

グリア細胞の操作によって記憶の形成と保持を調節した

1. 発表者：

小山 隆太（東京大学大学院薬学系研究科 薬学専攻 准教授）
周 至文（東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 外国人特別研究員 PD）
岡本 和樹（東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 博士課程（研究当時））
小野寺純也（東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 博士課程 2 年生）
平木 俊光（東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 博士課程 3 年生）
安藤めぐみ（東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 博士課程 3 年生）
伊川 正人（大阪大学微生物病研究所・附属遺伝情報実験センター 教授）
田中 謙二（慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室 准教授）
池谷 裕二（東京大学大学院薬学系研究科 薬学専攻 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆アストロサイト（注 1）の細胞内情報伝達分子であるサイクリック AMP（cAMP、注 2）の生産を光によって制御できる遺伝子改変マウスを作製しました。
- ◆アストロサイトの cAMP レベル上昇はシナプス可塑性（注 3）を誘導し、記憶の形成を促進する一方で記憶の保持を阻害しました。
- ◆アストロサイトの cAMP レベル上昇によるシナプス可塑性の誘導と記憶保持の阻害にはアストロサイトから神経細胞へのエネルギー供給が必要であることを示しました。

3. 発表概要：

東京大学大学院薬学系研究科の小山隆太准教授と周至文研究員らの研究グループは、光に応じてアストロサイトのアデニル酸シクラーゼ（注 4）を活性化させる遺伝子改変マウスを用いて、アストロサイトのアデニル酸シクラーゼ活性化は記憶の形成と保持を調整することを示しました。

アストロサイトは、脳を構成する主要な細胞種の一つであり、脳の恒常性と機能を維持する役割を持っています。例えば、アストロサイトは記憶の形成に影響を及ぼすということが知られていました。しかしながら、その過程を制御するアストロサイト内のシグナル伝達は十分には明らかになっていませんでした。そのようなシグナル伝達が明らかになれば、神経細胞ではなく、アストロサイトを標的とした脳機能調節が可能になるかもしれません。

そこで、研究グループは、細胞内シグナル伝達に重要な分子である cAMP に着目し、光刺激に応じて細胞内の cAMP レベルを増加させるアストロサイトを持つ新規遺伝子改変マウスを作製しました。このマウスを利用することで、光刺激によるアストロサイトの cAMP の増加は、シナプス可塑性を誘導し、記憶を調節することを発見しました。さらに、アストロサイトの cAMP の増加は、アストロサイトから神経細胞へのエネルギー供給を促進させることでシナプス可塑性と記憶の調節を誘導する可能性を示しました。

本研究は、シナプス可塑性と記憶におけるアストロサイト cAMP の重要性を示し、脳機能調節のためのストラタジーとして、神経細胞だけでなく、グリア細胞の役割に光を当てまし

た。また、将来、生体内のアストロサイトの機能を調査するための新しい方法を提供しました。

4. 発表内容：

研究グループは、光に応じて活性化するアストロサイトを持つ遺伝子改変マウスを用いて、アストロサイトの cAMP シグナルの操作によるシナプス可塑性と記憶への影響を調べました。

1) 遺伝子改変マウスのアストロサイトは光刺激に応じて細胞内 cAMP レベルを上昇させる

アストロサイトの cAMP はアストロサイトの機能を制御することが知られています。しかしながら、アストロサイトの cAMP レベル上昇が脳機能に与える影響に関しては未解明な点が多く残っています。その理由の一つは、生体内のアストロサイト cAMP シグナルを人為的に活性化させる手段が無かったためです。研究グループは、青色光刺激に応じて cAMP を合成する光受容タンパク質である PAC (photoactivated adenylyl cyclase) がアストロサイト特異的に発現する遺伝子改変マウスを作製しました。これによって光刺激によって時間分解能よくアストロサイト特異的に cAMP レベルを上昇させることが可能になりました。

2) アストロサイトの cAMP レベル上昇は記憶の形成を促進し、記憶の保持を阻害する

研究グループは、アストロサイトの cAMP レベル上昇が記憶に与える影響を調べるために、記憶を司る脳領域「海馬」のアストロサイトに光刺激を与え、空間記憶の変化を調べました。記憶は形成されたあと、脳内で保持されます。記憶の形成と保持の 2 つの段階が記憶の成績に影響します。そのため、研究グループはアストロサイトの cAMP レベル上昇が記憶の形成と保持両方に与える影響を調べました。まずは記憶形成の段階で光刺激を与えました。学習の最中または直後に光刺激を与えた場合、光刺激を与えなかった群に比した記憶成績が上昇しました。このことから、アストロサイトの cAMP 上昇は記憶形成を促進することが示唆されました。一方、記憶形成後の記憶保持のタイミングで光刺激を与えた場合、記憶の成績が低下しました。つまり、アストロサイトの cAMP 上昇が記憶の保持を阻害しました。

3) アストロサイトの cAMP レベル上昇はシナプス可塑性を誘導する

記憶の形成と変化はシナプス可塑性によって生じていることが提唱されています。そのため、研究グループはアストロサイトの cAMP レベル上昇がシナプス可塑性を誘導する可能性を検証しました。まず、光刺激を受けた海馬標本を免疫染色し、可塑性のマーカーとして使用される cFos タンパク質の発現を検証しました。光刺激による cAMP 上昇は cFos 陽性の神経細胞密度を増加させました。また、シナプスにおける伝達効率が変化することを検証するために、研究グループは電気刺激に対する神経細胞の応答を記録し、光刺激後、神経細胞の応答が増強され、この増強が保持されることを発見しました。以上のことから、アストロサイトの cAMP レベル上昇はシナプス可塑性を誘導することが示されました。

4) アストロサイトの cAMP レベル上昇は神経細胞への乳酸供給を介して記憶の調節を誘導する

アストロサイトから放出される因子の中では、乳酸が記憶形成やシナプス可塑性の誘導に重要であることが知られていたため、研究グループも乳酸の関与を検証しました。まず、アストロサイトの cAMP レベル上昇が海馬内の乳酸量を増加させることを確認しました。そして、アストロサイトから神経細胞への乳酸輸送を阻害した際には、cAMP 上昇によるシナプス可塑性と記憶の変化が抑制されました。つまり、アストロサイトの cAMP 上昇は乳酸の輸送を介して記憶の調節を誘導します。

以上の結果から、アストロサイトの cAMP レベル上昇はシナプス可塑性を誘導することで、記憶の形成と保持を調節することが示唆されました。

今後の展開

人為的にアストロサイトの細胞内シグナル分子である cAMP のレベルを上昇させることが記憶の形成を促進し、記憶の保持を阻害することが示されました。このことから、アストロサイトの cAMP シグナル経路は記憶や学習に基づく動物の行動に重要な役割を担っている可能性を示唆しました。

また、本研究においてアストロサイトの cAMP を操作することが可能な遺伝子改変マウスが作成されました。このマウスは、脳機能や動物行動におけるアストロサイトの cAMP シグナル経路の役割を調べることに役立つことが期待されます。

なお、本研究は、日本学術振興会科学研究費（P19411、17K19440、20H05896、20H05897）および科学技術振興機構補助金（JPMJPR18H4、JPMJER1801）の助成を受けて行なわれました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」（1月11日オンライン版）

論文タイトル：Astrocytic cAMP modulates memory via synaptic plasticity

著者：Zhiwen Zhou, Kazuki Okamoto, Junya Onodera, Toshimitsu Hiragi, Megumi Andoh, Masahito Ikawa, Kenji F. Tanaka, Yuji Ikegaya, Ryuta Koyama

6. 問い合わせ先

東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室

准教授 小山 隆太（コヤマ リュウタ）

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

Tel: 03-5841-4782（携帯：080-9437-2260） Fax: 03-5841-478

E-mail: rkoyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

注1 アストロサイト

アストロサイトは、脳に存在するグリア細胞の1種で、神経細胞への栄養供給や神経回路構造の維持に重要な役割を果たすことが知られています。

注2 cAMP

サイクリック AMP は環状ヌクレオチドの一種で、細胞の多様な機能を調節する代表的な細胞内情報伝達物質の一つである

注3 シナプス可塑性

シナプスは神経細胞が情報伝達を行うための構造です。シナプス可塑性とはシナプスにおける情報伝達の効率が周り環境や細胞の性質によって持続的に変化することを意味します。学習や記憶の基礎的な過程と考えられています。

注4 アデニル酸シクラーゼ

アデニル酸シクラーゼは、ATP を cAMP とピロリン酸へ変換する反応を触媒する酵素です。

8. 添付資料：

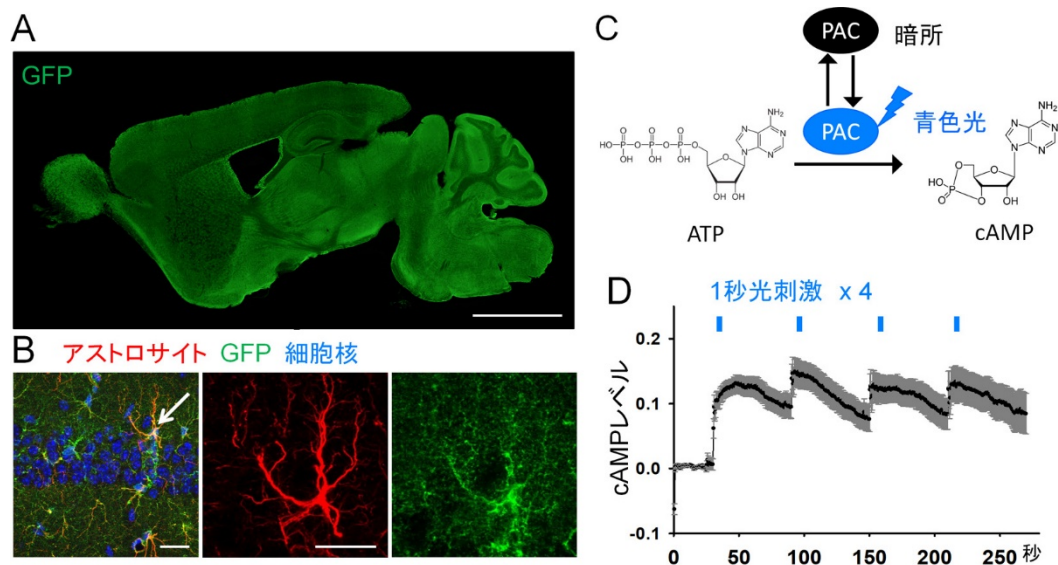


図1 光刺激によるアストロサイトの cAMP レベル上昇：(A) 脳の矢状面切片。脳の各領域に亘って光活性化アデニル酸シクラーゼ (PAC) と共発現する GFP のシグナルが観察された。スケールバー=2 mm。(B) 脳切片の免疫染色画像。GFP のシグナルがアストロサイトと共局在した。スケールバー=20 μ m。(C) PAC の模式図。暗所では酵素活性の低い PAC が青色光によって活性化し、ATP を cAMP へと変換する。(D) 培養アストロサイトに cAMP センサーを導入し、光刺激に応じた cAMP 量の変化を調べた。光刺激に応じて cAMP レベルが上昇した。

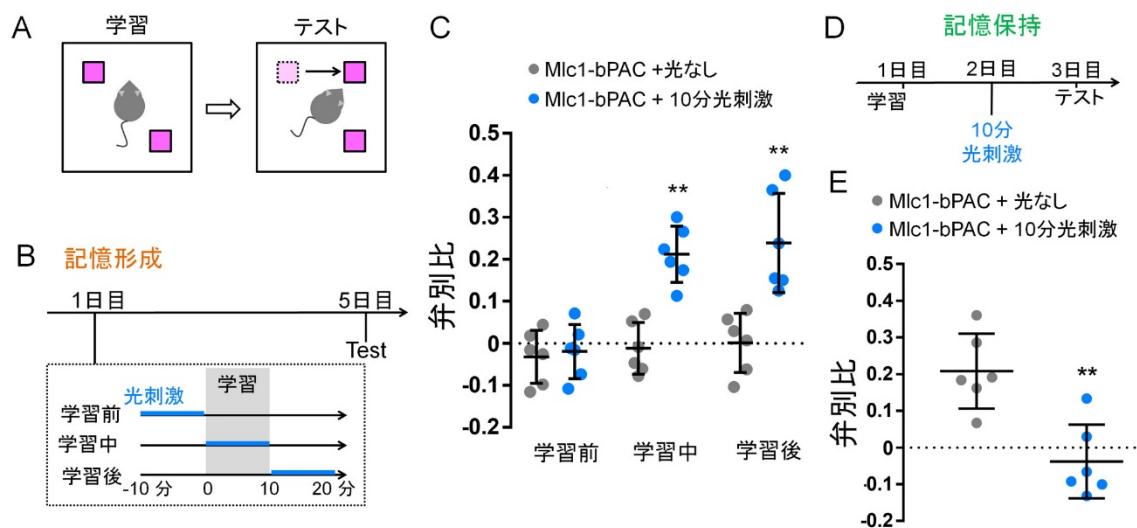


図2 アストロサイトの cAMP レベル上昇は記憶の形成を促進し、記憶の保持を阻害する：

(A) 物体位置認識試験。マウスに2つ同じ物体の位置を覚えさせ、その後一つを移動する。物体の位置を覚えたマウスは移動した物体をより探索する。これを弁別と定義する。(B) 記憶形成時に光刺激を与えた際のタイムコース。(C) 学習の直前、最中と直後に光刺激を与えた時の弁別比。学習の最中と直後に光刺激を与えた場合に弁別比が高く、記憶成績が上昇した。(D) 記憶保持時に光刺激を与えた際のタイムコース。(E) 記憶保持の際に光刺激を与えた場合、記憶成績が低下した。

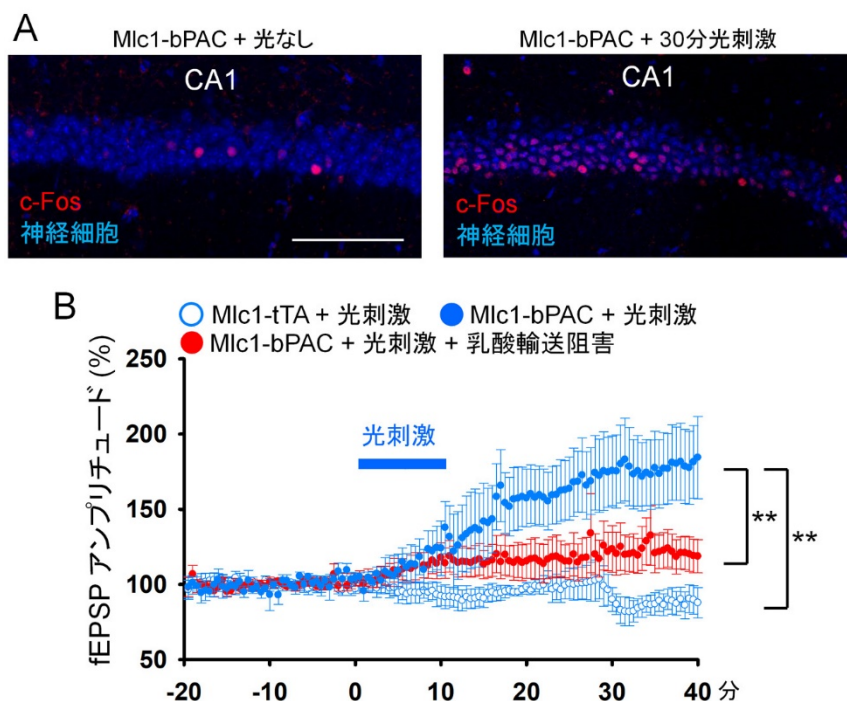


図3 アストロサイトの cAMP 上昇はシナプス可塑性を誘導する：(A) 海馬における神経細胞と可塑性マーカーである cFos の免疫染色画像。(B) 急性脳切片における電気生理学的記録。海馬のシャフター側枝を刺激し、局所場電位を神経細胞の応答として記録した。光刺

刺激後、神経細胞細胞の応答が増強し、この増強が維持された。また、乳酸輸送を阻害する薬物を処置した場合、この増強が阻害された。

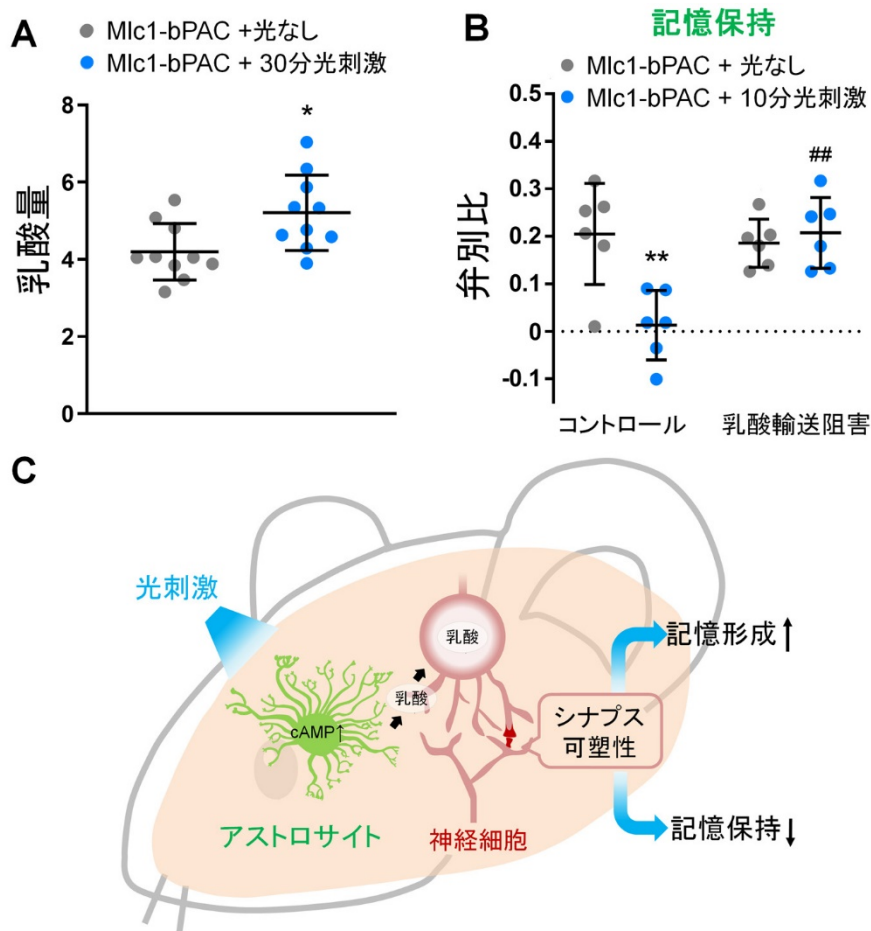


図4 アストロサイトの cAMP 上昇は神経細胞への乳酸供給を介して記憶の調節を誘導する：
(A)光刺激後の海馬における乳酸の量。光刺激によって乳酸量が増加した。(B) 記憶保持の際に光刺激を与えた場合、記憶成績が低下したが、乳酸輸送の阻害薬を海馬に処置した場合、記憶成績の低下が阻害された。