

マイクログリアとシナプスの相互作用による脳機能の修飾

○小山 隆太¹、池谷 裕二¹

¹東京大・院薬・薬品作用

シナプス競合によるシナプスの量や配置の調節は神経回路形成の基盤である。特に、興奮性および抑制性シナプスの数と機能のバランス(E/Iバランス)の制御と維持は脳の正常な機能に必須である。そして、このためには、脳内免疫細胞であるマイクログリアによるシナプス貪食や剥離が重要な役割を果たすことが示されてきた。

シナプスE/Iバランスが破綻した結果として生じる代表的な脳疾患として、神経細胞の過剰な発射を要因とするてんかんが挙げられる。そこで、本研究では、小児期の熱性けいれんモデルである高温誘導性けいれんマウスと、成人期の内側側頭葉てんかんモデルであるあるカイニン酸誘導性けいれんマウスを用いて、シナプスE/Iバランス破綻におけるマイクログリアの関与を検証した。

まず、熱性けいれんモデルマウスでは、海馬の過剰な神経活動を抑制する役割を担う歯状回において、神経活動の上昇と補体の存在が、マイクログリアによる抑制性シナプスの貪食に関与することを明らかにした。特に、神経活動の上昇はシナプス貪食のためのfind meシグナルとなり、補体の存在はeat meシグナルとなる可能性が示唆された。また、熱性けいれん後のマイクログリアの活性化を抑制することにより、将来のけいれん感受性上昇を阻止することに成功した。

次に内側側頭葉てんかんモデルマウスでは、側頭葉の一次聴覚野に情報を伝える内側膝状体において、活性化マイクログリアが集積し、抑制性シナプスの密度が低下するとともに、聴覚回路の神経活動が上昇していることを明らかにした。その結果、これらのてんかんモデルマウスにおいて、音刺激弁別試験の成績が低下し、音の有無を正確に判断できないことを発見した。側頭葉てんかん患者では幻聴や聴覚保続が報告されることもあり、今回の発見はその細胞生物学的メカニズムの一端を明らかにした可能性がある。

以上のように、シナプスE/Iバランス破綻が要因の一つで発症するてんかんにおいて、マイクログリアによる抑制性シナプスの貪食が関与することを明らかにした。

構造解析から見る神経-オリゴデンドロサイトの相互作用について

○阿部 欣史¹¹慶應義塾大・医・精神・神経

オリゴデンドロサイトはミエリン形成を担い、神経間の信号伝達を制御している。運動学習が成立すると、そこには何らかの神経活動の亢進や新規ミエリン形成がある事が分かっている。しかし、神経からミエリン形成への作用については詳しくは分かっていない。本研究ではこの作用を研究するため、各細胞の構造変化に着目した。神経活動が長期的に起これば、何かしらの構造変化が起きるはずである。この構造変化を知れば、起きた現象を推測する事が出来る。構造変化解析には構造MRI技術の一つである拡散テンソル画像法 (DTI)と超解像顕微鏡(SRM)観察による組織学解析を用いた。DTIは軸索やミエリンの構造変化が起こっている脳領域を全脳探索的(マクロに)に解析できる。そしてその構造変化が起こっている領域に着目し、SRMを用いたミクロな解析によって具体的な構造変化を探る。SRM観察は免疫染色と相性が良く、共焦点顕微鏡よりも高分解能な解析が可能であるため、電子顕微鏡でしか行えなかったミエリン解析を可能とした。運動機能を司る線条体に着目し、線条体神経細胞にチャンネルロドプシン(ChR2-YFP)が発現したマウスを1週間光刺激(0.5s/h)した後、構造解析を行った。DTI解析の結果、ミエリンの構造を反映しているfractional anisotropy (FA)という値が線条体で増加し、運動野では減少している事が分かった。この時、超解像顕微鏡を用いたミエリン解析では、線条体でのミエリン厚(線条体を貫通する皮質神経の軸索ミエリンを観察)は増加し、運動野では減少していた。しかし、刺激を受けた線条体神経細胞自身は樹状突起と軸索が細くなっていた。この時、光刺激によって誘導される運動活動は刺激によって徐々に減少した。これらの事から、線条体神経細胞の興奮によって、並走する皮質神経のミエリンは太くなったが、運動野の機能は減少したと考えられる。光遺伝学による介入は選択制は高いが、強い介入である。そこでより生理的な介入を行う為、マウスに運動学習(レバー押しオペラント学習)を行わせ、構造解析を行った。その結果、同様に運動野と線条体での構造変化が観察できた。これらの結果から、神経活動の誘導によりミエリン形成を誘導出来る事が分かった。ここから、ミエリンの構造変化を知る事で運動学習の獲得を特徴付けられるのではないかと考えている。

嗅神経回路形成のメカニズム

○中嶋 藍¹、伊原 尚樹¹、池谷 裕二、竹内 春樹^{1,3}

¹東京大・院薬・薬品作用、²脳情報通信融合研究センター、³東京大学大学院薬学系研究科化学物質安全性評価システム構築

Precise neural circuits emerge through the interplay of genetic programming and activity-dependent refinement. The refinement of olfactory map is instructed by olfactory receptors (ORs) expressed in olfactory sensory neurons. OR identity is represented as a combinatorial code of axon-sorting molecules, whose expression is regulated by neural activity. However, how neural activity induces OR-specific expression patterns of axon-sorting molecules remains unclear. Here, we applied genetic approaches to explore the regulatory mechanisms underlying combinatorial expression of these molecules. Using calcium imaging, we revealed that the spatiotemporal patterns of spontaneous neuronal spikes varied among neurons and were uniquely correlated with the expressed ORs. Receptor substitution experiments demonstrated that ORs determine spontaneous activity patterns. Moreover, optogenetically differentiated patterns of neuronal activity induced specific expression of the corresponding axon-sorting molecules and regulated axon targeting. Thus, temporal patterns of spontaneous activity play instructive roles in generating the combinatorial code of axon-sorting molecules during olfactory map formation.

脳の髄鞘修復を制御する臓器間ネットワーク

○村松 里衣子¹

¹(独)国立精神・神経医療研究センター神経研究所神経薬理研究部

脳と脊髄からなる神経回路が傷害されると、様々な機能不全があらわれる。症状は、わずかではあるが自然に回復するが、その機序のひとつに、疾患に罹患して傷ついた神経回路が自然に修復することが指摘されている。かつては、自然に修復することがないと考えられていた神経回路も、疾患の種類や個体差こそあるものの、自然に修復することがわかってきた。またその修復のメカニズムとして、通常は脳内にはない血中のホルモンなどが、傷ついた脳部位へ流入することが関わることも示唆されてきた。本発表では、著者らが見出した、血液に含まれ、脳や脊髄の修復を促す働きもつ分子について、最近の知見を紹介させていただきます。

アストロサイトの異常カルシウムシグナルとその病態生理学的意義

○繁富 英治¹、齋藤 光象¹、小泉 修一¹

¹山梨大・院医工・薬理

グリア細胞の1種であるアストロサイトは、無数の突起を伸ばしシナプスと密接に関連して、シナプス機能を制御する。アストロサイトは、その突起上に存在する種々の機能タンパク質を介して細胞外環境の変化をモニターし、これを調節する。細胞外環境をモニターする機能タンパク質には、神経伝達物質などに対して応答するGタンパク質共役型受容体(GPCR)が含まれ、これらGPCRの多くは活性化されるとカルシウム(Ca^{2+})シグナルを生じる。

炎症や傷害などにアストロサイトは速やかに応答して、反応性アストロサイトとなる。反応性アストロサイトでは、GPCRを含む Ca^{2+} シグナル関連分子の遺伝子発現が変化し、異常 Ca^{2+} シグナルが生じる。しかし、これまでの異常 Ca^{2+} シグナルの解析は主に細胞体に限定されていた為、シナプスや血管近傍のアストロサイト突起における Ca^{2+} 動態、及び、異常 Ca^{2+} シグナルと神経活動の連関について不明なままであった。本講演では、これらの問題に答えるために最新の Ca^{2+} 動態可視化技術を用いて進めている2つの研究についてお話したい。

1) アレキサンダー病モデルマウス of 海馬アストロサイトでは、複数のアストロサイトに広がる空間的に大きな異常 Ca^{2+} シグナルが頻発する。この異常 Ca^{2+} シグナルの解析及びアストロサイトの遺伝子発現解析によって、異常 Ca^{2+} シグナルはアレキサンダー病病態を進行させる一因となる可能性について明らかにした。

2) てんかんやアルツハイマー病モデルではGPCRの1種であるP2Y1受容体を介した異常 Ca^{2+} シグナルがアストロサイトにおいて頻発することが知られている。P2Y1受容体を介した Ca^{2+} シグナルの意義を明らかにするため、アストロサイト特異的P2Y1受容体過剰発現マウスにおけるアストロサイトと神経細胞の Ca^{2+} 応答を同時に可視化した。アストロサイトP2Y1受容体過剰発現により、通常はアストロサイトの Ca^{2+} シグナルを起こさない微弱な神経活動によってP2Y1受容体を介した異常 Ca^{2+} シグナルが惹起された。薬理的な解析により、この異常 Ca^{2+} シグナルは神経活動を亢進することが示唆された。

以上より、アストロサイトの異常 Ca^{2+} シグナルは、病態の増悪化・神経活動の亢進と密接に関連すると考えられた。