

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：脳神経回路の形成・動作原理の解明 と制御技術の創出
2. 研究開発課題名：生体内シナプス長期再編におけるグリアーシナプス機能連関
3. 研究開発代表者：鍋倉 淳一（生理学研究所 基盤神経科学研究領域 生体恒常性発達研究部門）
4. 研究開発の成果

発達や学習・病態などによる脳機能変化の背景には神経回路の再編成が存在する。本研究では、2光子励起顕微鏡による観察法を生きた動物に適応し、シナプスの長期観察を遂行することで、内外環境の変化に伴うシナプスの長期再編成の特徴及び、その機構を特にグリア細胞によるシナプス再編機構に着目し、明らかにすることを目的としている。加えて、in vitro 系を用いて関連する候補分子の探索と、in vivo における検証を主な研究の軸とし、長期神経回路再編の背景にある神経-グリア連関の機能変化を明らかにする。

平成 27 年度は、1) 慢性疼痛時には大脳皮質第一次体性感覚野(Primary somatosensory cortex:S1)でグルタミン酸量が増加し、培養アストロサイトをグルタミン酸刺激すると TSP1 放出量が増大することを見出した。さらに、慢性疼痛モデルマウスのアストロサイトでは、未熟期特異的に発現している代謝型グルタミン酸受容体 mGluR5 の発現量が増加していることを免疫組織学的手法と免疫電顕法により明らかにした。加えて mGluR5 の薬理的阻害により末梢神経傷害後のシナプス再編・痛み形成が抑制されることを見出した。

2) 脳内免疫細胞ミクログリアによる神経回路再編については、遺伝子改変マウスを用いて幼若期にミクログリアを除去すると、成熟期にシナプスが減少していること、および 4 層から 2/3 層への入力減弱が起きることを明らかにした。

本研究では、末梢神経損傷後に起きる慢性的に持続する難治性痛覚過敏の脳内基盤を明らかにするために、末梢神経損傷モデルマウスを用いて、S1 のシナプス再編に伴う疼痛発症のメカニズムの検討を行ってきた。昨年度までに、末梢神経損傷早期に S1 でアストロサイト活動が亢進し、シナプス再編及び、痛み行動を惹起することを明らかにした。また、アストロサイトが放出するシナプス形成分子であるトロンボスポンディン 1 (Thrombospondin-1: TSP1) が損傷後早期に S1 で特異的に増加し、TSP1 機能阻害によりシナプス形成と慢性疼痛が抑制されることを示した。これまでの結果と合わせて、末梢神経傷害に伴う末梢神経の過剰活動により、アストロサイトの未熟機能の再出現によるグルタミン酸受容体シグナルを介してアストロサイトが活性化し、TSP1 を放出することで疼痛関連神経回路を新たに構築することが慢性疼痛の発症に寄与することが明らかになった。mGluR5 の発現制御分子として ATP による mGluR5 制御機構を現在検討中である。

もう一つの神経回路再編成の課題である発達期におけるミクログリアによる神経回路形成機構について、昨年度までに幼若期(生後 8-10 日)マウスにおいて、一次体性感覚野のミクログリア突起が樹状突起に接触すると新たにフィロポディアが形成されることを見出してきた。本年度の成果と合わせて、発達期に特異的に観察されるミクログリアの接触によるシナプス形成は、成熟期における大脳皮質神経回路の構築に寄与することが判明した。

主要な発表論文

- (1) Kim SK, Hayashi H, Ishikawa T, et al. (2016) Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain. *J Clin Invest* 126: 1983-1997.
- (2) Miyamoto A, Waken H, Ishikawa AW, et al. (2016) Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex. *Nat Commun* 7: 12540.