

2016.1.21

電気通信大学講義

脳機能発現における グリア細胞の役割

工藤佳久

東京薬科大学・名誉教授

経験や学習による高度化

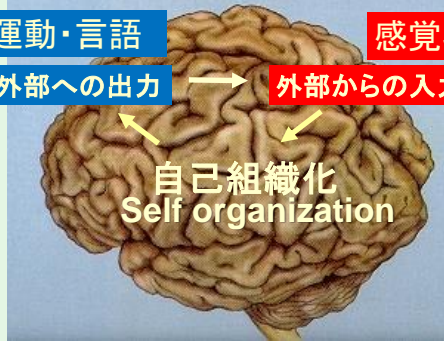
運動・言語

感覚器

外部への出力

外部からの入力

自己組織化
Self organization



大切なのは神経同士のつながり
「シナプス」の数だ



大脳皮質の Neuron network

脳力の可能性

ニューロンの数 約1000億個 (10^{11})

一つのニューロン上の
シナプスの数 約10000個 (10^4)

神経伝達物質の種類 約20種 2×10

受容体の種類 約100種類 10^2

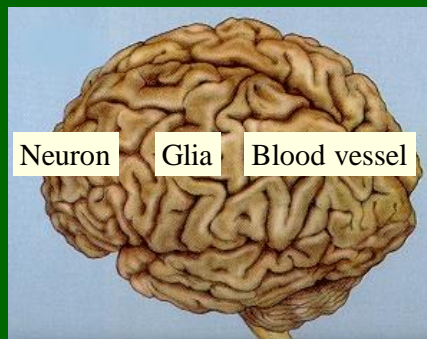
組み合わせ $10^{11} \times 10^4 \times 2 \times 10 \times 10^2 = 2 \times 10^{18}$

さらに可塑性をかけると、 ∞ !!

Until the end of the 20th century

脳の機能はニューロンの研究で説明できる

Neuron centric concept

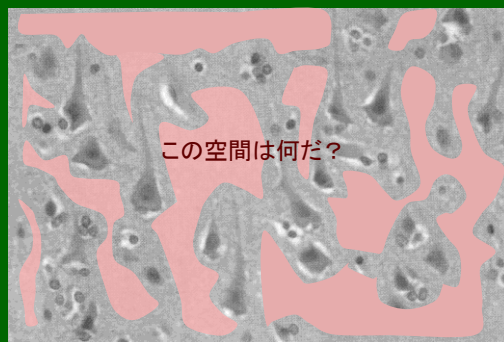


Major components in the brain

Rudolf Virchow (1821-1902)



新潟大学名誉教授・生田先生より



1856年頃Virchowが顕微鏡で見たであろう脳の組織

Nerven kitte (Nerve cement)

Neuroglue 神経糊 神経セメント

Neuroglia Glia

Rudolf Virchow: brain contains glial cells (1858)



細胞病理学(1858)

Glial cell (膠細胞) 膠(ニカワ)

Otto Deiters:



(1834 - 1863)



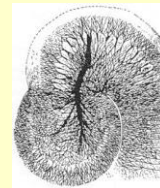
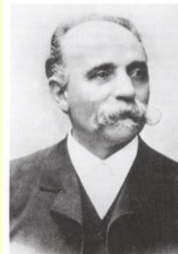
カルミン染色素

1860

脳内でのグリア細胞の形を初めて認めた(ダイテルス細胞)
M. Von Lennhossek (1863-1937)(アストロサイトと命名)

Golgi染色法が脳科学研究を加速した!

Camillo Golgi (1843-1926)

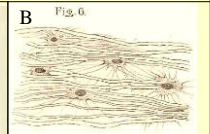
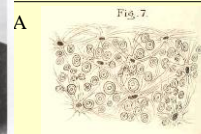


海馬のニューロン
Golgiによる染色



網状神経説
(1871)

Golgiによるオリゴデンドログリアの発見



Santiago Ramon y Cajal 海馬のニューロン アストロサイト



(1852-1934) ゴルジの網状説を否定
(神経単位説)

Santiago Ramon y Cajal は自分の教科書に
“Astrocyte”という言葉をはじめて使った(1909)

Rio-Hortegaが脳にアメーバ型の細胞を発見



Rio-Hortega (1882-1945)

Microglia

Rio-Hortegaが1919年に脳内に存在するオリゴデンドログリアと伴にミクログリアを発見



破門

不仲

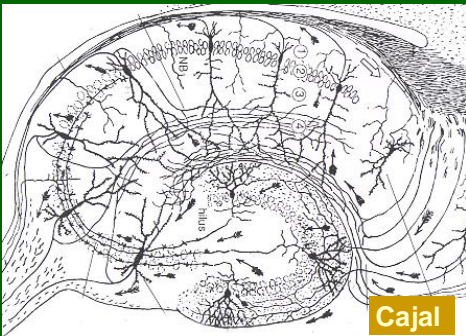
Pio Del Rio Hortega (1882-1945)

Santiago Ramon y Cajal (1852-1934)

1906年ノーベル生理学賞

Camillo Golgi (1843 -1926)

海馬の神経回路が推理されている

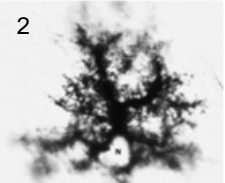


Cajal

この図にはグリア細胞は一切含まれていない

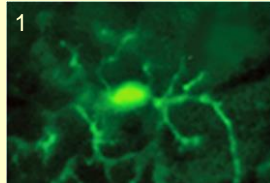
Major glial cells visualized by different methods

2




Astrocyte (Goldi stained)

1



Microglia (GFP)

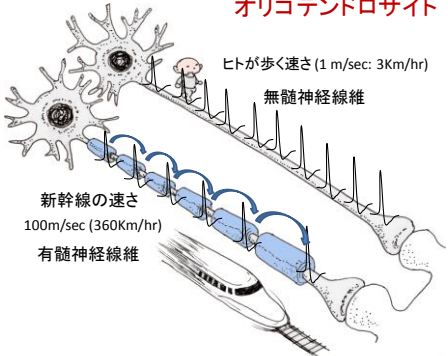
7?



Oligodendrocyte (LY)

これらのグリア細胞は何のためにあるのだ？

オリゴデンドロサイト



ヒトが歩く速さ (1 m/sec: 3Km/hr)
無髄神経線維

新幹線の速さ
100m/sec (360Km/hr)
有髄神経線維

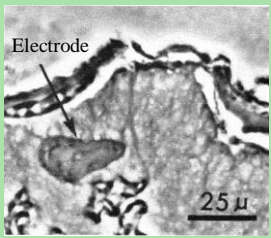
オリゴデンドロサイトは神経軸索における活動電位の伝達効率を高める

ミクログリア




末梢運動神経軸切断後、運動ニューロン細胞体の周囲に集まるミクログリア
障害を受けた神経細胞の除去

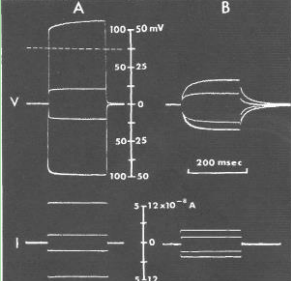
アストロサイト



Electrode

25 μ

No dynamic activities !



Resting membrane potential (about -90 mV)

Kuffler, Nicholls, Orkand
J. Neurophysiology 29:768-787(1966)

深い静止膜電位を持つが通電してもダイナミックな変化なし
電気生理学的には全く無反応である。

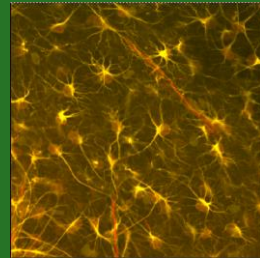
グリア細胞にとって暗黒の時代が続いた

発見以来100年以上

しかし、地道な研究は続けられていた

Neurochemistry (神経化学)

アストロサイト (アストログリア) Astrocyte (Astroglia)



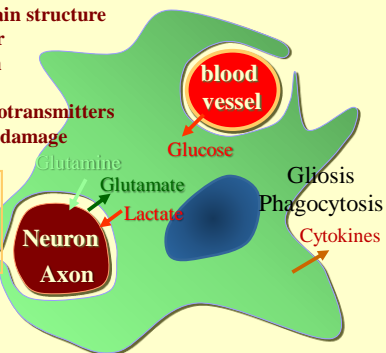
GFAP (Glial fibrillary acidic protein) の抗体を使って染め出したアストログリア

ヨーロッパグリア会議(ユーログリア)のロゴ
Euroglia Meeting

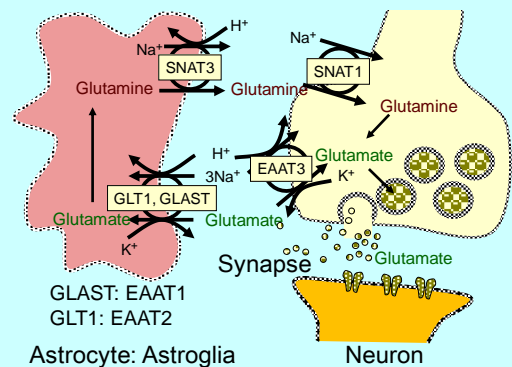
Classic features of astrocyte

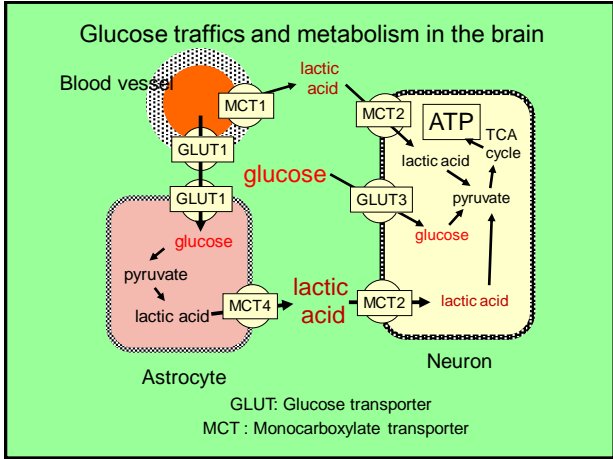
- Maintenance of brain structure
- Blood brain barrier
- Energy metabolism
- Homeostasis
- Disposition of neurotransmitters
- Repairing of brain damage

Neuron : Glia
Human 1 : 10
Nematode 1 : 1



Glutamate transport and metabolism





形態学的誤解

星の様な形をした細胞

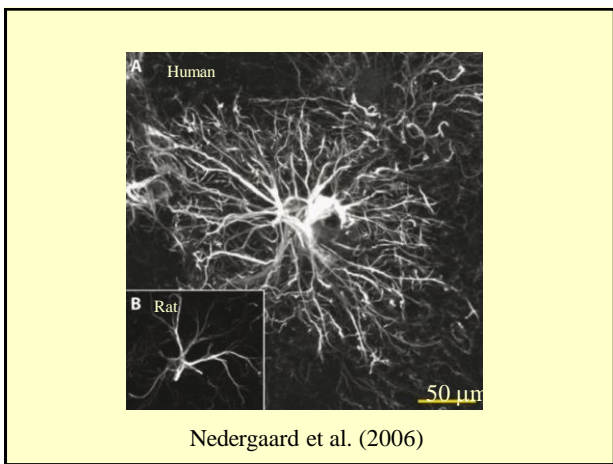
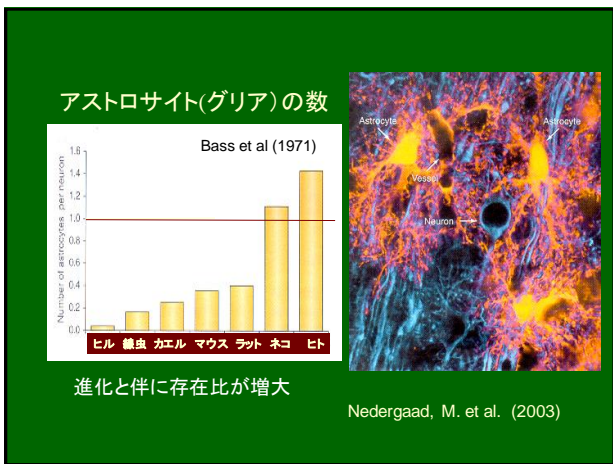
ニューロン間を埋めるセメント

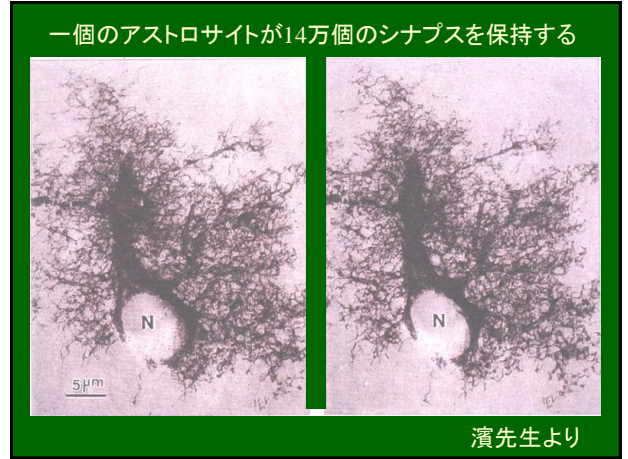
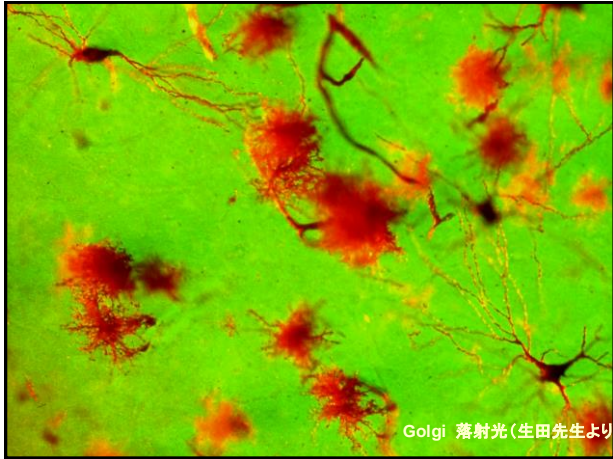
生理学的誤解

活動電位を出せない！不活性な細胞

情報処理には関与しない

**脳の看護師、管理薬剤師、管理栄養士
脳機能の総合調節担当**





New profile of astrocyte was revealed
by Ca^{2+} imaging

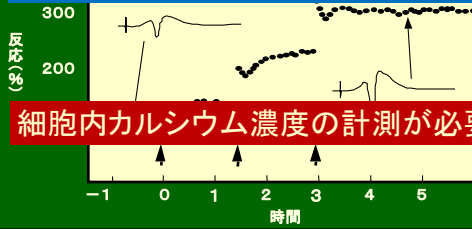
カルシウムイメージングがアストロサイトを
を表舞台に引き出した！

可塑性研究のターゲット 海馬の長期増強現象



Baudry and Lynch (1980)

長期増強現象の成立に細胞内Ca²⁺が関与する



生理現象光学測定とカルシウム計測の重要性

1980年代前半まで

Aequorin (下村 脩先生)

* Photon counting

電位感受性色素

* Photodiode Array

* ΔF/F₀ ~ 1%

1980年代後半より

カルシウムイメージング

* Quin2, Fura2, Fluo3

(Prof. R. A. Tsien)

* acetoxymethyl ester

* 高感度ビデオカメラ

1990年代前半より

GFP

Confocal Microscopy

GFP / FRET

1990年代後半より

Multiphoton Microscopy

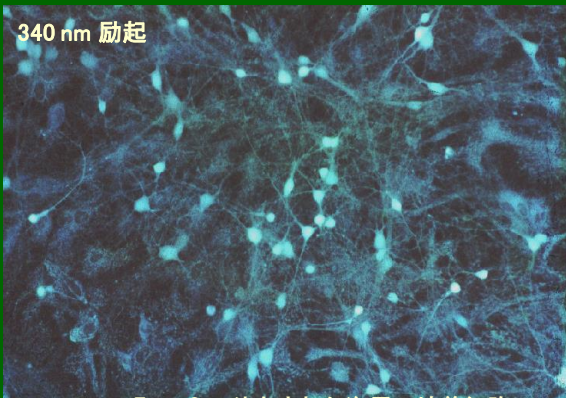
超高感度デジタルカメラ

コンピュータとその周辺機器の発達

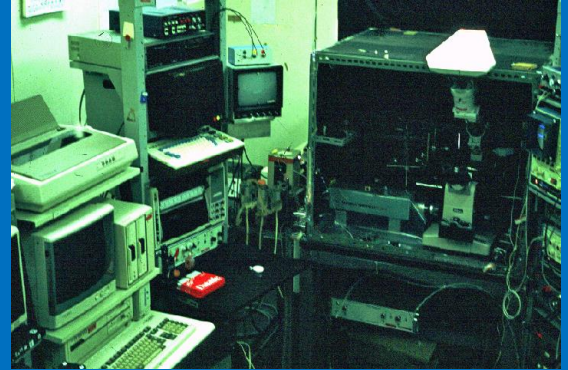
メモリ容量の驚異的な増大

K
M
G
T

340 nm 励起



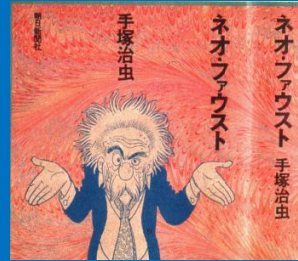
Fura-2 で染色された海馬の培養細胞



Ca²⁺計測装置 (1986年頃)



手塚 治虫「ネオファウスト」より



手塚 治虫の絶筆
ネオ・ファウスト
1989.4 単行本発刊

p286



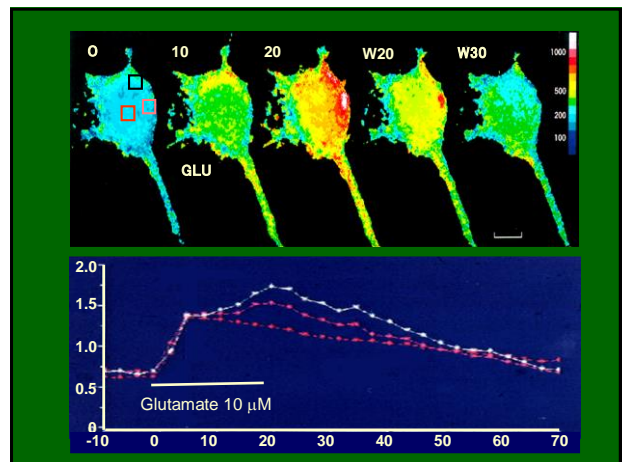
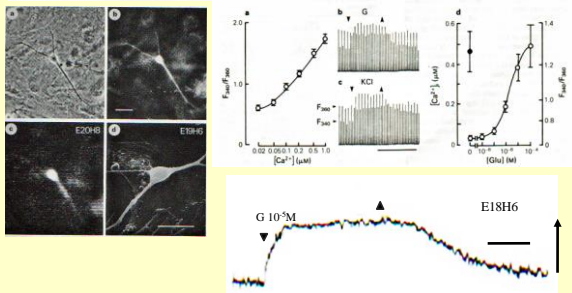
Brit.J.Pharmacol. 89: 191-198 (1986)

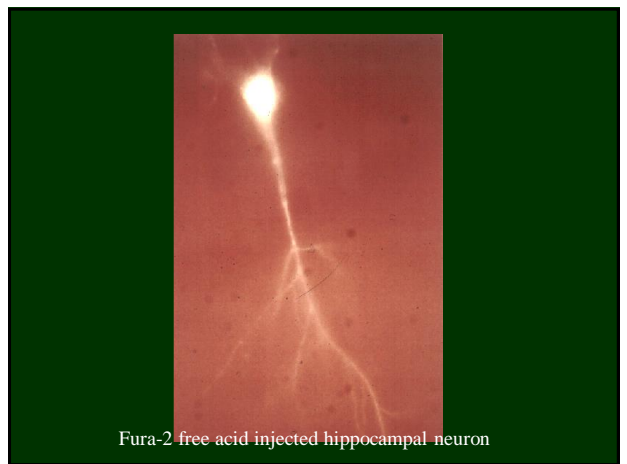
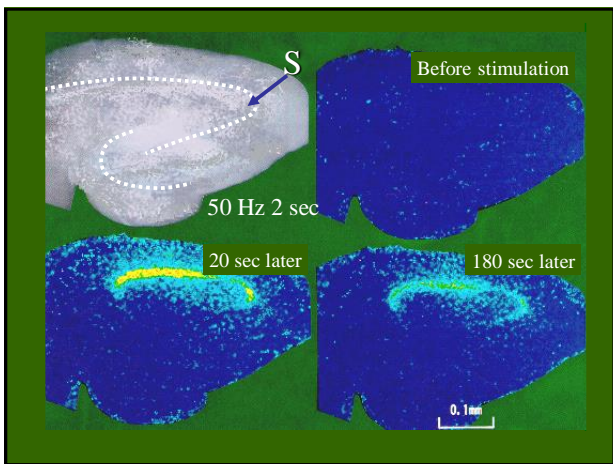
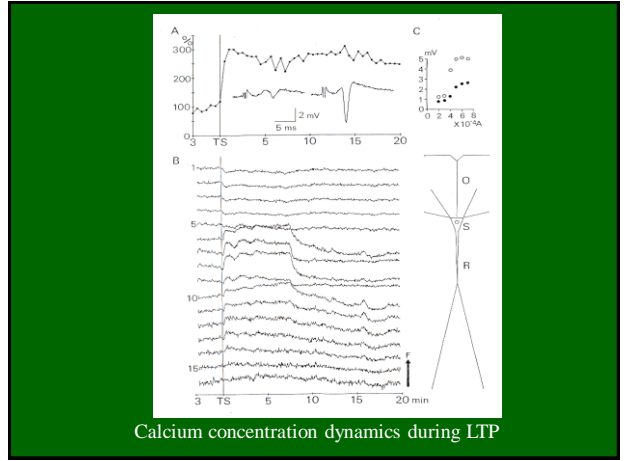
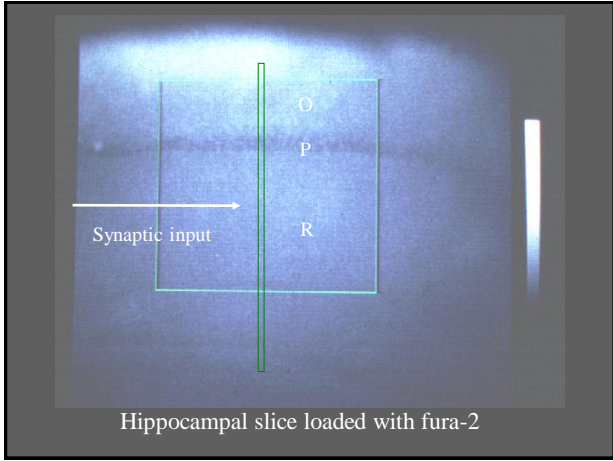
Glutamate-induced increase in intracellular Ca^{2+} concentration in isolated hippocampal neurones

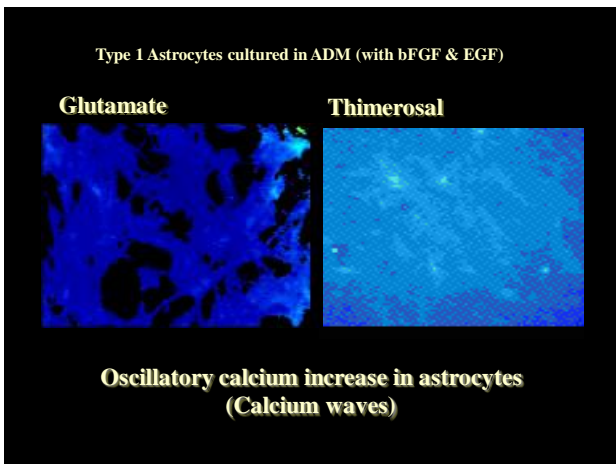
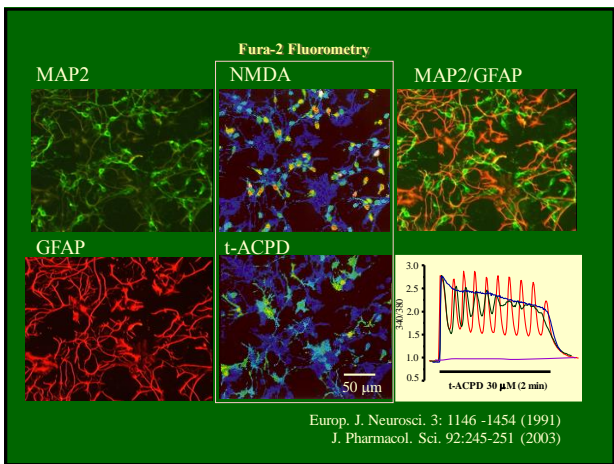
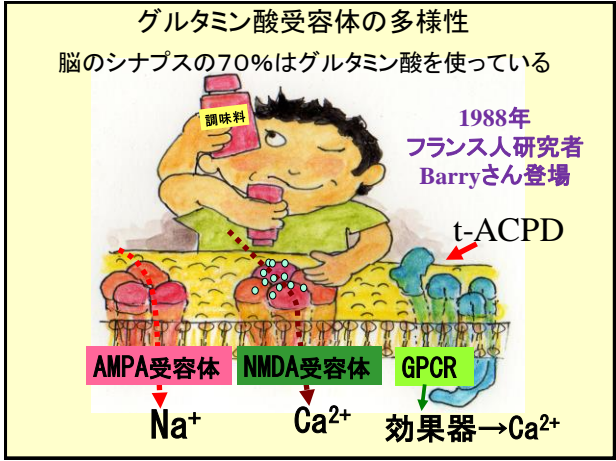
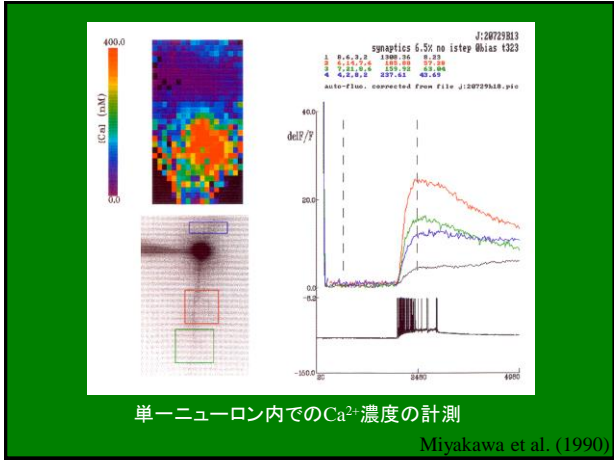
Yoshihisa Kudo & Akihiko Ogura

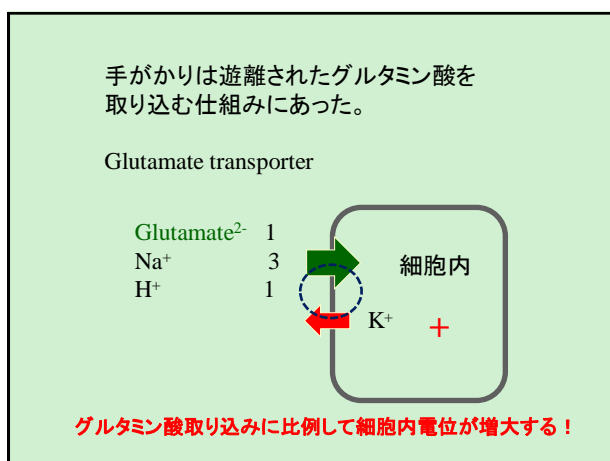
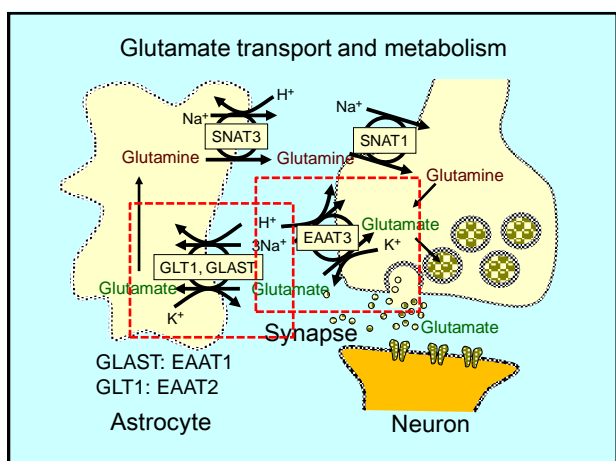
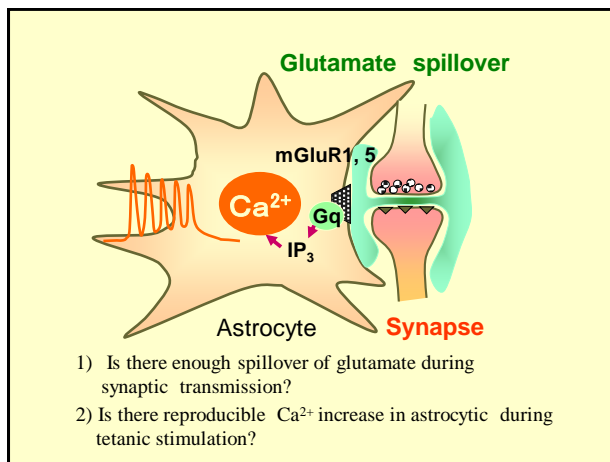
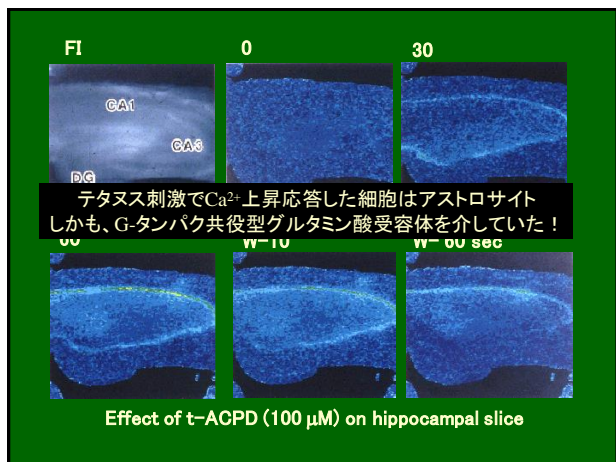
Department of Neuroscience, Mitsubishi-Kanai Institute of Life Sciences, Machida-shi, Tokyo 194, Japan

グルタミン酸が神経細胞のカルシウムを上昇させることを証明した最初の論文

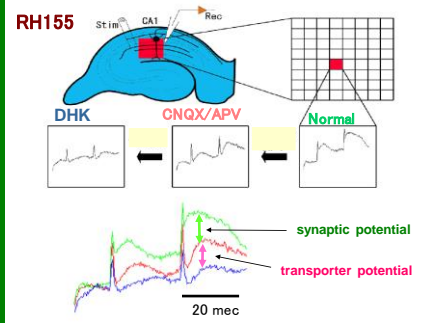




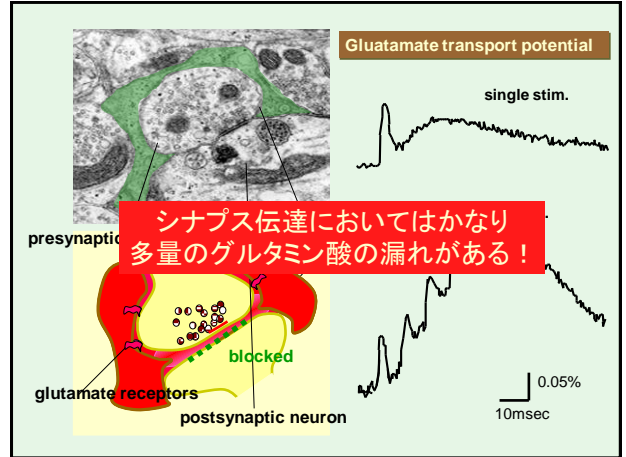




Transporter potential detected by voltage sensitive dye (電位感受性色素)



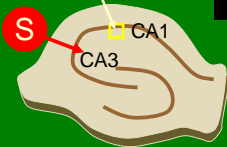
Kojima et al. J. Neurosci. (1999)



Ca²⁺ increase in an astrocyte during tetanic stimulation

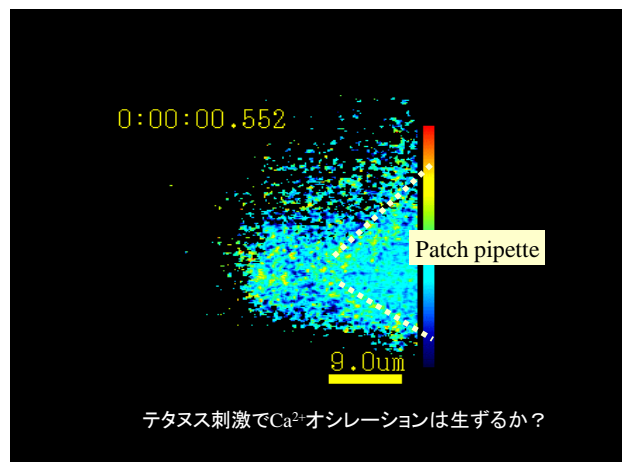


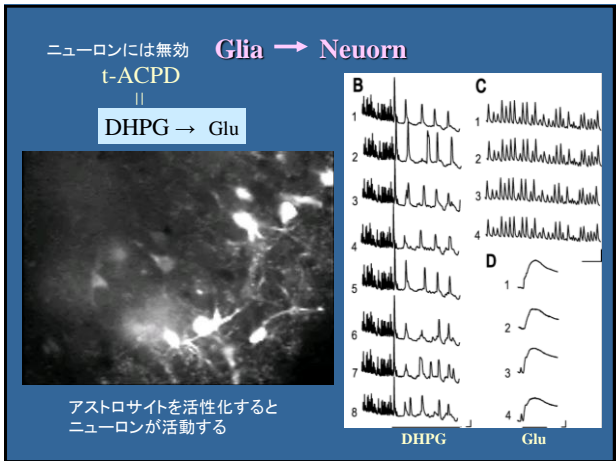
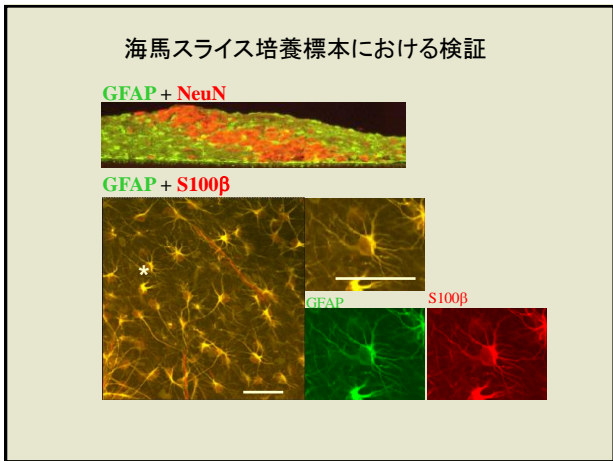
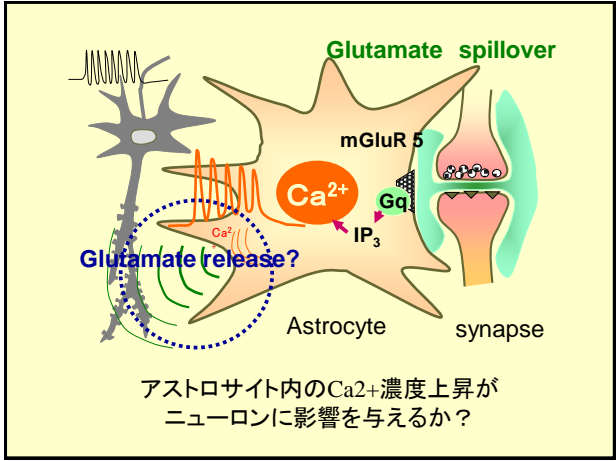
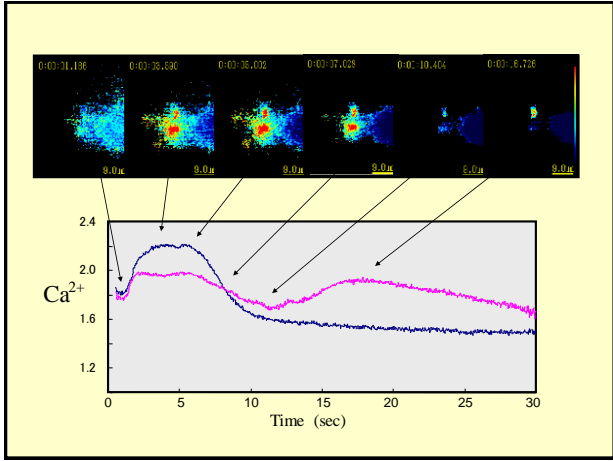
fluo-4 free acid

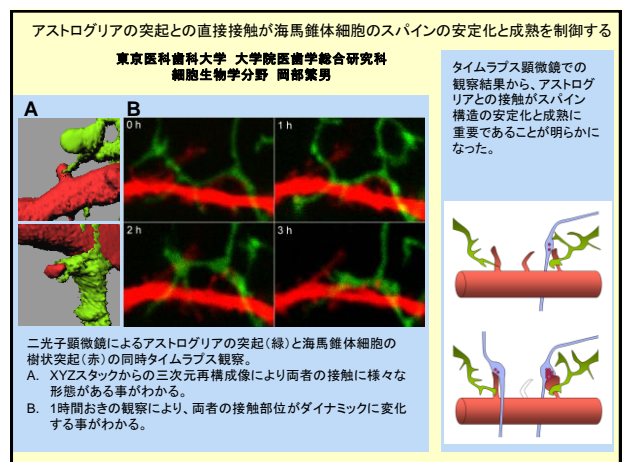
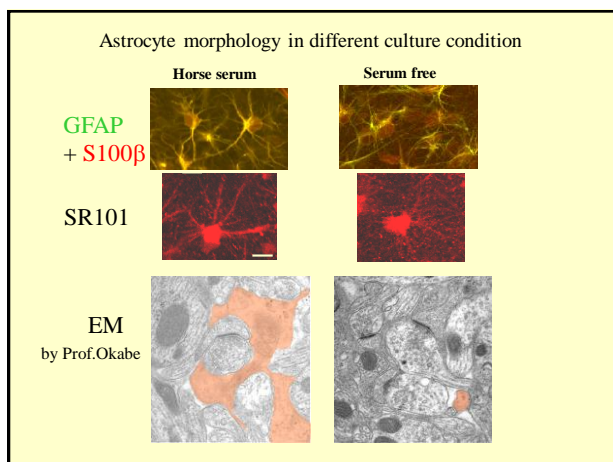
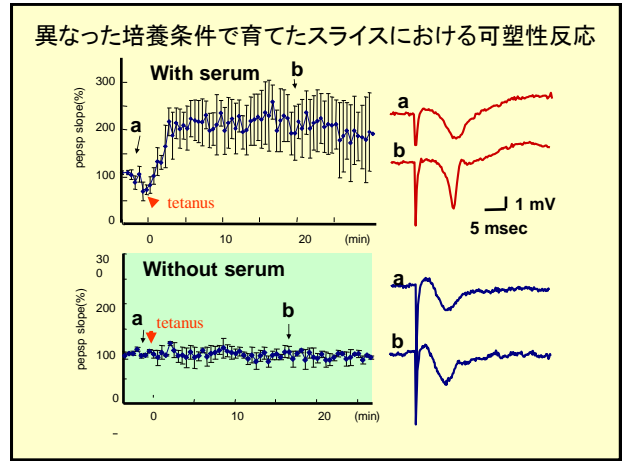
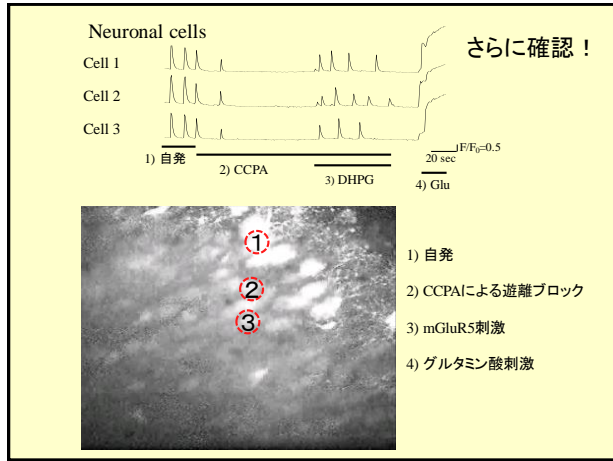


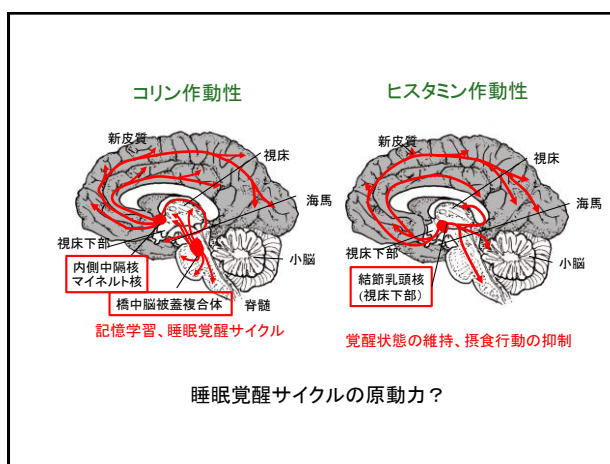
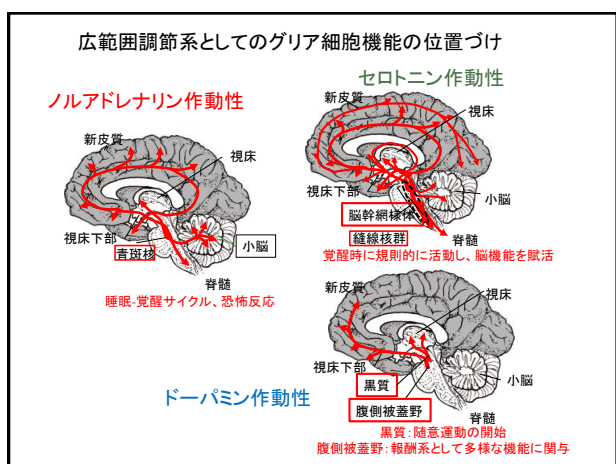
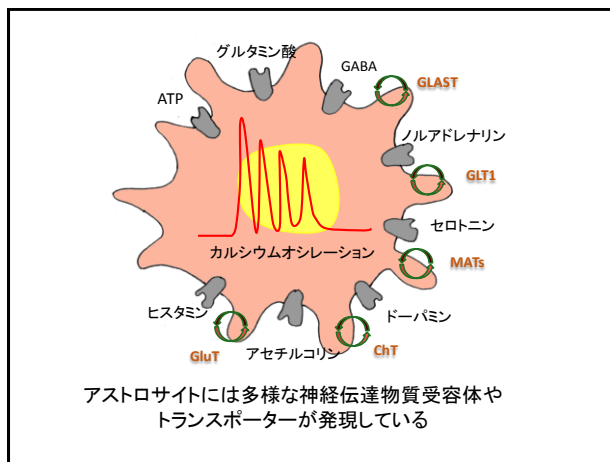
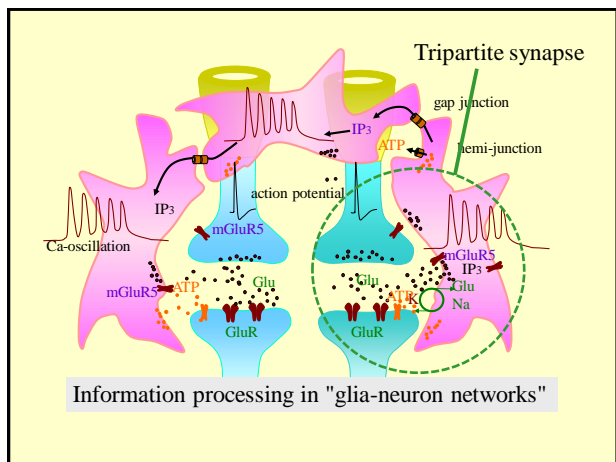
漏れ出したグルタミン酸でアストロサイトの細胞内Ca²⁺は上昇するか?

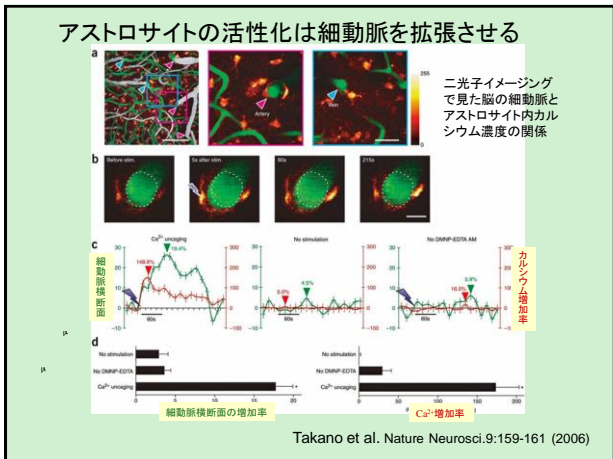
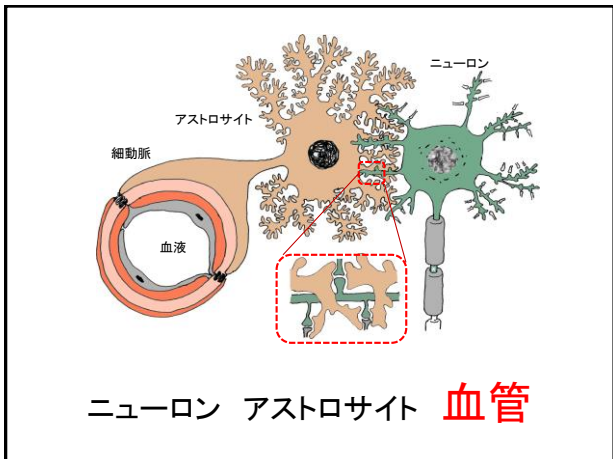
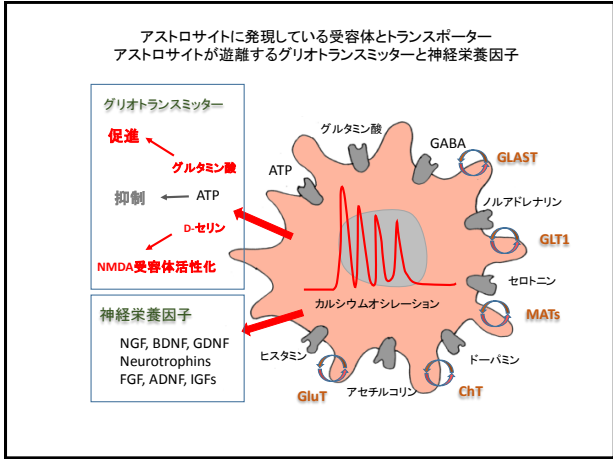
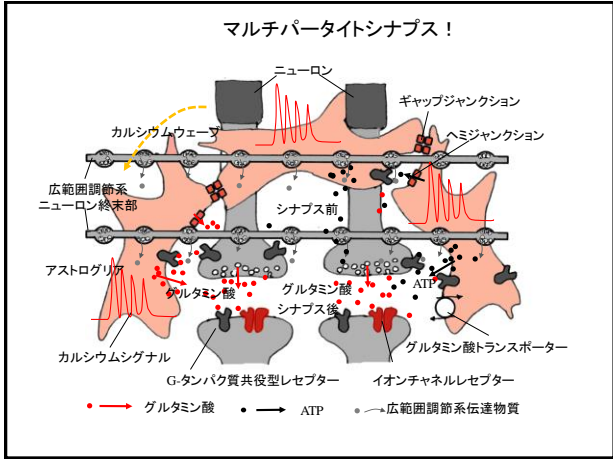
10 μm





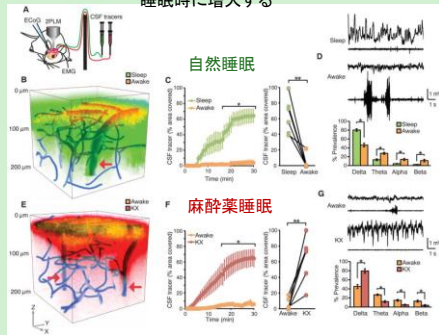




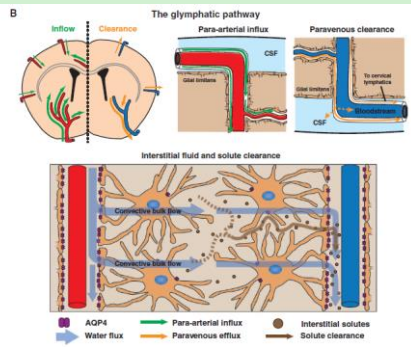


アストロサイトと脳脊髄液流量

睡眠時に増大する



Xie L., et al. Science (2013)



アストロサイトのサイズが変化して細胞間スペースが増大する
アクアポリン4によって髄液流がコントロールされる

脳機能発現 精神神経疾患の発症

