



東北大学



報道機関各位

2014年1月8日  
東北大学大学院医学系研究科

## 大脳基底核線条体ニューロン・グリア細胞における

### 持続時間の長いカルシウム振動の発見

#### パーキンソン病治療薬ターゲットと関連したカルシウム振動

#### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科医用画像工学分野の小山内 実（おさない まこと）准教授、田村 篤史（たむら あつし）研究員を中心としたグループは、大脳基底核線条体において持続時間の長い、新しいタイプの細胞内カルシウム振動を発見しました。カルシウムは細胞の機能調節に重要な役割を果たしているため、このカルシウム振動が脳における情報処理の状態を規定している可能性があります。また、このカルシウム振動は代謝型グルタミン酸受容体5型を阻害することにより消失しますが、代謝型グルタミン酸受容体5型の阻害薬はパーキンソン病治療薬のターゲットとなっており、今回発見したカルシウム振動がパーキンソン病の病態と関連している可能性があります。本研究結果はオープンアクセスジャーナルの PLoS ONE（電子版）に掲載されます。

#### 【研究内容】

カルシウムは、脳に限らず身体全ての細胞内で、情報を伝達する因子として働いています。例えば、細胞内のカルシウム濃度が変化すると、細胞の機能を司るイオンチャネル<sup>注1</sup>や酵素<sup>注2</sup>などのタンパク質の機能が変化します(図1)。つまり、細胞内のカルシウム濃度の変化により、その細胞の状態が変化します。脳の神経細胞を考えた場合、細胞の状態変化は、脳の情報処理の変化に結び付きます。例えば、我々はある事象に対して必ず同じ行動を取るとは限りません。これは、外界から同じ情報が入力されたとしても、脳の神経細胞の内部状態<sup>注3</sup>が異なることにより、判断が変化し、違った行動を取るといふ説があります(図2)。カルシウムは細胞の状態変化に関与していることから、この内部状態を規定している因子であるといえます。

今回我々は、大脳基底核線条体<sup>注4</sup>において、この脳の内部状態を規定しているであろう“遅い”カルシウム濃度変化（カルシウム振動）が自発的かつ、複

数の細胞間で同期して起こっていることを見出しました(図3)。このカルシウム振動のカルシウム濃度が上昇している時間は最大約 200 秒であり、神経細胞で情報を担っているといわれている活動電位<sup>注5</sup>の時間経過(ミリ秒)よりも遅く、睡眠-覚醒を司っているサーカディアンリズム(約 24 時間周期)よりも短い、新しい時間スケールの現象です。大脳基底核線条体は報酬予測、つまり価値判断の座とされている部位ですので、このカルシウム振動は、生体の行動判断が時と場合によって変化する機構に関与している可能性が考えられます。

また、線条体はパーキンソン病に密接に関与している部位ですが、パーキンソン病症状を呈する動物を用いた研究では、mGluR5 を阻害することにより、病気の症状が軽減すると報告されており、mGluR5 の阻害薬がパーキンソン病治療薬の候補の一つになっております。線条体においても、神経細胞の活動電位に伴ってカルシウム濃度が変化しますが、このカルシウム振動は活動電位を阻害しても消失せず、代謝型グルタミン酸受容体5型(mGluR5)を阻害することにより消失しました(図4)。この点から、本研究において明らかにされた、線条体の神経細胞における長期間持続するカルシウム振動がパーキンソン病に関与している可能性が考えられます。今回の発見をさらに発展させることによって、将来的にパーキンソン病の病因解明に貢献することが期待されます。

なお、今回の研究成果には、小山内が開発したカルシウム感受性色素<sup>注6</sup>を細胞内に導入する方法(特開 2013-215114)により、これまでに比べて非常に長い時間(2時間以上)安定したカルシウムイメージング<sup>注7</sup>を行うことができたことに加えて、細胞腫特異的に蛍光タンパク質 GFP<sup>注8</sup>を発現している動物を用いたことにより、神経細胞とグリア細胞<sup>注9</sup>を生きのままに区別することができたことが、大きく貢献しております。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金、科学技術振興機構により支援されました。

#### 【用語説明】

**注1. イオンチャネル：**細胞膜に存在するイオンの通り道。状況によりこのチャネルが開閉することにより、細胞に電気的変化をもたらし、情報が伝えられる。

**注2. 酵素：**ここでいう酵素は、細胞の機能を司るタンパク質の機能や、遺伝子発現を調節する役割を担った特殊なタンパク質。

**注3. 内部状態：**人に限らず生体は同じことが起こっても、時と場合により異なる行動や反応をすることがあるが、この違いは脳の内部状態の違いに起因するといわれている。この内部状態が感情あるいは気持ちの原因ともいわれている。

**注4. 大脳基底核線条体：**大脳皮質の下部に位置する脳の領野の一つであり、大脳基底核の中で最も大きな体積を占める。人の場合は被殻と尾状核ともいわ

れる。この線条体は、運動制御や報酬を予測し意思を決定することに関与しているといわれている。

**注5. 活動電位：** 神経細胞内で情報を伝える役割を果たしている電気パルス信号。

**注6. カルシウム感受性色素：** カルシウム濃度に応じて蛍光の強さや蛍光の波長が変化するような化学物質の一種。

**注7. カルシウムイメージング：** カルシウム感受性色素を細胞内に導入し、高感度カメラによりその蛍光の変化を捉えることにより、細胞内のカルシウム濃度変化を可視化する技術。

**注8. GFP：** 緑色蛍光タンパク質 (Green Fluorescent Protein) の略。オワンクラゲが持つ蛍光タンパク質である。この GFP 発見の功績により、2008 年に下村先生がノーベル賞を受賞した。

**注9. グリア細胞：** 神経系を構成する神経細胞ではない細胞の総称。アストロサイトは中枢神経系に存在するグリア細胞の1種。

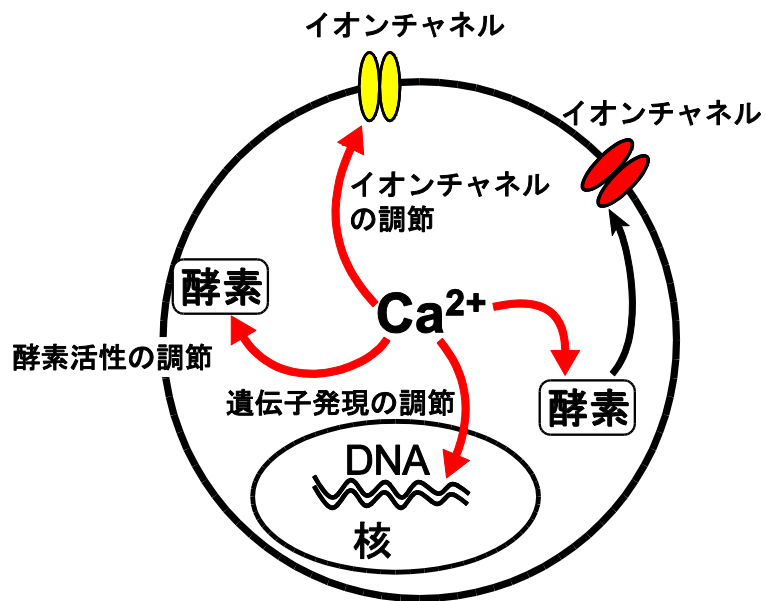


図1. 細胞内のカルシウムは酵素やイオンチャネルなどの種々のタンパク質の機能や遺伝子発現を調節する働きを持っている。

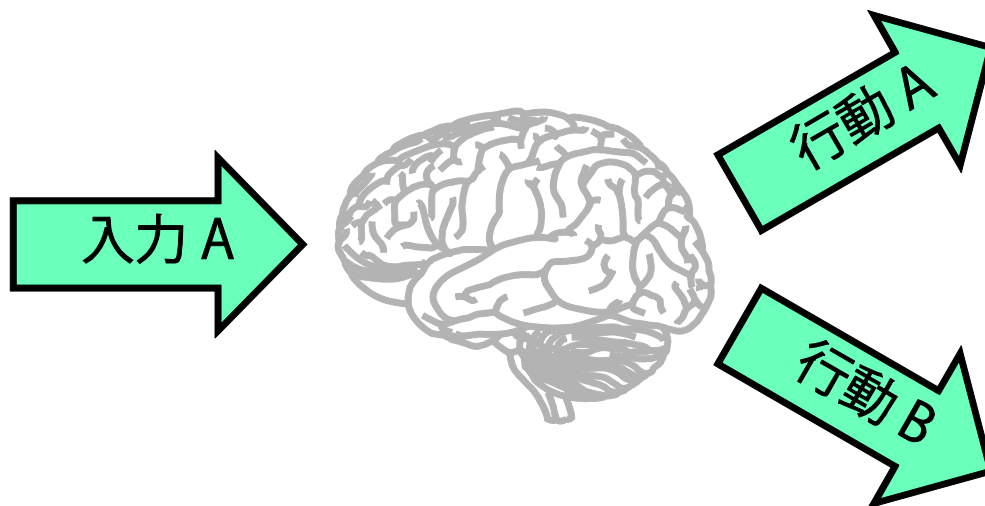


図2. 生体は同じ状況でも異なった行動を取ることがあるが、これは脳に同じ情報が入力しても、脳の内部状態の違いにより異なった判断をした結果である。

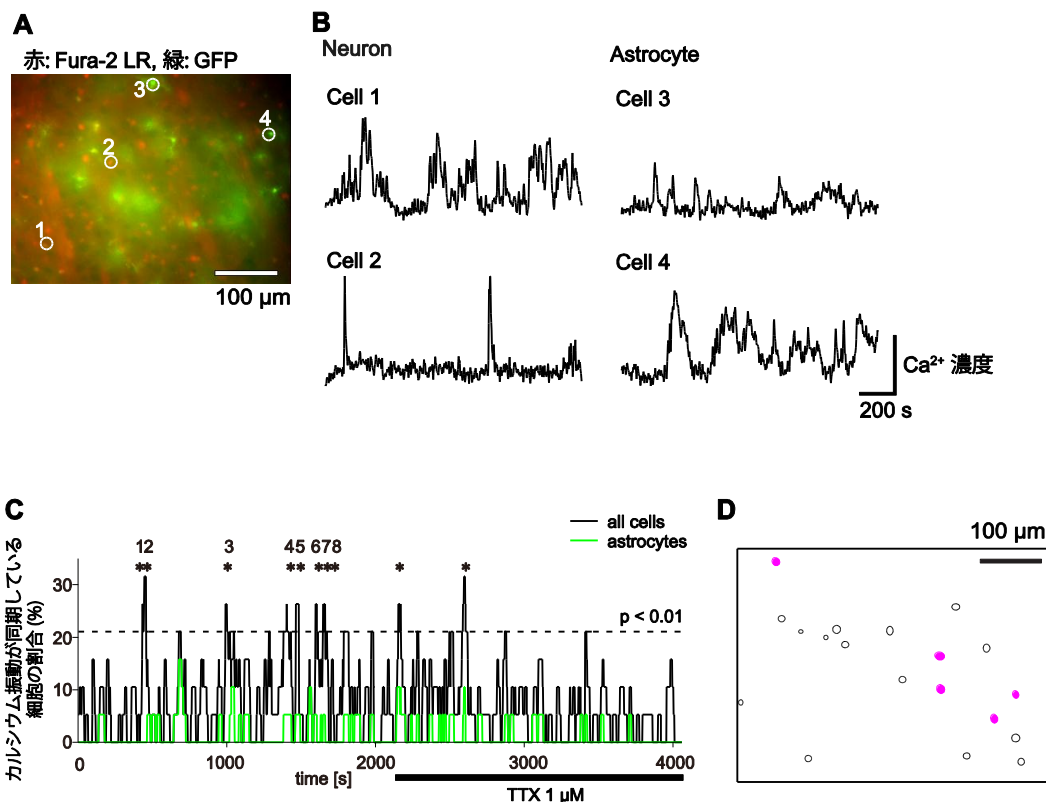


図 3. 線条体の神経細胞 (neuron) およびグリア細胞 (astrocyte) で持続時間の長いカルシウム振動が発生していた。

(A) グリア細胞の一種のアストロサイトにのみ GFP を発現している遺伝子組換え動物の線条体スライス標本の蛍光写真。GFP の蛍光を緑色で、カルシウム感受性色素の Fura-2 LR の蛍光を赤色で示してある。この図では、緑色あるいは黄色に見える細胞がグリア細胞であり、赤色に見える細胞が神経細胞である。

(B) 自発カルシウム振動の代表例。A 図の 1, 2 番の神経細胞と、3, 4 番のグリア細胞における自発的なカルシウム濃度変化 (カルシウム振動)。横軸が時間、縦軸がカルシウム濃度を示している。このように神経細胞、グリア細胞の両方で、様々なパターン of カルシウム振動が見られるが、長いものでは最大約 200 秒もの間、カルシウムが上昇し続けているのが見られる。

(C) カルシウム振動が同期している例。この図はカルシウム濃度が上昇している状態の細胞の割合を縦軸に示し、横軸に時間を示している。緑色の線は同期に参加しているグリア細胞 (astrocyte) の寄与を示している。破線は、偶然一致の確率を示しており、この破線よりも細胞の割合が大きいものが統計的に有意な同期とみなせる。\* (アスタリスク) は有意な同期のタイミングを示している。この同期は活動電位を阻害するフグ毒の TTX 投与により消失する傾向にあった (右下の黒棒の部分)。

(D) 同期している細胞の位置関係。C 図で 1 と表示されている時間に自発カルシウム振動が同期していた細胞の場所をピンク色で示してある。白抜き丸はピンク色で示した以外の細胞のうち、自発カルシウム振動が観察された全ての細胞の場所を示している。

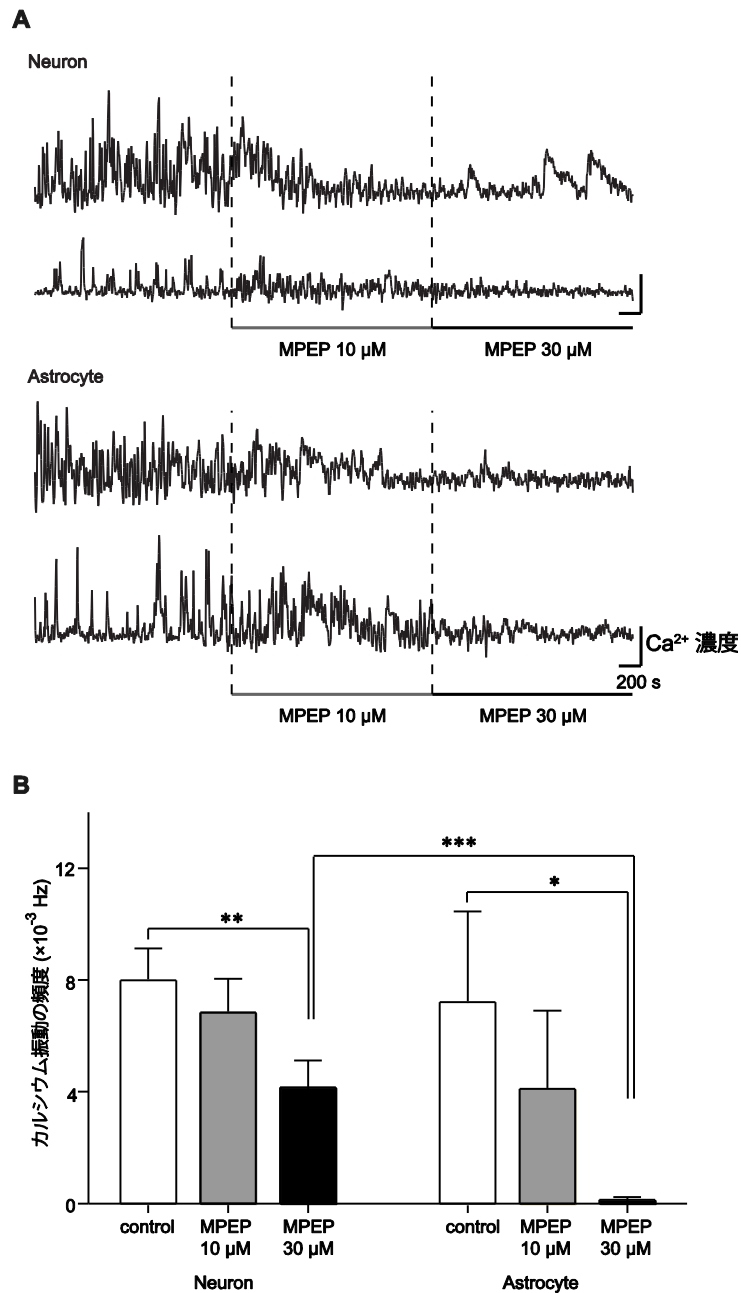


図4. 自発カルシウム振動は代謝型グルタミン酸受容体5型 (mGluR5) の阻害薬投与により消失した。

(A) 神経細胞 (neuron)、グリア細胞 (astrocyte) の両者のカルシウム振動が mGluR5 の阻害剤 MPEP (2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine) の投与により阻害される様子の例。横軸が時間、縦軸がカルシウム濃度を示している。各時間経過の横棒で示した時間帯に濃度が 10  $\mu\text{M}$ 、30  $\mu\text{M}$  の MPEP を投与している。

(B) MPEP 投与によりカルシウム振動が減少することを神経細胞 (neuron) とグリア細胞 (astrocyte) のそれぞれでまとめた図。縦軸がカルシウム振動の頻度を示しており、横軸がそれぞれの条件を示している。

**【論文題目】**

Both neurons and astrocytes exhibited tetrodotoxin-resistant metabotropic glutamate receptor-dependent spontaneous slow  $\text{Ca}^{2+}$  oscillations in striatum (PLoS ONE)

「活動電位の阻害により消失しない代謝型グルタミン酸受容体依存性の遅い自発カルシウム振動が線条体ニューロン・アストロサイトの双方で発現していた」  
doi: 10.1371/journal.pone.0085351

**【お問い合わせ先】**

東北大学大学院医学系研究科医用画像工学分野  
准教授 小山内 実  
電話番号：022-717-7939 or 8684  
Eメール：osanai@med.tohoku.ac.jp

**【報道担当】**

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
稲田 仁 (いなだ ひとし)  
電話番号： 022-717-7891  
ファックス： 022-717-8187  
Eメール： hinada@med.tohoku.ac.jp