解 説

脳のエネルギー恒常性維持を担うロジスティクス機構

夏 堀 晃 世

公益財団法人 東京都医学総合研究所 睡眠プロジェクト*

Logistics Mechanisms Involved in Maintaining Energy Homeostasis in the Brain

Akiyo Natsubori

Sleep Disorders Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science*

概要

エネルギーの恒常性維持（ホメオスタシス）は、細胞の生命活動を維持する上で極めて重要である。脳においては、特定の神経活動に伴う局所血流増加が Neurometabolic coupling としてエネルギー恒常性維持の一端を担うと考えられ、それにより生理的条件下で、神経の細胞内エネルギーは常に一定に保たれると予想されてきた。しかしこれまで、生体脳においてエネルギー恒常性維持が達成されていることを検証した報告はなかった。そこで筆者らは、細胞共通のエネルギー通貨として利用されるアデノシン三リン酸（ATP）の神経細胞内濃度の生体計測により、脳のエネルギー恒常性維持の生体検証を行った。その結果、大脳皮質の興奮性神経の細胞内 ATP 濃度は、動物の睡眠—覚醒に伴い皮質全体でシンクロして変動し、動物の覚醒時に増加することを見出した。この結果は動物の覚醒時、神経活動増加に伴うエネルギー需要増加をさらに上回るエネルギー合成活動が、皮質全域で同時に迅速かつ持続的に行われることを示唆している。このことから、動物の覚醒時に皮質全域の神経細胞内 ATP 濃度を一気に増加させる、全脳レベルのエネルギー代謝調節機構の存在を初めて予想できた。動物の睡眠覚醒に伴い、脳の広域で一貫した神経細胞内 ATP 変動を引き起こすエネルギー代謝調節機構の実体として、筆者らは、ノルアドレナリン神経をはじめとする覚醒中枢神経の関与を予想している。これらの汎性投射神経が広範な投射先で伝達物質を拡散放出し、グリア細胞の一種であるアストロサイトへ作用して局所血流調節と神経への乳酸供給という 2 種類の代謝調節活動を制御することで、広範な脳領域で一貫した神経細胞内 ATP 濃度最適化に寄与している可能性があると考え、現在研究を進めている。

1. はじめに

全ての生物を生物たらしめる重要な機能の一つとして、内外環境により生体に起きる様々な変動を元に戻し、内部環境をできるだけ一定に保とうとする“恒常性維持機能（ホメオスタシス）”が知られる。動物の個体レベルでの恒常性の制御は、具体例として体温や血圧、体液浸透圧の維持、異物排除や創傷治癒等が挙げられ、免疫系と内分泌系、脳神経系がその中心的役割を担う。さらに、動物個体を構成する器官、組織、細胞の各階層においても、その機能を外的・内的負荷から保護し最適化するための様々な恒常性維持機能が存在する。その中でもエネルギーの恒常性維持機構は、そ

の異常が細胞の機能不全や死に直結するという意味で、あらゆる器官・組織において細胞の生命活動維持に極めて重要である。本稿では、動物の脳におけるエネルギー恒常性維持機構の実体と考えられる機構について、最新の知見と今後の研究展望を示す。

2. 局所と全脳レベルのエネルギー恒常性維持機構

脳においては、特に局所ごとの神経活動に伴うエネルギー代謝変動が観察されることから、エネルギー需要と供給間のバランスは比較的タイトに保たれていると考えられてきた。従来、脳におけるエネルギー恒常性維持機構と考えられてきた現象は、主にガンマ周波数帯域の神経活動に伴う局所脳血流の増大あるいはグルコース代謝の亢進である¹⁻³⁾。この現象は Neurometabolic

* 〒 156-8506 東京都世田谷区上北沢 2-1-6

coupling (NMC) と呼ばれ、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) や陽電子放射断層撮影法 (PET) など、脳活動領域を同定するための非侵襲的脳機能イメージングに広く利用されている。これらの NMC は元々、特定の神経活動と脳のエネルギー代謝の共変動として発見されたが、その生理的意義は神経の活動に伴う局所的なエネルギー恒常性維持であることが予想できる。

この脳局所レベルのエネルギー恒常性維持機構に加え、動物個体の活動や状態変動に伴い機能発揮する、全脳レベルのエネルギー恒常性維持機構が存在する可能性がある。これまでに、動物の生理的な睡眠覚醒変動に伴い、脳血流やグルコース代謝等、神経へのエネルギー供給を表す代謝パラメータと、神経細胞の発火を含む複数の細胞エネルギー消費活動が、いずれも脳の広域で変動することが報告されている⁴⁻⁷⁾。これらのエネルギー供給活動と消費活動は、どちらも多くの脳領域で動物の覚醒時に増加し、ノンレム睡眠時に減少する。この動物の睡眠覚醒変動に伴う広範囲脳領域でのエネルギー合成と消費活動の並行した変動は、脳の局所のみならず、全脳統一的なエネルギー恒常性維持機構として機能している可能性が予想される。

これらの機構により、動物の睡眠覚醒など生理的条件下において、脳の細胞内エネルギーは常に一定範囲に保たれることが予想される。しかし脳のエネルギー恒常性維持がいかに達成されるかを生体検証した報告はこれまで存在しなかった。

3. 脳のエネルギー恒常性維持の生体検証

そこで筆者らは、細胞共通のエネルギー通貨として知られる ATP (アデノシン三リン酸) の細胞内濃度の動態計測により、脳のエネルギー恒常性維持の生体検証を行った。ATP は各細胞内で主にグルコース代謝により合成され、神経細胞においてはシナプス伝達、活動電位、静止膜電位維持など、あらゆる細胞内活動に利用される⁸⁾。一方で細胞外へ開口放出されると、神経・グリア細胞間の伝達物質として機能する⁹⁾。この ATP の神経細胞内濃度は、グルコース代謝阻害薬あるいは神経への高周波電気刺激やグルタミン酸刺激により低下することが、*ex vivo* 実験により報告されている¹⁰⁻¹²⁾。このことから、ATP の細胞内濃度は、細胞のエネルギー合成と消費活動の両方を反映して変動する、細胞内エネルギー状態を表すパラメータとみなすことができる。筆者らは、ATP を感知する蛍光プローブ (ATeam) を興奮性神経の細胞質に発現させたマウス¹⁰⁾を用い、光ファイバ計測システムとマクロ顕微鏡により、大脳皮質における神経細胞内 ATP 濃度の生体

計測を行った¹³⁾。その結果、皮質第 5 層に発現する興奮性神経の細胞内 ATP シグナルは、動物の睡眠覚醒変動に伴い皮質全域でシンクロして変動することを見出した (図 1)。神経細胞内 ATP シグナルは動物の覚醒時に皮質全域で一気に増加し、ノンレム睡眠中に低下し、さらにレム睡眠中に大きく低下した。動物の覚醒時に神経細胞内 ATP 濃度が最も増加する背景には、覚醒時、神経活動増加によるエネルギー需要増加をさらに上回る ATP 合成活動が、皮質全域で促進している可能性が予想される。一方でレム睡眠中には、ATP 合成源となるグルコースや酸素を供給する脳血流やグルコース細胞内取込みが増加するにもかかわらず¹⁴⁻¹⁷⁾、神経細胞内 ATP シグナルの大きな低下がみられたことから、レム睡眠特異的なエネルギー消費活動亢進あるいはエネルギー合成阻害が生じている可能性が示唆される。レム睡眠特異的にみられるエネルギー消費性の高い皮質興奮性神経の活動はこれまでに報告されていないが、レム睡眠中に脳深部温の上昇が報告されていることから¹⁸⁻²⁰⁾、ATP 合成に向けたグルコース代謝の最終段階であるミトコンドリアでの酸化的リン酸化の過程において、エネルギーが熱に変換され放散している可能性が考えられる。この可能性の真偽と生理的意義の解明は、今後の研究が待たれる。

筆者らの研究により、動物の睡眠覚醒変動に伴う神経のエネルギー恒常性維持とは、細胞内 ATP 濃度が常に一定値に保たれるのではなく、エネルギー需要が見込まれる覚醒時に高まり、一方でレム睡眠時には何らかの理由により大きく低下する、動的な変動を示すことが明らかになった。

4. アストロサイトによるエネルギー代謝調節機構

エネルギー需要が高まる動物の覚醒に伴い、領野を超えた皮質全域で一貫して神経細胞内 ATP 濃度を増加させる機構とは何だろうか。動物の覚醒時、神経活動による ATP 消費を補填し細胞内濃度をさらに増加させるためには、神経細胞自身の ATP 合成活動、特に解糖・TCA サイクル・酸化的リン酸化の 3 ステップから成るグルコース代謝活動を促進させることが必要と考えられる。この動物の状態変化や神経活動に伴う神経のエネルギー合成活動促進を、脳の機能領域を問わず支援する機構として、グリア細胞の一種であるアストロサイトが存在する。アストロサイトは脳全体に均等に分布し、細胞内 Ca^{2+} シグナルを介した複数種の伝達物質の細胞外放出と回収、血液脳関門の構築、細胞外イオン環境の調節といった機能に加え、脳のエネルギー代謝調節機能として局所血流調節と神経への

図1 マウスの睡眠覚醒に伴う皮質興奮性神経の細胞内 ATP 濃度変化. Thy1-ATeam マウス的大脑皮質をマクロ顕微鏡により蛍光観察した結果を示す. 文献 13) より改変.

乳酸供給活動を介し、神経へのエネルギー供給支援を行う可能性が示唆されている^{21, 22)}.

アストロサイトの局所血流調節機能については、アストロサイトが主に神経から放出される細胞外グルタミン酸を受容し、細胞内 Ca^{2+} シグナルを介して血管作動性物質を開口放出することで局所の血管拡張あるいは収縮を引き起こし、微小循環制御を行うと考えられている^{21, 23)}. アストロサイトから開口放出される血管作動性物質は、アラキドン酸などの血管収縮因子とプロスタグランジン E2 やアデノシンなどの血管拡張因子の両者が存在する. マウス的大脑皮質においては、神経活動由来のグルタミン酸を受容したアストロサイトは、足突起の Ca^{2+} 活動を介して速やかな血管拡張に働くことが報告されている²⁴⁾. この血流増加により、ATP 合成源となるグルコースや酸素の脳実質への供給が増加して神経細胞内 ATP 合成促進が生じるが、実際の神経活動に伴う脳血流増加は神経の ATP 需要量よりもはるかに大きいことから、余剰システムとも捉えられている^{23, 25, 26)}. このアストロサイトの局所血流調節機構は、前述の“神経活動に伴う局所血流増加 (NMC) 現象”のメカニズムとして解明された. すなわち、アストロサイトは局所レベルのエネルギー恒常

性維持機構の一部として、神経活動と血流動態を結び役割を果たしていると考えられる.

アストロサイトのもう一つのエネルギー代謝活動として、アストロサイトから神経への乳酸供給機構 (astrocyte neuron lactate shuttle model: ANLS) が知られる²²⁾. アストロサイトは神経細胞と並行して、血中から細胞内へグルコーストランスポーター (GLUT) を介してグルコースを取込み、グルコース代謝 (解糖) によりエネルギー中間体である乳酸を合成し、神経よりも高い細胞内濃度で維持している. そして、主にモノカルボン酸トランスポーター (MCT) を介して乳酸を細胞外へ放出する. 近傍の神経は、MCT2 受容体を介してこの乳酸を細胞内に取り込み、積極的にエネルギー代謝に利用する. またアストロサイトは細胞内にグリコーゲンを含有し、脳におけるエネルギー貯蔵庫としての役割を担う. この細胞内の貯蔵グリコーゲンを適宜分解して乳酸を合成し、同様に細胞外へ放出して近傍神経へ供給する. このアストロサイトから神経への乳酸供給は、海馬神経が司る長期記憶や、脊髄神経における疼痛知覚伝達に必要であることが報告され、その重要性が広く認識されている^{27, 28)}.

5. ノルアドレナリン神経による広域アストロサイト活動調節

アストロサイトによるエネルギー代謝調節機能は、近傍の神経活動に伴い局所的に発動するだけでなく、動物の活動や睡眠覚醒変動に伴い全脳レベルで変化し、神経細胞内 ATP 最適化に寄与していると考えられる。アストロサイトのエネルギー代謝調節機能を、少なくとも大脳皮質全域で一貫して制御する機構として、動物の睡眠覚醒に伴い活動変化し、かつ皮質全域へ投射して伝達物質を拡散性放出する汎性投射神経の関与が予想できる。

大脳皮質全域でアストロサイトの活動調節に働く汎性投射神経として、これまでに、動物の覚醒中枢神経の一つであるノルアドレナリン神経が報告されている。ノルアドレナリン神経は脳幹の青斑核に局在し、皮質全域を含む脳の広域へ汎性投射する。動物の覚醒時に発火し、投射先の大脳皮質においては神経の興奮性を調節して主に発火活動促進に働くのに加え、アストロサイトに対しては α 受容体を介して細胞内 Ca^{2+} 活動を促進させる^{29,30)}。このノルアドレナリン神経によるアストロサイト Ca^{2+} 活動は局所の一時的な血管収縮に働き、それにより神経活動領域へ時空間的に効率的な血流分配を達成すると考えられている^{31,32)}。さらに、ノルアドレナリンはアストロサイトの β 受容体を介して細胞内セカンドメッセンジャーである cAMP 応答を引き起こし、細胞内に貯蔵しているグリコーゲンの分解を促進するほか、アストロサイト自身のグルコース代謝を促進させ、神経への乳酸供給を促進することが報告されている^{29,33,34)}。このノルアドレナリン制御下のアストロサイト cAMP 増加と乳酸供給活動は、動物の記憶固定に重要であることが報告されている³³⁾。

これらのノルアドレナリン神経によるアストロサイトのエネルギー代謝調節活動（局所血流調節と神経への乳酸供給）の制御は、いずれも動物の睡眠覚醒に伴う全脳統一的な神経細胞内 ATP 変動と最適化に寄与していると考えられるが、その検証は今後の研究を待つ必要がある（図 2）。

6. 脳のエネルギー恒常性維持を担うその他の機構

ここまで、全脳レベルのエネルギー恒常性維持機構として予想される機序として、覚醒中枢神経の一つであるノルアドレナリン神経の制御下で、アストロサイトが局所血流調節と神経への乳酸供給という 2 種類のエネルギー代謝調節活動を行うことを概説したが、それ以外にも脳のエネルギー恒常性維持を担う機構や因

図2 ノルアドレナリン神経とアストロサイトによる神経細胞内 ATP 濃度最適化の機序（仮説）。ノルアドレナリン神経の制御下で、アストロサイトが 2 種類の代謝調節活動（局所血流調節と神経への乳酸供給）により神経の ATP 合成を支援している。

子が存在する可能性がある。アストロサイトに対する他の活動調節因子として、マイネルト基底核に局在するアセチルコリン神経が、投射先の皮質においてムスカリン性アセチルコリン受容体を介してアストロサイトの Ca^{2+} 活動調節に働くことが報告されている³⁵⁾。このアセチルコリンによるアストロサイト Ca^{2+} 活動調節の生理的意義は、D-セリンなど細胞外伝達物質の開口放出制御によるシナプス可塑性調節であると報告されている。一方でアセチルコリンは、感覚刺激に対する皮質感覚野の血流応答を調節し、NMC をより先鋭化させるという報告があることから³⁶⁾、アセチルコリン神経がアストロサイト Ca^{2+} 活動を介した血流調節機構を制御している可能性は高いと考えられる。また、ノルアドレナリン神経と同じく覚醒中枢神経の一つである縫線核のセロトニン神経は、脳のほぼ全域にわたる投射先で神経発火活動調節に働くほか、主に血管平滑筋に作用して脳血流低下を引き起こすことが報告されている³⁷⁾。これらの汎性投射神経はいずれも、ノルアドレナリンと独立した形で全脳レベルのエネル

ギー恒常性維持に関与している可能性がある。

さらに、細胞のエネルギー分子である ATP それ自体が、神経あるいはアストロサイトから細胞外へ開口放出され、一部アデノシンに分解されつつ、細胞間伝達物質として近傍の神経あるいはアストロサイトへ作用することが知られる。このことから、エネルギー分子 ATP それ自体が神経のエネルギー充足を知らせる細胞間伝達物質として働き、エネルギー恒常性維持のフィードバック（あるいはフィードフォワード）機能を担っている可能性が期待される。しかし、神経細胞内と細胞外 ATP 濃度は 10^6 乗程度の差があり、細胞外へ放出される ATP 量は ATP 細胞内プールの 1% 以下と予想されることから³⁸⁾、ATP の開口放出と細胞外濃度が、細胞内 ATP 濃度すなわち細胞内エネルギー充足率を反映して変動するかどうかは不明である。なお、神経よりもアストロサイトから放出される細胞外 ATP の機能解明が進んでおり、プリン受容体を介したアストロサイトの細胞内 Ca^{2+} 活動促進や、興奮性神経のシナプス伝達抑制といった機能が報告されている^{39, 40)}。エネルギー分子である ATP が同時に細胞間伝達物質として機能していることの意味についても、今後の研究による解明が期待される。

7. お わ り に

本稿では、神経のエネルギー恒常性維持とそれを担う機構について概説した。特に、動物の状態に応じて様々な神経活動を支える全脳レベルのエネルギー恒常性維持機構の実体は、アストロサイトをハブとする、広域かつ持続的な細胞内外の物流機構（ロジスティクス）であると捉えることができる。局所神経から放出された細胞外グルタミン酸に加え、動物の覚醒状態を反映した汎性投射神経から全脳へ拡散性放出された伝達物質を受容したアストロサイトが、細胞内と細胞間における代謝物質フローの調節により神経へのエネルギー供給調節を行い、神経細胞内エネルギーの最適化を支援していると考えられる。これらの機構の多くは現在、仮説の段階であるが、筆者自身がその解明を目指した研究を行っており、今後の研究の展開が期待される。

参 考 文 献

- 1) Niessing, J., et al. (2005): Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations, *Science*, Vol.309, pp.948–951.
- 2) Schölvinck, M. L., et al. (2010): Neural basis of global resting-state fMRI activity, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, Vol.107, pp.10238–10243.
- 3) Li, B., Freeman, R. D. (2015): Neurometabolic coupling between neural activity, glucose, and lactate in activated visual cortex, *J. Neurochem.*, Vol.135, pp.742–754.
- 4) DiNuzzo, M., Nedergaard, M. (2017): Brain energetics during the sleep-wake cycle, *Curr. Opin. Neurobiol.*, Vol.47, pp.65–72.
- 5) Braun, A. R., et al. (1997): Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study, *Brain*, Vol.120, pp.1173–1197.
- 6) Nofzinger, E. A., et al. (2002): Human regional cerebral glucose metabolism during nonrapid eye movement sleep in relation to waking, *Brain*, Vol.125, pp.1105–1115.
- 7) Ainslie, P. N. (2009): Have a safe night: intimate protection against cerebral hyperperfusion during REM sleep, *J. Appl. Physiol.* (1985), Vol.106, pp.1031–1103.
- 8) Howarth, C., Gleeson, P., Attwell, D. (2012): Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum, *J. Cereb. Blood Flow. Metab.*, Vol.32, pp.1222–1232.
- 9) Burnstock, G. (2007): Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission, *Physiol. Rev.*, Vol.87(2), pp.659–797.
- 10) Trevisiol, A., et al. (2017): Monitoring ATP dynamics in electrically active white matter tracts, *Elife*, Vol.17, 6. pii: e24241.
- 11) Connolly, N. M., et al. (2014): Single-cell imaging of bioenergetic responses to neuronal excitotoxicity and oxygen and glucose deprivation, *J. Neurosci.*, Vol.34, pp.10192–10205.
- 12) Baeza-Lehnert, F., et al. (2019): Non-canonical control of neuronal energy status by the Na⁺ pump, *Cell Metab.*, Vol.29, pp.668–680.e4.
- 13) Natsubori, A., et al. (2020): Intracellular ATP levels in mouse cortical excitatory neurons varies with sleep-wake states, *Communications Biology*, Vol.3.1, pp.1–11.
- 14) Braun, A. R., et al. (1997): Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study, *Brain*, Vol.120, pp.1173–1197.
- 15) Nofzinger, E. A., et al. (2002): Human regional cerebral glucose metabolism during nonrapid eye movement sleep in relation to waking, *Brain*, Vol.125, pp.1105–1115.
- 16) Ainslie, P. N. (2009): Have a safe night: intimate protection against cerebral hyperperfusion during REM sleep, *J. Appl. Physiol.* (1985), Vol.106, pp.1031–1103.

- 17) Madsen, P. L., et al. (1991): Cerebral O₂ metabolism and cerebral blood flow in humans during deep and rapid-eye-movement sleep, *J. Appl. Physiol.* (1985), Vol.70, pp.2597–2601.
- 18) Wang, H., et al. (2014): Brain temperature and its fundamental properties: a review for clinical neuroscientists, *Front. Neurosci.*, Vol.8, p.307.
- 19) Kawamura, H., Sawyer, C. H. (1965): Elevation in brain temperature during paradoxical sleep, *Science*, Vol.150, pp.912–913.
- 20) Kovalzon, V. M. (1973): Brain temperature variations during natural sleep and arousal in white rats, *Physiol. Behav.*, Vol.10, pp.667–670.
- 21) Bélanger, M., Allaman, I., Magistretti, P. J. (2011): Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation, *Cell Metabolism*, Vol.14.6, pp.724–738.
- 22) Barros, L. F., Weber, B. (2018): Cross talk proposal: an important astrocyte-to-neuron lactate shuttle couples neuronal activity to glucose utilisation in the brain, *The Journal of Physiology*, Vol.596(3), pp.347–350.
- 23) Attwell, D., et al. (2010): Glial and neuronal control of brain blood flow, *Nature*, Vol.468(7321), pp.232–243.
- 24) Takano, T., et al. (2006): Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow, *Nature Neuroscience*, Vol.9(2), pp.260–267.
- 25) Fox, P.T., et al. (1988): Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity, *Science*, Vol.241(4864), pp.462–464.
- 26) Lin, A. L., et al. (2010): Nonlinear coupling between cerebral blood flow, oxygen consumption, and ATP production in human visual cortex, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol.107(18), pp.8446–8451.
- 27) Suzuki, A., et al. (2011): Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation, *Cell*, Vol.144(5), pp.810–823.
- 28) Miyamoto, K., et al. (2019): Astrocyte-neuron lactate shuttle sensitizes nociceptive transmission in the spinal cord, *Glia*, Vol.67(1), pp.27–36.
- 29) O'Donnell, J., et al. (2012): Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance, *Neurochemical Research*, Vol.37(11), pp.2496–2512.
- 30) Paukert, M., et al. (2014): Norepinephrine controls astroglial responsiveness to local circuit activity, *Neuron*, Vol.82(6), pp.1263–1270.
- 31) Mulligan, S. J., MacVicar, B. A. (2004): Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions, *Nature*, Vol.431(7005), pp.195–199.
- 32) Bekar, L. K., Wei, H. S., Nedergaard, M. (2012): The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, Vol.32(12), pp.2135–2145.
- 33) Oe, Y., et al. (2020): Distinct temporal integration of noradrenaline signaling by astrocytic second messengers during vigilance, *Nature Communications*, Vol.11(1), pp.1–15.
- 34) Zuend, M., et al. (2020): Arousal-induced cortical activity triggers lactate release from astrocytes, *Nature Metabolism*, Vol.2(2), pp.179–191.
- 35) Takata, N., et al. (2011): Astrocyte calcium signaling transforms cholinergic modulation to cortical plasticity in vivo, *Journal of Neuroscience*, Vol.31(49), pp.18155–18165.
- 36) Lecrux, C., et al. (2017): Impact of altered cholinergic tones on the neurovascular coupling response to whisker stimulation, *Journal of Neuroscience*, Vol.37(6), pp.1518–1531.
- 37) Grandjean, J., et al. (2019): A brain-wide functional map of the serotonergic responses to acute stress and fluoxetine, *Nature Communications*, Vol.10(1), pp.1–10.
- 38) Yegutkin, G.G. (2008): Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: important modulators of purinergic signalling cascade, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, Vol.1783(5), pp.673–694.
- 39) Cotrina, M. L., et al. (1998): Cytoskeletal assembly and ATP release regulate astrocytic calcium signaling, *Journal of Neuroscience*, Vol.18(21), pp.8794–8804.
- 40) Koizumi, S., et al. (2003): Dynamic inhibition of excitatory synaptic transmission by astrocyte-derived ATP in hippocampal cultures, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol.100(19), pp.11023–11028.