

32 アストロサイトによる双方向性シナプス制御機構の解明	合田 裕紀子
---------------------------------	--------

【目的】 脳ではグリア細胞の一種であるアストロサイトが神経細胞間のシナプス伝達制御に関わる。アストロサイトの細胞体からは多くの突起が伸びて、その細かく分岐した末端が個々のシナプスと密に接触することで、アストロサイトが局所的にシナプスを制御すると考えられる。ただし、アストロサイトはギャップ結合により 100 個ほどから成る合体体を形成しており、かつアストロサイトは多様で、その形状や遺伝子発現パターンなどが脳部位で異なることが報告されている。アストロサイト多様性と脳部位や経路特異性との相関関係、およびそれらによる神経回路制御の仕組み、またアストロサイトがいつどのようにして統合的なシナプス制御へ動作するのか、あるいは個々のシナプスを局所的に制御するのか、などは未解明である。記憶と学習に重要な役割を持つ海馬神経回路においても、アストロサイトがシナプス制御に関与する。本研究では 3 層からなる CA1 部位に着目し、それぞれの層に特異的な入力ターゲットとした、アストロサイトによるシナプス制御の分子・細胞メカニズムを解析した。

【方法】 8~16 週齢の Bl/6J コントロールマウス、あるいは海馬 CA1 部位アストロサイトに発現する NMDA 受容体 GluN1 サブユニットをノックダウンしたマウス脳から海馬急性切片を作製し、電気生理学的手法で CA1 pyramidal ニューロンよりシナプス応答を記録した。海馬 CA1 ニューロンおよび *stratum oriens* (SO)、*stratum radiatum* (SR)、*stratum lacunosum moleculare* (SLM) に局在するアストロサイトをパッチクランプして RNA を採取して、NMDA 受容体サブタイプの qRT-PCR 解析を行い、さらにはシングルセル RNA 解析 (patch-RNAseq) のパイロット実験を実施した。

【結果】 海馬 CA1 ニューロンへ入力するシナプス前終末強度分布のアストロサイトによる制御へは GluN2C サブユニットからなる NMDA 受容体が関与することを突き止めた。ニューロンでは GluN2A、GluN2B サブユニットが多く発現しているのに対してアストロサイトでは GluN2C の発現量が高いことを確認した。また、アストロサイト NMDA 受容体によるシナプス前終末強度制御は SR への入力に特異的であった。興味深いことに、GluN2C 自体は SO、SR、SLM 3 層に渡って局在しているものの、NMDA 受容体機能に必須な GluN1 サブユニットに依存的なアストロサイトシグナリングは SR のアストロサイトでは顕著に見られるが SO、SLM のアストロサイトでは見られなかった。これらの結果は海馬 CA1 部位のアストロサイトは各層で異なることを示唆しており、シングルセル RNA 解析も 3 層のアストロサイトは種類が異なることを裏付けた。

海馬 CA1 部位 3 層にわたるアストロサイトによる CA1 ニューロンのシナプス強度制御の解析

