

発達期シナプス刈り込みのグリア活動依存性とメカニズム

Glial Activity dependence and mechanisms of developmental synapse elimination

東京医科歯科大学 上阪 直史

動物の発達期に脳の神経回路が正確に形成されることで、動物が環境を知覚する、行動する、知性を持つことなどの脳機能が備わっていく。脳機能の基になる神経回路がどのように創られるかその原理を解明することは興味深いテーマであり、発達障害の病態解明・治療法開発ならびに人工知能の開発に多大に貢献する。発達中の神経系では、一部のシナプスが選択的に強化され、他のシナプスが除去されるシナプス刈り込みと呼ばれる現象がおこる。この過程は“シナプス刈り込み”と呼ばれ未熟な神経回路が機能的な神経回路に成熟するために必須な過程であり、動物の脳機能が発現するために最も重要な過程と考えられる。実際に、シナプス刈り込みの破綻が社会性低下やコミュニケーション障害を主症状とする自閉スペクトラム症や統合失調症を発症させる可能性が報告されている。新生児の小脳では、複数の登上線維がプルキンエ細胞の細胞体を支配してシナプスを形成している。その後、1本の登上線維が選択的に強化されてプルキンエ細胞の樹状突起に移動し、プルキンエ細胞の細胞体に残っていた他の登上線維は排除される。小脳のグリア細胞であるバグマングリアはプルキンエ細胞と密接に関連しており、登上線維シナプスの維持に関与していることが示されている。しかし、バグマングリアが発達期の登上線維シナプスの除去にどのように寄与しているのかは不明である。我々は、バグマン・グリアのCa²⁺活動が発達期の小脳のシナプス刈り込みに寄与しているという仮説を検証した。その結果、登上線維のシナプス刈り込みの過程でバグマングリアに自発的なCa²⁺活動があることを発見した。バグマングリアのCa²⁺活動を操作したマウスでシナプス刈り込みを解析したところ、バグマングリアのCa²⁺活動は、プルキンエ細胞の細胞体に残った登上線維シナプスを除去する機能があることがわかった。今回の講演では、バグマングリアのCa²⁺活動によるシナプス刈り込みについてのデータを発表し、そのメカニズムを紹介したい。

【参考文献】

- Uesaka N, Abe M, Konno K, Yamazaki M, Sakoori K, Watanabe T, Kao TH, Mikuni T, Watanabe M, Sakimura K, Kano M. Retrograde Signaling from Progranulin to Sort1 Counteracts Synapse Elimination in the Developing Cerebellum. *Neuron*. 2018 Feb 21;97(4):796-805. e5.
- Uesaka N, Uchigashima M, Mikuni T, Nakazawa T, Nakao H, Hirai H, Aiba A, Watanabe M, Kano M. Retrograde semaphorin signaling regulates synapse elimination in the developing mouse brain. *Science*. 2014 May 30;344(6187):1020-3.