

競合的シナプス回路発達の分子機構

Molecular mechanisms underlying competitive synaptic wiring

北海道大学大学院医学研究科解剖発生学分野 渡辺雅彦

遺伝子プログラムの時系列的発現により形成される初期シナプス回路は、ステレオタイプで個性に乏しく、重複が多く特異性に乏しい未熟な回路である。生後、受容器からの感覚刺激の増大とそれによる神経活動の亢進は、ポスト側となる中枢ニューロンの活性化を招く。この過程において、使用状況に応じたシナプスの強化と除去の選別化が起こり、その個体の経験や環境に適応した機能的回路へと改築される。我々は、グルタミン酸シグナル伝達に関わる分子に着目し、その遺伝子ノックアウトマウスを用いた形態学的解析を通して活動依存的シナプス回路改築の分子機構に取り組んできた。セミナーでは、これまで発表してきた成果に加え、現在解析中のデータも含め紹介し、議論を深めたい。

(1) 小脳プルキンエ細胞におけるシナプス回路発達の制御機構

グルタミン酸受容体 $\delta 2$ (GluR $\delta 2$) は平行線維シナプスに選択的な分子である。この遺伝子欠失により、プルキンエ細胞と平行線維間のシナプス形成に障害が起こり、多数のフリースパインが遠位樹状突起に出現した (Kurihara et al., 1997, **J. Neurosci.** 17:9613-9623; Takeuchi et al., 2005, **J. Neurosci.** 25:2146-2156)。さらに、このフリースパインを標的として登上線維支配が本来の近位樹状突起から遠位樹状突起にまで拡大し、これが近隣のプルキンエ細胞にも及ぶことにより多重支配が生じることが判明した (Hahimoto et al., 2001; **J. Neurosci.** 21:9701-9712; Ichikawa et al., 2002, **J. Neurosci.** 22:8487-8503)。この事実は、平行線維と登上線維によるプルキンエ細胞のシナプス回路形成が相互に競合的(排除的)であり、GluR $\delta 2$ は平行線維シナプス側の強化機構/登上線維支配の抑止機構として機能していることを示している。昨年、GluR $\delta 2$ 欠損マウスと相同な表現型が、顆粒細胞選択的なセレベリン 1 欠失により生じることにも明らかにした (Hirai et al., 2005, **Nature Neurosci.** 8:1534-1541)。

登上線維の活動はプルキンエ細胞に対して‘全か無か’の強い脱分極を及ぼし、樹状突起に大量のカルシウムイオンを流入させる。我々は、プルキンエ細胞における主要なカルシウムチャネルである P/Q 型カルシウムチャネルが、登上線維支配の強化機構/平行線維支配の抑止機構であるとする仮説を立てた。このチャネル本体を構成する $\alpha 1A$ サブユニットの遺伝子ノックアウトマウスを解析したところ、登上線維支配が弱まりその支配領域が樹状突起基部や細胞体にまで近位退縮し、複数の登上線維が混在する形で多重支配となっていた。さらに、遠位樹状突起に限局すべき平行線維支配は、近位樹状突起と細胞体にまで拡大していた。これらの事実から、P/Q 型カルシウムチャネルは、一本の主要な登上線維支配を強化し、近位樹状突起から余剰な登上線維や平行線維による支配を除去する分子機構であると結論した (Miyazaki et al., 2004, **J. Neurosci.** 24:1734-1743)。

プルキンエ細胞シナプスはバグマンングリアに被われ、そこにグルタミン酸トランスポーター GLAST が豊富に発現している。前記 2 種のモデルとは異なり、GLAST 欠損マウスでは平行線維と登上線維の相互排除的なテリトリ的支配は正常であった。しかし、矢状方向に重なり合う隣接プルキンエ細胞の近位樹状突起が近接して交叉する部位において、登上線維支配が異所性シナプスを形成することにより多重支配が頻繁に発生していた。この事実は、細胞外グルタミン酸の除去機能が、プルキンエ細胞間のクロストークを機能的に‘絶縁’することにより、登上線維の単一支配化に寄与していることを示している。

(2) 大脳体性感覚野バレルにおける臨界期可塑性の制御機構

大脳における主要なグルタミン酸トランスポーターである GLT1 欠損マウスを用いて、体性感覚野バレルのシナプス回路発達におけるグルタミン酸シグナル伝達機構の役割を検討した。臨界期において C 列感覚毛の部分的除去を行うと、障害された C 列バレルが縮小し、隣接する B/D バレルの拡大が起こる。GLT1 欠損マウスでは、この臨界期可塑性の変動振幅が有意に低下していた。一方、バレルの出現や臨界期終了などの発達時間特性は正常であった。この事実は、グルタミン酸トランスポーターが、競合的なシナプス回路の拡大/縮小を基盤とする感覚性マップの活動依存的改築を制御する分子機構であること示唆する。