

● 有菌 美沙 特定准教授

Misa ARIZONO (Associate Professor)

研究課題: 脳の影の主演アストロサイトがつなぐ新しい神経回路

(Role of astrocytes—the unsung hero of the brain—in neuronal circuits)

専門分野: 神経科学 (Neuroscience)

受入先部局: 医学研究科システム神経薬理分野

(Department of Pharmacology Graduate School of Medicine)

前職の機関名: 医学研究科システム神経薬理分野

(Department of Pharmacology Graduate School of Medicine, University of Kyoto)



脳はよく神経細胞の集まりと捉えられていますが、実は脳の半分近くは「アストロサイト」という神経細胞とは異なる細胞でできています。アストロサイトは長らく神経細胞に最適な環境を提供するだけの存在と考えられてきました。しかし近年の研究で、「アストロサイトの活動が学習や記憶とはじめとする脳の重要な機能に必須である」ことが分かってきました。そこでアストロサイトの生理を理解することが急務と考えられている訳ですが、アストロサイトの突起の構造が大変緻密で通常の光学顕微鏡ではよく見えないことがネックとなってきました。私は「超解像顕微鏡」という従来の光学顕微鏡を超えた解像度を実現する顕微鏡を用いることで、アストロサイト微細突起の形態や活動を明らかにしてきました。白眉プロジェクトでは「これらの微細突起の性質がどのように神経回路の性質を決めているか」を明らかにします。

While brains are generally associated with neurons, as much as half of the brain consists of non-neuronal cells called ‘astrocytes’. Astrocytes have long been considered merely supporting cells of neurons, providing them with an optimal environment to function properly. Recent research, however, has shown that astrocytic activity is necessary for important brain functions such as learning and memory. Understanding the physiology of astrocytes is therefore considered an urgent mission, yet the progress is hindered by the intricate and complex morphology of astrocytic processes which cannot be resolved by conventional light microscopy. Taking advantage of so-called ‘super-resolution microscopy’, which can achieve resolution beyond that of conventional light microscopy, I have revealed the morpho-function of astrocytic processes. In the Hakubi project, I will decipher how the properties of these astrocytic processes determine the nature of neural circuits.

脳の影の主演アストロサイト

従来アストロサイトは神経細胞の活動に適した環境を整えることで神経細胞をサポートし、脳の高次機能には直接的に関わらないとされてきました。しかし近年、「アストロサイトが神経細胞の活動を調節し、記憶や注意、睡眠といった高次機能に積極的に寄与している」ことが明らかになってきました (参考文献1)。またこれと並行して「アルツハイマー病やてんかんといった脳疾患において、アストロサイトの異常が神経細胞に悪影響を与えている」ことが分かってきました。そこで「脳の生理と病理を理解するためには、神経細胞とアストロサイトの連携を知ることが必要」だとい

とが広く認められつつあります。この連携は主に「アストロサイトの微細突起」と「神経細胞間の情報伝達を担うシナプス」間 (図1) で起こっていると考えられていますが、この部位の観察が難しいことが研究を阻んでいました。

神経細胞とアストロサイトの連携の現場を捉える「超解像顕微鏡」

「超解像顕微鏡」は様々な光学的トリックを使うことで、従来の光学顕微鏡より高い空間解像度を実現する顕微鏡です。超解像顕微鏡の一種である STED 顕微鏡は、解像度を制限する「ぼやけ」をとることで細部がよりはっきりとした画像を撮ることができます (図1)

(参考文献2)。私はSTED顕微鏡を用いることで、シナプスに接するアストロサイトの微細突起の形態や活動を観察する系を立ち上げてきました。これによって、「アストロサイトの微細突起の活動は隣接する複数のシナプス間を波及できること」が分かりました(参考文献3)。アストロサイトの微細突起が、あるシナプスからの情報を感知して周辺のシナプスに伝える可能性が示唆され、シナプスを介した情報の流れを「縦」とすると、シナプス同士をつなぐ「横」の情報の流れを作っている可能性が示唆されました(図2)。

アストロサイトがつなぐ新しい神経回路

アストロサイトがシナプス間の情報伝達を担うという仮説を検証する上では、「アストロサイトがどのシナプス同士を繋いでいるか」という形態的な側面と、「繋がれたシナプス同士の活動が連携しているか」という機能的な側面を見ていく必要があります。そこで「アストロサイトの微細突起」と「これが接するシナプス群」の両者の活動と形態を観察し、この活動情報を形態情報の上にマッピングします。もし仮説が正しければ、アストロサイトの突起が繋いでいるシナプス群の活動に何らかの相関が見られるはずです。また、「アストロサイトの微細突起がシナプスに接することができない状態」や、「アストロサイトの活動を抑制しシナプス間の情報伝達ができないよう状態」を作ったりした時に、シナプスの活動にどのような影響があるかを調べます。もし仮説が正しければ、アストロサイトの微細突起が繋いでいるシナプス群の活動に見られた相関が消失するはずです。最終的にはアストロサイトのどの分子がシナプス間の情報伝達に関わっているかを同定する予定です。

アストロサイト研究がもたらす変革

神経回路がどのような演算をして脳機能を生み出しているかを理解する上で、これまでの研究の焦点は「神経細胞から神経細胞へのシナプスを介した情報伝達」でした。もしアストロサイトがシナプス間の連絡を担うとすると、直接シナプスでつながっていない神経細胞の間でも情報が流れることとなり、これまでの神経回路の理解に大きな変化をもたらすこととなります。この場合どの神経細胞とどの神経細胞がシナプスを形

成しているかだけではなく、アストロサイトの微細突起がどのシナプスを繋いでいるかが重要になってきます。興味深いことにアストロサイトの微細突起の形態が脳疾患において大きく変化していることが知られています。この形態変化によって、微細突起によるシナプスの制御機構が破綻することが病態に寄与していることも考えられます。このようにアストロサイト研究はこれまでの神経科学の理解を大きくかえ、現在治療法のない多くの脳疾患の打開策を提供する可能性を秘めています。

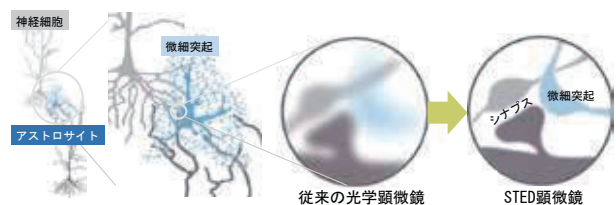


図1

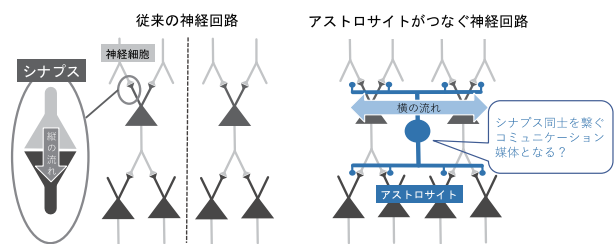


図2

参考文献

- [1]Kofuji P., Araque A. Annu Rev Neurosci. (2021) 8;44:49-67.
- [2]Arizono M., Idziak A., Quici F., Nägerl UV. Trends Cell Biol. (2023)33(2):148-161.
- [3]Arizono M., Inavalli VVG K., Panatier A., et al. Nat Commun. (2020) 20;11(1):1906.