

神経科学

Astrocytes as aide-mémoires

記憶形成を補助するアストロサイト

Mirko Santello & Andrea Volterra

Nature Vol. 463(169-170)/14 January 2010

記憶形成は、ニューロン間の接合部位であるシナプスで起こることが知られている。今回、ニューロンとは別種の脳細胞であるアストロサイトも記憶の確立にかかわっていることがわかった。これは驚くべき成果だ。

記憶は、シナプスの活動が長期にわたって持続的な変化を起こすことで形成され、これには通常、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体の一種である NMDA 受容体 (NMDAR) の活性化がかかわっている。記憶形成はニューロン (神経細胞) だけで起こる事象に依存しているというのが、従来の一般的な考え方である。しかし、脳にはグリア細胞とよばれる別種の細胞群があり、その中に、著しく分枝した星状のアストロサイト (アストログリアともいう) という細胞がある。この細胞は数が多く、例えばヒトでは脳細胞全体の 90 パーセントを占めるが、電気的興奮性がみられず、ニューロンのように相互連絡することもないので、記憶形成の仕組みの研究では比較的見過ごされてきた。ところが実際には、アストロサイトは何もしていないわけではなく、細胞内のカルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度の変化にかかわる、別の型の興奮性を示すことがわかった。このほど、Henneberger たちにより、アストロサイトの Ca^{2+} 増加により、シナプス記憶を確立するのに必要な分子の放出が引き起こされることが、*Nature* 2010 年 1 月 14 日号に報告された¹。

これまでの研究²で、異なるアストロサイトから伸びる突起は重なり合わないことが観察されている。つまり、個々のアストロサイトは脳内にそれぞれの「占有領域」をもっていることになる。この観察結果を元に、各々のアストロサイトの占有領域は多数のシナプス (例えば脳の海馬領域では約 14 万か所) からなる 1 つの「島」であり、これらのシナプスの活動は占有するアストロサイトによって制御されているとする考え方が出てきた^{2,3}。今回、Henneberger たち¹により、この考え方が初めて明確に証明された。研究チームは、シナプス前神経繊維に繰り返し電気刺激を与える高頻度刺激法を使って、海馬の興奮性シナプスの長期増強 (LTP) を引き起こした。LTP は、シナプス伝達強度が持続的に増加す

る現象で、記憶形成と関係付けられている。Henneberger たちはこのシナプス増強現象を、個々のアストロサイトの占有領域にほぼ相当する範囲で局所的に観察した。具体的には、占有領域内のシナプス群が発した電気的信号を、細胞外電極を用いるか、もしくはアストロサイトに電極を直接通して記録した。

Henneberger たちは、シナプス活性を記録すると同時に、個々のアストロサイトの細胞質の状態を操作した。ピペットを巧みに使って Ca^{2+} 緩衝剤を注入し、細胞内 Ca^{2+} の増加を止めて濃度を固定したのである。すると意外なことに、この操作で近傍シナプスの LTP 誘導は起こらなくなった。そのうえ、隣接する 2 個のアストロサイトの片方のみ細胞内 Ca^{2+} の上昇を阻害して濃度固定すると、このアストロサイトの占有領域にあるシナプスでだけ、LTP 誘導が阻害された。両細胞の距離は 200 マイクロメートル以上あり、濃度固定をしていないほうのアストロサイトの占有領域にあるシナプスでは LTP が引き起こされる (図 1)。

濃度固定したアストロサイト占有領域の LTP は、アミノ酸の一種である D-セリンを加えることで回復できる。D-セリンは、NMDAR のグリシン結合部位と相互作用し、グルタミン酸が結合した際の膜貫通型チャネルの開口を可能にする。これまでの培養アストロサイトや視床下部切片での研究からは、アストロサイトは Ca^{2+} 依存性のエキソサイトーシス (小胞内に蓄積された物質の細胞外放出) を介して D-セリンを放出できることが示唆されている⁴。これは、アストロサイトがシナプスの NMDAR で働く D-セリンの供給源である可能性が高いことを意味する⁵。

D-セリンが海馬でも同様の作用をするのかどうかを調べるため、Henneberger たち¹はまず、海馬の 1 個のアストロサイトで Ca^{2+} 濃度を固定した。すると、周辺海馬シナプ

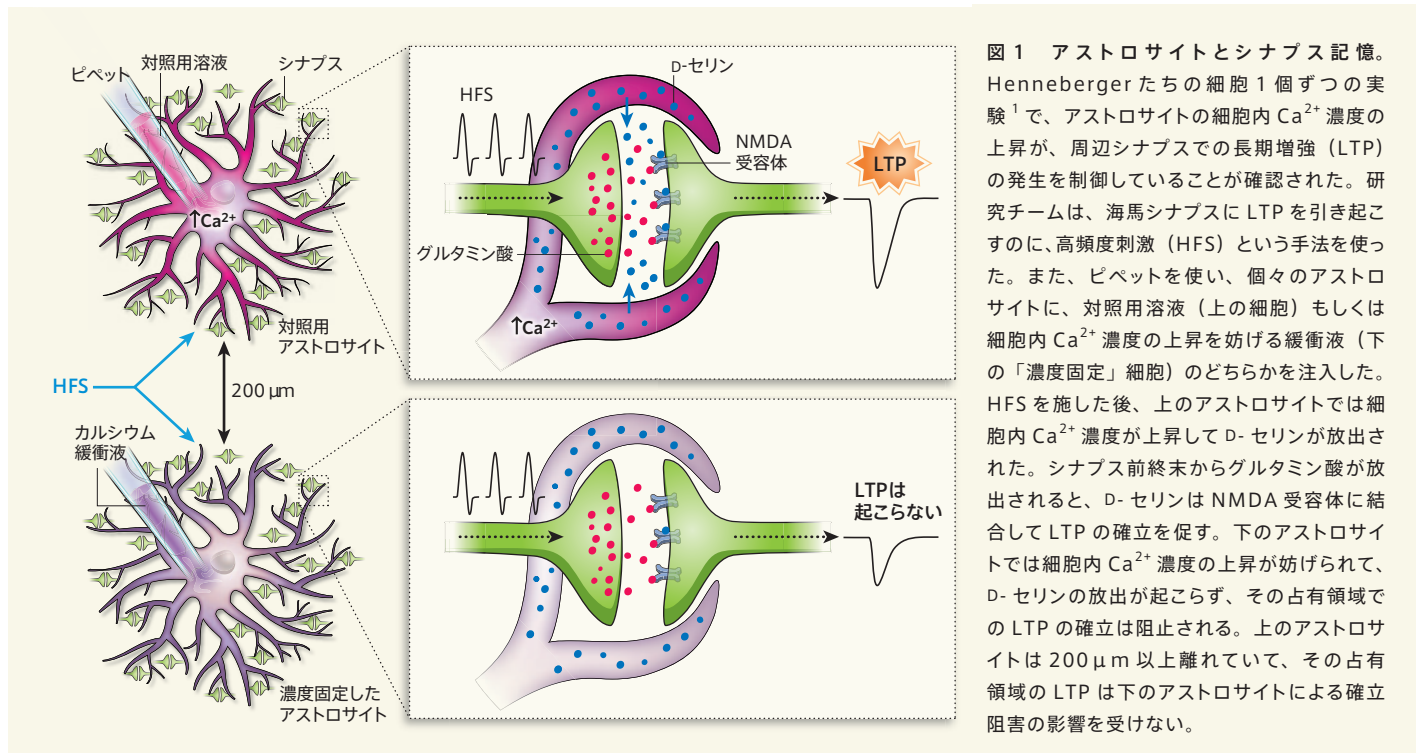


図1 アストロサイトとシナプス記憶。Henneberger たちの細胞 1 個ずつの実験¹で、アストロサイトの細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が、周辺シナプスでの長期増強 (LTP) の発生を制御していることが確認された。研究チームは、海馬シナプスに LTP を引き起こすのに、高頻度刺激 (HFS) という手法を使った。また、ピペットを使い、個々のアストロサイトに、対照用溶液 (上の細胞) もしくは細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を妨げる緩衝液 (下の「濃度固定」細胞) のどちらかを注入した。HFS を施した後、上のアストロサイトでは細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇して D-セリンが放出された。シナプス前終末からグルタミン酸が放出されると、D-セリンは NMDA 受容体に結合して LTP の確立を促す。下のアストロサイトでは細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が妨げられて、D-セリンの放出が起こらず、その占有領域での LTP の確立は阻止される。上のアストロサイトは 200 μm 以上離れていて、その占有領域の LTP は下のアストロサイトによる確立阻害の影響を受けない。

スの NMDAR 関連興奮性シナプス後電流が 25 パーセント減少することがわかった。この減少は、D-セリンの投与によって回復することから、アストロサイトの Ca^{2+} 濃度上昇と NMDAR グリシン結合部位の占有率との間に因果関係があることが確認された。

おもしろいことに、アストロサイトの Ca^{2+} 濃度を固定しないで D-セリンを加えると NMDAR 関連興奮性シナプス後電流は増えるが、同様の条件で LTP を誘導すると D-セリンを加えてもシナプスの増強は亢進されない。これらの結果は、両者のアストロサイト活性化の程度の差で説明できると研究チームは考えている。実際、LTP を誘導する高頻度刺激は強いシナプス刺激であり、アストロサイトの Ca^{2+} 濃度上昇を盛んに促して、大量の D-セリン放出と NMDAR グリシン結合部位の一時的飽和をまねく。対照的に、NMDAR 関連興奮性シナプス後電流を調べるのに使ったシナプス刺激はもっと穏やかであり、この場合、アストロサイトは細胞内 Ca^{2+} 濃度の振動をまれにしか起こさない。こうした濃度振動はおそらく、D-セリンの放出量が少なくて NMDAR のグリシン結合部位を部分的にしか飽和できないことと関係するのだろう。

ここで、2つの疑問が生じる。第一に、アストロサイトは D-セリンを直接放出しているのだろうか、それともニューロンからの D-セリン放出を引き起こす別の物質を分泌しているのだろうか⁶。第二に、物質はどんな仕組みにより放出されるのだろうか。Henneberger たち¹は第一の疑問を解く

ために、D-セリンの生合成を担う酵素であるセリンラセマーゼの阻害剤をアストロサイトに注入した。すると、LTP が阻害された。つまり、アストロサイトの D-セリン生合成と局所の LTP 誘導の間には因果関係があると考えられる。しかし、セリンラセマーゼ阻害剤はピルビン酸生成にも影響を与えており、アストロサイト内のグルタミン酸量を乱している可能性もある。このため、アストロサイトからのグルタミン酸放出 (これは Ca^{2+} 濃度上昇に呼応して起こりうる⁷) も、シナプスの LTP のために必要である可能性も捨てきれない。

次に、第二の疑問への取り組みとして、破傷風神経毒素をアストロサイトへ注入し、小胞エキソサイトーシスを特異的に阻害した。この場合も、処置をしたアストロサイトの占有領域周辺で選択的に LTP が阻害された。これらの結果から、小胞エキソサイトーシスは、D-セリン^{4,8}、あるいは別のアストロサイト性神経伝達物質、あるいは両方を放出する基盤メカニズムであると考えられる。

Henneberger たちのみごとな単一細胞操作¹によって、アストロサイトを 1 個ずつ機能的ユニットとして研究することが可能になった。しかし、1 個のアストロサイトのシナプスの影響下に入る領域の大きさは、今のところはっきりしていない。実際には、アストロサイトはギャップ結合チャネルによって互いに連結しており、1 個のアストロサイトに注入された Ca^{2+} 緩衝剤はこうした細胞間結合を通過して、隣り合うアストロサイトの Ca^{2+} 濃度に影響を与える可能性がある。これに対し、破傷風神経毒素は、注入されたアストロ

サイトにとどまる。この場合、緩衝剤を使用したときより広い領域でLTPが阻害された。これは、D-セリンが放出元のアストロサイトの占有領域を越えて拡散するか、もしくは、Ca²⁺依存性エキソサイトーシスを介して放出される別の伝達物質が、アストロサイト1個の影響の及ぶ空間を拡大させることを意味する。

Henneberger たちの研究から、シナプス伝達に果たすアストロサイトの役割について、新たな疑問がいろいろ出てくる。アストロサイトは、D-セリン以外にも、グルタミン酸やその他の伝達物質を放出している⁹。これらのさまざまな分子は、同時に放出されて一緒に働くのだろうか。それとも、それぞれが異なる機能的役割をもっていて、異なる刺激に応じて、異なる細胞内の場所で個別に分泌されるのだろうか。少なくとも、アストロサイトの放出するグルタミン酸は、樹状細胞かシナプス前終末のどちらかで、シナプス外のNMDARを活性化することがわかっている¹⁰。D-セリン放出は、このシナプス外活性化に関与しているのだろうか。それとも、その作用はシナプスのNMDARに限定されているのだろうか。D-セ

リンの放出や取り込みの行われる細胞膜の部位をさらに詳しく調べ、グルタミン酸の場合と比較することで、これらの疑問を解くヒントが得られるはずである。今回の Henneberger たちの研究¹は、我々に重要なメッセージを伝えてくれた。すなわち、シナプス機能へのグリア細胞の寄与は見逃せないほど大きいものであり、脳の機能を包括的に理解したいと願うなら、シナプスの生理学的研究をさらに進めてグリア細胞の生物学的特性を考察すべきだろう。（船田晶子 訳） ■

Mirko Santello と Andrea Volterra、ローザンヌ大学細胞生物学・形態学科（スイス）。

1. Henneberger, C., Papouin, T., Oliet, S. H. R. & Rusakov, D. A. *Nature* **463**, 232–236 (2010).
2. Bushong, E. A., Martone, M. E., Jones, Y. Z. & Ellisman, M. H. *J. Neurosci.* **22**, 183–192 (2002).
3. Halassa, M. M. et al. *J. Neurosci.* **27**, 6473–6477 (2007).
4. Mothet, J. P. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **102**, 5606–5611 (2005).
5. Panatier, A. et al. *Cell* **125**, 775–784 (2006).
6. Kartvelishvili, E., Shleper, M., Balan, L., Dumin, E. & Wolosker, H. *J. Biol. Chem.* **281**, 14151–14162 (2006).
7. Bezzi, P. et al. *Nature* **391**, 281–285 (1998).
8. Fellin, T. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **106**, 15037–15042 (2009).
9. Volterra, A. & Meldolesi, J. *Nature Rev. Neurosci.* **6**, 626–640 (2005).
10. Perea, G., Navarrete, M. & Araque, A. *Trends Neurosci.* **32**, 421–431 (2009).