

1. 研究領域名：グリアーニューロン回路網による情報処理機構の解明

2. 研究期間：平成15年度～平成19年度

3. 領域代表者：工藤 佳久（東京薬科大学・名誉教授）

#### 4. 領域代表者からの報告

##### (1) 研究領域の目的及び意義

高等動物の脳組織内にはニューロンの数倍ものグリア細胞が存在する。しかし、グリア細胞は電氣的に不活性な細胞であり、脳機能の本質である情報処理には直接関与しないという考え方が定着していた。そのため、脳科学分野における関心は薄く、支持細胞としての役割を越える機能は期待されていなかった。ところが、最近、ニューロンとグリア細胞の間に相互情報伝達機能が存在することが認められ、脳機能発現にグリア細胞が直接関与している可能性が示唆されるようになった。本研究領域の目的は脳機能がニューロン回路網のみではなく、これに密接に関与するグリア細胞との間に構成される「ニューロンーグリア回路網」の中から生み出されていることを明らかにすることにある。そのため、1)「伝達物質を介したグリアーニューロン相互調節機構に関する研究」、2)「グリアーニューロン相互認識による機能分子発現機構に関する研究」、3)「グリアーニューロン回路網を介した脳機能発現機構とその異常に関する研究」の三つのテーマを柱とした。本研究で得られる成果は脳機能発現機構の本質を解明するための新しい手がかりを与え、さらに、統合失調症、うつ病、てんかん、多発性硬化症などの精神神経疾患の発症のメカニズムにも新しい解釈を与えるものである。また、グリア細胞を標的とした精神神経疾患の新しい治療法や医薬品開発に重要な手がかりを与えるものである。

##### (2) 研究成果の概要

本研究領域の三つの研究項目における5年間の主な研究成果は次のとおりである。

**A01)「神経伝達物質を介したグリアーニューロン相互調節機構に関する研究」:** グリア伝達物質の一つ ATP とその多様な受容体によるニューロンーグリア間の情報伝達調節機構を発見。グリア細胞におけるグルタミン酸取り込み機構が脳における情報伝達機構に積極的に関与する事実を発見。シナプス形成におけるニューロンとグリア細胞の直接的相互関係の必要性の証明。神経因性疼痛発現機序へのミクログリアとニューロンの相互作用の関与の発見。

**A02)「グリアーニューロン相互認識による機能分子発現機構に関する研究」:** レプリカ免疫電子顕微鏡技術によるグリア細胞上の伝達物質受容体とトランスポーターの定量的解析。オリゴデンドロサイトと神経軸索の相互関係に関わる因子およびニューロン損傷時にミクログリアに生ずるダイナミックな機能に関わる因子の同定。ヒト型アストロサイト遺伝子異常モデル動物やアストロサイトに異常を持つ新しいモデル動物の作出とそれらの機能解析。

**A03)「グリアーニューロン回路網を介した脳機能発現機構とその異常に関する研究」:** アストロサイト特異的遺伝子のノックアウトによる病態モデル動物の作出とその行動解析。新規技術「精子幹細胞」の培養技術の確立とこれを用いたノックアウトラットの作出。神経回路における伝達および伝導効率におけるアストロサイトとオリゴデンドロサイトによる調節機構の新しい側面の発見。

#### 5. 審査部会における所見

##### A (研究領域の設定目的に照らして、十分な成果があった)

これまで神経科学において脇役とされてきたグリア細胞が神経回路網の機能に重要な役割を果たしていることを明らかにし、脳研究における「グリアーニューロン回路網」の重要性を提示できたことにより、本研究領域の設定目標は十分に達成されたと考えられる。グリア研究を中心とした新しい研究分野を開拓、発展させ、人材を育てたことは高く評価する。質の高い論文が数多く発表され、神経因性疼痛におけるミクログリアの機能調節機構の解明など世界に発信できる知見が得られたことから、研究領域として十分な成果があった。国内外でシンポジウムの開催など研究成果の発信にも力を注いできたことも評価に値する。グリアを含めた脳機能研究は世界的な流れになっているので、今後の研究発展のためにはさらなる独自性を打ち出していく必要があると考える。