

2021年7月

〈海外文献紹介〉

Astrocytes phagocytose adult hippocampal synapses for circuit homeostasis.

Joon-Hyuk Lee, *et al.*

***Nature*. 590: 612-617 (2021).**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33361813/>

グリア細胞のうちのアストログリア（アストロサイト）は、血液脳関門を構築し、栄養因子などを神経細胞へと補給すると同時に、シナプス間隙での神経伝達物質などを取り込み・再利用する役割を担っている。本報告では、アストロサイトがミクログリア同様にファゴサイトーシス（食作用）機能を有して、海馬領域のシナプス可塑性、さらには長期記憶形成に重要な役割を果たしていることを明らかにしている。

先ず著者らは、mCherry と eGFP タンパク質を共発現するファゴサイトーシス検知レポーターシステム（ライソゾームに取り込まれると酸性環境によって eGFP 蛍光が退色する性質を利用し、mCherry のみの蛍光で食作用を検知するシステム）をアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターで成熟マウスの海馬に導入して、主に CA1 領域においてミクログリア同様にアストロサイトによるファゴサイトーシスを見出した。また、このレポーターシステムを興奮性シナプス前終末（CA3 に AAV 導入）、興奮性シナプス後膜（スパイン）（CA1 に AAV 導入）、抑制性シナプス前終末（同 CA1）、抑制性シナプス後膜（スパイン）（同 CA1）にそれぞれ特異的に発現させ、海馬 CA1 領域でのシナプスのファゴサイトーシスを検出した。その結果、主に興奮性シナプス前終末、次いで興奮性スパインでミクログリア以上にアストロサイトが強いファゴサイトーシスを誘導していた（抑制性シナプス双方では弱い誘導）。さらに、学習記憶試験下では、アストロサイトのみが興奮性シナプスのファゴサイトーシスを優位に誘導していた。

そこで、MERTK ファゴサイトーシス受容体と協働する MEGF10 のアストロサイト特異的なノックアウトマウスを作製し、解析した。その結果、MEGF10 欠損後、興奮性シナプスのファゴサイトーシスが半減し、興奮性シナプス前終末とスパインの双方が次第に増加していた。これにより、シナプス可塑性の恒常性が維持されず、電気生理学的解析および行動解析において、興奮性シナプス後電流 (sEPSCs: spontaneous Excitatory Postsynaptic Currents) 頻度・Paired Pulse Ratio (PPR) など短期可塑性が増加し、一方、EPSC 振幅が低下し、興奮性シナプス後場電位 (fEPSP) など長期可塑性が低下することで、新規オブジェクト認識テスト (NOR)・新規オブジェクト位置テスト (NOL) での海馬依存的な長期記憶が形成されなかったと報告した。

今回の報告で、成人の脳海馬高次機能、特に長期記憶形成において、アストロサイトが血液脳関門、栄養補給、シナプス間隙の恒常性維持以外にも、ファゴサイトーシス機能を有して神経細胞維持、特にシナプス可塑性維持に重要であることが示唆された。手前味噌で大変恐縮であるが、2017年に我々の研究グループは、加齢依存的にアストロサイトの樹状構造が脆弱化 (astrocytic beading) し、加齢依存的な長期記憶障害を起こすことを報告している (Endogenous reactive oxygen species cause astrocyte defects and neuronal dysfunctions in the hippocampus: a new model for aging brain. *Aging Cell*. 2017; 16: 39–51)。本報告によって、アストロサイトの加齢依存的な機能変容が注目を浴びることに、過去の研究を思い起こしながら興奮を覚えた。

(文責：石井恭正)