低い分圧では弛緩、高い分圧では収縮が惹起される(5)。さらにフェレットの視覚野において、アストロサイト Ca^{2+} シグナルは神経細胞と同様の視覚刺激選択性を示し、それが局所の血流制御に繋がることが示唆された(6)。その他重要な報告が数多くあるが、誌面の都合により割愛させて頂く。

上記のとおり知見が蓄積されており、これは近年のグリア研究ブームの一翼を担う成果であったと言える。しかしながら、未だ解決されない疑問点が存在し、さらに最近になって反証となり得る知見も報告されるに至った。以下に主なものをいくつかピックアップする。

①アストロサイト Ca^{2+} シグナルは、神経細胞の活動に対して大きな潜時を示し、血流動態よりも遅れて惹起される(7)。生体ラット脳内において機能的 MRI と蛍光 Ca^{2+} イメージングを同時に行なった研究においても、同様の結果が得られている(8)。ただし、アストロサイトが神経活動に応じて即時的な Ca^{2+} シグナル

を示し得ることも最近報告されており(9)、さらなる解析が待たれる。また、これまで十分に解析が進んでいない、微細な突起先端に局限した Ca^{2+} シグナルも考慮する必要があると考えられる。

②アストロサイトの mGluR5 が中核的な役割を果たすと考えられてきたが、ヒトおよびマウスの成熟個体では発現が消失し、有意な発現量は幼若期に限られることが最近報告された(10)。これまで多くの研究が幼若齧歯類で行なわれており、成熟個体での検証が待たれる状況となっている。

③アストロサイト Ca^{2+} シグナルの大部分を、イノシトール三リン酸受容体 2 型 ($\text{IP}_3\text{R2}$) を介した Ca^{2+} 放出が担っていると考えられ、実際に $\text{IP}_3\text{R2}$ ノックアウトマウスにおいてアストロサイト Ca^{2+} シグナルが選択的に抑制される(11)。しかしこの $\text{IP}_3\text{R2}$ ノックアウトマウスにおいて、脳血流動態は阻害されなかった(7, 12)。 $\text{IP}_3\text{R2}$ 以外の Ca^{2+} シグナル源について検証が必要となっている。

以上より、「グリア細胞は脳血流制御に関与するか？」という問いに答えるためには、さらなる研究が不可欠であると思われる。アストロサイト依存性の機構が存在するとしても、それが実際の生体内において、アストロサイト非依存性の機構に対してどれくらいの寄与を示し得るのか、個体への生理的入力を適用する実験系を用いて慎重に検証する必要がある。また、mGluR5- IP_3 - $\text{IP}_3\text{R2}$ - Ca^{2+} 経路以外のさらなる検証が必要であろう。今後の研究により、脳血流制御機構についてより深い洞察が得られることを期待したい。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Toda N, et al. Pharmacol Rev. 2009;61:62-97.
- 2) Zonta M, et al. Nat Neurosci. 2003;6:43-50.
- 3) Takano T, et al. Nat Neurosci. 2006;9:260-267.
- 4) Mulligan SJ, et al. Nature. 2004;431:195-199.
- 5) Gordon GR, et al. Nature. 2008;456:745-749.
- 6) Schummers J, et al. Science. 2008;320:1638-1643.
- 7) Nizar K, et al. J Neurosci. 2013;33:8411-8422.
- 8) Schulz K, et al. Nat Methods. 2012;9:597-602.
- 9) Lind BL, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:E4678-E4687.
- 10) Sun W, et al. Science. 2013;339:197-200.
- 11) Petravic J, et al. J Neurosci. 2008;28:4967-4973.
- 12) Takata N, et al. PLoS One. 2013;8:e66525.

キーワード：脳、アストロサイト、血管

東京大学大学院 医学系研究科 細胞分子薬理学 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)

E-mail: yoheio@m.u-tokyo.ac.jp 原稿受領日：2014 年 1 月 29 日、依頼原稿

Title: Are glial cells involved in functional hyperemia in the brain? Author: Yohei Okubo