

2022年11月25日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

東北大学大学院医学系研究科

脳内環境を光ファイバーで読み出す てんかん増悪にともなうグリア細胞の酸性化を解明

【発表のポイント】

- ・ 脳内の局所環境情報を光ファイバーで読み出す新技術を開発した。
- ・ マウスを用いて、脳内代謝を司る視床下部の環境をファイバーフォトメトリー法^{註1}で光計測し、てんかんの発展にともなう脳内グリア細胞^{註2}内のカルシウム、pH、脳血流量のダイナミクスを追跡した。
- ・ グリア細胞の酸性化応答が明らかになり、グリア細胞から神経細胞への作用がてんかん^{註3}の増悪化に関与する可能性が示唆された。
- ・ グリア細胞活動を制御することで、てんかんに対する新治療法が開拓されることが期待される。

【研究概要】

ファイバーフォトメトリー法は、動物の生体脳の活動を観察するために開発されてきた技術です。しかし、光ファイバーを伝わる蛍光には、複数の信号が混じり合っているため、これまでは、正しい情報を引き出せませんでした。東北大学大学院生命科学研究科の生駒葉子助教、松井広教授(大学院医学系研究科兼任)らのグループは、蛍光センサータンパク質^{註4}をグリア細胞に発現させたマウスに対して、光信号解析の新手法を使うことで、脳内で生じる素過程を分離し、脳内グリア細胞内のカルシウム、pH、脳血流量の変化を調べることに成功しました。そこで、この新開発の手法を使って、てんかん発作の発展にともなう、視床下部^{註5}の局所脳内環境の変化を追跡しました。その結果、視床下部グリア細胞は、てんかん発作の初期はアルカリ化し、てんかん発作時には酸性化することが示されました。てんかん突然死^{註6}における脳内環境変化も捉え、発作時の生と死を分ける境界反応を見つけることにも成功しました。本研究では、グリア細胞の活動がてんかんの発展と関わることを示され、今後、グリアをターゲットにした新治療の開発が期待されます。

本研究成果は、2022年11月25日付で *Brain* 誌にオンライン掲載されました。

【研究内容】

これまで、脳の電気的特性を脳波として調べることで、脳の病気を診断し、心の状態を推測する研究が広く行われてきました。一方、脳の半分を占めるグリア細胞は電気的信号を発生しないため、従来、脳内情報処理には関わらず、単に神経細胞の間隙を埋める「ノリ」のような存在であると考えられてきました。しかし、グリア細胞は、神経細胞とは異なり、脳波では観測されない別の信号を使って、脳内情報処理に関わる可能性があります。

今回、東北大学大学院生命科学研究所の生駒葉子(いこま ようこ)助教、佐々木大地(ささき だいち)大学院生、松井広(まつい こう)教授(大学院医学系研究科兼任)らのグループは、光ファイバーを用いて動物の生体脳の情報を読み取る方式(ファイバーフォトメトリー法)の新しい方法を開発し、グリア細胞の活動がてんかんの発症に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。

光ファイバーを伝わる蛍光には、複数の信号が混じり合っているため、従来のファイバーフォトメトリー法では、脳内環境の変化を反映した正しい情報を引き出せていませんでした。今回の報告では、蛍光センサータンパク質をグリア細胞に発現するマウスに対して、光信号解析の新技术を使うことで、脳内で生じる素過程を分離し、脳内グリア細胞内のカルシウム、pH、脳血流量の変化を調べることに成功しました(図1)。

さらに、この新開発のファイバーフォトメトリー法を使い、発作を繰り返すごとに、どうして、てんかんが増悪化していくのかを解き明かすことに取り組みました。脳と身体の代謝機能を調節するのは、視床下部という脳内でもとても深い領野のひとつです。脳神経活動に必要なエネルギー供給を支える視床下部のグリア細胞が、てんかんにおける過剰神経興奮の度合いを左右する可能性を考えました。そこで、側頭葉てんかんの発振源として知られる海馬を電気刺激して痙攣発作を誘導して、視床下部のグリア細胞の活動や局所血流を光計測しました。すると、視床下部グリア細胞のカルシウムは上昇、pH はアルカリ化、血流はあまり変化しないことが分かりました。ところが、海馬電気刺激を数日にわたり繰り返すと、次第に痙攣発作は増悪するとともに、グリア細胞の一過性のアルカリ化に続く酸性化と局所血流量の増加反応が現れるようになりました。グリア細胞の酸性化は、グリア細胞からの興奮性神経伝達物質グルタミン酸の放出につながることを示唆されています。グリア細胞を介した過剰興奮のフィードバック回路が働くようになり、過度な痙攣発作が生まれる可能性が考えられました。また、てんかん突然死に遭遇する機会があったため、詳しく解析したところ、突然の脳波停止とグリア反応・血流停止の順序が明らかになりました。同じくらいの痙攣発作であっても、生と死が分かれることがあります。今回、生死を分ける脳内現象を観測することができました。

結論： グリア細胞には、伝達物質を放出することで神経細胞に働きかけ、神経細胞に代謝エネルギーの受け渡しをする機能があります。これらのグリア作用を通して、神経細胞の回路の変化(=可塑性)の起きやすさ、いわゆる、メタ可塑性^{注7}を制御していると考えられます。てんかんの増悪化というのも、神経回路の可塑的な変化とみなすことができます。グリア作用こそが、てんかんの増悪化につながっているとすれば、グリア細胞の機能に介入することで、てんかんの発展を防ぐ、予防医学的な治療法の開発が考えられます。脳における情報処理と可塑性の過程を理解し、脳の病気に対抗していくには、神経細胞とグリア細胞を含めた超回路機構を理解することが必要です。今回開発されたファイバーフォトメリー法は、今後の生体脳機能の光計測におけるグローバル・スタンダードとなることが期待され、研究の発展にあたって強固な礎となると考えられます。

支援： 本研究は、文部科学省研究費補助金 JSPS KAKENHI (20H05046、22H02713、22K15218)、学術変革領域(A)「グリアデコーディング」(20H05896)、てんかん治療研究振興財団、光科学技術研究振興財団、ノバルティス科学振興財団、武田科学振興財団の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. ファイバーフォトメトリー：脳深部に光ファイバーを刺し入れて、蛍光信号を計測する方法。本研究では、細胞内の Ca^{2+} や pH に応じて、蛍光特性が変化する蛍光センサータンパク質を、脳内グリア細胞に人工的に遺伝子発現させたマウスを用いました。
- 注2. グリア細胞：脳を構成する細胞の種類。グリア細胞は、大きく分けて、アストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイトに分類されます。今回、特にアストロサイトに、蛍光センサータンパク質を特異的に遺伝子発現させましたが、本リリースでは、アストロサイトのことをグリア細胞と表記します。
- 注3. てんかん：脳内で過剰な神経活動が発振すると痙攣発作を起こすことがあり、このような発作が繰り返し生じる慢性の神経疾患のことをてんかんと呼びます。日本人の1%はてんかんの有病者で、そのうちの65%の患者は薬で発作を抑えることが可能です。しかし根本的な治癒は、外科的に脳の責任部位を切除する方法だけであり、多くの患者は発作を抑えるために一生薬を飲み続ける必要があります。また、てんかんによる痙攣発作が繰り返されると、次第にてんかんが増悪化することも知られています。
- 注4. 蛍光センサータンパク質：細胞内の少分子を検出するために、オワンクラゲ由来の緑色蛍光タンパク質(GFP)等を人工的に改変して作成された蛍光タンパク質。
- 注5. 視床下部：間脳に位置し、内臓の働きや内分泌の働きを支配し、生命現象を司る自律神経系の中核である脳の領域。体温調節やストレス応答、摂食行動や睡眠覚醒など多様な生理機能を管理し、脳内エネルギー代謝と深く関わります。従来、てんかん研究において視床下部はあまり注目されてきませんでした。今回の報告では、視床下部のグリア細胞こそが、海馬で始まった神経発振を増幅するとともに、てんかんの増悪化・可塑性を導く可能性を検証しました。
- 注6. てんかん突然死：てんかん患者の中には、外傷や溺死が原因ではなく、突然、予期せぬ死を迎える者がいます。このようなてんかん突然死(SUDEP; Sudden Unexpected Death in Epilepsy)は、てんかん関連死の中で最も多く、年間1,000人に1~2人程度のでてんかん患者が死亡しています。しかしながら、なぜてんかん突然死が起こるのかは現在のところ、分かっていません。
- 注7. メタ可塑性：神経細胞間の信号伝達が長期的に変化する性質のことを可塑性と呼び、この性質が、記憶や学習の基盤であると考えられています。この可塑性が起きやすいか、起きにくいかを左右するのがメタ可塑性です。神経回路を流れる電気信号そのものではなく、その情報の流れや可塑性を左右するメタ情報をグリア細胞が担っていると捉えることもできます。

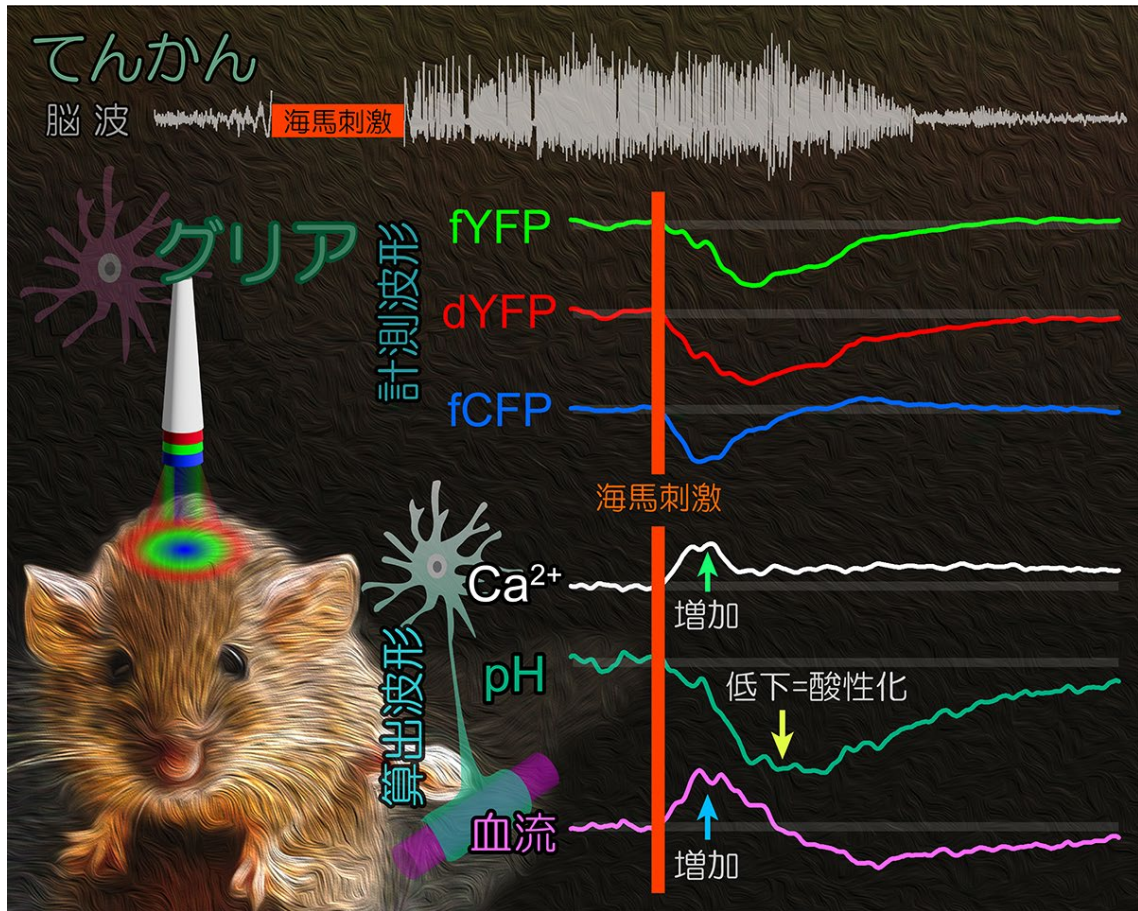


図 1. 複数の脳内環境情報を読み出す事ができる新しいファイバーフォトメトリー法
 実験動物のマウス脳深部の視床下部に光ファイバーを刺し入れ、3つの異なる蛍光波
 形 (fCFP, fYFP, dYFP) を計測しました。今回、これらの波形から、グリア細胞内カルシ
 ウム (Ca²⁺)、酸性度 (pH)、局所血流量の変化を読み出す方法を開発しました。海馬
 を電気刺激すると、てんかん様の痙攣発作が引き起こされます。このような発作が繰り返
 されると、てんかんは増悪化します。今回、新開発のファイバーフォトメトリー法を使
 って、てんかん増悪化の過程を詳細に解析しました。その結果、てんかん発作が発展
 した際には、視床下部における局所血流量が一過性に増加するとともに、グリア細胞
 内が酸性化することが示されました。

【論文題目】

Title: Local brain environment changes associated with epileptogenesis

Authors: Yoko Ikoma, Daichi Sasaki, Ko Matsui

タイトル: てんかん発展にともなう脳内局所環境変化の検出

著者: 生駒 葉子、佐々木 大地、松井 広

雑誌: Brain

DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awac355>

筆頭著者情報

氏名: 生駒 葉子

所属: 東北大学 大学院生命科学研究科 超回路脳機能分野

【研究者情報】

東北大学大学院生命科学研究科 教授 松井 広

研究者 <https://researchmap.jp/komatsui/>

研究室 <http://www.ims.med.tohoku.ac.jp/matsui/>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

担当: 教授 松井 広 (まつい こう)

電話番号: 022-217-6209

Eメール: matsui@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当: 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号: 022-217-6193

Eメール: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp