

令和3年6月15日

報道機関 各位

国立大学法人 電気通信大学

脳の血流増加メカニズムの分離に成功

【ポイント】

- * 神経細胞とグリア細胞によって引き起こされるそれぞれの脳の血流増加メカニズムを分離することに成功
- * これまで脳の血流増加に関わる二つの細胞間の詳細な関係性は不明だった
- * 脳の血流低下の原因となる細胞の活動が分かれば、病態に応じて細胞の障害に特化した脳血管機能の回復、治療、機能低下の予防につなげられる

【概要】

電気通信大学大学院情報理工学研究科の正本和人教授（脳・医工学研究センター・センター長）らの研究グループは、脳が活動した際に見られる脳の血流増加について、その要因となる脳の神経細胞（ニューロン）^[1]とグリア細胞^[2]がそれぞれ独立に作用する調節メカニズムがあることを明らかにしました。

脳が活動すると活動部位の血液の流れが増えます。血液の流れを機能的MRI（fMRI）^[3]や機能的近赤外分光法（fNIRS）^[4]を用いて可視化することにより、脳のどこが活動したのかを計測することができます。従来、脳の活動によって生じる脳血管の反応については、ニューロンによる“直接の作用”と神経活動に付随して生じるグリア細胞の活動による“間接の作用”という、二つの経路によって脳の血流が増加することが分かっていました。しかし、二つの作用が独立に生じるのか、あるいは連結して生じるのかは不明でした。

脳血管の拡張機能が衰えると、認知症をはじめとした様々な脳の病気の発症につながるリスクが高まります。本成果によって、脳血管の機能の低下がニューロンの活動に由来するのか、あるいはグリア細胞の活動に由来するのかを病態に応じて明らかにすることが可能になり、将来的には原因となる細胞に特化した脳血管機能の回復、治療、機能低下の予防を行うことができると期待されます。

本研究は、慶應義塾大学医学部、東北大学大学院生命科学研究科、ならびに放射線医学総合研究所（現・量子医科学研究所）と共同で行いました。

【背景】

脳が活動すると活動部位への血液の供給量が増えます（機能的充血^[5]）。したがって、脳への血液の供給量を計測することで、脳のどの部分が活動したのかが分かります。現在、機能的MRI（fMRI）や機能的近赤外分光法（fNIRS）を用いて脳の活動部位を調べる研究が盛んに行われており、これらの脳の機能計測では、脳の神経活動を観測していると仮定されています。

脳は主に情報伝達を制御するニューロンと、脳の状態を制御するグリア細胞で構成されています。グリア細胞には脳の血液の流れを調節する機能があり、ニューロンが活動していなくても、グリア細胞が活動することで脳の血液の流れが変わることが分かっています。ここから、脳の機能計測では、ニューロンの活動だけではなくグリア細胞の活動も観測されている可能性が示されています。

しかしながら、ニューロンとグリア細胞の活動は常に密接に連携しているため、どちらかの活動

を切り分けて調べる手法がなく、二つの細胞の活動を見分けることができませんでした。

【手法】

そこで本研究では、特定の細胞のみに光に対して反応するタンパク質を導入する、オプトジェネティクス^[6]と呼ばれる遺伝子工学の技術を使い、ニューロンとグリア細胞による脳の血液の流れの調節機能を調べました。図1の右上に示すのが、それぞれの細胞に光感受性のチャンネルタンパク質^[7]を特異的に発現させた遺伝子改変マウスの大脳皮質での蛍光画像です。緑で示しているのが光感受性のチャンネルタンパク質の発現部位で、赤で示しているのが蛍光造影剤によって画像化された血管です。左側の画像は光感受性のチャンネルタンパク質をグリア細胞の一種であるアストロサイトに発現させたマウスで、右側はニューロンにチャンネルタンパク質を発現させたマウスの画像です。

まず、ニューロンまたはグリア細胞のみに光感受性のチャンネルタンパク質を発現させた遺伝子改変マウス^[8]の頭蓋上から、チャンネルを開くための青色の刺激LEDを照射します。続けて、チャンネルを閉じるための橙色のLEDを照射し、刺激部位での脳の血液の流れの変化を計測しました。血液の流れは、レーザースペックル組織血流計^[9]と呼ばれる近赤外のレーザー光を用いた血流のマッピング技術を用いて評価しました。

この実験で、脳表の一部に光を照射した際の脳の血液の増加に関して、その広がり方に両マウスで違いがみられたため、次に血管の働きに注目しました。二光子レーザー顕微鏡^[10]と呼ばれる近赤外の超短パルスレーザー光を用いた特殊な蛍光顕微鏡を用いて、脳血管を立体的に蛍光造影し、それぞれの細胞への光刺激に対する脳血管の構造変化を詳細に観察しました。

最後に、これまで分かっている血管の拡張メカニズムに関する薬理実験^[11]を行いました。ここでは、血管拡張に関わるシグナル経路を阻害する薬を脳表に滴下し、光刺激を行った際の脳血流の変化を詳しく調べました。

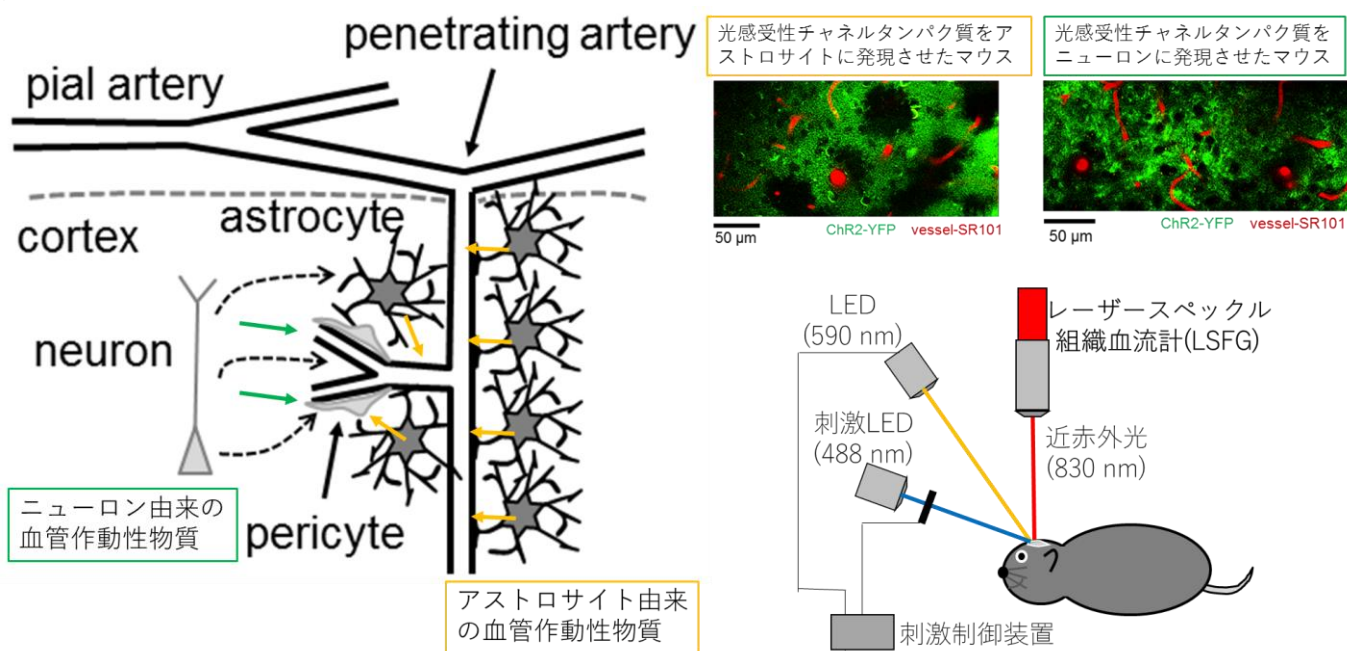


図1 実験手法に関する概略図

【結果】

ニューロンもしくはグリア細胞をそれぞれ同じように光で刺激すると、刺激部位からの脳血流の広がり方に違いがあることがわかりました。オプトジェネティクスによってグリア細胞（アストロサイト）を刺激すると脳の血液の流れが増加することは、先行研究で既に報告していました。今回は同様の手法を用いて、ニューロンの光刺激によっても脳の血液の流れが一過性に増加して元に戻ることを確認しました。さらに、ニューロンとグリア細胞による活動で引き起こされる血管の拡張に関して、脳の表面を走行する動脈の働きに違いがみられました。

本研究で分離に成功した脳の血流増加メカニズムを図2の概略図に示します。アストロサイトによって駆動される脳血流の増加メカニズム（上図）には、細胞間のギャップ結合^[12]が関与し、血管には主にカリウムイオンの放出によって血管細胞の過分極による血管拡張の伝播を介した調節メカニズムが示唆されました。一方、これらの経路はニューロンを刺激した際に駆動される脳血管の拡張メカニズム（下図）には関与せず、ニューロンの活性化による血管作動性物質としては、主にCOX/NO系のシグナル伝達^[13]を介した局所的な血管の調節メカニズムが示されました。

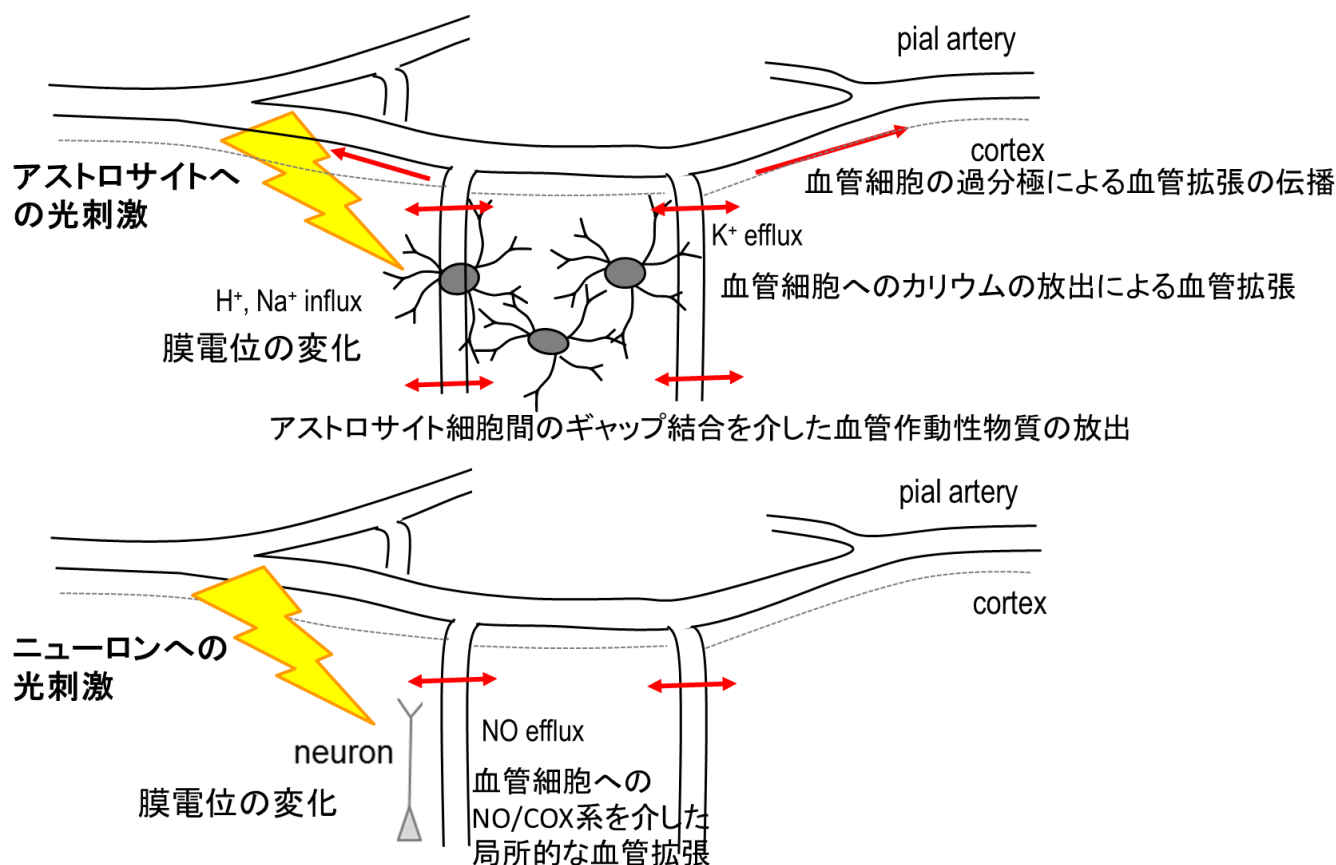


図2 ニューロンおよびグリア細胞（アストロサイト）の活動によって生じる脳血流増加のメカニズム

【成果】

これまでに脳の活動時に見られる脳の血流増加は、ニューロンの活動に由来した血管作動性物質^[14]の放出による“直接的作用”と、神経活動に付随して生じるグリア細胞の活動に由来した“間接的作用”によって調節されることが分かっていました（図1の緑と黄色の矢印がそれぞれの細胞活動に由来した血管作動性物質の流れを示す）。本研究では、オプトジェネティクスを用いてこれらの細胞を独立に活動させることで、ニューロンとグリア細胞による脳血管の調節メカニズムに関して、それぞれに異なる調節メカニズムがあることを明らかにしました。さらにそれぞれの細胞によって拡張する血管の作用点が異なることを突き止めました。

【今後の期待】

認知症を例とした脳の疾患では、脳の活動時にみられる機能的充血の機能が低下していることが知られています。主な原因として、脳の血管の機能が低下し血管の数が減少しているためと考えられていますが、そもそも血管を拡張させるニューロンあるいはグリア細胞の機能が低下している可能性もあります。本研究で報告した実験手法は、様々な脳の疾患で見られる脳の機能的充血の低下に関して、その病態に応じた障害のメカニズムを明らかにするのに有用であると考えられます。

(論文情報)

雑誌名:「Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, April 2021」(オンライン速報版)

論文タイトル:Differential pial and penetrating arterial responses examined by optogenetic activation of astrocytes and neurons

著者:Nao Hatakeyama, Miyuki Unekawa, Juri Murata, Yutaka Tomita, Norihiro Suzuki, Jin Nakahara, Hiroyuki Takuwa, Iwao Kanno, Ko Matsui, Kenji F Tanaka, Kazuto Masamoto

(用語説明)

[1] 神経細胞:脳内で情報伝達を担う細胞。興奮性、抑制性、介在ニューロンなど様々なタイプが存在する

[2] グリア細胞:脳内の恒常性を維持する細胞。オリゴデンドロサイト、アストロサイト、ミクログリアの3種類の細胞が知られている。特にアストロサイトは脳の血流調節に深く関与していることが分かっている

[3] 機能的MRI:磁気共鳴画像法を用いて脳内の血流変化に基づく脱酸素化ヘモグロビンの濃度の変化を非侵襲で生体外から計測する手法。脳機能の診断や高次脳機能の理解に向けた認知科学・精神科学・心理学等の分野で幅広く利用されている

[4] 機能的近赤外分光法:近赤外光を生体外から照射し、脳の活動を非侵襲で計測する手法。機能的MRIと同様に脳の活動部位で生じるヘモグロビンの濃度の変化を検出する。小型化が可能のため、ウェアラブルでの脳計測や運動・行動時の脳機能計測などよりも自然な日常環境で脳機能を計測する際に利用される。また、臨床においては精神疾患の鑑別診断補助に使われている

[5] 機能的充血:脳の活動した部位において、一時的に血液の供給量が増えて充血することから機能的充血といわれている

[6] オプトジェネティクス:光に対して反応するタンパク質を遺伝子工学の技術を用いて特定の細胞に導入し細胞の機能を光で操作する技術

[7] チャネルタンパク質:膜貫通型のタンパク質で細胞の外と中での物質の通り道となるタンパク質。ここでは、特定のイオンの透過を操作することで、細胞の膜電位を脱分極させて細胞を活性化させる作用を持つタンパク質を用いた

[8] 遺伝子改変マウス:遺伝子操作により人為的に遺伝情報を改変したマウス。ここでは目的となる光感受性のチャネルタンパク質を特定の細胞のみに発現させたマウスを用いた

[9] レーザースペックル組織血流計:血液(赤血球)の流れによって生じるレーザーの照射面での干渉縞の揺らぎの大きさを画像でとらえ、血液の流れの速さの程度をマッピングする手法

[10] 二光子レーザー顕微鏡:二光子吸収過程と呼ばれる非線形光学の原理により焦点面の蛍光分子をピンポイントで励起させて蛍光画像を得る顕微鏡画像法。生体透過性の高い近赤外光のパルスレーザーを光源とし、励起レーザーを3次的に走査することで生体表層の微細構造に関して厚みのある立体的な蛍光画像を得ることが可能

[11] 薬理実験:薬物を用いて目的の物質について生体内での作用を調べる実験。ここでは血管に作用することが分かっている物質に対して阻害薬を用いることで、その物質が血管の作用に関わるかどうかを調べた

[12] ギャップ結合：異なる細胞の細胞膜と細胞膜を直接結合することで、隣接する細胞間で細胞内の物質を通す働きを持つ

[13] COX/NO 系のシグナル伝達：血管拡張作用を持つシクロオキシゲナーゼ（COX）や一酸化窒素（NO）の放出による血管拡張に関するシグナル伝達様式

[14] 血管作動性物質：血管に対して拡張もしくは収縮作用を持つ物質

【連絡先】

<研究内容に関すること>

電気通信大学大学院情報理工学研究科

教授 正本 和人

Tel : 042-443-5930 E-Mail : masamoto@mce.uec.ac.jp

<報道に関すること>

電気通信大学 総務企画課 広報係

Tel : 042-443-5019 Fax : 042-443-5887

E-Mail : kouhou-k@office.uec.ac.jp