

小脳の急性炎症による『心のはたらき』の不調とその回復

京都大学医学部附属病院腎臓内科¹⁾, 京都大学白眉センター²⁾,
京都大学大学院医学研究科細胞機能制御学分野³⁾,
京都大学大学院情報学研究科システム科学専攻⁴⁾,
京都大学大学院理学研究科生物科学専攻生物物理学教室⁵⁾

山本 正道¹⁾, 金 玫秀²⁾³⁾, 今井 宏彦⁴⁾, 大槻 元²⁾⁵⁾

脳内への微生物感染が、どのように神経細胞の生理学的特性を変えて、動物の精神行動に関わるのかを調べるために、私たちは微生物の内毒素であるLPS(リポ多糖)やグラム陰性菌死菌を小脳切片に投与しました。微小ガラス電極を使った記録法を用いると、小脳プルキンエ細胞の興奮性可塑性とよばれる神経細胞の持続的な活動電位の発火頻度の増大現象が観察されました。樹状突起の興奮性が増大することも分かりました。LPSやグラム陰性菌死菌は脳内の免疫細胞であるミクログリアを活性化し、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF)- α の放出を介して、プルキンエ細胞で興奮性可塑性が誘導されて過興奮になることがわかりました。今度は、生体ラットの小脳にLPSやグラム陰性菌死菌を注入して急性脳炎を

起こすと、動物のやる気や好奇心、社交性を示す行動が有意に減退して、鬱様や自閉症様の行動異常を示しました。このような小脳神経細胞の過興奮によって、急性炎症時に動物の精神行動が減退すると考えられました。さらに、コロニー刺激因子受容体の抑制剤投与によって、過剰な免疫を抑制することに依って、小脳炎症による動物行動の異常を回復させることに成功しました。

Microglia-triggered plasticity of intrinsic excitability modulates psychomotor behaviors in acute cerebellar inflammation. Yamamoto M*, Kim M*, Imai H*, Itakura Y and Ohtsuki G[†]. Cell Reports (2019) vol 28, pp 2923-2938, 2019. Cover article of the issue. *equal contribution. [†]corresponding author. doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.078

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

発達に伴う KCC2 の脱リン酸化が GABA による抑制性伝達形成および生存に必須である

浜松医科大学神経生理学講座¹⁾, イェール大学医学部²⁾
渡部 美穂¹⁾, Kristopher T. Kahle²⁾, 福田 敦夫¹⁾

脳内の主要な抑制性伝達物質である GABA は発達期には興奮性伝達物質として働き、細胞増殖、

神経細胞の移動、神経回路形成などにおいて重要な役割を果たしています。GABA が興奮性である

か抑制性であるかは細胞内クロライドイオン濃度により決定され、クロライド濃度が高いと興奮性に働き、低いと抑制性に働きます。発達に伴いクロライドイオンを細胞外にくみ出すカリウム-クロライド共役担体 (KCC2) の発現量が増加することにより、GABA 作用は興奮性から抑制性に変化します。一方で KCC2 の機能はリン酸化による制御を受けており、KCC2 が機能し始める時期に一致して、KCC2 の 906 番目 (Thr⁹⁰⁶) と 1007 番目 (Thr¹⁰⁰⁷) のスレオニン残基の脱リン酸化がおこることを我々は報告してきました。本研究ではリン酸化による KCC2 機能制御の役割について個体レベルで明らかにするために、Thr⁹⁰⁶ と Thr¹⁰⁰⁷ をグルタミン酸に置換し、この部位のリン酸化状態を模倣し、発達に伴う脱リン酸化を妨げた遺伝子改変マウス (*Kcc2^{E/E}* マウス) を作製し解析を行いました。*Kcc2^{E/E}* マウスは生後 10 時間前後で死亡しました。KCC2 のクロライドイオンの細胞外へのくみ出し能力が低下しており、痛覚および接触刺激によりてんかん発作が認められ、死亡前には自発発作の頻度の増加がみられました。脊髄第 4 頸神経より記録される自発性の呼吸リズムがみられず、第 2 腰神経より記録される歩行リズムが乱れていました。また、スパイン形成は正常に認めら

れましたが、中隔、視床下部、海馬、大脳皮質の神経分布に異常がみられました。以上の結果から、幼若期には KCC2 の Thr⁹⁰⁶ と Thr¹⁰⁰⁷ のスレオニン残基がリン酸化されているため機能が抑制されており、発達に伴い脱リン酸化されることで KCC2 が機能し始め、GABA による抑制性神経伝達形成されることが明らかになりました。よって、発達期に KCC2 の Thr⁹⁰⁶ と Thr¹⁰⁰⁷ のリン酸化が適切に制御されることが、抑制性 GABA 伝達の形成に必須であり、神経発達および生存に重要であることがわかりました。本論文は掲載号の表紙を飾り、Editorial Board により注目論文に選定され、「FOCUS」に論文の紹介およびコメントが掲載されました。

Miho Watanabe[#], Jinwei Zhang[#], M. Shahid Mansuri[#], Jingjing Duan, Jason K. Karimy, Eric Delpire, Seth L. Alper, Richard P. Lifton, Atsuo Fukuda^{*}, and Kristopher T. Kahle^{*}. Developmentally regulated KCC2 phosphorylation is essential for dynamic GABA-mediated inhibition and survival. *Science Signaling*. **12** (603) : eaaw9315, 2019.

[#]These authors contributed equally. ^{*}corresponding author

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/> を参照]

小脳神経細胞の樹状突起で見つかった新規シナプス情報選別原理—小脳プルキンエ細胞の樹状突起では、樹状突起の興奮性が入力伝搬を決める！—

京都大学白眉センター・大学院理学研究科神経生物学分科
大槻 元

今回、私は、小脳の主要な出力細胞であるプルキンエ細胞の樹状突起では、樹状突起毎にそれぞれの興奮性が異なることによって、細胞体にまでシナプス後電流を伝導するか否かが調節されることを見出しました。さらに、興奮性可塑性と呼ばれるカリウムチャネルの機能低下を伴う興奮性変

化メカニズムによって、シナプス後電流が伝導されやすくなることがわかりました。この現象は、神経細胞の樹状突起の特性変化に由来しており、シナプス可塑性ではない新しいタイプのシナプス電流伝導に関わる可塑性です。

本研究では、ラット脳切片上のプルキンエ細胞

の細胞体と樹状突起から同時にシナプス後電流を記録することによって、遠位の樹状突起へのシナプス入力、細胞体にまで効率的には伝導されないことを確かめました。一方、興奮性可塑性が誘導されたり、カルシウム活性型カリウムチャネルの一種であるSKチャネルの活性が抑えられた条件では、効率よく細胞体にまで伝導しました。さらに、同時記録したシナプス後電流の比を取る計算手法によって、プルキンエ細胞には平均4.5個のクラスター入力があることも推定できました(図)。驚くことに、このクラスター入力の数は、興奮性可塑性を誘導したり、SKチャネルを抑制することによって減少しました。つまり、樹状突

起毎のシナプス入力の選別機序が、興奮性可塑性誘導によって崩れたことを意味します。これらの結果は、新しいタイプのシナプス伝達選別の調節機序ですが、小脳依存的学習との関わりをさらに調べなければなりません。

Modification of Synaptic-Input Clustering by Intrinsic Excitability Plasticity on Cerebellar Purkinje Cell Dendrites. †Ohtsuki G. †corresponding author. Journal of Neuroscience 3211-18, 2019.

DOI : <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3211-18.2019>

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

海馬 CA1 シナプスは、文脈学習の直後に多様化して維持される

山口大学大学院医学系研究科・神経生理学講座
崎本 裕也, 美津島 大

文脈学習の成立には、海馬 CA1 ニューロンに対するシナプス入力の多様化が必要ですが、その過程は不明でした。本研究では、特定の場所で危険を回避する Inhibitory avoidance (IA) task を用いて雄ラットに文脈学習をさせ、スライスパッチクランプ法で訓練直後(～1分)、5、10、20、30、60分時点での興奮性シナプスや抑制性シナプスでの後電流を、各 CA1 ニューロンで解析しました。結果、GABA_A 受容体由来の抑制性シナプス入力の多様化は、IA 訓練直後の1分以内に起こり、10分をピークに60分以上維持されました。また、GABA_A 受容体のシナプス集積に必要な β_3 subunit の細胞質内ループ 408-409 番目の Serine リン酸化は、訓練直後に確認できました。続いて、訓練5分後には、AMPA 受容体を介する興奮性シ

ナプス入力も多様化する結果、各 CA1 ニューロンに対するシナプス入力の多様化が完成しました。一方、プレシナプス側では、訓練直後に basal dendrite における GABA 放出量が一時的に減少し、続いて5分後にはグルタミン酸放出量も増加しました。情報理論に基づくシナプス多様性のエントロピー解析では、訓練5分後に顕著な情報拡大が確認できました。学習依存的な CA1 シナプス多様化の Temporal dynamics 解明は、記憶障害を伴う様々な認知疾患の障害点抽出にも役立つと考えられます。

Temporal dynamics of learning-promoted synaptic diversity in CA1 pyramidal neurons.

Sakimoto Y, Kida H, Mitsushima D. FASEB Journal 33 (12) : 14382-14393, 2019.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

生理学および関連諸分野における、会員各位の研究成果について、学会ホームページ「サイエンストピックス」の欄に判りやすい解説を紹介し、広く社会に発信しています。会員の皆様の奮ってのご投稿、ならびに、候補著者のご推薦をお願いいたします。「サイエンストピックス」への投稿は学会事務局にて随時受け付けております。