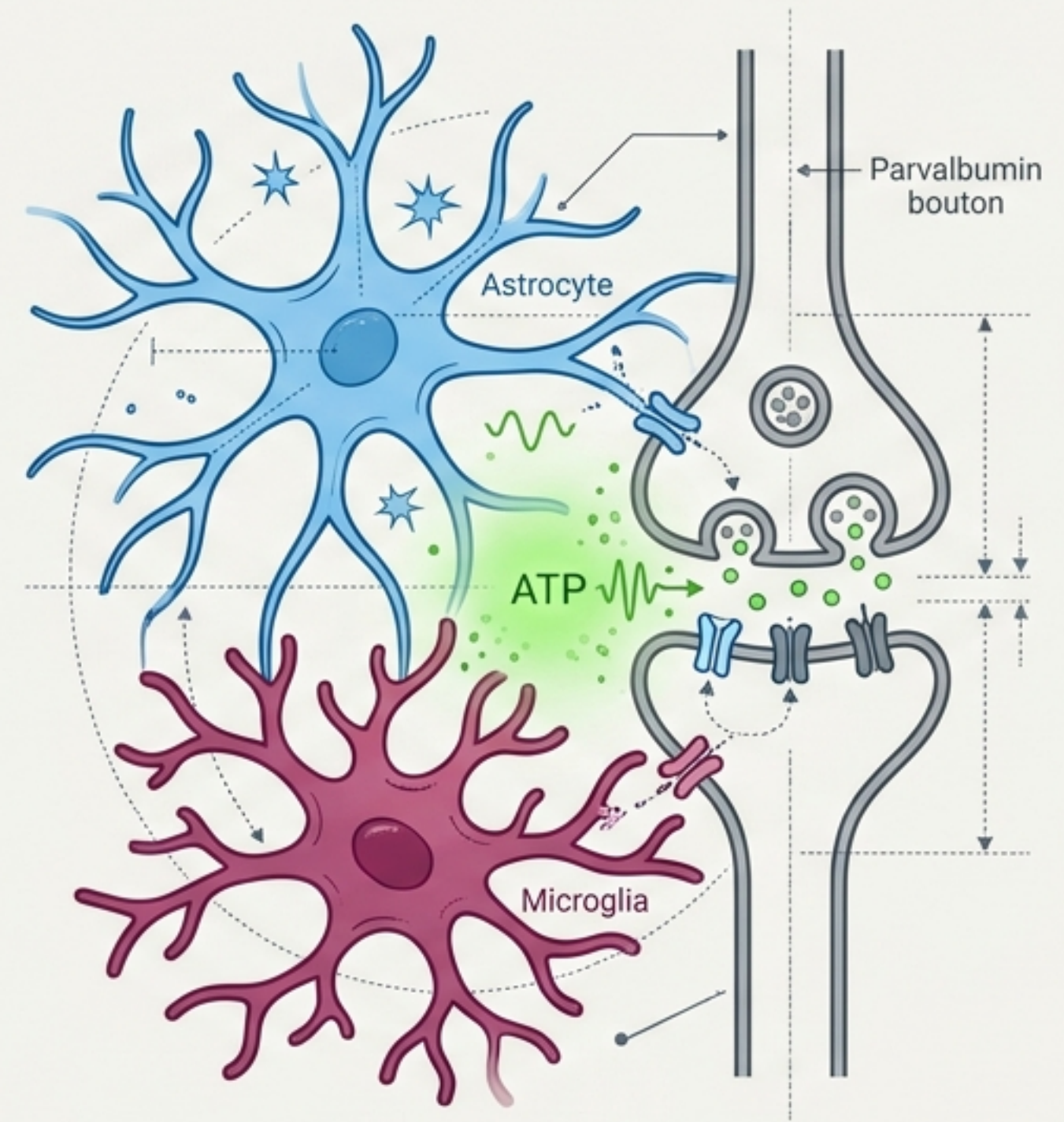


抑制性シナプスを保護する 「星」と「小膠」の連携：ア ストロサイト・ミクログリア 間のプリン受容体シグナリング

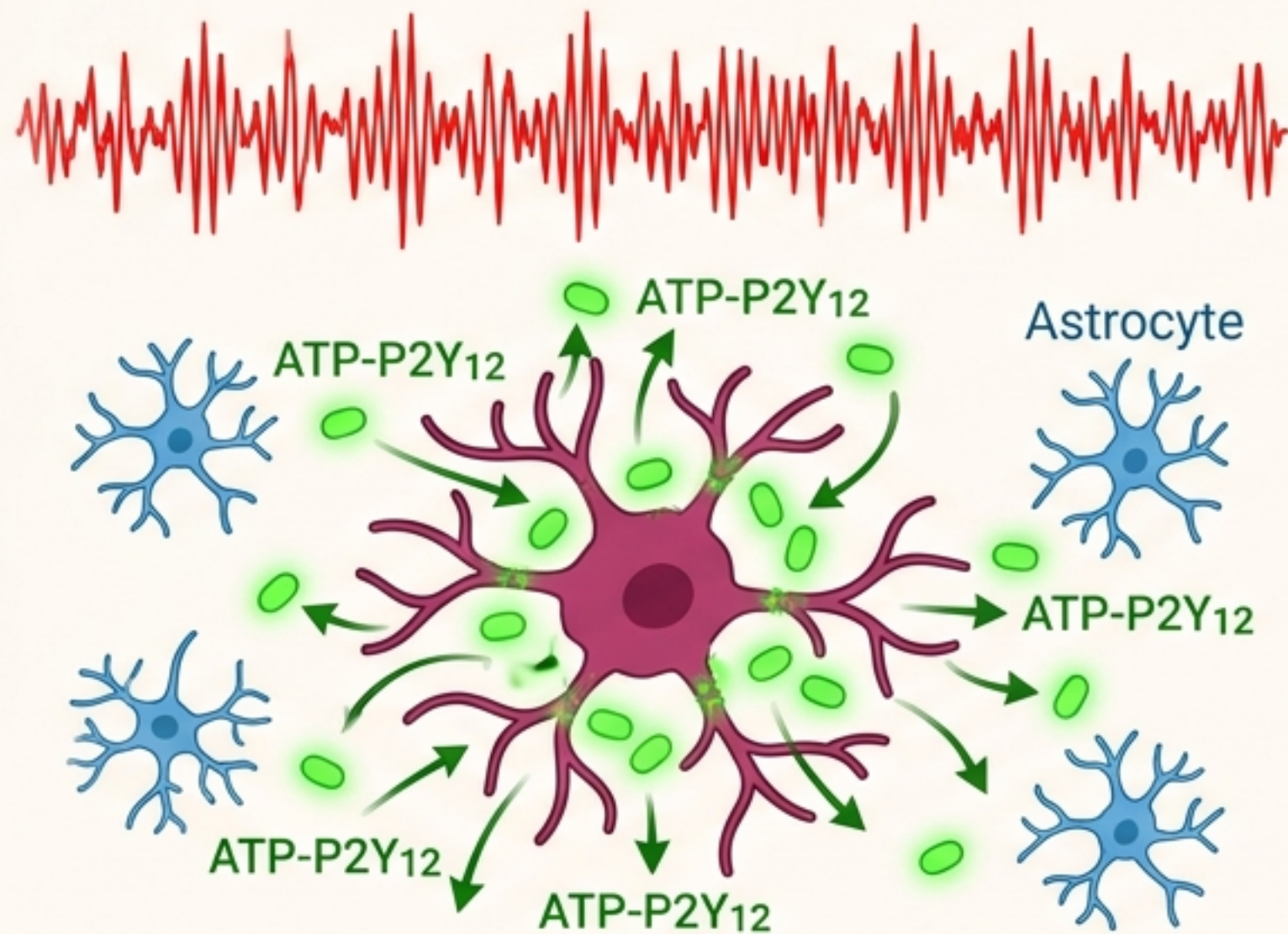
脳の活動低下時における神経回路
ホメオスタシスの維持機構

Haruwaka et al., (2026). Astrocyte-to-microglia purinergic signaling mediates synaptic shielding and promotes neuronal activity. (bioRxiv)



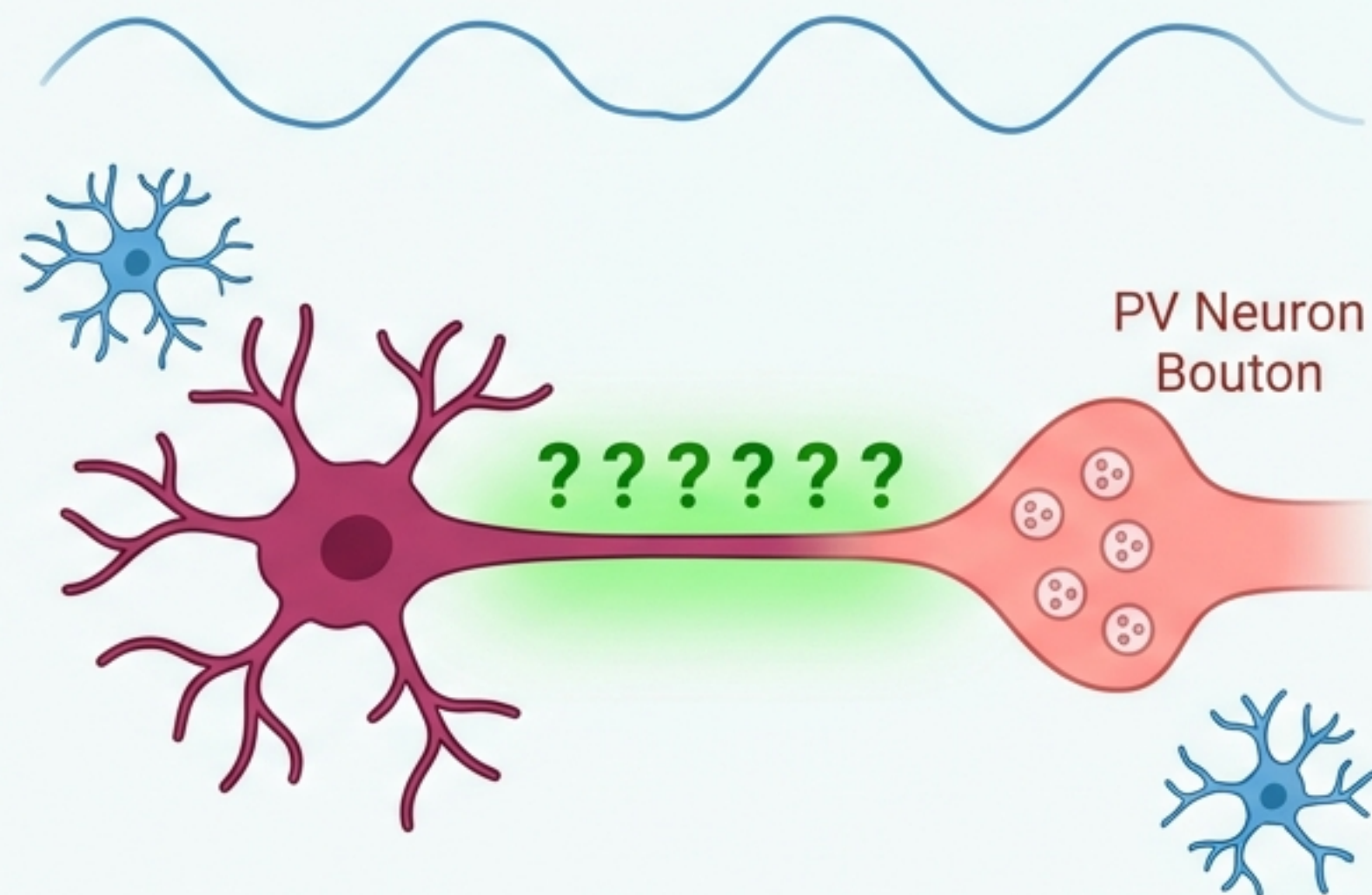
未解明の謎：静かな脳におけるミクログリアの「標的認識」

過活動時の脳 (Hyperactive Brain)



脳の過活動時、ミクログリアはATP-P2Y₁₂シグナルを介して突起を伸ばし、神経活動を抑制する（既知の事実）。

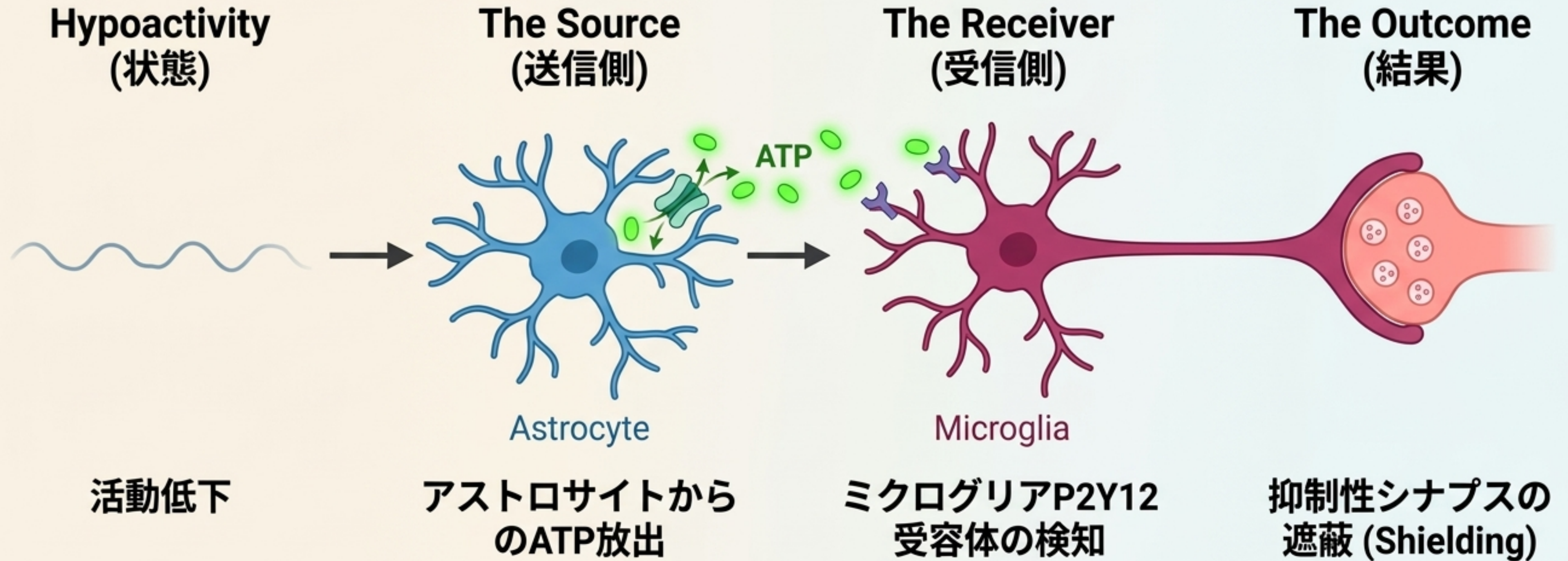
活動低下時の脳 (Hypoactive Brain)



麻酔や睡眠などの「活動低下時」にもミクログリアは特定の抑制性シナプスを保護するが、「どこへ向かうべきか」を示す空間的シグナルの発信源は何か？

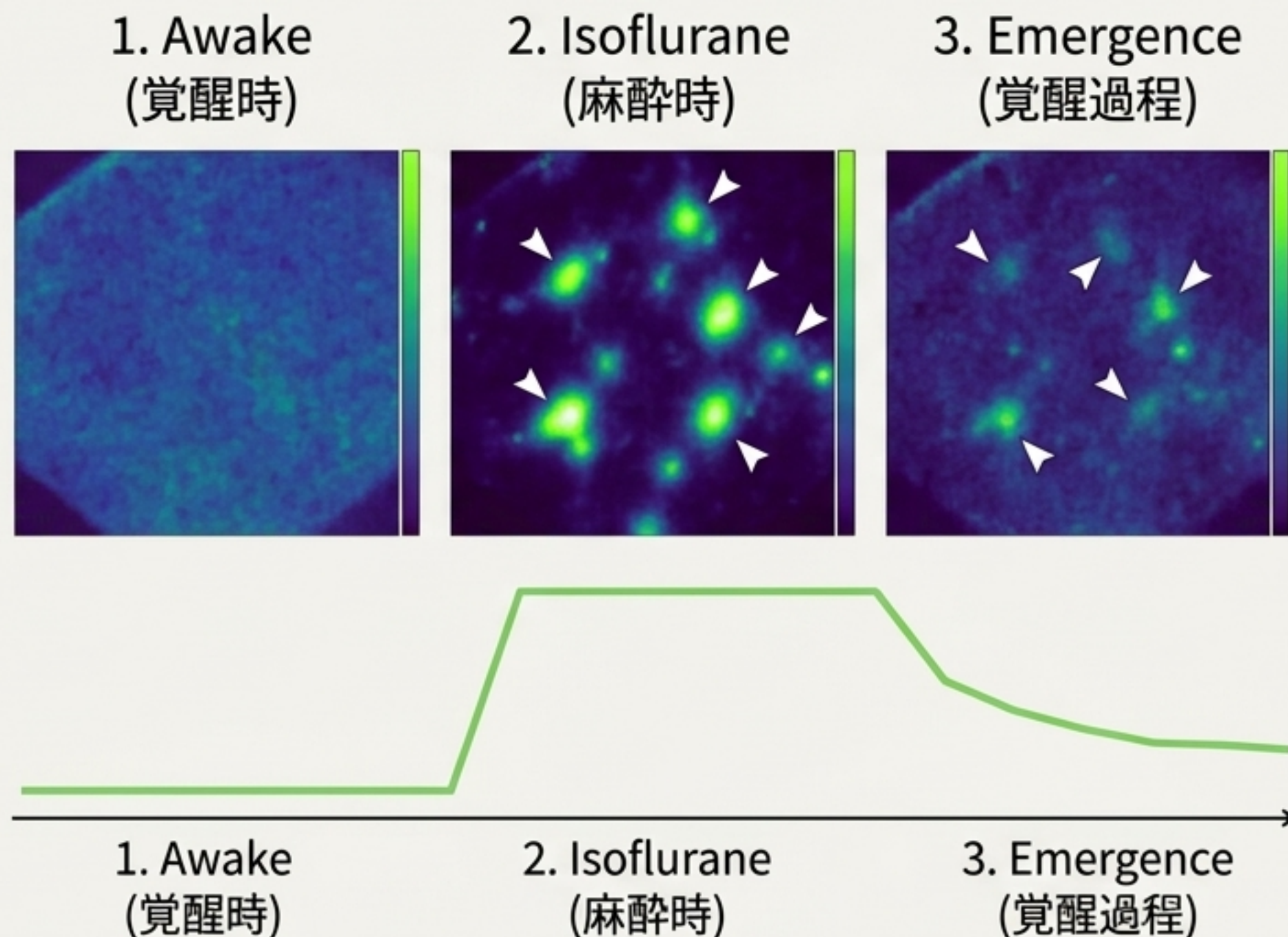
発見された新経路：アストロサイトを起点とする局所的シグナル伝達

脳の活動低下は、アストロサイトからの局所的なATP放出を引き起こす。このATPが「道標」となり、ミクログリアを抑制性シナプスへと誘導・安定化させる。



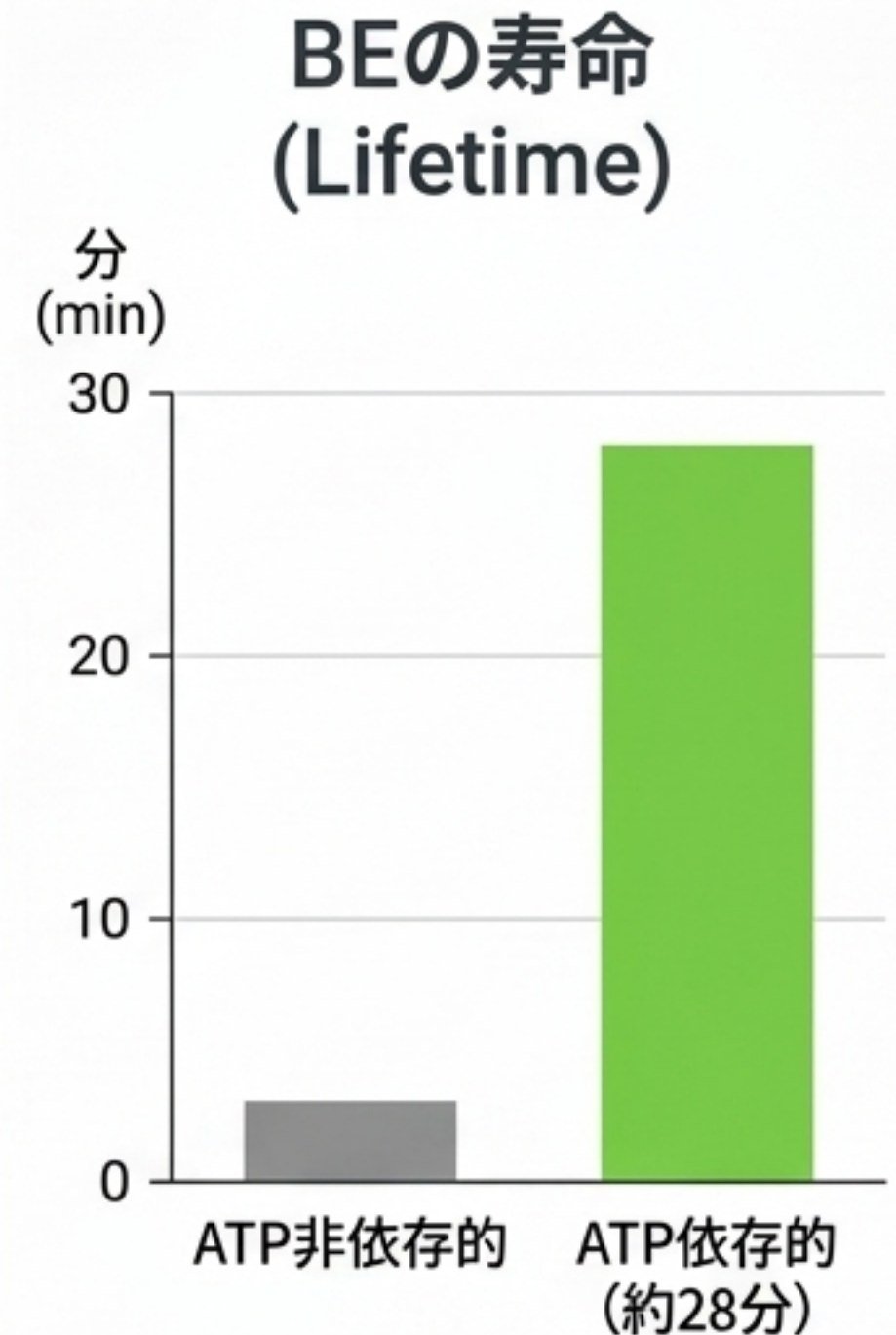
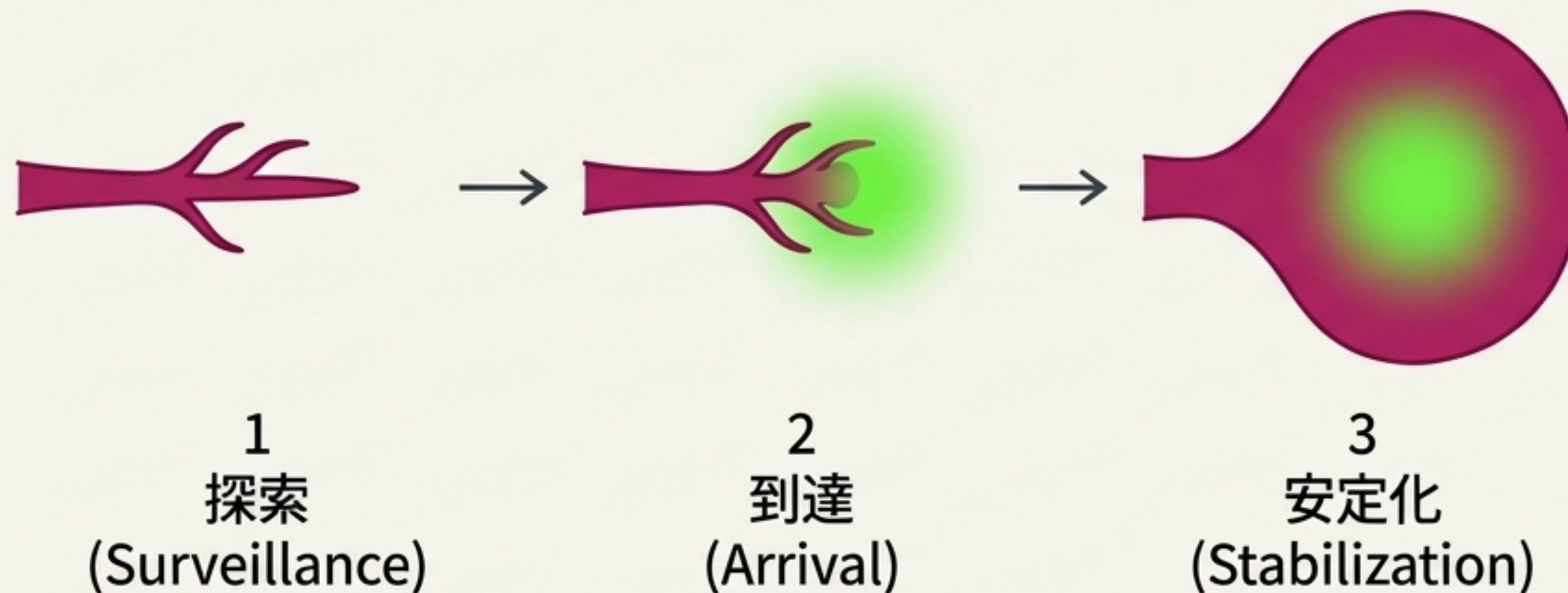
The Signal：麻醉が引き起こす局所的なATPホットスポット

- インビボATPイメージング (GRAB-ATP1.0) により、イソフルラン麻醉時に特定の空間に限定されたATPの突発的な放出 (数十秒～1分) が頻発することが判明。
- 結論：全体的な活動低下の中で、局所的なATPシグナルは逆に「増加」する。



The Response : ATPが導く「球状末端 (BE)」の形成と安定化

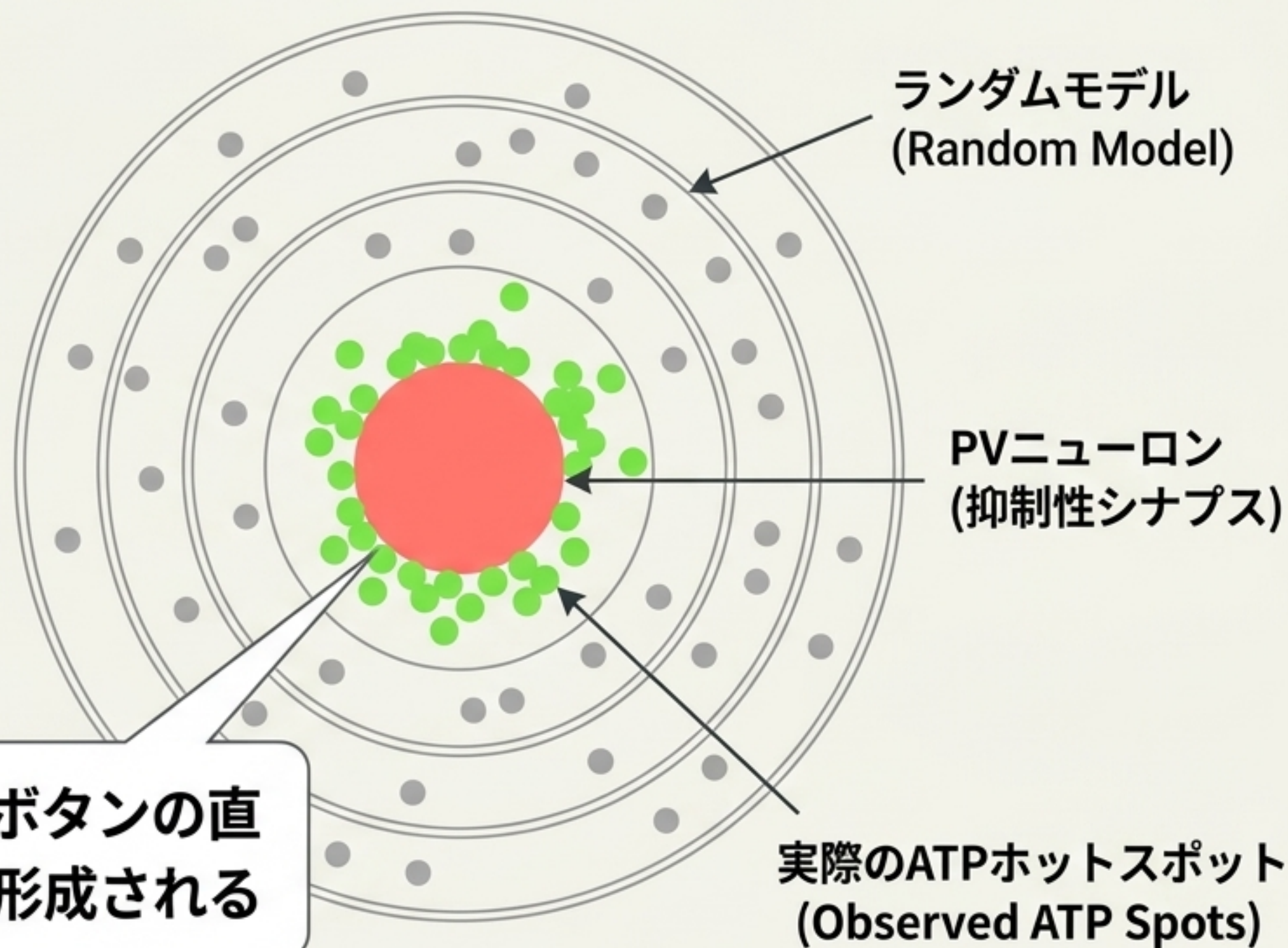
ATP放出部位において、ミクログリアの突起先端は膨張し「球状末端 (Bulbous Endings: BE)」を形成する。局所的なATPは、BEを物理的ににその場に「係留」し、長期間安定化させるシグナルとして働く。



The Target : 抑制性シナプス (PVボタン) への極めて特異的な集積

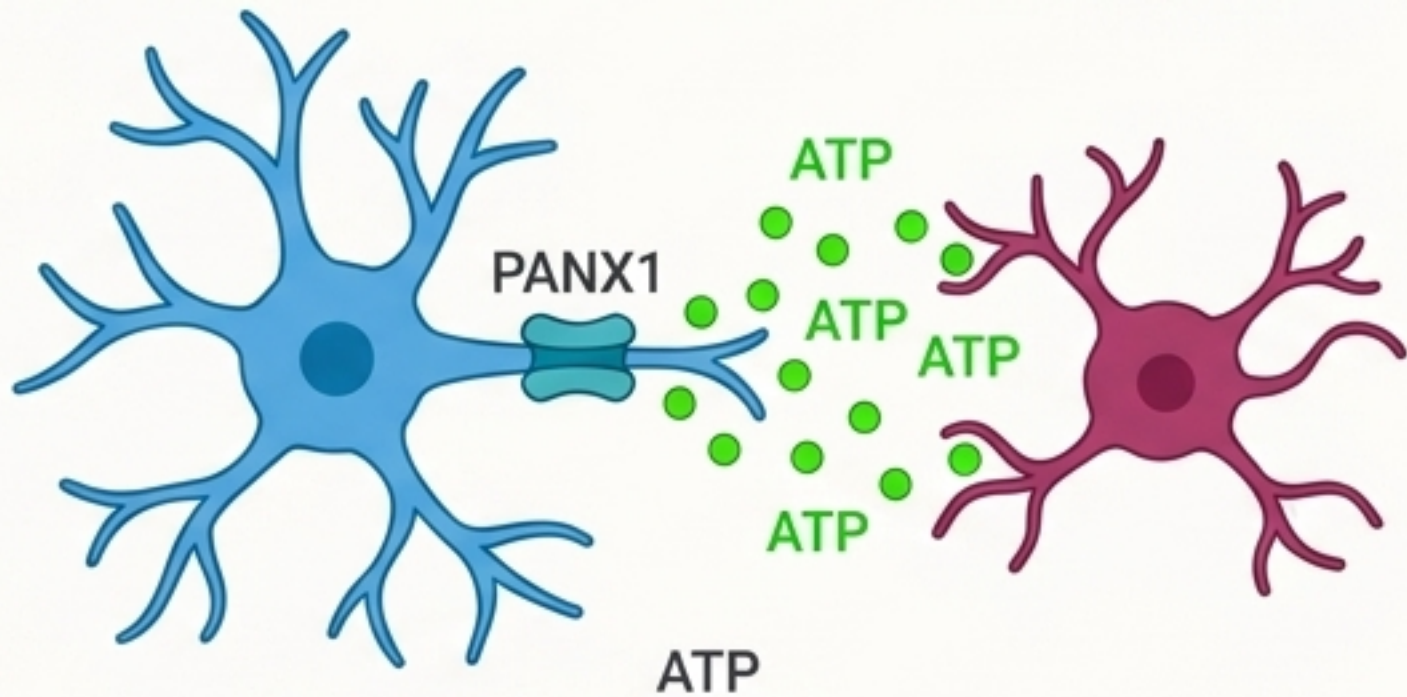
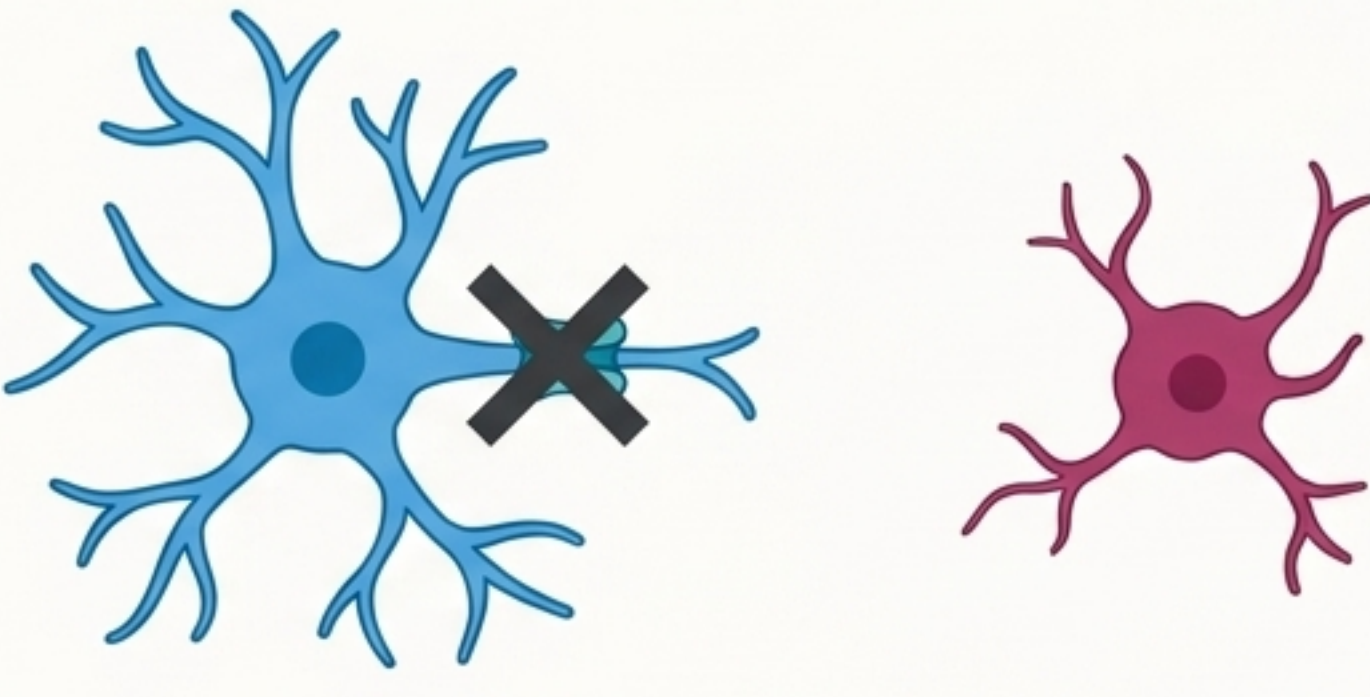
空間解析の結果、ATPホットスポットとそれに伴うBEの形成はランダムではない。それらは選択的にパルブアルブミン (PV) 陽性の抑制性シナプス近傍で発生する。

BEはPVボタンの直近にのみ形成される



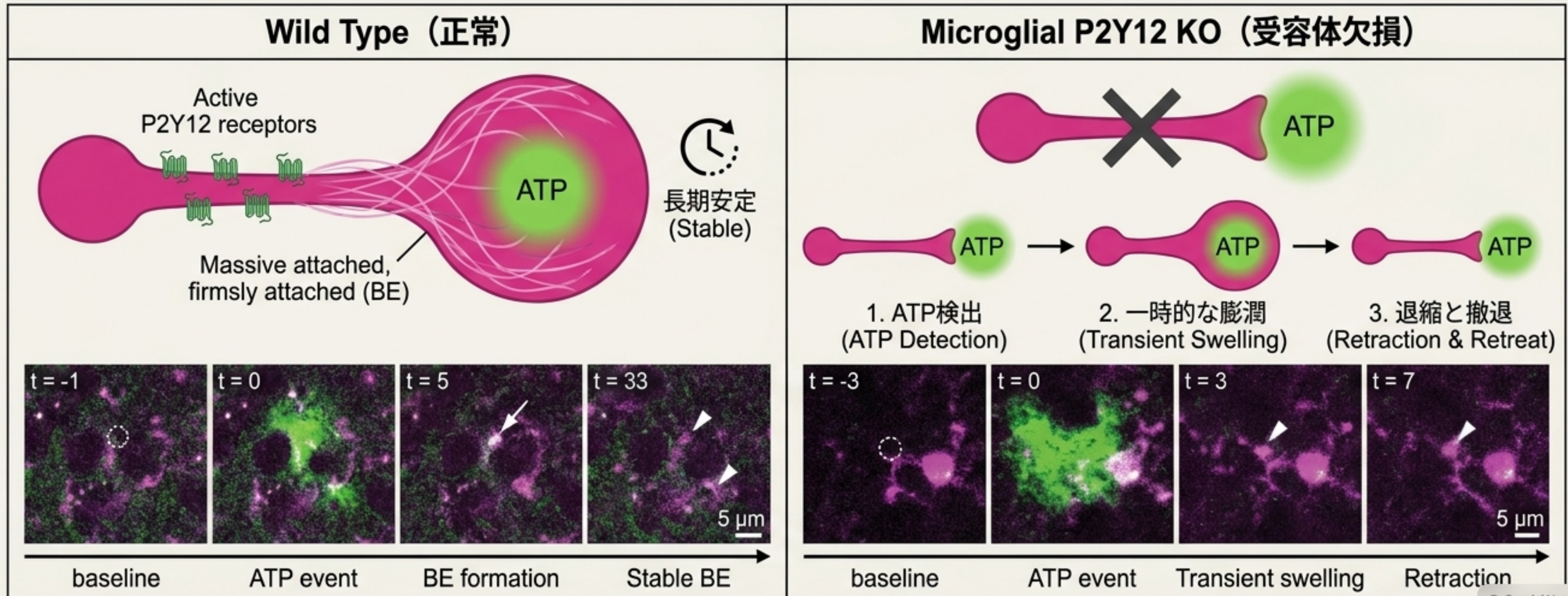
The Source : ATPの供給源はアストロサイトの「PANX1チャネル」

- 結果：アストロサイト特異的にPanx1を欠損させたマウス（cKO）では、麻酔時の局所的なATP放出が完全に消失した。
- 結論：アストロサイトが、活動低下状態を検知して空間座標シグナル（ATP）を発信する起因細胞である。

Wild Type（正常）	Astrocytic Panx1 cKO（機能喪失）
 ATP	

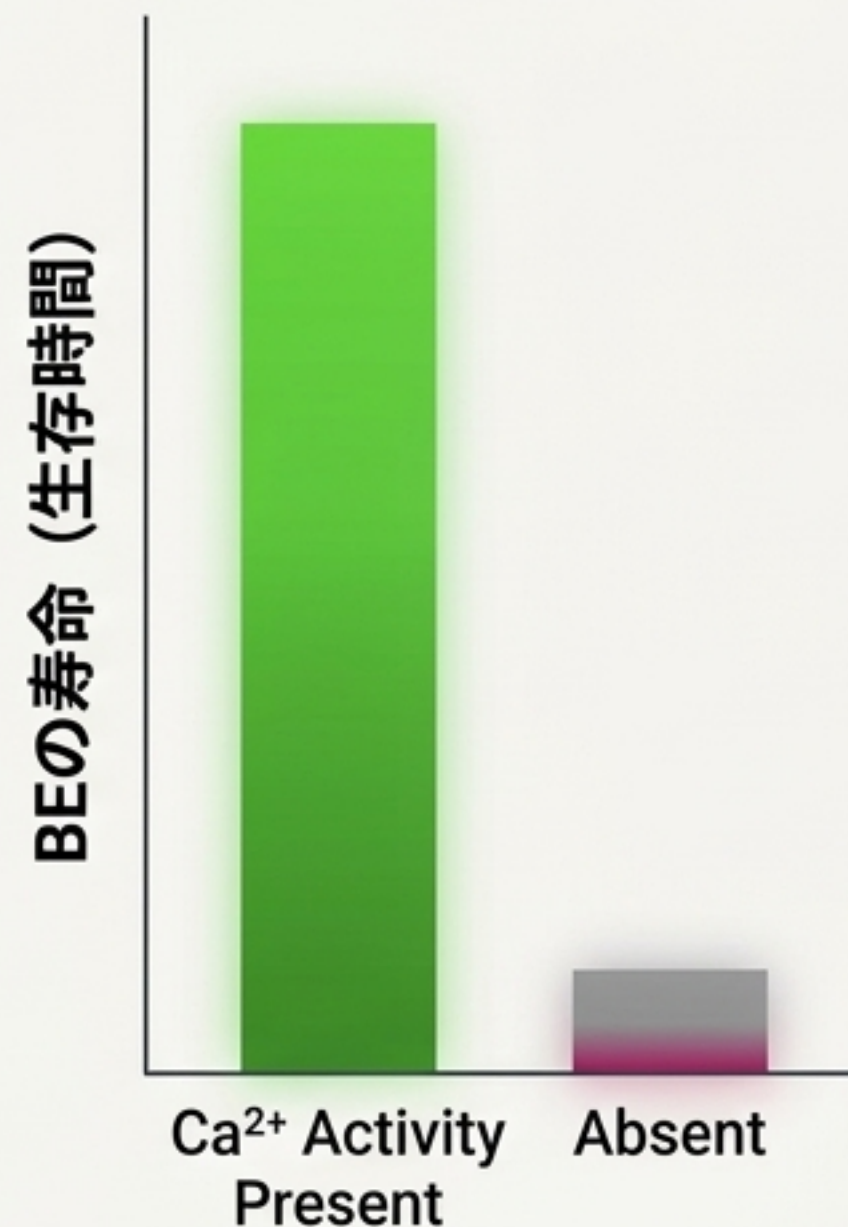
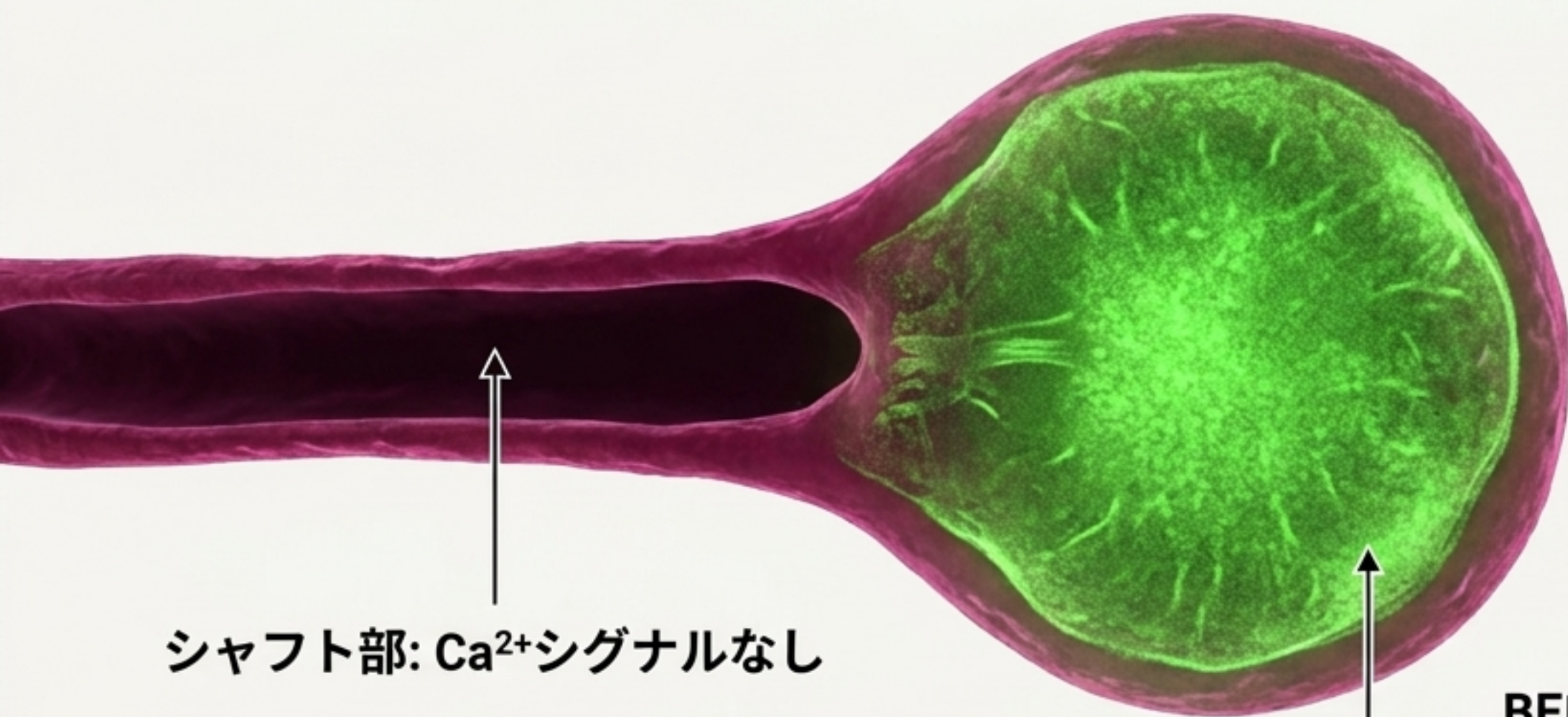
The Receiver : ミクログリアの「P2Y12受容体」が安定化の鍵

- 結果：P2Y12欠損ミクログリアでは、初期の膨潤は起こるものの、安定した球状末端（BE）へと成熟することができない。
- 結論：P2Y12シグナルは、単なる誘引だけでなく、プロセス先端を標的シナプスに「係留」し続けるために必須である。



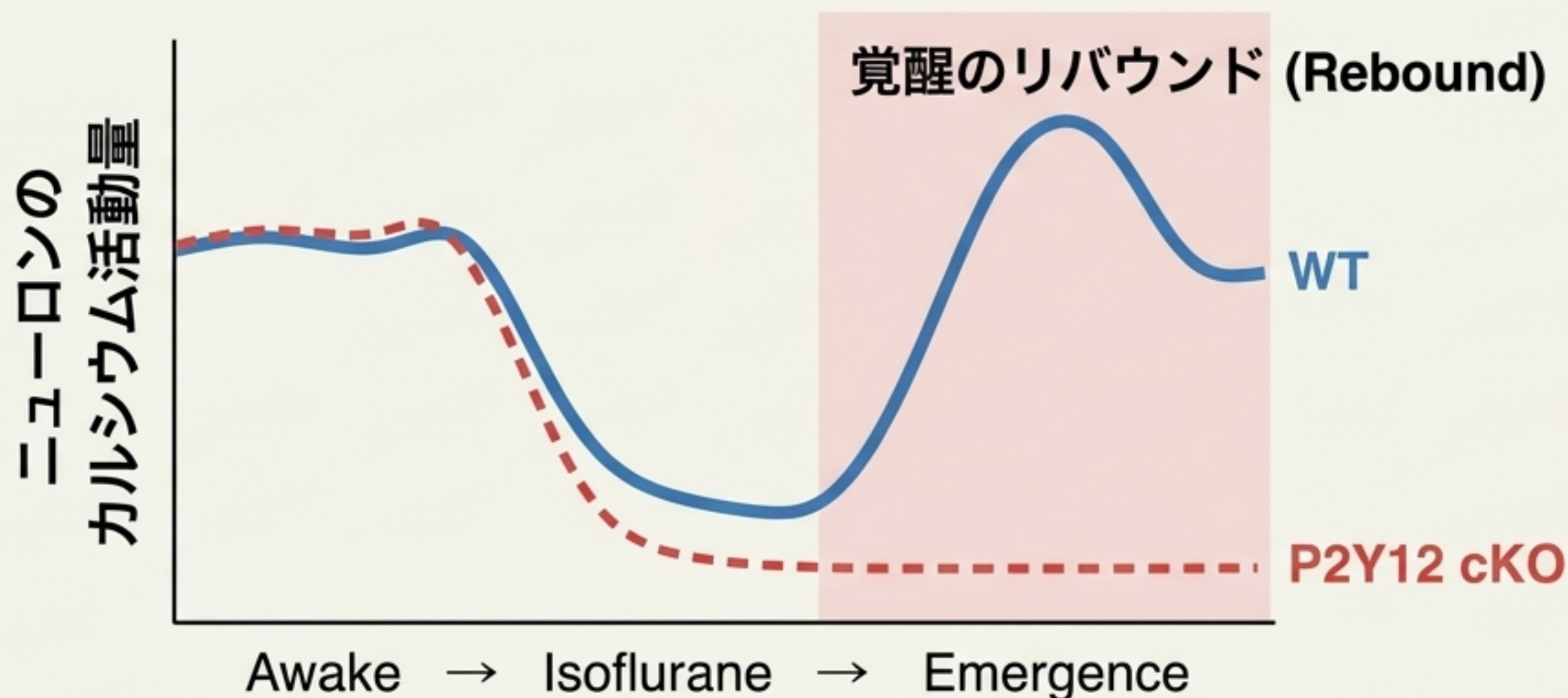
Functional Compartment : BE内部での局所的なカルシウムシグナル

BEは単なる形態変化ではない。BE内部には周囲の突起とは独立した「**カルシウムのマイクロドメイン**」が形成される。この局所的なカルシウム活動が存在するBEだけが、長期にわたってシナプスを保護し続けることができる。



The Outcome：シナプス遮蔽がもたらす神経活動の「リバウンド」

ミクログリアによるPVボタンの物理的な「遮蔽（シールド）」は、抑制性入力を減弱させる。これにより、麻酔から覚醒する過程において興奮性ニューロンの活動が爆発的にリバウンドし、脳を素早く覚醒状態へ押し上げる。P2Y12を欠損させるとこのリバウンドは起きない。



Generalization：あらゆる「活動低下状態」に共通する普遍的メカニズム

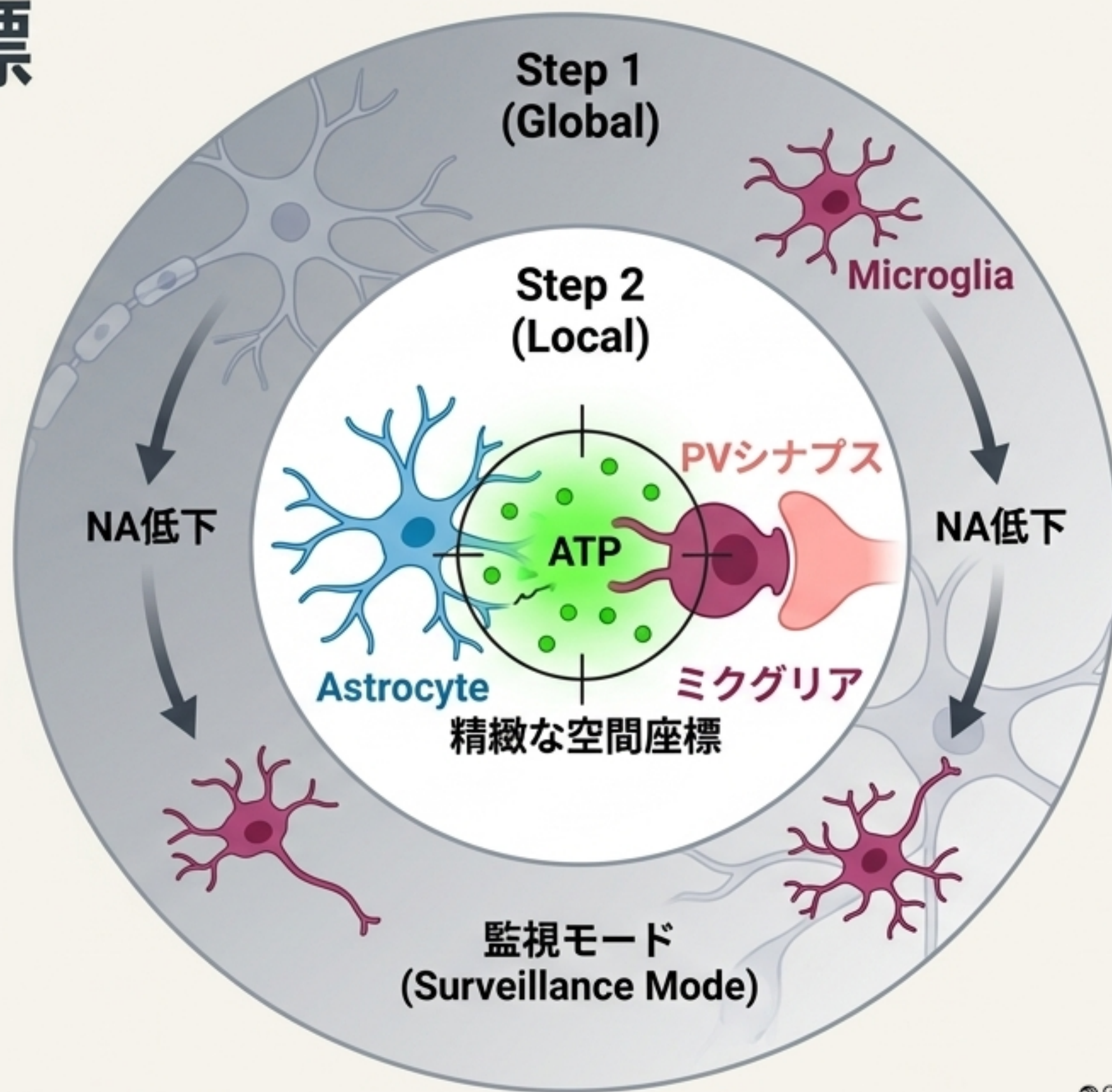
このアストロサイト-ミクログリア間の経路は、麻酔薬の直接的なアーティファクトではない。DREADDによる局所的な神経活動抑制や、自然なノンレム（NREM）睡眠中においても、全く同じATP放出とBE形成が確認された。

	薬理学的介入 	化学遺伝学的介入 	生理学的状態 
	Isoflurane麻酔	局所的神経サイレンシング	自然なノンレム睡眠
ATPホットスポットの増加	✓	✓	✓
ミクログリアBEの形成	✓	✓	✓

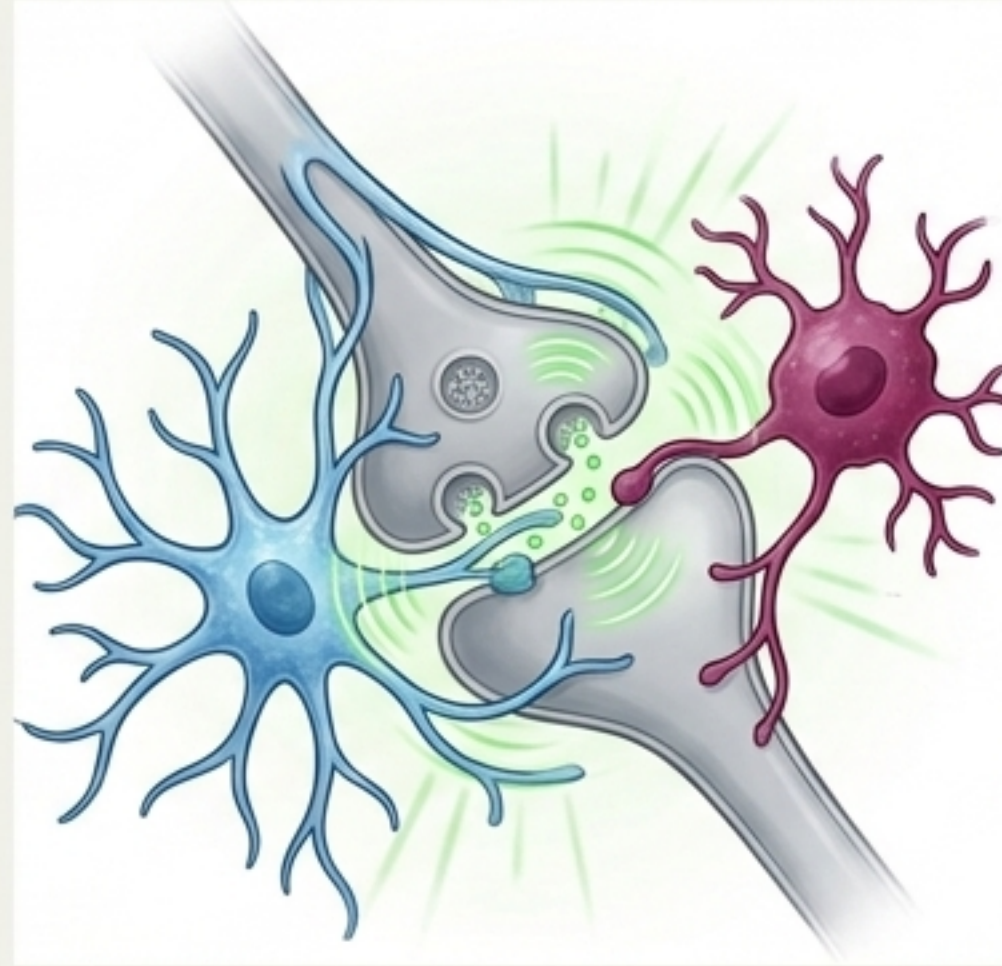
The Two-Step Control Model : グローバルな状態変化とローカルな空間座標

脳の活動低下時、ミクログリアはどうやって標的を見つけるのか？

1. **グローバルシグナル**：ノルアドレナリンの低下がミクログリアの監視領域を広げる。
2. **ローカルシグナル**：アストロサイトのATPが、保護すべき特定の抑制性シナプスの正確な空間座標を提供する。



Conclusion：回路ホメオスタシスの能動的制御者としてのグリア細胞



- 脳が「静まる」とき、グリア細胞のネットワークは決して休んでいない。
- アストロサイトとミクログリアは密接に連携し、空間的に極めて正確なプリン受容体シグナリングを通じて、局所的な神経回路のバランス（ホメオスタシス）を能動的に維持・回復させている。