

30-0475 W105-5

海馬苔状線維からのグルタミン酸放出に対する亜鉛の抑制的な調節機能

○南 彰¹, 武田 厚司¹, 福家 さゆり¹, 長野 哲雄², 奥 直人¹ (¹静岡県大薬,
²東大院薬)

【目的】記憶を司る海馬において、歯状回顆粒細胞由来の苔状線維終末でのシナプス伝達効率の長期増強 (LTP) は、苔状線維終末からのグルタミン酸放出が増加することに起因すると考えられている。したがってグルタミン酸の放出調節機構を理解することは、LTP を理解する上で重要である。苔状線維の特徴として、シナプス小胞に亜鉛が高濃度 (約 300 μM) に存在することが知られているが、この亜鉛の役割に関しては十分には明らかにされていない。in vivo マイクロダイアリシス法を用いて苔状線維終末が分布する透明層に亜鉛を添加すると、細胞外液中のグルタミン酸濃度が低下することをこれまでに示した。グルタミン酸放出を亜鉛が抑制することが考えられる。今回、苔状線維終末のカルシウム動態を経時的にイメージングし、苔状線維終末からのグルタミン酸放出に対する亜鉛の抑制的な調節機能を検討した。

【方法】マウス、ラットから海馬スライスを調製し、カルシウム蛍光プローブ (Fluo-4、または Calcium Orange) をスライス、あるいは苔状線維選択的に取り込ませた。外液中に塩化亜鉛 (10-300 μM)、または亜鉛キレーターである CaEDTA (100 μM) を添加後、歯状回顆粒細胞を電気刺激 (100 Hz, 100 μA , 1 s) し、蛍光変化を観察した。

【結果・考察】海馬透明層ならびに苔状線維が投射する CA3 錐体細胞層において、電気刺激に伴う細胞内カルシウム濃度の増加は、塩化亜鉛を添加することにより抑制され、CaEDTA を添加することにより促進された。さらに、苔状線維終末のカルシウム蛍光変化を選択的に観察した場合にも同様な結果が得られた。以上の結果より、亜鉛は苔状線維終末のカルシウム濃度の上昇を抑制することにより、グルタミン酸の放出を抑制することが示唆される。苔状線維終末から放出された亜鉛により電位依存性のカルシウムチャンネルが抑制されることによって、あるいは同終末に取り込まれた亜鉛によりグルタミン酸放出が抑制されるものと考えられ、この点をさらに検討中である。