

(1)

平瀬 肇 (理化学研究所・脳科学総合研究センター 平瀬研究ユニット)

(2)

S100B を介したニューロン・グリア相互作用

S100B はアストロサイトに顕著に発現しているカルシウム結合蛋白質である。これまでの S100B 遺伝子改変マウスを用いた先行研究から、S100B がシナプス可塑性や記憶に関与していることが報告されている。今回、活動中の神経回路においてこの蛋白質の生理的役割を明らかにするため、野生型および S100B 欠損マウス間で、麻酔下および発作状態における皮質と海馬の自発脳波を比較した。

皮質における徐波 (0.5-2 Hz) および海馬におけるシータ波 (3-8 Hz) および鋭波に伴う速いリップル振動 (120-180 Hz) といった典型的な脳波振動パターンが、両方の遺伝子型で観測された。これらの典型的な脳波振動パターンは振幅・周波数において S100B 遺伝的欠損の影響を受けなかった。しかし、カイニン酸腹腔内投与後 (5-10 mg/kg) に海馬 CA1 野放線層 (str. radiatum) で発生するガンマ波 (30-80 Hz) では、欠損型で振幅が顕著に小さかった。S100B 欠損マウスにおけるガンマ波の振幅の減少は、S100B タンパクの海馬への局所注入により回復することから、細胞外に分泌された S100B がガンマ波の振幅を上昇させることが示唆された。

そこで、カイニン酸投与によって、実際に S100B の分泌が増加するかどうか検証した。急性海馬スライス標本を作製し、カイニン酸 (400 nM) に 30 分間浸潤させたところ、細胞外の S100B の濃度が約 5 倍上昇した。薬理実験により、この S100B 分泌増加は神経活動の興奮に伴うシナプス放出によって代謝型グルタミン酸受容体 3 型が活性化されることに起因していることが明らかとなった。これらの結果から、通常の自発神経活動中では、S100B は神経活動に顕著な影響を与えないが、カイニン酸により神経活動が十分に上昇した場合には、アストロサイトから細胞外に分泌される S100B の量が増加し、神経活動が調節されることがわかった。細胞外 S100B が神経細胞に直接的に及ぼす影響については、現在実験中である。近年、グルタミン酸や ATP 等の神経伝達物質を利用したニューロン・グリア相互作用が報告されてきたが、今回、初めてタンパク質を介したニューロン・グリア相互作用を提起する。