

## 『生後の脳発達と社会性記憶形成におけるアストロサイトの役割の解明』

Roles of astrocytes in the postnatal brain development and social memory

金沢大学医薬保健研究域医学系 神経解剖学 准教授 服部 剛志

我々の脳は、神経細胞とグリア細胞から構成されており、グリア細胞の数は神経細胞よりもはるかに多く数十倍に及ぶともいわれている。グリア細胞には、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアの3種類の細胞が存在するが、アストロサイトは、脳に最も多く存在するグリア細胞であり、神経細胞へのエネルギーの供給、脳血液関門の形成、脳内のイオン濃度・pHの調節など多様な機能を持つ。アストロサイトは細胞体から複雑な突起を伸ばし、神経細胞同士の結合部（シナプス）に密接に接触、シナプス伝達を制御することにより、学習・記憶・注意など重要な脳機能に関与することが最近明らかになってきた<sup>1)</sup>。しかしながら、自閉スペクトラム症などにおいて障害されることが知られている社会性においては、アストロサイトがどのような役割を持つかについては、不明な点が多かった。

我々はこれまでに、アストロサイトの脳発達における役割を解明するために、生後発達期の脳皮質のアストロサイトに高発現するCD38という分子に着目した研究を行ってきた。CD38は、NAD<sup>+</sup>（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）からcADPR（環状アデノシン2リン酸リボース）を合成する膜貫通タンパク質であり、cADPRは、R<sub>YR</sub>（リアノジン受容体）に結合し、小胞体からのカルシウムイオンの放出を促進する。この機構により、膵臓のランゲルハンス島β細胞からのインシュリンの分泌<sup>2)</sup>や、視床下部神経におけるオキシトシンの細胞外への放出を促進する<sup>3)</sup>。アストロサイトにおけるCD38は、脳発達期の細胞形態や遺伝子発現に影響を与え、アストロサイトの成熟を促進する。さらに、CD38はヘミチャネルを構成するconnexin43の発現を促進することにより、液性因子を介したオリゴデンドロサイトの分化にも影響を与える<sup>4)</sup>。

我々は、アストロサイトCD38の脳機能における役割を解明するために、タモキシフェン誘導型CreERシステムを用いて、生後早期のアストロサイトにおけるCD38遺伝子を欠損させたマウスを作製し、社会性を含む一連の行動解析を行った。同マウスにおいては、活動性、不安、認知機能、子育てなどの行動に異常は見られないが、他の個体を記憶する社会性記憶という行動のみが障害されるという興味深い表現型を示した。生後10日から20日においては、神経細胞同士が盛んにシナプスを形成し、神経回路形成が行われる時期である。アストロサイト特異的CD38KOマウスの神経細胞は、シナプス構成成分である棘突起の数の減少とその形態の異常が認められた。これらの結果より、アストロサイトCD38の欠損による、社会性記憶関連領域における神経回路形成の障害が明らかとなった<sup>5)</sup>。

アストロサイトは、神経栄養因子やサイトカインなど様々な分子を細胞外に分泌し、神経細胞のシナプス形成やシナプス伝達を制御する。我々は、CD38がどのような分子の分泌に関わっているのかを明らかにする為に、野生型及びCD38KOマウス由来アストロサイトが

ら分泌されるタンパク質のプロテオーム解析を行った。そして、細胞外タンパク質かつシナプス形成に関与する分子としてSPARCL1（別名：Hevin）のCD38KO細胞における有意な減少を確認した。SPARCL1は、シナプス構成タンパク質であるneuroliginとneurexinの結合を促進することにより、シナプス構造の安定性を増加させ、シナプス形成を促進する機能を持つ。我々は、アストロサイト特異的CD38KOマウスの内側前頭前野へのSPARCL1の投与により、約70%のシナプス形成障害の回復が見られた。よって、アストロサイトのCD38は主にSPARCL1を介して、シナプス形成を促進している事が明らかとなった。前述のように、CD38は、NAD<sup>+</sup>からcADPRを合成し、cADPRはRYRに結合し、小胞体から細胞質へのカルシウムイオンの放出を促進する。我々は、このCD38/cADPR/カルシウムシグナルがSPARCL1のアストロサイトからの分泌の制御に関与することも見出した。

以上のように、我々はアストロサイト特異的に遺伝子を操作することにより、アストロサイトが社会性記憶の神経回路形成を制御するメカニズムを明らかにした（図1）。社会性行動のメカニズムの研究において、これまでは神経細胞に着目した社会性関連神経回路の同定が行われてきたが、我々の研究はアストロサイトによる神経回路制御の重要性を示すものである。興味深いことに、ヒトアストロサイトの幼若マウス脳への移植によりマウスの学習・記憶機能が改善されることが報告された<sup>6)</sup>。よって、アストロサイトは脳発達において、様々な行動を司る神経回路の形成や脳構造の形成を制御し、認知機能など重要な脳機能に不可欠な役割を果たすと考えられる。今後は、社会性や高次機能におけるグリア細胞の役割が、非常に注目される研究領域となると予想される。我々は、アストロサイトによる神経回路形成の時空間的制御や脳の進化における役割を明らかにすることで、将来的に自閉症などの発達障害の病態解明などへと発展することを期待する。

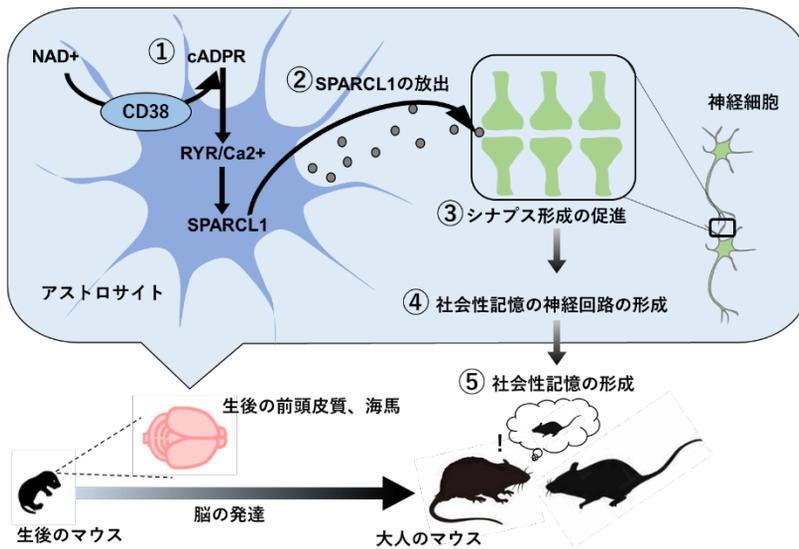


図1 アストロサイトのCD38による社会性記憶制御メカニズム

生後の前頭皮質、海馬のアストロサイトにおいて、①CD38はcADPRを産生し、RYRを介して細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を上昇させ、②SPARCL1が細胞外に分泌される。③SPARCL1によりシナプス形成が促進され、④社会性記憶の神経回路が形成されることにより、⑤成体において社会性記憶を行うことができる。

## 参考文献

- 1) Yu X, Nagai J, Khakh BS (2020): Improved tools to study astrocytes. Nature reviews Neuroscience. 21:121-138.
- 2) Okamoto H, Takasawa S (2021): Okamoto model for necrosis and its expansions, CD38-cyclic ADP-ribose signal system for intracellular Ca(2+) mobilization and Reg (Regenerating gene protein)-Reg receptor system for cell regeneration. Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and biological sciences. 97:423-461.
- 3) Jin D, Liu HX, Hirai H, Torashima T, Nagai T, Lopatina O, et al. (2007): CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. Nature. 446:41-45.
- 4) Hattori T, Kaji M, Ishii H, Jureepon R, Takarada-Iemata M, Minh Ta H, et al. (2017): CD38 positively regulates postnatal development of astrocytes cell-autonomously and oligodendrocytes non-cell-autonomously. Glia. 65:974-989.
- 5) Hattori T, Cherepanov SM, Sakaga R, Roboon J, Nguyen DT, Ishii H, et al. (2023): Postnatal expression of CD38 in astrocytes regulates synapse formation and adult social memory. The EMBO journal.e111247.
- 6) Han X, Chen M, Wang F, Windrem M, Wang S, Shanz S, et al. (2013): Forebrain engraftment by human glial progenitor cells enhances synaptic plasticity and learning in adult mice. Cell stem cell. 12:342-353.

## Profile

1997年3月 京都大学農学部農芸化学科卒業  
2003年3月 大阪市立大学医学部医学科卒業  
2007年3月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程（未来医療開発専攻）修了  
2007年4月 大阪大学医学系研究科附属子どもこのころの分子制御機構研究センター 特任助教  
2008年10月 大阪大学医学系研究科分子精神神経学（大日本住友製薬寄附講座） 助教  
2009年10月 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究科分子生物遺伝学（兼任）  
2013年8月 金沢大学医薬保健研究域医学系神経解剖学講座 助教  
2014年12月 金沢大学医薬保健研究域医学系神経解剖学講座 准教授  
2020年2月～2020年8月 米国アイオワ大学医学部生化学教室 客員研究員

