

## シナプス外グルタミン酸動態の可視化解析

大久保 洋平<sup>1</sup>、関谷 敬<sup>1</sup>、並木 繁行<sup>2</sup>、坂本 寛和<sup>2,3</sup>、飯沼 将<sup>2</sup>、山崎 美和子<sup>4</sup>、渡辺 雅彦<sup>4</sup>、廣瀬 謙造<sup>2</sup>、飯野 正光<sup>1</sup> (1 東京大学大学院医学系研究科細胞分子薬理学、2 東京大学大学院医学系研究科神経生物学、3 名古屋大学大学院医学系研究科細胞生理学、4 北海道大学大学院医学系研究科解剖発生学)

グルタミン酸は中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質である。従来、グルタミン酸はシナプス間隙内に限局した“point-to-point”のシナプス伝達のみを担うと考えられてきた。しかしながら近年、シナプス間隙から漏れ出したグルタミン酸が、シナプス外部に存在するグルタミン酸受容体を活性化することで、様々な神経・グリア細胞機能に関与することが報告されている。このようなグルタミン酸による“volume transmission”の理解には、シナプス外部におけるグルタミン酸の時間的空間的な動態を解明することが欠かせないが、これまではグルタミン酸濃度を間接的に推測するしかなく、十分な知見が得られていなかった。本研究では、グルタミン酸動態を直接可視化するために、GluR2 サブユニットのグルタミン酸結合ドメインと蛍光色素をハイブリッドした、グルタミン酸指示分子 (EOS) を新規に開発した。大脳皮質、海馬および小脳のスライス標本の細胞外空間に EOS を固定化し、シナプス活動に伴うグルタミン酸動態を二光子励起顕微鏡により観察した。生理的条件下のシナプス活動に伴い、シナプス外グルタミン酸濃度が局所的にマイクロMレベルに上昇し、それが数十ミリ秒間滞留することを見出した。さらに *in vivo* の大脳皮質体性感覚野において、後肢からの体性感覚入力により同様のグルタミン酸動態が惹起されることを明らかにした。このようなグルタミン酸動態は NMDA 受容体や代謝型グルタミン酸受容体を活性化するのに十分であり、生理的なシナプス活動に伴い、これらのグルタミン酸受容体を介したシナプス外伝達が行われていることが示唆される。以上の知見はシナプス外グルタミン酸伝達研究の基盤となるものであり、シナプス間相互作用や神経・グリア相互作用の理解をさらに進めることが期待される。