

シナプス機能に対するグリア細胞のシタキシン1の役割

小藤 剛 史

杏林大学医学部放射線同位元素部門

発達障害や精神神経疾患は記憶や学習、情動などといった様々な高次脳機能の異常を伴うが、その病態を理解するには細胞や分子レベルでの基盤機構を解明することが不可欠である。基盤機構の一部として、神経細胞のシナプス伝達やシナプス形成の制御がある。その制御には神経細胞による神経伝達物質や神経修飾物質等の放出、再取込などによる細胞外環境の変動が関与している。また、近年グリア細胞が神経細胞の活性やシナプス形成の制御など、脳の活動に積極的に関与することで高次脳機能に対して重要な役割を果たしていると考えられるようになってきた。

シタキシン1 (STX1) は、その多くが神経細胞で発現し、シナプス小胞等の開口放出を制御する重要な因子の一つである。STX1は神経伝達物質や神経修飾物質の輸送体の活性やその局在調整等にも関与しており、神経細胞における多様な機能を担っている。STX1には異なる遺伝子から産生される類似したアイソフォームであるシタキシン1A (STX1A) とシタキシン1B (STX1B) が存在する。両者は同一の神経細胞に共発現し、アミノ酸配列も類似していることから、ほぼ同一機能を有する重複遺伝子の産物と考えられてきた。申請者らは、*in vivo*におけるSTX1の機能解析のために、STX1遺伝子欠損マウス (STX1A-KOおよびSTX1B-KO) を作製し、神経伝達物質の放出に関する生理機能の解析を行ってきた。その結果、両者の表現型が大きく異なることを明らかにした。STX1A-KOは、モノアミンやペプチドホルモン等の神経修飾物質の分泌に異常を呈しており、自閉性障害様の行動特性を示した¹⁻⁵⁾。一方、STX1B-KOは、海馬や小脳の発達障害や神経細胞の脱落があり、グルタミン酸 (Glu) やGABAといった神経伝達物質の分泌に障害が認められた^{6,7)}。また、この分泌異常に起因する二次的な作用によって*in vivo*でのモノアミンやオキシトシンの分泌の変動が起こり、その結果STX1B-KO (heterozygote) において統合失調症様の行動異常が観察された⁸⁾。さらに、ヒト自

閉性障害患者の一部でSTX1A遺伝子のハプロイド (遺伝子数が半減) が存在し、その患者ではSTX1A mRNA発現量が半減していることを報告した⁹⁾。

一方、申請者らはSTX1がグリア細胞にも発現しており、STX1Aの発現と比較して、その多くがSTX1Bであることを明らかにした⁷⁾。また、STX1B欠損による神経細胞の脆弱性は、神経細胞の生存を支持するBDNFのグリア細胞からの分泌異常によることを報告した⁷⁾。BDNFは生存支持効果に加えて、シナプス伝達を修飾することが知られている。したがって、STX1A-KOおよびSTX1B-KOにおける行動異常には、神経細胞に加えて、グリア細胞でのSTX1欠損が関与している可能性がある。

本研究では、STX1A-KOおよびSTX1B-KOのグリア細胞を用いて、グリア細胞のSTX1が神経細胞のシナプス伝達やシナプス形成に直接関与しているのか、その制御機構がどうなっているのかを明らかにすることを目的とする。グリア細胞におけるSTX1の新たな知見を得られれば、神経細胞でのSTX1と合わせて高次脳機能の基盤機構を解明する一助になると考えられる。また、STX1欠損による精神神経疾患の発生機序が明らかとなり、ヒトの精神神経疾患 (特にSTX1A欠損は一部の自閉性障害と関連あり) の診断や治療への発展が期待できる。

培養グリア細胞を用いて、神経伝達物質であるGluやGABA、グリシン (Gly) の取込について検討したところ、STX1B-KOグリア細胞においてGluの取込に異常はなかったが (data not shown)、GABAの取込が低下し、Glyの取込は亢進していた (data not shown)。一方、STX1A-KOでは、これらへの影響はなかった。GABAの取込はGAT1とGAT3の両者が関与しており、その発現量が低下していることが一因であった。さらに、グリア細胞上で培養した神経細胞の形態について検討したが、神経突起数やシナプス前部マーカーのシナプトフィジンの斑文数への影響は認められなかった (data not shown)。シナプスに関

しては、より微細なスパインレベルで検討する必要がある。

以上の結果より、グリア細胞におけるSTX1は神経細胞の形態やシナプス形成への関与が認められなかった。一方、STX1BがGABAやGlyといった抑制性神経伝達物質の取込を制御することで、細胞外環境の興奮性と抑制性の調整を担っていることが示唆された。今後、実際の神経細胞の活性制御に対するグリア細胞のSTX1の関与を電気生理学的手法で明らかにする予定である。

参考文献

- 1) Fujiwara et al, J Neurosci 2006; 26: 5767-76
- 2) Fujiwara et al, Eur J Neurosci 2010; 32: 99-107
- 3) Fujiwara et al, J Neuroendocrinol 2011; 23: 1222-30
- 4) Mishima et al, J Neurosci 2012; 32: 381-9
- 5) Fujiwara et al, J Neurochem 2016; 138: 117-23
- 6) Mishima et al, PLoS One 2014; 9: e90004
- 7) Kofuji et al, J Neurochem 2014; 130: 514-25
- 8) Fujiwara et al, Eur J Neurosci 2017; 46: 2867-74
- 9) Kofuji et al, Neurosci lett 2017; 644: 5-9