

2008年10月22日  
独立行政法人 理化学研究所

## 脳内のグリア細胞が分泌する S100B タンパク質が神経活動を調節 - グリア細胞からニューロンへの分泌タンパク質を介したシグナル経路が活躍 -

記憶や学習などわたしたち高等生物に必要な高次機能は脳によって実現されています。脳は、神経回路で知られるニューロン、脳構造の維持をつかさどるグリア細胞および血管で構成されています。この脳細胞の半数以上を占めているのがグリア細胞で、その中でも最も多いのがアストロサイトという星状の細胞です。

グリア細胞は、脳構造の維持とともに脳内の代謝などを維持する支持細胞と考えられてきましたが、アストロサイトは神経伝達の主役であるニューロンと同様に、グルタミン酸など種々の神経伝達物質を放出して、神経活動を調節することが分かってきました。このアストロサイトに特異的に発現するカルシウム結合タンパク質が「S100B」です。

S100B は、てんかん患者の脳脊髄液で濃度が高くなる現象が見られていましたが、その機能は不明なままでした。

理研脳科学研究センター回路機能メカニズムコア神経回路メカニズム研究グループ平瀬研究ユニットらはこの現象に着目し、S100B と脳の神経活動の関係を調べました。その結果、神経活動の上昇に伴って放出されるグルタミン酸に、アストロサイトが反応し S100B を分泌、この S100B が、アストロサイトからニューロンへのシグナル伝達物質として働く、というシグナル経路が脳内の神経活動を調整することを発見しました。

S100B の高濃度化は、てんかんとともにアルツハイマーの患者の脳脊髄液でも見られることが知られており、これらの神経疾患の予防や治療薬開発に貢献すると期待されます。

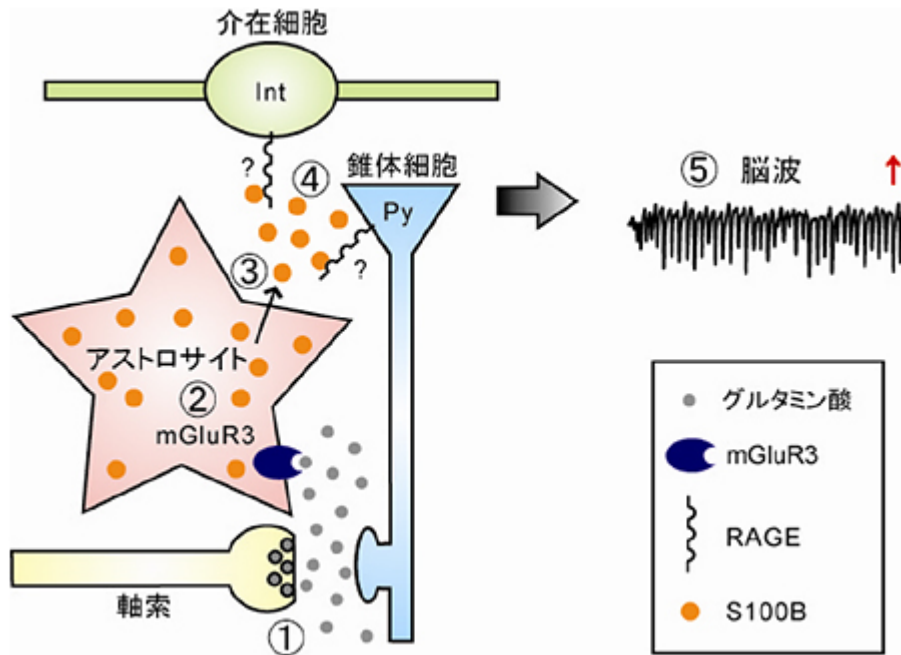


図 アストロサイトからニューロンへの伝達物質 S100B のシグナル経路(上)と海馬領域でのグリア細胞の分布 (下)

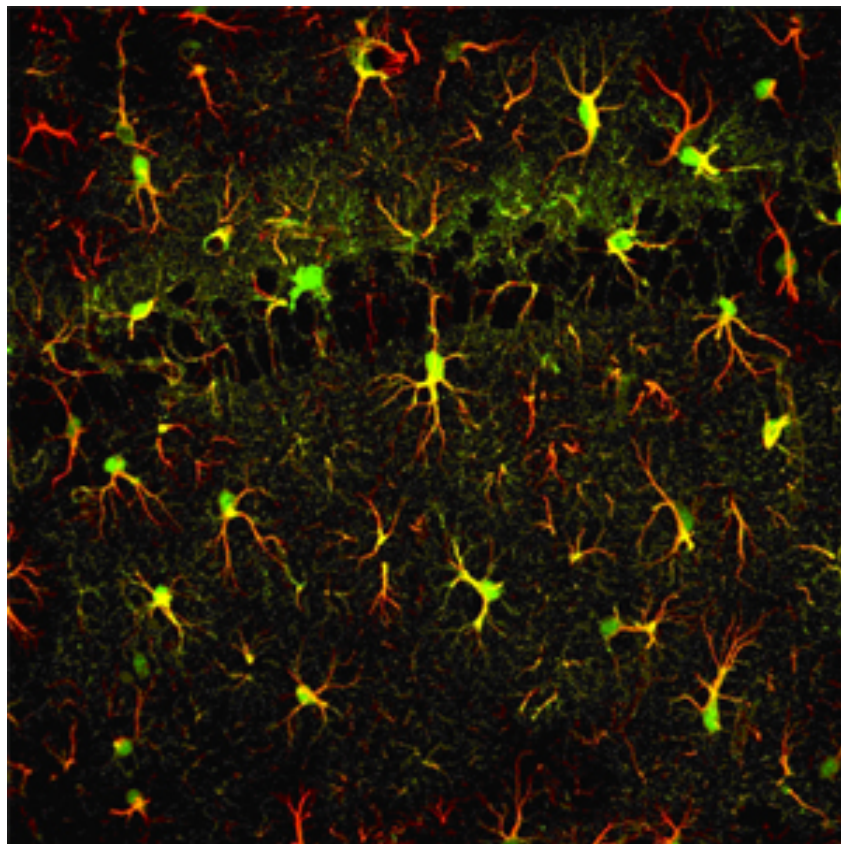


図 海馬領域でのグリア細胞の分布

2008年10月22日  
独立行政法人 理化学研究所

## 脳内のグリア細胞が分泌する S100B タンパク質が神経活動を調節

- グリア細胞からニューロンへの分泌タンパク質を介したシグナル経路が活躍 -

### ◇ポイント◇

- ・ 神経活動の上昇時、グリア細胞から S100B タンパク質放出をマウスで確認
- ・ 放出された S100B は、後期糖化最終産物受容体の活性化を介し神経活動を調整
- ・ アルツハイマー病やてんかんなどの神経疾患の予防や治療薬開発に期待

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、ニューロンとともに脳を構成しているグリア細胞<sup>\*1</sup>の一種アストロサイト<sup>\*2</sup>が、神経活動の上昇に伴ってカルシウム結合タンパク質<sup>\*3</sup>S100Bを分泌し、神経活動を調整することを発見しました。理研脳科学研究センター（田中啓治センター長代行）回路機能メカニズムコア神経回路メカニズム研究グループ平瀬研究ユニットの酒谷誠一研究員と平瀬肇ユニットリーダー、行動遺伝子学技術開発チームの糸原重美チームリーダー、金沢大学大学院医学系研究科の山本博教授らの研究グループによる成果です。

脳は、ニューロン、グリア細胞および血管から構成されています。グリア細胞は、ヒトの脳細胞の半数以上を占め、その中でも最も数の多いのがアストロサイトです。従来、グリア細胞は、脳構造の維持のほかに、脳内の代謝や細胞外環境を維持する支持細胞であると考えられてきました。しかし近年、アストロサイトがニューロンと同様に、種々の神経伝達物質（グルタミン酸やATP<sup>\*4</sup>など）を放出し、周囲の神経活動を調節することが示唆され、注目を集めています。S100Bは、アストロサイトに特異的に発現しているカルシウム結合タンパク質です。今回S100Bが、神経活動の上昇に伴って分泌されることや、分泌されたS100Bがアストロサイトからニューロンへのシグナル伝達物質として働き、脳内で神経活動を調節していることを世界で初めて発見しました。アルツハイマー病やてんかんなどの神経疾患患者の脳脊髄液中では、S100Bの濃度が高いことが知られており、今後、これらの神経疾患の予防や治療薬開発に寄与するものと期待されます。

本研究成果は、米国の科学雑誌『*The Journal of Neuroscience*』（10月22日号）に掲載されます。

### 1. 背景

脳は、ニューロン、グリア細胞および血管から構成されており、中でもグリア細胞（図1）は、ヒトの脳細胞の半数以上を占めています。従来グリア細胞は、脳構造の維持のほかに、脳内の代謝や細胞外環境の維持をする支持細胞であると考えられてきました。しかし近年、グリア細胞のなかでも最も数の多いアストロサイトが、ニューロンと同様に、種々の神経伝達物質（グルタミン酸、ATP、セロトニンなど）を放出し、周囲の神経活動を調節することが示唆され、注目を集めています。このアストロサイトに特異的に発現しているタンパク質が、S100Bというカルシウム結

合タンパク質で、細胞外へ分泌されることが知られていますが、その機能についてはよく知られていませんでした。

## 2. 研究手法と成果

研究グループは、てんかん患者の脳脊髄液中に含まれるS100Bの濃度が高くなっていることに注目し、S100Bが脳の神経活動に何らかの形で影響していると予想しました。そこで、S100Bの遺伝子を欠損させたマウス（S100B欠損マウス）に神経回路を興奮させる作用を持つカイニン酸を投与しました。カイニン酸は痙攣（けいれん）脳波を誘発することで知られていますが、この痙攣脳波を海馬<sup>\*5</sup>で計測したところ、S100B欠損マウスの脳波の振幅が減衰していることを見いだしました。次に、S100B欠損マウスに、局所的にS100Bタンパク質を微量注入すると、カイニン酸投与時の脳波の振幅が増大することが分かりました。また、野生型のマウスにS100Bの抗体を局所注入して細胞外のS100Bの機能を抑えると、脳波の振幅は減少し、S100B欠損マウスに類似した状況となりました。さらに、S100Bタンパク質受容体の1つであるRAGE（後期糖化最終産物受容体）<sup>\*6</sup>を欠損させたマウスでもS100B欠損マウスと同様に脳波の減衰を観測しました。

次に、実際にS100Bがアストロサイトから細胞外に分泌されていることを検証するために、生きたままの海馬をスライスした標本から、ELISA法<sup>\*7</sup>を用いて、細胞外に分泌されたS100Bタンパク質の濃度を測定しました。その結果、カイニン酸投与後に細胞外のS100Bの濃度が5倍以上も増加していました。海馬では、S100Bが、アストロサイトだけに発現していることから、増加したS100Bはアストロサイトから分泌されていると言えます。また、薬剤によって、神経活動の際に起こるニューロン間の接合部位であるシナプスからの神経伝達物質放出を阻害すると、S100Bの分泌量が減少しました。このことから、神経活動に伴ってシナプスから放出された神経伝達物質をアストロサイトが感受して、S100Bの分泌が引き起こされていることが分かりました。さらに、アストロサイトに発現することが知られている代謝型グルタミン酸受容体3型（mGluR3）<sup>\*8</sup>を遮断すると、S100Bの分泌が阻害されることから、S100Bが分泌されるには、mGluR3の活性化が重要であることが示唆されました。

今回、S100Bがアストロサイトからニューロンへのシグナル伝達物質として働き、脳内で神経活動を調節していることを世界で初めて発見しました。また、S100Bの分泌には神経活動、とりわけシナプスからの神経伝達物質の放出と、mGluR3の活性化が重要であることが分かりました。さらに、アストロサイトから細胞外に分泌されたS100Bによる神経活動の調節は、その受容体であるRAGEの活性化を介した機構であることが示唆されました（図2）。

## 3. 今後の期待

これまで、グルタミン酸やATPといった神経伝達物質がアストロサイトから放出され、シナプス伝達効率を変化させることが知られていましたが、アストロサイトから分泌されるタンパク質が神経活動を調節するという報告はありませんでした。今回の発見を足がかりに、S100Bというタンパク質がシナプス機能にどのように作用するのかを解明することにより、グリア細胞・ニューロン間における相互作

用の新しい展開が生まれると期待できます。また、アルツハイマー病やてんかんなどの神経疾患患者の脳脊髄液中で、S100Bの濃度が高いことから、今後これらの神経疾患の予防や治療薬開発に寄与するものと注目されます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

脳科学総合研究センター 平瀬研究ユニット

ユニットリーダー 平瀬 肇 (ひらせ はじめ)

Tel : 048-467-6918 / Fax : 048-467-9652

脳科学総合研究推進部 鈴木 一郎 (すずき いちろう)

Tel : 048-467-9596 / Fax : 048-467-4914

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

## <補足説明>

### ※1 グリア細胞

神経系を構成するニューロンではない細胞の総称。アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアなどの細胞に分類される。

### ※2 アストロサイト

中枢神経系に存在するグリア細胞の1つ。多数の微小突起を有し、形態が星状(アストロ)に見えることからアストロサイトの名称を持つ。アストロサイトの微小突起はニューロンとニューロンの接点であるシナプスを被覆する。

### ※3 カルシウム結合タンパク質

カルシウムイオンと結合するタンパク質。カルシウム結合タンパクには多くの種類があり、細胞内のカルシウム濃度を緩衝するカルモジュリンや筋繊維にあるトロポニンなどが有名。

### ※4 グルタミン酸、ATP

グルタミン酸は、哺乳類神経系において興奮性神経伝達物質として作用するアミノ酸である。ATPは、アデノシン三リン酸(Adenosine TriPhosphate)の略。生体内で用いられるエネルギー保存および利用に關与するヌクレオチドである。

### ※5 海馬

海馬は大脳辺縁系に属する脳の部位。脳の記憶や空間学習・空間認知に關わる。

### ※6 RAGE(後期糖化最終産物受容体)

AGE (advanced glycation endproducts : 後期糖化最終産物)と結合する受容体。S100B のほかにもがん転移に関与する HMGB1 タンパク質やアルツハイマー病で神経を破壊するアミロイドβタンパク質にも結合し、細胞内へシグナルを伝達する。

### ※7 ELISA

Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (酵素免疫測定法) の略。抗原抗体反応を利用して試料中のタンパク質の濃度を定量する際に用いられる方法。

### ※8 代謝型グルタミン酸受容体 3 型(mGluR3)

代謝型グルタミン酸受容体は、グルタミン酸と結合すると G タンパク質と共役し、細胞内のセカンドメッセンジャーを介して細胞にシグナルを伝達する。代謝型グルタミン酸受容体 3 型は、活性化されると環状アデノシンーリン酸 (cAMP) 産生を抑制する。

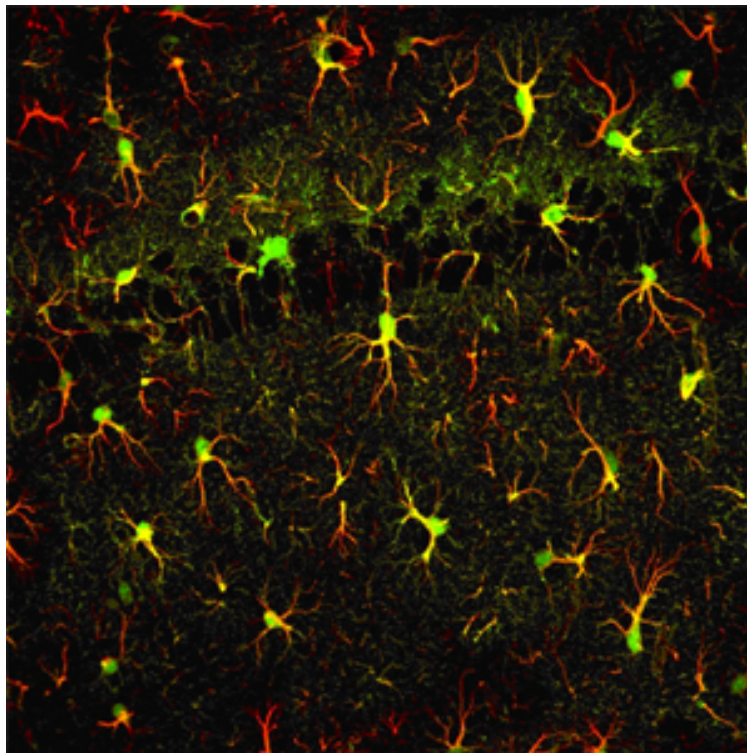


図1 海馬領域でのグリア細胞の分布

緑色と赤色は、それぞれ S100B と GFAP (グリア細胞線維性酸性タンパク質) の免疫染色による局在を示す。スケールバーは 50 $\mu$ m。



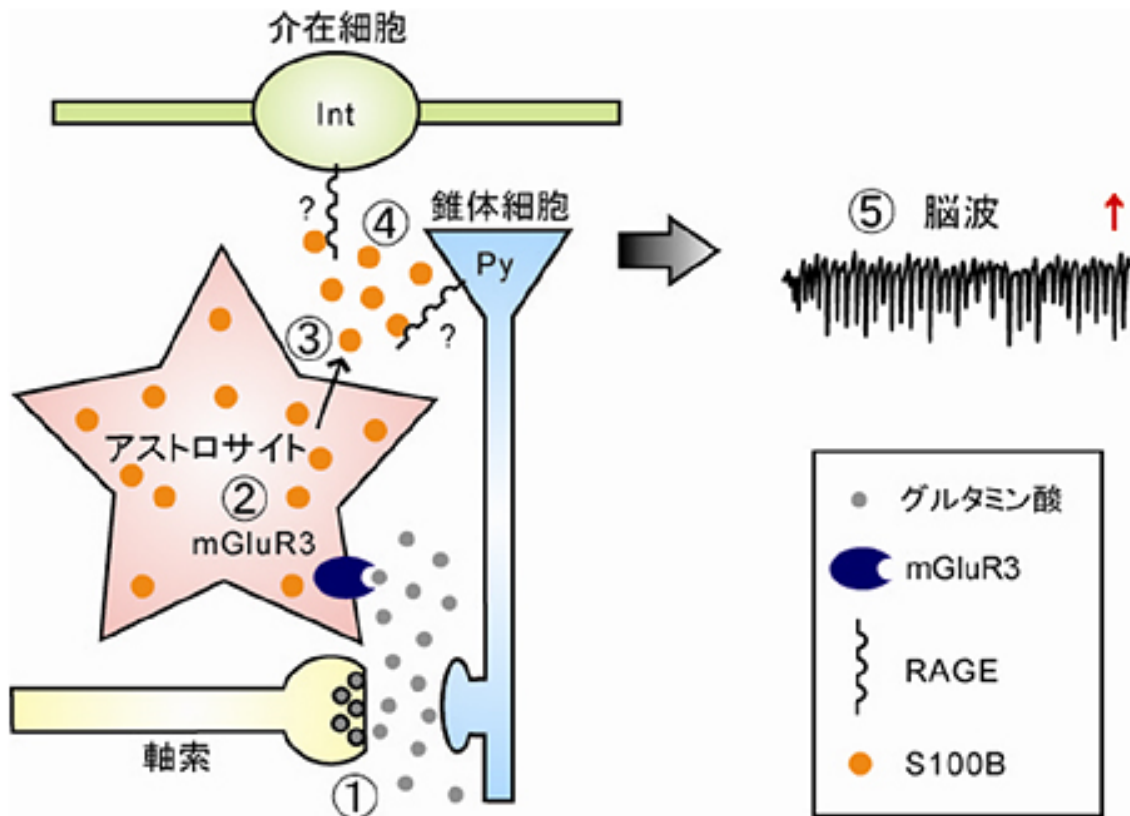


図2 アstrocyteからニューロンへの伝達物質 S100B のシグナル経路

①シナプスから放出された神経伝達物質（グルタミン酸）は、②代謝型グルタミン酸受容体 3（mGluR3）の活性化を介して、③S100B を細胞外に分泌する。④分泌された S100B は、その受容体 RAGE の活性化を介して、⑤神経活動を調節する。