

脳はカルシウムがなければ働かない！？

東北大学大学院 医学系研究科 医用画像工学分野

小山内実 准教授

本コラムは 2015 年に仙台放送ニュースアプリに掲載されたものです。

著作権は仙台放送に帰属しています。

無断で転載することを禁じます

第1回「カルシウムって骨のために必要なんじゃないの？なんで脳？」



第1回 カルシウムって骨のために必要なんじゃないの？なんで脳？

このコラムでは、5回に渡って、脳とカルシウム (Ca^{2+}) の関係についてお話ししていこうと思います。ここで、「なんで脳とカルシウム？カルシウムは骨に必要なんじゃないの？」と思った方も多いのではないでしょうか？(図 1)

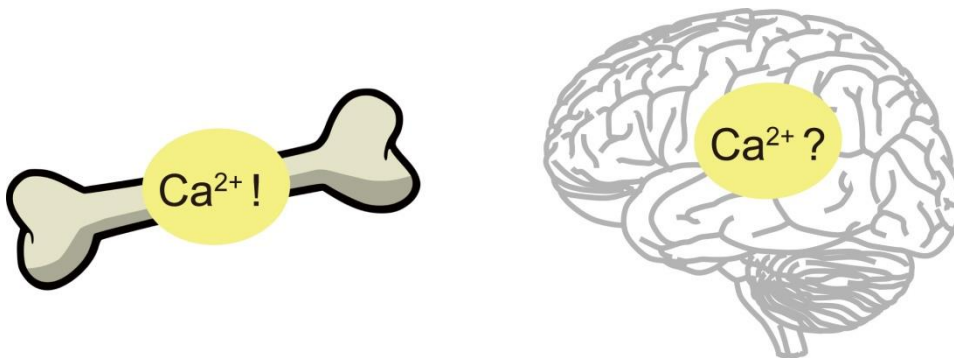


図 1. カルシウム (Ca^{2+}) 骨に必要なだけじゃないの？

確かに、成長期のお子さんは骨の成長のため、成人は骨を丈夫に保つため、お年寄りの方は骨粗鬆症などを防ぐため、にカルシウムを摂取することが重要とされています。まさにその通りで、骨には多くのカルシウムが含まれているため、カルシウムが不足すると骨の成長や丈夫な骨の維持ができなくなります。

しかし、**脳はカルシウムがないと機能しません** (カルシウムがなければ、心臓も、体の筋肉も動かないので、死んでしまいます)。

まず、脳で最も大事なカルシウムの役割は、シナプス伝達です。脳にはたくさんの神経細胞 (ニューロン) が存在し、それらが神経回路という細胞同士が結合した回路を形成して情報を処理しています (図 2)。

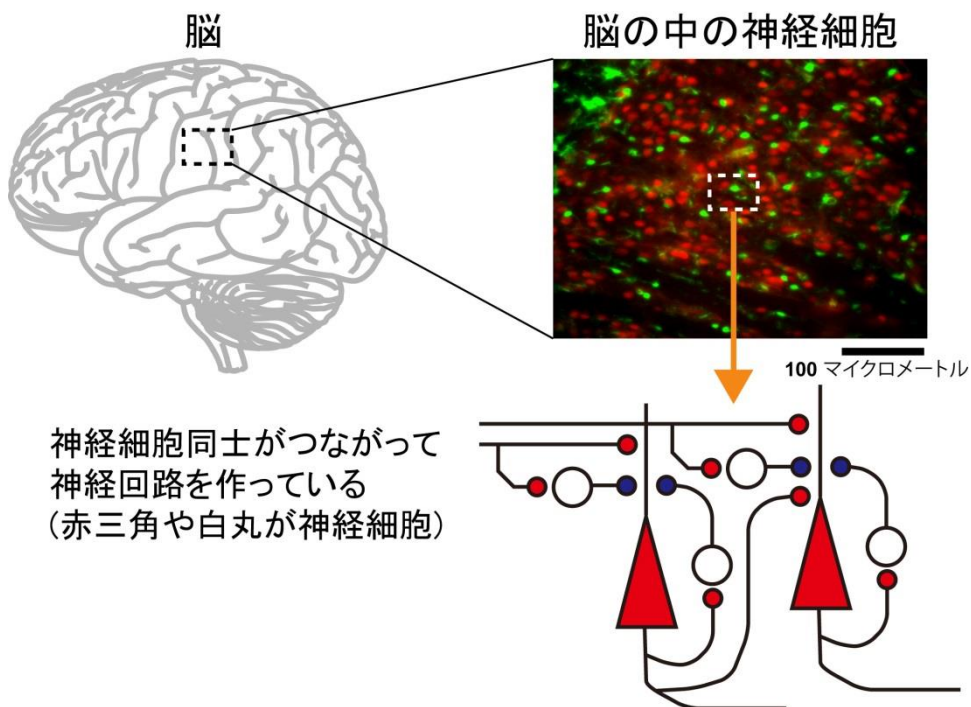


図 2. 脳はたくさんのニューロン（神経細胞）とグリア細胞から構成されています（右上：赤い細胞がニューロン、緑色の細胞がグリア細胞）。そのニューロン同士が結合して情報をやり取りしています（右下）。

ニューロンの中の情報の伝達には電気信号（活動電位）が使われますが、あるニューロン（シナプス前細胞）から次のニューロン（シナプス後細胞）への信号の伝達には化学物質が使われています。このニューロン間で信号を伝える場所をシナプスといい、シナプスでの信号の伝達をシナプス伝達といいます（図 3）。

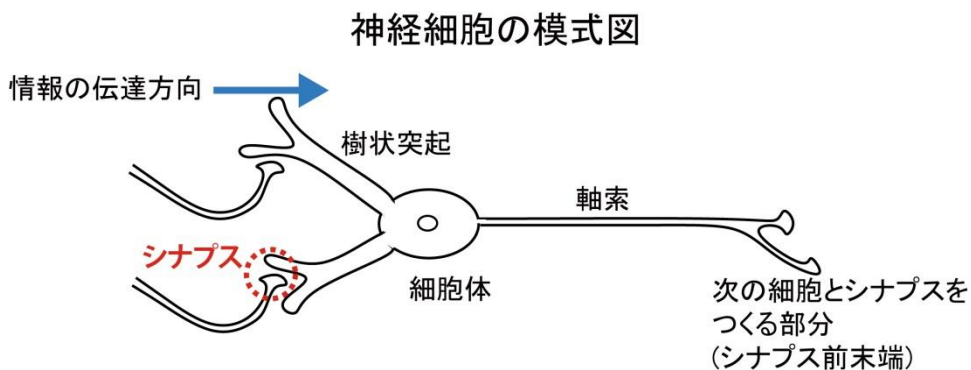


図 3. ニューロンの模式図。ふつうのニューロンは、遺伝子などが格納されている核が存在する「細胞体」、前の細胞から情報を受け取って細胞体の方向に情報を伝える「樹状突起」、情報を次の細胞に伝えるためにシナプス前末端に電気信号を伝える「軸索」から構成される。

つまり、脳では細胞の中を電気信号が伝わり、シナプス前細胞の末端（シナプス前末端）から化学物質（神経伝達物質）が放出されて、この化学物質がシナプス後細胞の受容体というところに結合して、また電気信号に変換されて細胞の中を伝わる、ということを無数の細胞間で行うことにより情報を処理しているのです。

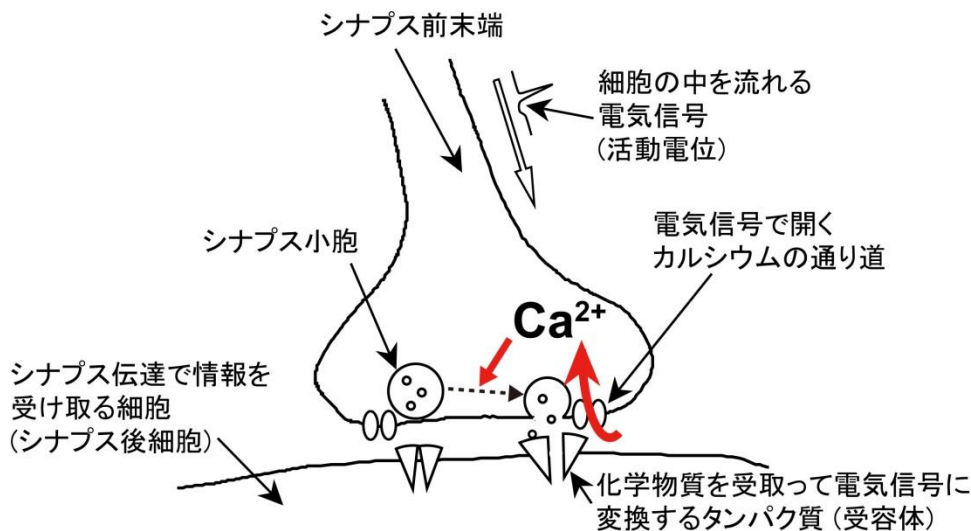


図 4. シナプスの拡大図。上側がシナプス前末端、下側がシナプス後細胞の樹状突起。シナプス前末端にカルシウム (Ca^{2+}) が流入しないと、シナプス小胞から神経伝達物質が放出されない。

この化学物質として代表的なものには、グルタミン酸やガンマ-アミノ酪酸 (GABA) という物質がありますが、これらの化学物質は、ニューロンの中の直径 50 ナノメートルくらいの小さな袋 (これをシナプス小胞といいます) に貯蔵されています (1 ナノメートルは 10 億分の 1 メートル) (図 4)。

この小さな袋が破れて、細胞の外に化学物質を出すためには、基本的にカルシウムが必要なのです (図 4)。つまり、カルシウムがなければ、ニューロンからニューロンへの情報の伝達が行われなため、脳は機能しません。

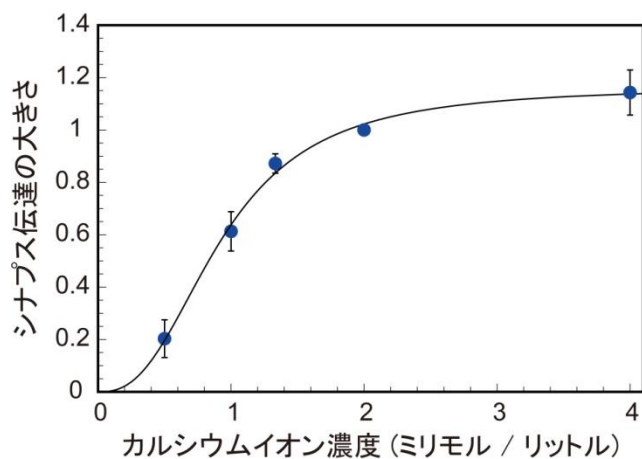


図 5. 細胞外のカルシウムイオン濃度とシナプス伝達との関係

後の回でも説明しますが、繰り返し同じ場所でシナプス伝達が行われるなど、様々なメカニズムによりこのシナプス伝達の効率が変化します (これをシナプス伝達の可塑性といいます)。

シナプス伝達の可塑性が、記憶・学習・忘却のもととなっているといわれていますが、このシナプス伝達の可塑性も、カルシウムが必要なのです。つまり、脳が働くとか働かないとかだけではなくて、記憶したり、学習したりするためにも、カルシウムが必要なのです。

第2回以降、さらに、脳とカルシウムの関係をお話ししていきたいと思います。

次回は「第2回 カルシウムを測って神経細胞の活動を知る！」です。

配信日程：11月10日(火)午前10時ごろ配信予定

【プロフィール】

小山内 実 (おさない まこと)

- ・東北大学大学院医学系研究科・准教授、同大学院医工学研究科・准教授を兼務
- ・茨城県水戸市生まれ、水戸一高卒（小学校1年までの幼少期を仙台市で過ごす）
- ・脳機能解明に向けて、カルシウムイメージングを主な手法として研究を行っている。
- ・著書には、認知機能とカルシウム―基礎と臨床―（小川純人 編）「大脳における細胞内カルシウム振動と神経・認知機能」医薬ジャーナル社、臨床医工学・情報学スキルアップシリーズ 1 臨床医工学スキルアップ講座（春名 正光ら 編）「バイオイメージング」大阪大学出版会、がある。
- ・電気学会 電子・情報・システム部門大会，“企画賞”（2013）、日本生体医工学会 “生体医工学シンポジウム 2006 ベストリサーチアワード”（2006）などを受賞、日本生理学会評議員。

第2回「カルシウムを測って神経細胞の活動を知る！」



↑ Play ボタンを押すと動画が再生されます

(動画 1: カルシウムを測って多数の細胞の神経活動を可視化する)

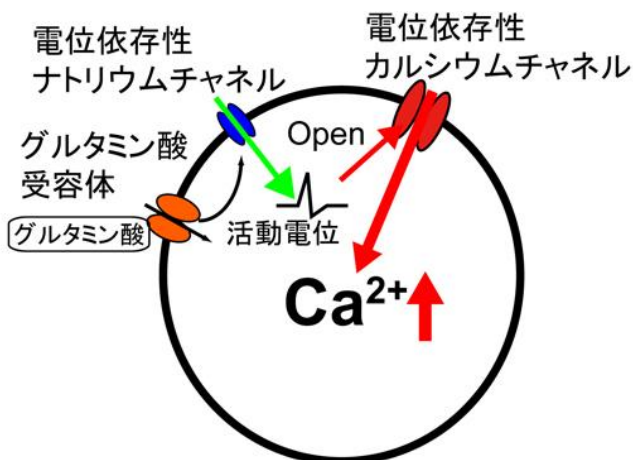
第2回「カルシウムを測って神経細胞の活動を知る！」

第1回では脳の大まかな構造と、シナプス伝達という情報の伝達にカルシウムが必要である、というお話をしました。今回は、カルシウム (Ca^{2+}) の変化を光で測って、たくさんのニューロン (神経細胞) の活動を見ることができる、というお話をしたいと思います。

なぜ、カルシウムを測るとニューロンの活動を見ることができるのでしょうか？

ニューロンが活動すると電気信号 (活動電位) が発生しますが、その時に、ニューロンのカルシウム濃度は上昇するのです。

第1回の図に「電気信号で開くカルシウムの通り道」というワードが書いてありました。これは、細胞の電気信号を感じ取って、カルシウムを通すようになるタンパク質です (電位依存性カルシウムチャンネルといいます)。このカルシウムチャンネルは神経細胞にたくさんあるため、電気的な信号がカルシウム濃度変化につながるのです (図 6)。



刺激によるニューロンの カルシウム濃度変化

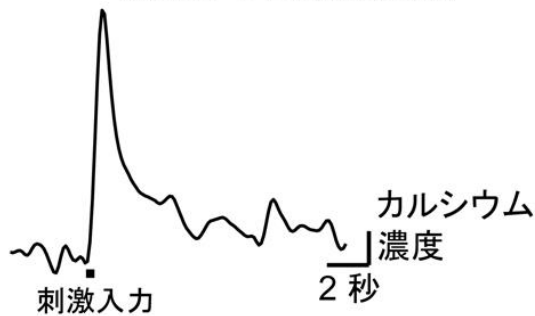


図 6. シナプス伝達から神経活動が起こり、細胞のカルシウムが上昇する仕組み。(上図) シナプス伝達が起こってグルタミン酸が放出されると、シナプス後細胞(大きな丸で書いてあるのが細胞)では、グルタミン酸受容体が活性化して、細胞の電位が変化します。その電位変化を感じ取って、電位依存性ナトリウムチャネルというナトリウムの通り道が開いて、活動電位という大きな電位変化が起こります。この大きな電位変化によって、電位依存性カルシウムチャネルが開いて細胞の外から中にカルシウムが流入します。(下図) 活動電位が起こった時のニューロンでのカルシウム濃度変化。横軸が時間、縦軸がカルシウム濃度を表している。

生体には他のイオンもたくさんあって、ニューロンが活動するとカルシウム以外のイオンの細胞内の濃度も変化します。それなのに、なぜカルシウムを測るのでしょうか？

まず、細胞の中のカルシウムイオン濃度は細胞の外(血中とほぼ同じ)に比べて約 2 万倍低く保たれています(図 7)(細胞の中のカルシウム濃度は約 100 ナノモル/リットル、細胞の外(血中)のカルシウム濃度は約 2 ミリモル/リットル: モル/リットルは 1 リットル中に約 6×10^{23} 乗個の分子があるということ、ナノは 10 億分の 1、ミリは 1000 分の 1)。そのため、カルシウムチャネルが開いて細胞の外からちょっとでも細胞の中にカルシウムが入ると細胞の中のカルシウム濃度は簡単に何十倍にも何百倍にもなります。

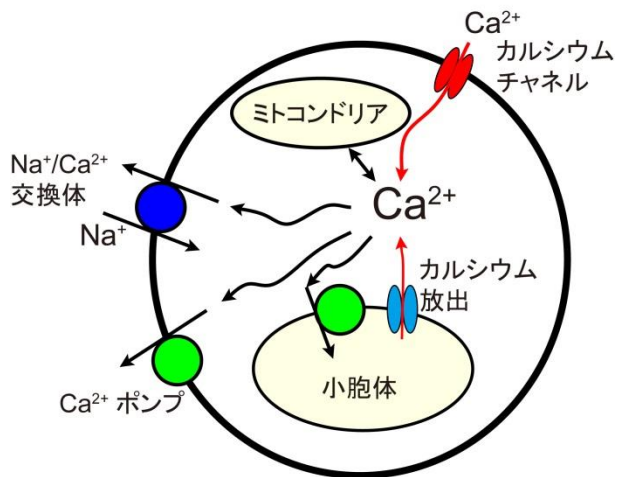


図 7. 細胞には $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体や Ca^{2+} ポンプなどのカルシウム排出機構があり、チャネルから入ったカルシウムや、小胞体から放出されたカルシウムはすぐ排出される。ニューロンのエネルギーを作っているミトコンドリアもカルシウムを出し入れすることが知られている。

生体の他のイオンで細胞の中の濃度がこれだけすぐ変わるものはありません。そのため、測りやすいというメリットがあります。さらに、第1回でもお話ししたように、カルシウムはそれ自体が脳の働きに大事なので、その濃度を測って詳しく調べることで、脳の機能についていろいろわかることがあるからです（詳しくは第4、5回をお待ちください）。

次に、なぜカルシウムでニューロンの活動を同時にたくさん測る必要があるのでしょうか？

第1回でお話ししたように、脳ではたくさんのニューロンが同時に働いて仕事をしています。ニューロンの活動をたくさん同時に計測できれば、脳がどのような仕組みで情報を処理しているのか解明する手がかりを得ることができます。

このカルシウム濃度の変化を捉えるために、特殊な化学物質（カルシウム感受性蛍光色素）を用いて蛍光測定を行います（これをカルシウムイメージングといいます）。この蛍光測定というのは光を用いた計測法ですが、光を使うことによって、たくさんの細胞の活動を同時にイメージングすることができるのです。この方法を使うと、ページ TOP の動画のように、一つ一つのニューロンが星のまたたきのように活動していることを可視化することができます。

このページのTOPにある動画を見ているとお分かりになると思いますが、ニューロンは一定リズムで活動しているわけでも、すべてのニューロンが同時に活動しているわけでもありません。この活動のパターンを詳しく調べていくと、脳の仕組みを知る手がかりを得ることができます。

最近では特殊な化学物質でイメージングを行うのではなく、クラゲなどの光るタンパク質を遺伝子工学的に導入してイメージングを行う方法も一般的になってきました（2008年にノーベル化学賞を受賞さ

れた下村先生らの功績です)。

次回は「第3回 MRI で脳のカルシウムを測って病気を知る」です。

配信日程：11月11日(水)午前10時ごろ配信予定

【プロフィール】

小山内 実 (おさない まこと)

- ・東北大学大学院医学系研究科・准教授、同大学院医工学研究科・准教授を兼務
- ・茨城県水戸市生まれ、水戸一高卒 (小学校1年までの幼少期を仙台市で過ごす)
- ・脳機能解明に向けて、カルシウムイメージングを主な手法として研究を行っている。
- ・著書には、認知機能とカルシウム—基礎と臨床— (小川純人 編) 「大脳における細胞内カルシウム振動と神経・認知機能」医薬ジャーナル社、臨床医工学・情報学スキルアップシリーズ 1 臨床医工学スキルアップ講座 (春名 正光ら 編) 「バイオイメージング」大阪大学出版会、がある。
- ・電気学会 電子・情報・システム部門大会, “企画賞” (2013)、日本生体医工学会 “生体医工学シンポジウム 2006 ベストリサーチアワード” (2006) などを受賞、日本生理学会評議員。

第3回「MRI で脳のカルシウムを測って病気を知る」



↑ Play ボタンを押すと動画が再生されます

(動画 2. MRI の原理。)

第3回 MRI で脳のカルシウムを測って病気を知る

第2回で紹介したカルシウム (Ca^{2+}) イメージングは、顕微鏡を使って行います。顕微鏡は小さな細胞を大きく見たりするのは得意なのですが、脳全体のような広い領域を見ることは基本的にはできません。

また、深いところも苦手なので、脳の深部を見ることも基本的にはできません。さらには、骨を通して光を測るのは難しいので、ヒトに使うのは難しいです。

(ここに同じことが書いてありましたので、削除しました)

この欠点を補うために、光を使ったカルシウムイメージングによる神経活動の計測と同じような原理で、核磁気共鳴イメージング (MRI) により脳全体の神経活動履歴をイメージングする方法が開発されました。この方法を「活動依存性マンガン造影 MRI」といいます。

MRI は最近多くの病院に設置されるようになり、様々な検査に利用されていますので、ご存知の方も多いかと思いますが、その原理から少し説明しましょう。

まず、MRI は何を見ているのかというと、主に体の中の水の分子 (H_2O) の水素の原子核 (H^+) の状態を見ているのです。この水素原子核はコマのようにくるくる回転しているので、電磁石と同じ原理で磁石になっています。通常はこのコマの向きはバラバラですが、MRI 装置のように強い磁場の中に置かれると、その向きが揃います (図 8)。

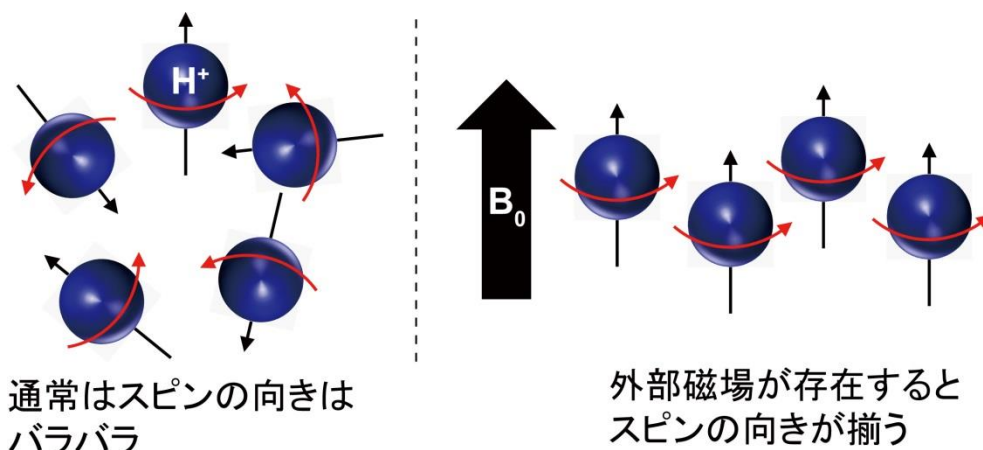


図 8. MRI で計測される水素原子核のスピンの向き (回転) の基本性質。

その時、ページ TOP の動画のように、コマの向きを倒す方向の (つまり横向きの) 磁場を与えると、コマは倒れて、横向きの磁場を止めると、コマは元の向きに戻ります。このコマが元に戻る時間を縦緩和時間 (T_1) といい、これを MRI 装置で測ることができます。この時、水素原子核の周りに小さな磁石のようなもの (常磁性体) があると、コマが元の向きに戻る時間が速くなります。

さて一方、第2回では、カルシウムを測ることで神経活動が分かるというお話をしましたが、これは、電位依存性カルシウムチャネルというところをカルシウムが通って、細胞の中のカルシウム濃度が変化するからでした。カルシウム以外にもこの電位依存性カルシウムチャネルを通ることができるイオンがあります。

その代表例がマンガンです。生体にはマンガンイオン (Mn^{2+}) はほとんど存在しませんが、生体には必要な必須元素の一つです。身近な例では、乾電池などには使われています。このマンガン微量注射しておくと、カルシウムと同じようにニューロン (神経細胞) が活動した時にマンガンはカルシウムチャネルを通して細胞内に入ります。しかし、カルシウムと違って、マンガンは細胞外にすぐには排出されないため、活動が高くたくさんマンガンが入った細胞にはたくさんマンガンが蓄積します。つまり、細胞の中のマンガンの濃度を測っても、神経活動の履歴を測ることができるのです (図 9)。

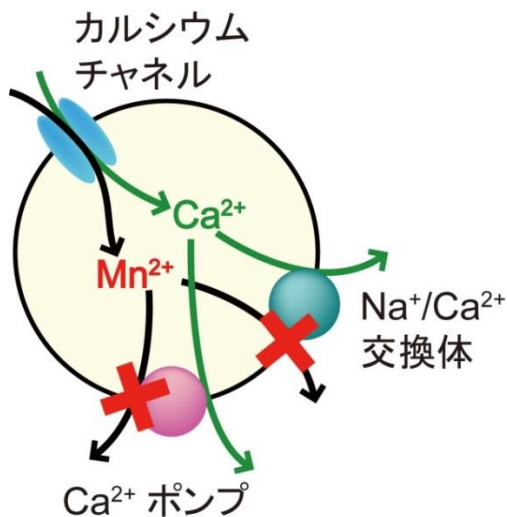


図 9. マンガン (Mn^{2+}) はカルシウムと同じようにニューロンに入るが、カルシウムと同じようには排出されない。

ここで「なぜマンガン？」と思われた方も多いかもかもしれません。先ほど MRI の原理を簡単に説明しましたが、水素原子核の縦緩和時間は小さな磁石のようなものが周りがあると速くなります。マンガンはこの小さな磁石に相当します。つまり、MRI でマンガン濃度を測ることで、カルシウムイメージングと同じような原理で神経活動を測ることができるのです (図 10)。

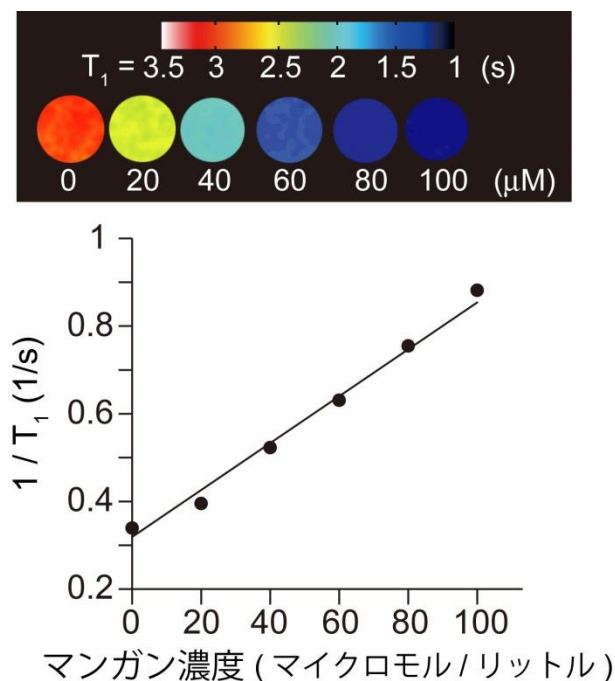


図 10. マンガン濃度と T_1 の逆数は比例している。上の図は各マンガン濃度のサンプルの T_1 値に応じて色を付けた図。下の図はマンガン濃度と T_1 の逆数 ($1/T_1$) の関係 (Kikuta ら, Scientific Reports 5: 12800, 2015)。

この原理を使って、MRI で神経活動を測る方法が「活動依存性マンガン造影 MRI」です。私たちは、この「活動依存性マンガン造影 MRI」を、世界で2番目に患者数が多い、難治性の神経疾患である、パーキンソン病に適用しました。その結果、パーキンソン病で神経活動が高くなった脳の場所を可視化することに成功しました (図 11)。

T_1 (Control) > T_1 (MPTP)

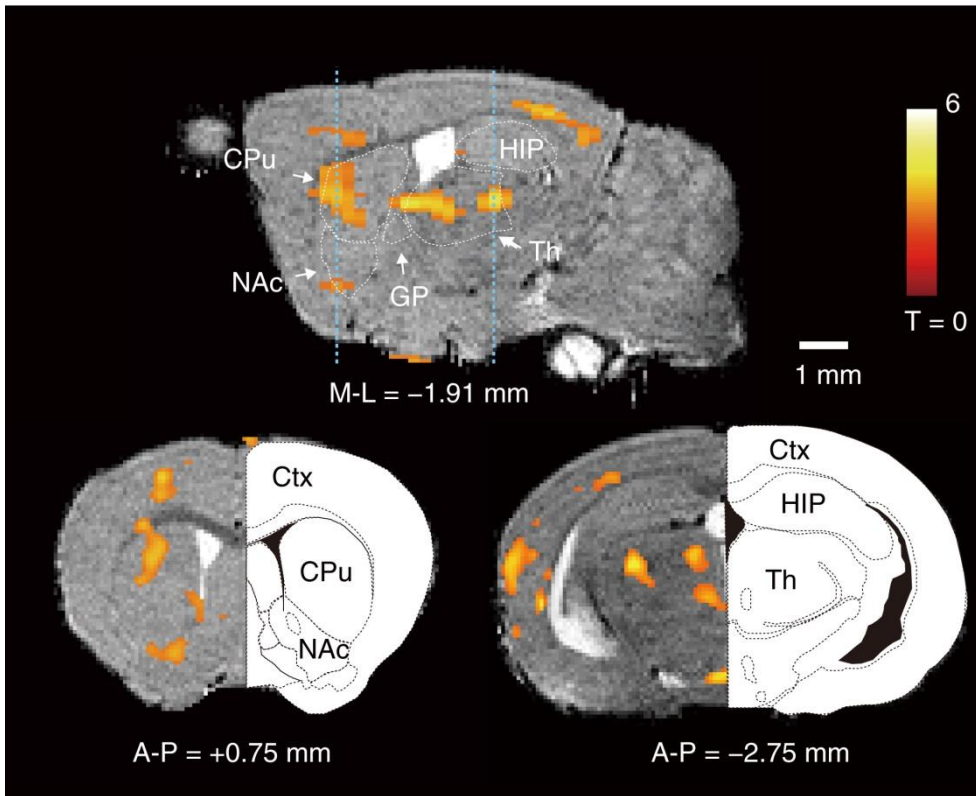


図 11. パーキンソン病のマウスに活動依存性マンガン造影 MRI を行った結果。正常な動物に比べて T_1 が短い領域 (つまり、神経活動が高くなっている領域) に色を付けて表示している (© Kikuta ら, Scientific Reports 5: 12800, 2015)。

パーキンソン病は似たような症状の病気が多く、現在有効な確定診断法はありません。現時点では、様々な問題で動物実験にしか適用できませんが、問題が解決して、人にも適用できるようになれば、パーキンソン病の早期診断につながる画期的な方法になります。

また「活動依存性マンガン造影 MRI」は、脳全体の神経活動を大まかに計測できる方法なので、他の脳・神経の病気や、脳の仕組みの解明のために使える有効な方法だと思います。

次回は、カルシウムが脳で何をしているのか?のヒントになるようなお話をしたいと思います。

【参考】

定量的活動依存性マンガン造影 MRI で判定されるマウスのパーキンソン病重篤度

<http://www.natureasia.com/ja-jp/srep/abstracts/69002>

次回は「第4回 謎の遅いカルシウム振動」です。

配信日程：11月12日(木)午前10時ごろ配信予定

【プロフィール】

小山内 実 (おさない まこと)

- ・東北大学大学院医学系研究科・准教授、同大学院医工学研究科・准教授を兼務
- ・茨城県水戸市生まれ、水戸一高卒（小学校1年までの幼少期を仙台市で過ごす）
- ・脳機能解明に向けて、カルシウムイメージングを主な手法として研究を行っている。
- ・著書には、認知機能とカルシウム—基礎と臨床—（小川純人 編）「大脳における細胞内カルシウム振動と神経・認知機能」医薬ジャーナル社、臨床医工学・情報学スキルアップシリーズ 1 臨床医工学スキルアップ講座（春名 正光ら 編）「バイオイメージング」大阪大学出版会、がある。
- ・電気学会 電子・情報・システム部門大会，“企画賞”（2013）、日本生体医工学会 “生体医工学シンポジウム 2006 ベストリサーチアワード”（2006）などを受賞、日本生理学会評議員。

第4回「謎の遅いカルシウム振動」



↑ Play ボタンを押すと動画が再生されます

(動画 3. 謎の遅いカルシウム振動)

第4回 謎の遅いカルシウム振動

第1回で、カルシウム (Ca^{2+}) は脳がはたらくために大事だ、と言っておきながら、第2、3回とカルシウムを測って脳の活動を知る、というお話をしたので、「カルシウムが脳に大事だというのはもう終わり？」と思った方もいらっしゃるかもしれませんが、今回はちゃんと脳の機能と関係しているかもしれないカルシウムのお話をします。

なぜ、最初からその話をしないのか？という、皆さんに基本的知識を得て欲しかったためということもありますが、第1回でもお話ししたように、記憶・学習・忘却や認知・知覚、行動選択などの脳の機能（このような機能を脳の高次機能ともいいます）にカルシウムが大事だというのは分かっている、実際に個々のニューロン（神経細胞）のカルシウム濃度と脳の機能を直接結び付けることに成功した研究がほとんどないので、これだ！ということがなかなか言えない状況でもあるからです。

そのような状況ではありますが、今回は、我々が世界で初めて発見した「謎の遅いカルシウム振動」の紹介と、そのカルシウム振動が脳の機能に関係しているかもしれない、というお話をしたいと思います。

まず、謎の遅いカルシウム振動とは、脳の中の大脳基底核線条体と呼ばれる部位のニューロンとグリア細胞で観察される現象です。ページ TOP の動画のように、脳の組織を観察していると、たくさんの細胞で勝手に（自発的に）カルシウム濃度が増える様子が観察されます。（グリア細胞は、脳に存在するニューロン以外のほとんどを占める細胞で、ニューロンへの栄養補給や、不要物の除去に加えて、近年は脳の情報処理にも関係しているといわれている重要な細胞です。ここでは、スペースの関係もあるので、詳細は他誌に譲ります。）

この動画は第2回で紹介したカルシウムイメージングの動画に似ていますが、その動画よりも、時間をはるかに遅いのです（動画の下に実際の時間が表示されています）。このカルシウム濃度の時間変化をグラフにすると以下の図のようになります。

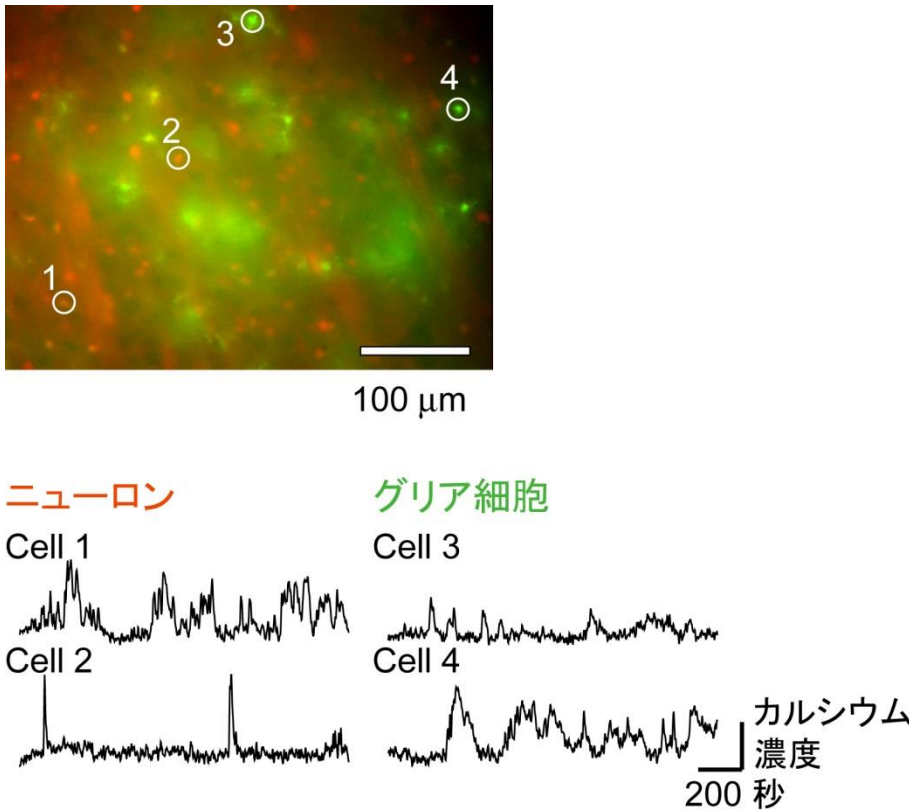


図 12. 上の図は、グリア細胞が緑の蛍光を発するように遺伝子導入したマウスの、大脳基底核線条体スライス標本の写真。緑色がグリア細胞、赤色がニューロンである。下の図は、上の図で○を付けた細胞のカルシウム濃度変化。横軸は時間、縦軸はカルシウム濃度を表している (Tamura ら, PLoS ONE 9: e85351, 2014)。

第2回で紹介した神経活動に伴うニューロンのカルシウム濃度変化の持続時間は長くても 1 秒程度ですが、この遅いカルシウム振動では、最大約 200 秒もの間、細胞の中のカルシウムが上がっています。第2回で説明したカルシウム濃度変化は、神経細胞が活動電位を発生させたときに、電位依存性カルシウムチャネルというカルシウムの通り道が開いて、細胞の外から中にカルシウムが流れ込むという現象を利用していました。この遅いカルシウム振動は、そうではなく、細胞の中のカルシウムの貯蔵庫から細胞の中にカルシウムが取り出されて起こっていました。このカルシウムの貯蔵庫を小胞体といい、小胞体からカルシウムが出てくることをカルシウム放出といいます（この小胞体は、第1回で紹介したシナプス小胞とは全く違うのでご注意ください）。

この小胞体からのカルシウム放出は、様々な神経伝達物質やホルモンなどが代謝型受容体というタンパク質に作用することで起こることが知られています。では、このカルシウム放出で出てきたカルシウムは何をするのでしょうか？

カルシウムは、細胞の中に存在するたくさんの酵素を働かせたり働かせるのをやめたりする役割を持っているのです。

ニューロンに限らず細胞の中にはたくさんの酵素と呼ばれる特殊なタンパク質が存在します。この酵素が働いたり働かなかったりすると、細胞の中のタンパク質の状態が変化したり、遺伝子をタンパク質に翻訳する（これを遺伝子発現といいます）仕組みが調節されたりします。これにより、細胞はその機能を変化させたり、形が変わったりします。さらにニューロンの場合には、第1回でご紹介したように、酵素の働きによってシナプス伝達の効率が変わったりします。

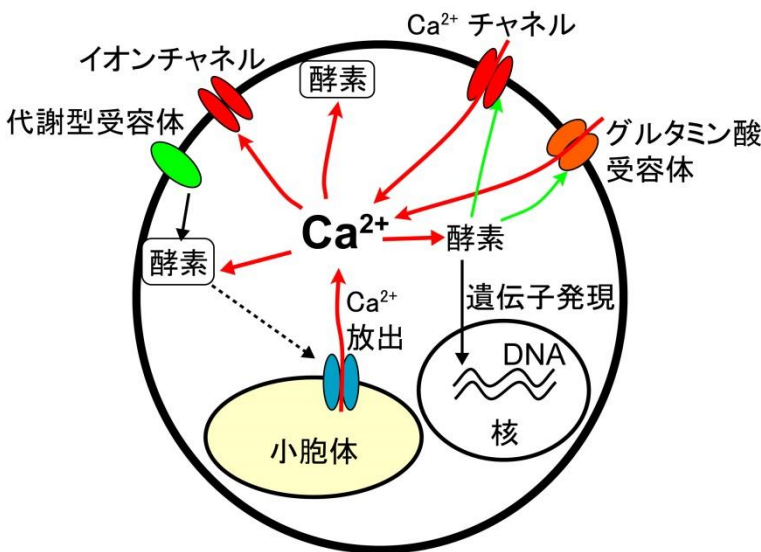


図 13. 細胞の中のカルシウム (Ca²⁺) が上昇する経路 (Ca²⁺ に向かっている矢印) と、細胞の中のカルシウムが影響を与える経路 (Ca²⁺ から出ている矢印) の例。細胞の中の Ca²⁺ はチャンネルを通して細胞外から流入してくるものと、小胞体からのカルシウム放出によるものがあるが、様々な酵素などのタンパク質に作用して、細胞の機能を変化させている。

もう少し具体的にいうと、ニューロンの中のカルシウム濃度によって酵素の活性が変化することにより、細胞の形が変化してシナプスを作る相手が変わったり、シナプス伝達の効率が変化して記憶・学習・忘却が起こったり、入力と出力の大きさの関係が変わったりして、脳の高次機能が発現すると考えられています。

例えば私たちは同じことが起こっても、毎回同じ行動をするとは限らないですよね？この同じ入力に対して違う行動を起こすのは、脳の状態、つまりニューロンの状態が異なるために起こると考えられています。「謎の遅いカルシウム振動」はニューロンでカルシウムの状態が振動していることを示していますが、これにより酵素の活性も時々刻々変化して、脳の状態が変化している可能性があります (図 14)。

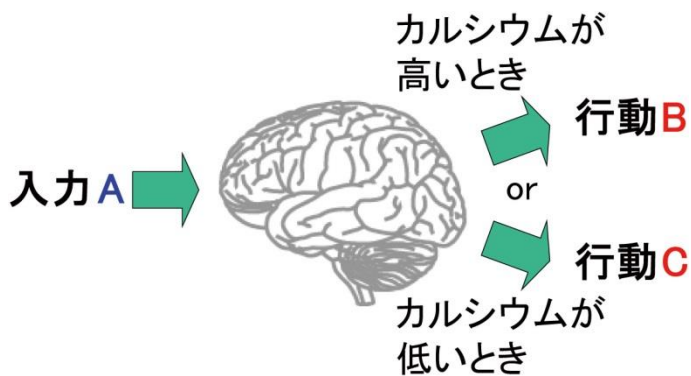


図 14. 入力と出力の関係は脳の状態で変化する。脳に対して同じ入力（例えば何かを見たとか、何かに触れたとか、誰かに何か言われたとか）があったとしても、毎回同じ行動をとるとは限らないと思いますが、それが、ニューロンの中のカルシウム濃度の状態で決まっているかもしれません。

また、このようなニューロンの状態の変化はゆっくりと変化すると思われ（例えば、気分がミリ秒単位でころころ変わることはほとんどないですね?）。つまり、私たちが発見した「遅いカルシウム振動」は、行動選択などの脳の高次機能に関係していることが予想されるのです。

このカルシウム振動が本当にそのような脳の機能と関係があるのかはこれから確かめなければいけません。ニューロンのカルシウムが皆さんの行動を決めているとしたら、面白いと思いませんか？

次回は、「カルシウムと脳の病気」の関係についてお話ししたいと思います。

次回は「第5回 カルシウムと脳の病気」です。

配信日程：11月13日(金)午前10時ごろ配信予定

【プロフィール】

小山内 実（おさない まこと）

- ・東北大学大学院医学系研究科・准教授、同大学院医工学研究科・准教授を兼務
- ・茨城県水戸市生まれ、水戸一高卒（小学校1年までの幼少期を仙台市で過ごす）
- ・脳機能解明に向けて、カルシウムイメージングを主な手法として研究を行っている。
- ・著書には、認知機能とカルシウム—基礎と臨床—（小川純人 編）「大脳における細胞内カルシウム振動と神経・認知機能」医薬ジャーナル社、臨床医工学・情報学スキルアップシリーズ 1 臨床医工学スキルアップ講座（春名 正光ら 編）「バイオイメージング」大阪大学出版会、がある。
- ・電気学会 電子・情報・システム部門大会，“企画賞”（2013）、日本生体医工学会 “生体医工学シンポジウム 2006 ベストリサーチアワード”（2006）などを受賞、日本生理学会評議員。

第5回「カルシウムと脳の病気」



第5回 カルシウムと脳の病気

今回は皆さんが最も関心が高いと思われる脳の病気とカルシウムの関係についてお話しします。アルツハイマー病などの認知機能の障害は、記憶が正常にできなくなることが原因であるといわれています。そこで、カルシウムと第1回でお話しした記憶・学習・忘却の元となるシナプス伝達の可塑性との関係についてお話しします。

近年研究が進み、特に情報を受け取る側であるシナプス後細胞で、記憶や忘却に関係するシナプス伝達の可塑性のメカニズムの一部が分かってきました。

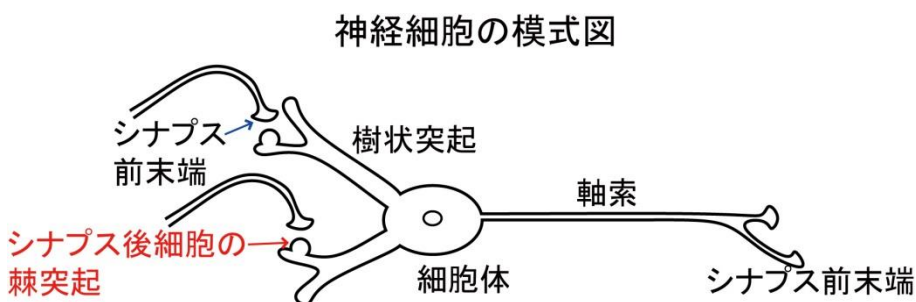


図 15. シナプス後細胞の棘突起（スパイン）の場所。

シナプス伝達が起こると、シナプス後細胞の棘突起（スパイン）と呼ばれる場所で細胞の電位変化が起こります。何らかの原因で細胞の電位が少し高くなっているときにこのシナプス伝達が起こると、電位の変化がより大きくなるので、第2回で紹介した電位依存性カルシウムチャネルや一部のグルタミン酸受容体を通して細胞内にカルシウムが入ります。加えて、シナプス伝達などにより放出された神経伝達物質が代謝型受容体に作用すると、第4回で紹介した小胞体と呼ばれるカルシウムの貯蔵庫からカルシウムが放出されます。

その結果、棘突起内のカルシウム濃度が高くなり（1 マイクロモル/リットル（1 μM ）程度：マイクロは100 万分の 1）、同じく第4回で紹介したように、様々な酵素の活性が高まります。それによって、第1回で紹介した受容体の数が増えたり、イオンチャネルの性質が変わったり、棘突起が大きくなったりして、長時間に渡ってシナプス伝達が強化されます。

これをシナプス伝達の長期増強といい、これによって記憶形成が行われると考えられています。

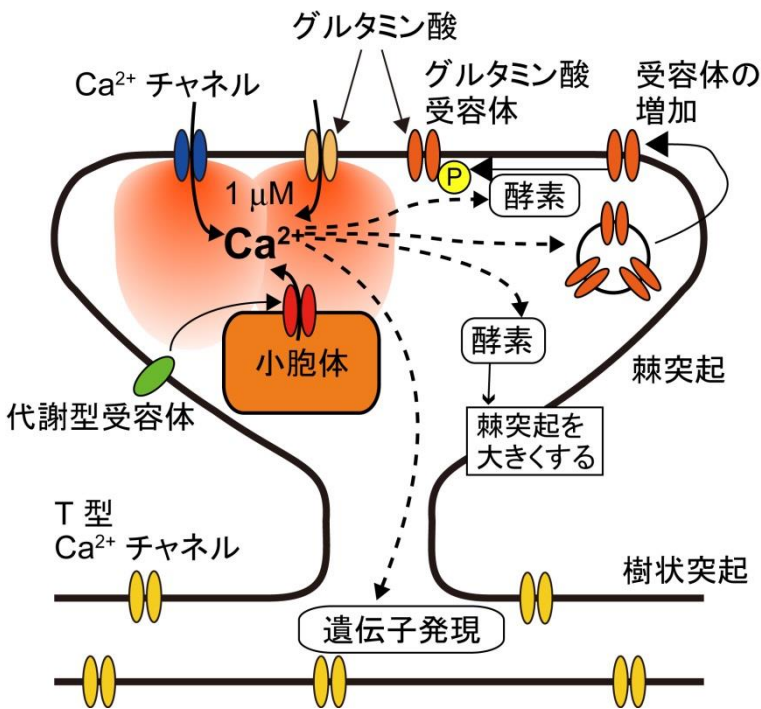


図 16. シナプス伝達の長期増強のメカニズム。カルシウムチャネルなどから沢山のカルシウム (Ca^{2+})が入ってきて、棘突起内のカルシウム濃度が一定以上高くなると、様々な酵素が活性化されて、グルタミン酸受容体の数や状態が変化したり、棘突起が大きくなり神経伝達物質（グルタミン酸）をたくさん受け取れるようになったり、遺伝子発現が調節されて機能が変化したりして、長期増強という現象が起こり、記憶を獲得することができると考えられている。

なお、正常な学習のためには、記憶だけでなく、忘却も大事です。この忘却の過程にもカルシウムが関与しています。

何らかの原因で細胞の電位が少し高くなる場合がありますが、長期増強とは異なりその時にシナプス伝達が起こっていない状態を考えます。少し電位が高い状態では、小さな電位変化で開くカルシウムチャネル（T型カルシウムチャネルといいます）が開いて、棘突起のカルシウム濃度が少し上がります（300–500 ナノモル/リットル（300–500 nM）程度）。そうすると、受容体の数が減ったり、棘突起が小さくなったりするなど、先ほどの長期増強とは逆の現象が起こり、シナプス伝達が弱まります。これをシナプス伝達の長期抑圧といい、この長期抑圧により記憶の消去、つまり忘却が起こると考えられています。

す。

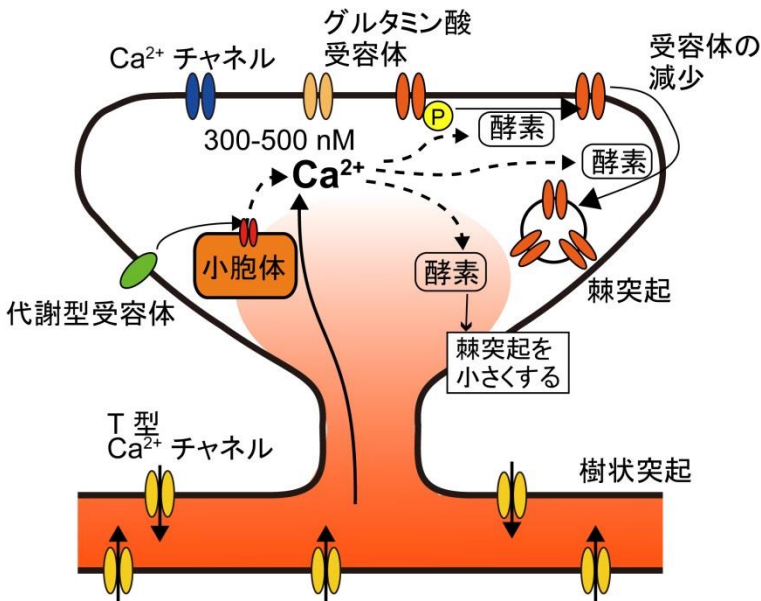


図 17. シナプス伝達の長期抑圧のメカニズム。棘突起内で弱いカルシウム (Ca^{2+}) 濃度上昇しか起こらないと、長期増強とは別の酵素が活性化したり、長期増強の時に活性化した酵素の活性が下がったりして、グルタミン酸受容体の数や状態が変化したり、棘突起が小さくなったりして、長期抑圧という現象が起こり、記憶が消去されると考えられている。

なお、長期増強の説明でも、長期抑圧の説明でも、「何らかの原因」というのが出てきましたが、この何らかの原因というのは、シナプスを短時間に繰り返し利用することによる細胞の電位の上昇や、睡眠中に起こっている細胞の電位のゆっくりした振動などを指します。このことから、反復学習により同じシナプスを繰り返し使うことが記憶に大事であるということと、良い睡眠が記憶・学習・忘却に大事だということが考えられます。

さて、第2回でお話ししましたように、通常のニューロンでは、細胞の中のカルシウム濃度は非常に低く保たれていますが、アルツハイマーではその濃度が少し高くなっている、という報告があります。つまり、アルツハイマーではシナプス伝達の長期抑圧と同じ現象がいつも起こっているので、記憶が消去されてしまうと考えられています。

この細胞内のカルシウム濃度の異常には、第4回でお話ししたカルシウムの貯蔵庫である小胞体の異常も関与しています。アルツハイマー病やパーキンソン病など、いくつかの脳・神経疾患では、この小胞体の機能に異常があり、細胞の中のカルシウム濃度変化の様子が正常の場合と異なっていることが報告されています。それによって、アルツハイマーのようにニューロンの機能に異常が生じたり、ひどくなるとニューロンが死にやすくなったりすることが病気の一因である、ということが最近分かってきました。

これらの話をまとめると、ニューロンのカルシウム濃度は厳密にコントロールされていて、そのコントロール機能が少しでもおかしくなると、記憶・忘却などが異常になったり、細胞が死にやすくなったりして、認知機能の異常などの症状を示す脳の病気になってしまう、ということになります（詳しくは、「認知機能とカルシウム」（小川 純人 編）医薬ジャーナル社、などの書物をご覧ください）。

また、脳の機能とは直接関係ありませんが、脳梗塞のように脳の血流が止まったりして、ニューロンに酸素や栄養（ブドウ糖）が供給されなくなると、脳の細胞が死んでしまいます。その結果、脳の機能が失われるため、麻痺などの身体の異常が発生します。このように酸素不足やブドウ糖不足などでニューロンが死んでしまう時には、様々な原因で細胞の中のカルシウム濃度が高くなることが知られています。このような状況で細胞が死んでしまう時に、カルシウム濃度が高くなることを防ぐことができれば、脳の細胞が死ぬのを抑えることができるかもしれない、と考えられています。

さて、ここまで脳とカルシウムの関係についてお話してきましたが、カルシウムをたくさん食べれば長期増強がたくさん起こって頭が良くなるのか？逆に脳梗塞と同じようなことが起こって脳の細胞は死んでしまうのか？など様々な疑問を持たれたと思います。

私の考えでは、たくさんカルシウムを食べたからといって、頭がよくなることも、細胞が死んでしまうこともありません。

第1回の時にお話ししましたが、身体の中のカルシウムはほとんど骨に存在します。生体は血中のカルシウム濃度を感じて、カルシウムが不足していれば骨からカルシウムを出し、カルシウムが余っていれば骨にカルシウムを取り込んだり、尿などから排出したりして、常に一定の血中カルシウム濃度を保つ仕組みがあります。

但し、カルシウムが不足した状態が長く続くと、骨からカルシウムが出て行ってしまうので、それ以上骨からカルシウムが出せなくなります。この状況が長く続くと、血中カルシウム濃度が低下して、脳機能が低下する恐れがあります。

ですので、骨の状態を保つことができる量のカルシウムを食事で摂ることが、脳にとっても大事だということになります。カルシウムを効果的に吸収するためや、カルシウムの血中濃度を安定に保つために、タンパク質やビタミンが大事だといわれていますので、カルシウム以外の食材も含めてバランスの良い食事が大事だと思われます。

タンパク質やビタミンが必要量摂取できている上で、骨の状態が良ければ、血中カルシウム濃度はほぼ一定です。ですので、カルシウムをたくさん摂ったからといって、脳梗塞のようにニューロンにたくさんカルシウムが入って死んでしまう、ということもありませんし、記憶の元となるシナプス伝達の長期増強が起こりやすくなって頭が良くなる、ということもありません。

但し、カルシウムを大量に摂りすぎると、血栓や結石ができやすくなる可能性もあるので、注意が必要

です（普通の食事をしている限り、そのようなことはほとんどないとは思いますが）。

ちなみに、「カルシウム不足でイライラする」という話を聞いたことがあるかもしれません。このカルシウム不足とイライラの関係は、このコラムでお話ししている脳が働くためのカルシウムとは直接関係しません。細胞の外のカルシウムは、ニューロンの活動が不用意に起こらないように細胞を保護するような役割を持っています。カルシウムが不足すると、その保護作用が低下してニューロンの活動が起こりやすくなりイライラすると考えられています。

これらのことをまとめると、正常な脳機能を保ち、健康でいるためには、過剰にカルシウムを摂る必要はなく、バランスの良い食事を心がけることが大事だということになります。

5回に渡って、脳とカルシウムの関係についてお話してきました。少し難しいところもあったと思いますが、そこはお許しください。学生さんなどでこのような研究に興味を持つ方がいらっしゃいましたら、遠慮なくご連絡ください。

では、皆さん、バランスの良い食事と良い睡眠で健康な脳を育て、充実した生活を送りましょう！

【プロフィール】

小山内 実（おさない まこと）

- ・東北大学大学院医学系研究科・准教授、同大学院医工学研究科・准教授を兼務
- ・茨城県水戸市生まれ、水戸一高卒（小学校1年までの幼少期を仙台市で過ごす）
- ・脳機能解明に向けて、カルシウムイメージングを主な手法として研究を行っている。
- ・著書には、認知機能とカルシウム—基礎と臨床—（小川純人 編）「大脳における細胞内カルシウム振動と神経・認知機能」医薬ジャーナル社、臨床医工学・情報学スキルアップシリーズ 1 臨床医工学スキルアップ講座（春名 正光ら 編）「バイオイメージング」大阪大学出版会、がある。
- ・電気学会 電子・情報・システム部門大会，“企画賞”（2013）、日本生体医工学会 “生体医工学シンポジウム 2006 ベストリサーチアワード”（2006）などを受賞、日本生理学会評議員。