



雙面夏娃

◎華人觀點◎

長久以來，神經膠細胞被認為是中樞神經系統裡「沉睡的巨人」，而近十幾年來的研究發現，它們在中樞神經系統默默運作著，並且同時擔任正面與負面的角色，且看神經膠細胞中的星狀細胞有何矛盾。

撰文／曾淑芬

在

〈魅影腦細胞〉一文中，作者菲爾茲介紹在中樞神經系統中，神經膠細胞與神經元相互通訊和記憶形成有密切的關係。作者綜合多位學者的研究結果，詳細闡釋鈣離子與ATP的釋放參與了神經膠細胞與神經元溝通；也同時解釋神經元的神經衝動與神經膠細胞密切的關係。在國內也有多位學者從事「神經膠細胞－神經元相互通訊」相關的研究。

在中樞神經系統損傷後，神經元保護及組織的修護上，神經膠細胞中的星狀細胞有著正面及負面的矛盾的角色，而這正是10幾年來，神經退化及再生研究領域中致力想要釐清的。

神經元的保鏢

近年來多項星狀細胞的研究指出，星狀細胞能夠降低受損中樞神經組織中神經元的死亡率。實驗發現，損傷腦區因為大量

神經膠細胞死亡，會導致神經元加速死亡。整合目前最新的研究結果，顯示在受傷的中樞神經系統中，星狀細胞保護神經的方式有三種。

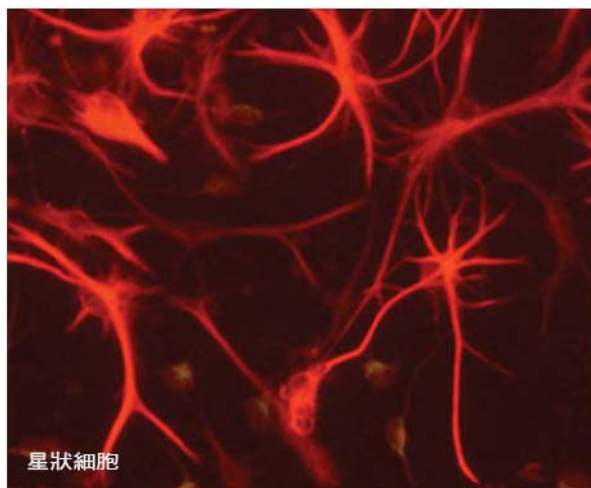
第一種是降低高量麩胺酸的毒性。麩胺酸是正常中樞神經系統主要的興奮性神經傳遞物之一，能導致神經元的去極化作用，而使得神經細胞興奮。麩胺酸從神經突觸末梢釋放，經過突觸間隙，作用於與突觸相鄰的神經元受體上，能促使鈉離子及鈣離子流入細胞，導致神經元去極化。中樞神經系統損傷後，大量麩胺酸釋入突觸間隙，誘導神經元過度去極化，致使離子與ATP的濃度失衡，引起神經元毒性。星狀細胞上的麩胺酸轉運蛋白（glutamate transporter 1, GLT-1）能清除突觸間過量的麩胺酸。研究已證實，在麩胺酸濃度高的環境中，神經元如果只有稀少的星狀細胞相伴，死亡率是有較多星狀細胞

滋養時的100倍。動物實驗中，如果將星狀細胞GLT-1的基因剔除，或是將降低其基因的表現，將會導致腦區的損傷擴大，由此可證明星狀細胞能保護神經元。

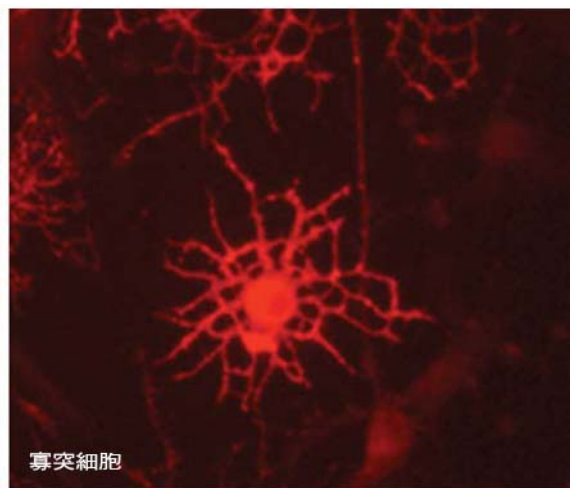
第二種方式是清除活性氧自由基。人體內氧分子經部分還原，會產生活性氧自由基(reactive oxygen specie)，這類物質活性極高，腦缺氧後產生大量的活性氧自由基，是造成腦部受傷的主因之一。神經系統的退化性疾病，例如腦中風、脊髓損傷、阿茲海默症、帕金森氏症也與活性氧自由基有關。穀

胱甘肽(glutathione, GSH)是腦部主要抗氧化分子，腦部GSH含量降低將會使缺氧造成的損傷更嚴重。星狀細胞內GSH及其合成酵素含量都比神經元高，說明星狀細胞能更有效清除活性氧自由基。將神經元與星狀細胞一起培養，發現神經元抵抗自由基攻擊的能力增加。近期研究報告指出，星狀細胞釋放的GSH轉變成甘胺酸-半胱胺酸雙縮胺酸(Cys-Gly)，進一步代謝成半胱胺酸(Cysteine, GSH的前驅物)，由神經元吸收並轉換成GSH，可降低活性氧自由基對神經元的傷害。

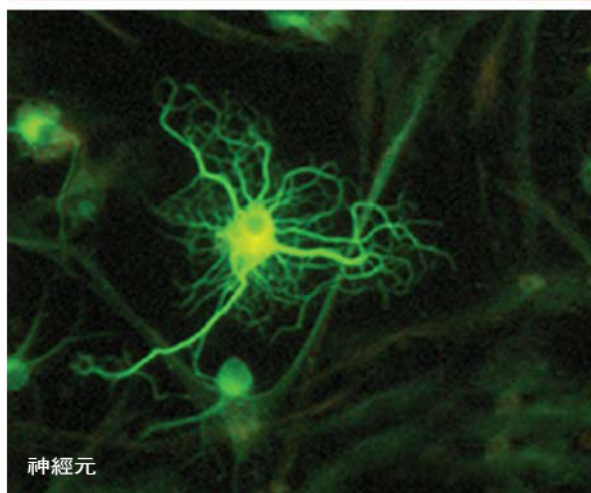
最後一種是產生神經營養因子及生長因子。星狀細胞在正常情況下，能釋放多種神經營養因子(neurotrophic factor)及生長因子(growth factor)。中樞神經系統的損傷，能刺激受損區域附近的星狀細胞增加這些神經營養因子的分泌，並產生能夠促進神經元樹突延伸的化合物神經調節素(neuregulin)，說明星狀細胞經由



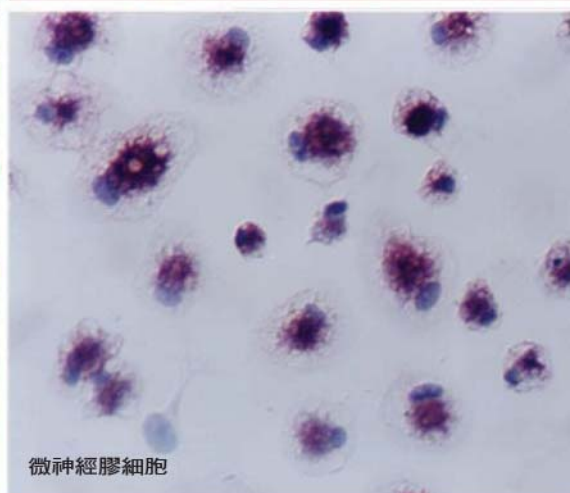
星狀細胞



寡突細胞



神經元



微神經膠細胞

產生與釋放神經滋養素及生長因子保護神經細胞。此外，腦缺血(cerebral ischemia)動物實驗中發現活化的星狀細胞，能大量分泌血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受體蛋白(neuropilin-1)以促進血管新生，顯示在中風後，星狀細胞能促進神經功能復原的正面作用。

星狀細胞的新角色？

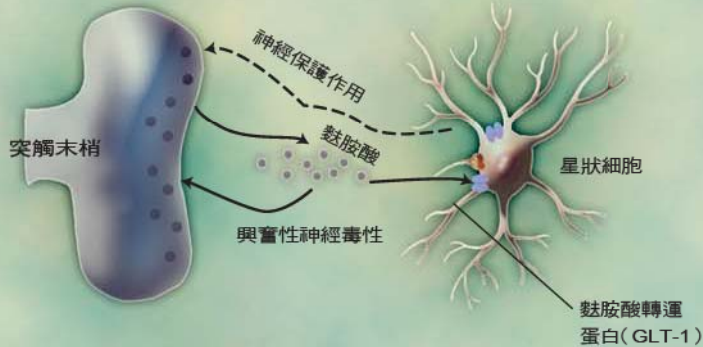
加州沙克研究所的研究員凱吉(Fred Cage)等人的研究發現，從中樞神經系統海馬組織分離出的星狀細胞，能夠調控神經幹細胞成長及分化。在腦缺血動物實驗發現的新神經生成現象，雖然調控機制尚不清楚，但是一般猜測應該與星狀細胞釋放的因子有關。加州大學舊金山分校的阿凡雷拜雷(Arturo Alvarez-Buylla)在2004年2月的《自然》中一篇報告指出，成人腦室邊區的星狀細胞具有神經幹細胞的特性；近來研究也指出發育早期的放射

神經元與各種神經膠細胞在免疫螢光染色法下的綽約風姿的。放大倍率為200倍。

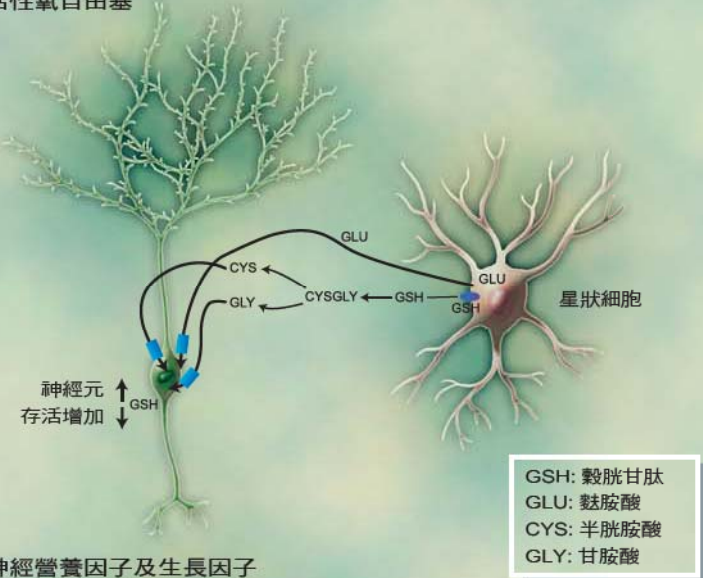
星狀細胞的保護神經的方式

星狀細胞能維持神經元周遭興奮性神經傳遞物氫胺酸濃度的恆定(上)，並提供神經元內合成抗氧化物質穀胱甘肽(GSH)所需的三種胺基酸(中)。另外，星狀細胞能分泌產生神經營養因子及生長因子，並促進血管新生(下)。

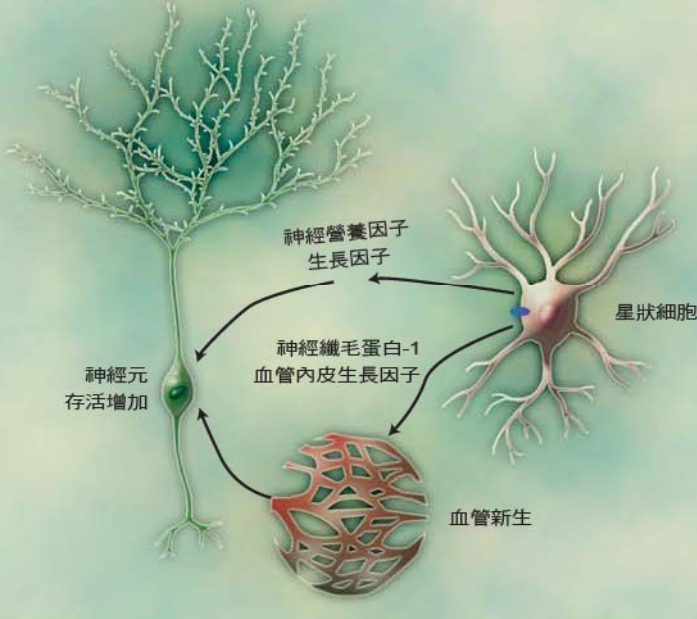
1. 降低高量氫胺酸的毒性



2. 清除活性氧自由基



3. 產生神經營養因子及生長因子



狀神經膠細胞(radial glia)有分化的能力。放射狀膠細胞因外觀特質類似星狀細胞，而被視為一種星狀細胞，在發育期可幫助神經元母細胞在大腦皮質的移動，並分化成神經元及星狀細胞。在成熟腦區數量遽減的放射狀膠細胞，在受傷腦區中是否能分裂並產生新的神經元或星狀細胞？有待日後更多研究解答。

中樞神經再生的阻擾者

雖然星狀細胞對於神經系統的維護有重大貢獻，但如同兩面刃，有些情況下也會阻礙神經系統的再生。這方面的影響，大致來說可以分為兩個方面。

首先是抑制軸突的再生。中樞神經系統受損時會誘導星狀細胞的活化，不僅外形變大、分枝變複雜，而且分泌蛋白多醣(proteoglycan)的能力也會大幅提升。活化的星狀細胞與其分泌的蛋白多醣會在受傷部位周圍形成層狀結構，稱為膠質疤(glia scar)，能隔絕受傷組織、修補破損的血腦障壁(blood-brain-barrier)，避免發炎反應進一步的擴大，而波及周圍部位的神經元。

膠質疤雖然具有抑制發炎反應的功能，但卻也會阻礙神經功能的再生。當軸突損傷，神經訊息的傳遞也因此中斷。斷裂的軸突在適當環境下具有再度向外延伸的潛能，但膠質疤往往阻礙軸突的延伸。星狀細胞可分泌多種屬於細胞外間質(extracellular matrix)的蛋白多醣分子，其中一種硫酸軟骨素蛋白多醣(chondroitin sulphate proteoglycan)，在組織培養中能抑制軸突延伸。在中樞神經系統受損24小時內，活化的星狀細胞就會分泌這種蛋白醣，而且持續數個月。因此中樞神經系統受損時，膠質疤的形成對神經功能再生是相當不利的；但諷刺的是，星狀細胞在這方面像是受重創後性情大變般，阻止神經系統內在的修復功能。

星狀細胞能減少神經元的死亡，並且釋放多種因子，促進血管新生。

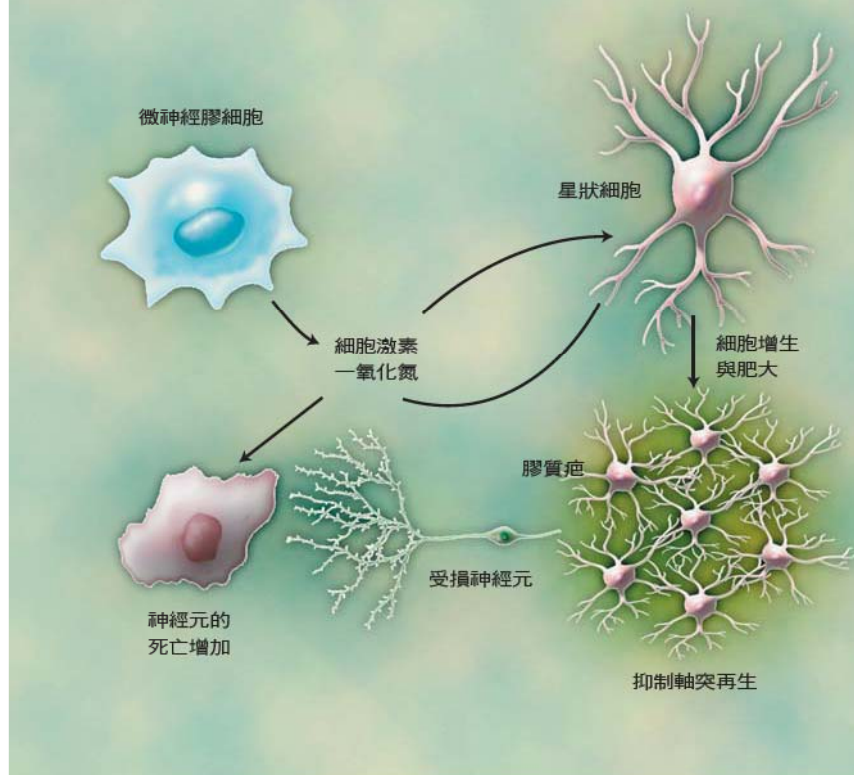
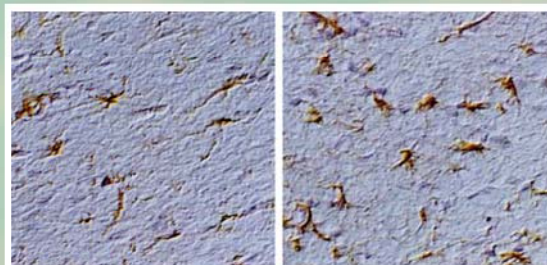
另外，當中樞神經系統受損引起發炎反應時，星狀細胞也會受到刺激。在中樞神經系統受損數小時內，星狀細胞中的誘導性一氧化氮合成酶（inducible nitric oxide synthetase）增加，並在 2~3 天後達到高峰，因而加速一氧化氮生成，而一氧化氮會與超氧化物反應，形成毒性極強的過氧亞硝酸（peroxynitrite），傷害神經元，此反應可能參與延遲性神經元死亡的機制。此外，發炎反應也會刺激星狀細胞分泌多種細胞素（cytokine），造成神經元及寡突細胞的損傷；另外，發炎反應也會阻礙海馬組織中神經元的生成。

雖然一般認為活化的星狀細胞分泌高活性的氧化物、腫瘤壞死因子 $TNF-\alpha$ 與白血球介白素 $IL-1$ ，會傷害神經元。但是，細胞素的作用相當複雜，調控星狀細胞的細胞素，以及星狀細胞分泌的細胞素都有特定的組合，因此星狀細胞在發炎反應中分泌的細胞素對神經功能再生的影響，仍有很多值得研究之處。

明日之星

星狀細胞在正常及受傷腦區的功能於近幾年有很大的突破。筆者自博士研究迄今從事星狀細胞的研究，看著星狀細胞起初如同被忽視的一群臨時演員，在近年來變成神經科學領域中耀眼的明星。眾多相關領域研究者相信未來幾年內，將可釐清星狀細胞功能的矛盾性，也相信未來能夠藉著調控星狀細胞的功能，為神經退化疾病帶來更有效的治療方法。 SA

曾淑芬 成功大學生物系副教授



活化的星狀細胞在發炎大腦胼胝體組織中變得肥大。圖上方右邊照片中顯示受 $TNF-\alpha$ 的刺激肥大的星狀細胞，左圖為正常狀況下的星狀細胞。目前的研究指出，星狀細胞抑制神經再生的因素，包括產生膠質疤而阻礙神經軸突的再生（axonal regeneration）。同時，活化的星狀細胞所釋放大量的前發炎因子，會誘導神經元損傷。

延伸閱讀

1. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. Monje ML, et al. in *Science*. Vol. 302, page1760-1765, 2003.
2. New roles for astrocytes(stars at last).Ransom B et al. in *Trends in Neurosciences*. Vol. 26, page520-522, 2003.
3. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. Sanai et al. in *Nature*. Vol. 427, page740-744, 2004.
4. Astroglia Induce neurogenesis from adult neural stem cells. Song H et al. in *Nature*. Vol. 417, page39-44, 2002.