

43. 内因性に放出されるグルタミン酸によって活性化される代謝型グルタミン酸受容体 II 型を介したマウス副嗅球相反性シナプス伝達の抑制

谷口 睦男・椛 秀人

高知大学・医学部・統合生理

1. 研究の背景と目的

雄マウスのフェロモンは雌マウスに発情をもたらし、繁殖に必要な役割を果たしている。しかし、この効果が受胎して間もない雌に誘起されると雄フェロモンの発情促進作用により妊娠阻止が生じてしまう。そこで雌マウスは、雄フェロモンによる妊娠阻止を防ぐために、交尾刺激を引き金として交配雄のフェロモンを記憶し、この記憶によって妊娠を保障している。

フェロモン情報の最初の中継核は副嗅球であり、副嗅球の僧帽細胞は顆粒細胞と相反性シナプスを形成している。当研究室は、雌マウスに形成される雄フェロモンの記憶には僧帽細胞が γ -Aminobutyric acid (GABA) 作動性ニューロン(顆粒細胞)による抑制から解放されることが重要であること、匂い記憶には代謝型グルタミン酸受容体 2 型(mGluR2)が重要な役割を果たしていることを示唆する知見を行動薬理学的手法により得た。

副嗅球の主要な神経回路は僧帽細胞-顆粒細胞間の相反性シナプスである。しかしながら、この相反性シナプスの性質については不明な点が多い。そこで我々はマウス副嗅球のスライス標本を作製し、Nystatin 穿孔パッチによる Whole-cell clamp 法を用いてグルタミン酸受容体作動薬および阻害薬が相反性シナプス電流に及ぼす効果を膜電位固定下で解析してきた。今回は活動電位の発生に伴って生じる相反性シナプス伝達に対する mGluR2 阻害薬の作用を調べた。

2. 方法

実験には Balb/c マウス(23~35 日齢)を用いた。僧帽細胞からの応答は、厚さ 250 μm の副嗅球切片を作成し、常套的もしくは Nystatin 穿孔パッチによる Whole-cell clamp 法を用いて細胞体から記録した。各刺激物質に対する応答は、膜電流固定下または膜電位固定下(保持膜電位-70 mV)で測定した。

3. 結果および考察

僧帽細胞に脱分極刺激与えると、上記相反性シナプス由来の抑制性シナプス後電流(IPSC)が生じる。mGluR2 作動薬 (DCG-IV) および阻害薬 (LY341495) の相反性シナプス電流 (IPSC) に対する効果を調べたところ、DCG-IV の細胞外投与により IPSC は顕著に抑制され、LY341495 の細胞外投与により増加した。これら DCG-IV および LY341495 の相反性シナプス電流に対する効果は、mGluR2 遺伝子のノックアウトにより、それぞれ阻害された。

ここまでの実験では僧帽細胞への刺激に電位刺激を用いた。次に我々は、mGluR2 の役割を多角的に調べるため、活動電位の発生に伴って生じる IPSP に対する LY341495 の効果を調べた。電流注入 (-70 pA, 200 ms) によって活動電位を誘発すると IPSP (今回の実験条件では脱分極性 IPSP として観察される) が発生した。この IPSP は LY341495 投与により増加した。この結果は、活動電位の発生により放出される内因性グルタミン酸によって mGluR2 が活性化され、それによって相反性シナプス伝達が抑制されることを示唆した。

次に僧帽細胞から顆粒細胞へのグルタミン酸作動性シナプス伝達に対する DCG-IV の作用点を調べた。僧帽細胞の自発発火によって顆粒細胞に発生する mEPSC の大きさおよび発生頻度は、DCG-IV の細胞外投与により減少した。

4. まとめ

本研究結果から、活動電位の発生により放出される内因性グルタミン酸が mGluR2 を活性化することが示唆された。また、mGluR2 は僧帽細胞から顆粒細胞へのシナプス伝達を、シナプス前部とシナプス後部の双方に作用して抑制していることが示唆された。