



グリア細胞のAMPA型グルタミン酸受容体の活性化を介するシナプス機能の調節

ーグルタミン酸作動性シナプスにおけるニューロンーグリア機能連関ー

小澤 澁司

群馬大学医学系研究科・神経生理学，群馬大学理事室

本研究では、小脳と海馬のグルタミン酸作動性シナプスを対象として、グリア細胞のもつAMPA型グルタミン酸受容体（AMPA受容体）とグルタミン酸トランスポーターの機能を解析することにより、興奮性シナプスにおけるニューロンーグリア間の機能連関の実態を明らかにすることを目指した。成果の概要は以下の通りである。

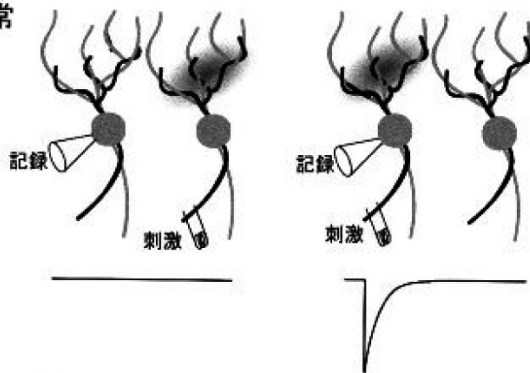
1. グリア系細胞におけるAMPA受容体の機能

小脳ベルクマングリア（Bergmann glia; BG）は、プルキンエ細胞（Purkinje cell; PC）が登上線維（climbing fiber; CF）及び平行線維（parallel fiber; PF）終末と形成する興奮性シナプスを完全に包囲する。このBGに発現している Ca^{2+} 透過性AMPA受容体の機能的意義について、我々はこれまでの研究で、CFまたはPFの神経終末から放出されるグルタミン酸がこの Ca^{2+} 透過性AMPA受容体を活性化し、シナプスを取り巻くグリア突起分枝の構造を維持することを示唆する結果を得た（Science, 2001）。本研究では更に、 Ca^{2+} 透過性AMPA受容体を発現するヒト脳由来の株化グリオーマ細胞をモデル系として、 Ca^{2+} 透過性AMPA受容体の活性化により流入する Ca^{2+} が、Aktのリン酸化を介してグリオーマ細胞の突起伸展と運動性の高進をもたらすことを明らかにした（J. Neurosci., 2007）。

2. グルタミン酸トランスポーターの機能

1) 小脳プルキンエ細胞のグルタミン酸作動性シナプスにおける役割：BGには、グリア型グルタミン酸トランスポーターであるGLASTとGLT-1が発現している。これらの遺伝子ノックアウト及び選択的グルタミン酸トランスポーター阻害剤（PMB-TBOA）が、CFまたはPF刺激により発生するPCの興奮性シナプス後電流（CF-EPSCまたはPF-EPSC）及びBGのグルタミン酸トランスポーター電流に与える影響を解析し、次のことを明らかにした。①GLASTとGLT-1は協調して、シナプス間隙に放出されるグルタミン酸の大部分を回収するが、その内約80%はGLASTにより担われ、GLT-1の役割は副次的である（Neurosci. Res., 2006; Neurosci. Lett., 2007）。②CF終末から放出されるグルタミン酸はBGのグルタミン酸トランスポーターにより除去されるが、この機能が阻害されるとグルタミン酸は当該CFの神経支配を受けない周辺のPCにspilloverし、CF-PC間の1：1シナプス伝達を妨害する（J. Neurosci., 2006）。このようなCF-PC間シナプスにおける1：1シナプス伝達の破綻は次の3つの場合でほぼ同様に観察された。(a) PMB-TBOAの投与によりBGのグルタミン酸トランスポーターの機能を薬理的に抑制した場合、(b) GLAST遺伝子のノックアウト、(c) アデノウイルスベクターを用いてBGにGluR2を過剰発現させて、

A. 正常



B. グリアのグルタミン酸除去機能が障害された場合

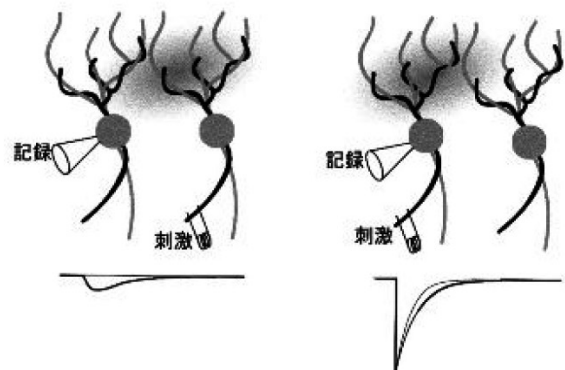


図 小脳登上線維-プルキンエ細胞シナプスにおけるニューロンーグリア機能連関

登上線維（CF）終末から放出されるグルタミン酸はグルタミン酸トランスポーターによりベルクマングリア（BG）に取り込まれる。この機能が阻害されると、取り込みを免れたグルタミン酸のspilloverにより周辺のプルキンエ細胞（PC）にもEPSCが発生する。従って、BGのグルタミン酸トランスポーターは、CF-PCシナプスの1：1対応を機能的に保全する役割をもつと結論できる。

BGのもつCa²⁺透過性AMPA受容体のCa²⁺透過性を失わせ、シナプスを包囲するBGの突起分枝を退縮させた場合。これらの知見から、BGのグルタミン酸トランスポーターは、CF-PCシナプスの1:1対応を機能的に保全する役割をもつことが結論できる(図参照)。③BGによる回収を逃れた少量のグルタミン酸は、PCに発現する神経型グルタミン酸トランスポーターEAAT4によって回収される。このEAAT4の活動はPCのシナプス下膜周辺に存在する代謝調節型グルタミン酸受容体mGluR1の活性化を調節する(J. Neurosci., 2005; Neurosci. Res., 2007)。

2) 海馬におけるグルタミン酸トランスポーターの機能とてんかん発症との関連：海馬CA1錐体細胞のシナプスを包囲するアストログリアに発現するグルタミン酸トランスポーター(主としてGLT-1、一部GLAST)の機能を選択的阻害剤(TFB-TBOA)を用いて持続的に抑制すると、細胞外グルタミン酸の貯留によりNMDA受容体が持続的に活性化され、錐体細胞の膜電位に脱分極性の振動、次いで持続的脱分極が起こる。又、成熟ラットの海馬内にTFB-TBOAを注入すると致死性の重度の痙攣発作が起こる。これらの知見は、グルタミン酸トランスポーターがてんかんの病因解明と治療戦略構築の重要な標的となることを示唆する(Neuropharmacol., 2005)。

【文献】

- 1) Takayasu Y*, Iino M, Ozawa S Roles of glutamate transporters in shaping excitatory synaptic currents in cerebellar Purkinje cells. Eur J Neurosci 19: 1285-1295 (2004)
- 2) Hagimura N*, Tsuzuki K, Iino M, Takatsuru Y, Yoshida Y, Kishi S, Ozawa S Predominant expression of GluR2 among the AMPA receptor subunits in neuronal progenitor cells of the rat hippocampus. Dev Brain Res 152: 213-223 (2004)
- 3) Tsukada S*, Iino M, Takayasu Y, Shimamoto K, Ozawa S Effects of a novel glutamate transporter blocker, (2S, 3S)-3-[4-(trifluoromethyl)benzoylamino]benzyloxy)aspartate (TFB-TBOA), on activities of hippocampal neurons. Neuropharmacology 48: 479-491 (2005)
- 4) Takayasu Y, Iino M, Kakegawa W, Maeno H, Watase K, Wada K, Yanagihara D, Miyazaki T, Komine O, Watanabe M, Tanaka K, Ozawa S* Differential roles of glial and neuronal glutamate transporters in Purkinje cell synapses. J Neurosci 25: 8788-8793 (2005)
- 5) Takatsuru Y*, Takayasu Y, Iino M, Nikkuni O, Ueda Y, Tanaka K, Ozawa S Roles of glial glutamate transporters in shaping EPSCs at the climbing fiber-Purkinje cell synapses. Neurosci Res 54: 140-148 (2006)
- 6) Yoshida Y*, Tsuzuki K, Ishiuchi S, Ozawa S Serum-dependence of AMPA receptor-mediated proliferation in glioma cells. Path Int 56: 262-271 (2006)
- 7) Takayasu Y*, Iino M, Shimamoto K, Tanaka K, Ozawa S Glial glutamate transporters maintain one-to-one relationship at the climbing fiber-Purkinje cell synapses by preventing glutamate spillover. J Neurosci 26: 6563-6572 (2006)
- 8) Takatsuru Y*, Iino M, Tanaka K, Ozawa S Contribution of glutamate transporter GLT-1 to removal of synaptically released glutamate at climbing fiber-Purkinje cell synapses. Neurosci Lett 420: 85-89 (2007)
- 9) Nikkuni O, Takayasu Y*, Iino M, Tanaka K, Ozawa S Facilitated activation of metabotropic glutamate receptors in cerebellar Purkinje cells in glutamate transporter EAAT4-deficient mice. Neurosci Res 59: 296-303 (2007)
- 10) Ishiuchi S*, Yoshida Y, Sugawara K, Aihara M, Ohtani T, Watanabe T, Saito N, Tsuzuki K, Okado K, Miwa A, Nakazato Y, Ozawa S Ca²⁺-permeable AMPA receptors regulate growth of human glioblastoma via Akt activation. J Neurosci 27: 7987-8001 (2007)