

令和4年1月13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

### 脳に内在する柔軟性を活性化させる てんかんレジリエンス機構の解明

#### 【発表のポイント】

- 脳は環境に合わせて柔軟に変化するが、その柔軟性は、てんかん<sup>注1</sup>を含む多くの脳の病気の原因ともなる。
- 脳神経を光刺激しててんかん様発作を引き起こす実験動物を用いて、てんかん発作を繰り返し生じさせたところ、神経の過剰な興奮を抑える機構が活性化し、それ以上、光刺激してもてんかん様発作を引き起こさなくなった。
- てんかんに対する抵抗性や回復力(レジリエンス<sup>注2</sup>)を担う機構は、脳内に予め備わっていることが示唆された。

#### 【研究概要】

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。

東北大学大学院医学系研究科の下田由輝助教、東北大学大学院生命科学研究科超回路脳機能分野の松井広教授らのグループは、脳神経細胞の活動を光で操作できるラットを用いて、てんかんの発生機序を研究し、光刺激でてんかん発作を繰り返させると、てんかん発作に対する抵抗性、てんかんレジリエンスが獲得されることを示しました。研究に用いたのは脳神経細胞に光感受性分子 ChR2<sup>注3</sup>を遺伝子発現するラットで、海馬神経細胞を光刺激する実験を行いました。その結果、当初は光刺激によって、てんかん様の発作が引き起こされ、刺激のたびにより強い発作が生じましたが、長期間繰り返し刺激すると、発作が完全に抑制されるようになりました。神経細胞からグリア細胞<sup>注4</sup>への信号伝達が繰り返されることで、グリア細胞から神経活動を抑制する物質(アデノシン<sup>注5</sup>)が放出されるようになり、てんかんに対する抵抗性や回復力(てんかんレジリエンス)が獲得されたことが示唆されました。このような、脳のシステムを一定に保とうとする内因性ホメオスタシス<sup>注6</sup>機構の効果的な活性化は、てんかんに対する根本的治療として発展させられることが期待されます。

本研究成果は、2021年12月22日付で Neurobiology of Disease 誌にオンライン掲載されました。

## 【研究の背景】

脳は環境に合わせて柔軟に変化するため、巨大な脳を持つ人類は、高度な知性と適応力を発揮させて、文明を築くことができたと考えられます。その一方、てんかんを含む多くの脳の病気は、脳の中での回路の組み換えが望ましくない方向へ進んでしまった結果であると言えます。これまでに報告された研究で、脳内の海馬など興奮しやすい部位に電気刺激を繰り返すと、脳が興奮の伝わりやすい状態へと変化することが知られています。最終的には、刺激を与えなくても、自発的にてんかん様の過活動＝発作が生じるようになるため、ヒトがてんかんを引き起こしやすくなる特性を獲得する過程を再現するモデルとして研究されています。しかし、人工的にてんかん脳を誘導できるのであれば、この過程を逆行させるか、新たに抑制性の機能を強化することで、てんかんを治療することも可能だと考えられます。

## 【詳細な説明】

本研究では、脳が柔軟であるゆえに生まれる脳の病気を、その柔軟性を人為的に誘導することで、内因性の自身の力で病気を克服できる可能性を検証することにしました。

本研究グループは、神経細胞に光感受性分子チャネルロドプシン 2 (ChR2) を遺伝子発現するラットを用いて、脳内に刺し入れた光ファイバーを介して海馬神経細胞を刺激する実験を行いました。繰り返し刺激をすると、てんかん様の発作が起きることが示されました。ところが、神経刺激を数日に渡り繰り返すと、今度は、完全に発作が抑制されるようになりました(図1)。このように、健常脳、てんかん脳、抗てんかん脳と、脳本来が持つ柔軟性を活性化することで、脳状態を変えることができることが示されました。

このようにてんかん発作に対するレジリエンスは、どのようなメカニズムで実現されているのかを調べるために、てんかんレジリエンスを獲得した脳の組織化学解析を行ったところ、グリア細胞が適度に活性化していることが分かりました。また、生きているラット脳内にチューブを刺し込んで、脳内の微量な物質を解析したところ、レジリエンス脳では、抑制性伝達物質のアデノシンが増えていることが明らかになりました。そこで、てんかんレジリエンスを獲得したラットに対して、アデノシン受容体に対する阻害薬を投与したところ、ラットは再びてんかん様発作を起こすようになりました。したがって、一度、てんかん脳が出来上がってしまうと、過興奮しやすい回路は消えるわけではありませ

んが、アデノシンによる抑制作用が亢進すれば、神経細胞の過興奮は局所に封じ込められることで、てんかんレジリエンスが実現されることが示されました。

**結論:**今回、神経細胞からグリア細胞への信号伝達が繰り返されることで、グリア細胞から抑制性のアデノシンが放出されるようになり、てんかん発作に対するレジリエンスが獲得されたことが示唆されました。この実験では、脳内にアデノシンを直接投与したわけでも、抗てんかん薬を投与したわけでもありません。てんかんに対するレジリエンスは、脳内に予め備わっていたものであり、今回、このレジリエンスを効果的に引き出す方法が発見されました。もっとも、ヒトのてんかん患者に発作を繰り返させると、よりひどい発作が生まれるようになると考えられるので、かかりつけの医師に従っててんかん発作をコントロールすることが肝要です。しかし、このような過剰興奮に対する内因性ホメオスタシス機構を効果的に賦活化する方法の詳細な機序が明らかになれば、てんかんに対する根本的治療として発展させられることが期待されます。

**支援:**本研究は、日本学術振興会、文部科学省研究費補助金 JSPS KAKENHI (25115729, 16H01325, 18H04932, 25702054, 19H03338, 18K19368)、新学術領域研究「脳情報動態」(18H05110)、学術変革領域(A)「グリアデコーディング」(20H05896)の支援を受けて行われました。

#### 【用語説明】

- 注1. てんかん: 脳内で過剰な神経活動が発振すると発作が生じます。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。てんかん原性とは、正常な脳がてんかん発作を起こしやすい状態になることを指し、てんかんを発症することをてんかん原性が獲得されたと表現することもあります。
- 注2. レジリエンス: 一般に、レジリエンスとは、回復力、弾性、しなやかさを意味します。また、心理学の分野では、困難な状況にもかかわらず、しなやかに適応して生き延びる力のことを指すこともあります。今回、一度、過剰興奮の起きやすいてんかん脳になったにもかかわらず、抗てんかん作用が新たに発揮され、元の健常脳に近い状態に回復させることができたことをもって、てんかんレジリエンスが獲得されたと表現しました。もっとも、状態としては過興奮しにくい状態が達成されたわけですが、元の健常脳ともまた異なり、過興奮しやすい回路を抱えながらも、抑制性のアデノシンの作用が増強することで、過興奮を局所に封じ込める力が生まれた状態が獲得されたとと言えます。

- 注3. チャネルロドプシン 2 (ChR2)：クラミドモナスという藻の一種に発現する光感受性の膜タンパク質のこと。ChR2 に光をあてると、非選択的な陽イオンチャンネルとして働くため、このタンパク質を発現する細胞は電氣的に活性化されます。近年、ChR2 をマウスやラット等の実験動物の脳神経細胞に発現する遺伝子改変マウスが作製され、光によって脳活動を自在に操作するオプトジェネティクス(光遺伝学)技術が脳の基礎研究に用いられるようになりました。今回、神経細胞に ChR2 を遺伝子発現するラットの海馬を目指して光ファイバーを刺し入れ、連発光刺激を照射することで、てんかん様発作を引き起こすことができることが示されました。
- 注4. グリア細胞：脳内の細胞は、神経細胞とグリア細胞に分類されます。神経細胞は活動電位で情報を表現し、神経細胞同士をシナプス結合でつなぐネットワークで脳内情報処理が進むと考えられてきています。グリア細胞は、神経細胞の隙間を埋めて、神経細胞への栄養供給をする存在だと考えられてきましたが、近年、グリア細胞も特有の情報表現をしていて、神経細胞の担う情報処理に影響を与えることが認識されるようになってきました。また、グリア細胞は、細胞外のイオン環境や伝達物質の定常濃度を調整する機能があるため、個々の情報をコードするというより、神経が興奮しやすいかどうか、記憶につながる可塑性が起きやすいかどうか等、メタ情報制御に主な役割があるとも考えられています。
- 注5. アデノシン：生体のほとんどの細胞が産生するヌクレオシドの一種。脳内では神経細胞に対して抑制性の作用を持つことが知られています。アデノシンのまま細胞から放出される場合もあれば、アデノシン三リン酸(ATP)として放出され、細胞外で即座にアデノシンに分解されて、アデノシンとして周囲の細胞に作用することもあります。アデノシンは神経細胞からもグリア細胞からも放出されることが知られています。脳内アデノシンには抗痙攣作用はありますが、これを単純に全身投与しても、心臓等の臓器に影響がある可能性が高く、脳実質内のアデノシン増加にはつながりません。
- 注6. ホメオスタシス：ホメオスタシス(恒常性)とは、生物において、その内部環境を一定の状態に保ち続けようとする傾向のことです。脳内においても、過剰な興奮性神経活動があれば、必ずこの活動を治めるアデノシンや GABA といった伝達物質による抑制性の機構が発動されることが知られています。てんかん脳では、生来のホメオスタシス機構から逸脱するほどの神経発振が生じて、発作につながると考えられます。内因性の定常アデノシン濃度を増加させることによってホメオスタシス機構を賦活化すれば、てんかんレジリエンスが獲得されることが期待されます。

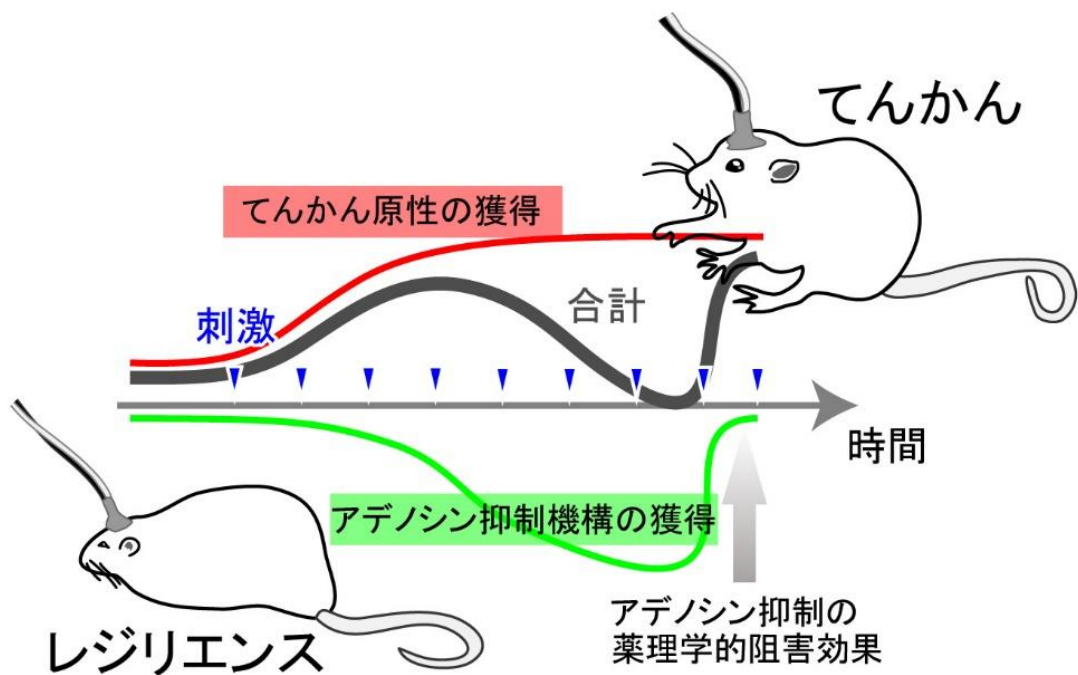


図 1. てんかんレジリエンス機構

神経細胞に光感受性分子 ChR2 を発現する遺伝子改変ラットを用いて、てんかん原性の獲得、ならびに、てんかんレジリエンスの獲得機構を明らかにする実験を行いました。神経活動は頭蓋骨に取り付けた電極で脳波計測することでモニタリングをしました。脳内海馬に向けて光ファイバーを刺し入れて、海馬神経細胞を特異的に光刺激すると、てんかん様の発作が引き起こされることが分かりました。連日の刺激によって、てんかん様発作は増悪し、てんかん原性獲得過程が観察されました。その一方、さらに刺激を続けると、今度は発作の起きにくいてんかんレジリエンスが獲得されることが示されました。アデノシン受容体の阻害剤を投与すると、再び、刺激によるてんかん様発作が引き起こされたことから、いったん獲得されたてんかん原性は失われたわけではなく、新たに、過興奮を局所に封じ込めるアデノシン作動性の抑制機構が獲得されたことが明らかになりました。神経細胞からグリア細胞へと繰り返される信号伝達によって、グリア細胞からのアデノシン放出が亢進されることが示唆されました。本研究では、外因性薬物の投与なしに、てんかん発作の起こりにくい脳状態に遷移させることが可能であることを示しています。ヒトにも使える刺激パラダイムを工夫したり、グリア細胞のアデノシン放出機構を直接のターゲットとする治療戦略を考案したりすることで、これまでにない発想でのてんかん治療の開発につながることを期待されます。

## 【論文題目】

Title: Optogenetic stimulus-triggered acquisition of seizure resistance

Authors: Yoshiteru Shimoda, Kaoru Beppu, Yoko Ikoma, Yosuke M. Morizawa, Satoshi Zuguchi, Uтарo Hino, Ryutaro Yano, Yuki Sugiura, Satoru Moritoh, Yugo Fukazawa, Makoto Suematsu, Hajime Mushiake, Nobukazu Nakasato, Masaki Iwasaki, Kenji F. Tanaka, Teiji Tominaga, Ko Matsui\*

## 筆頭著者情報

氏名: 下田 由輝

旧所属: 東北大学 大学院医学系研究科 新医学領域創生分野

現所属: 東北大学 大学院医学系研究科 神経外科学分野

雑誌: Neurobiology of Disease

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105602>

## 研究者情報

松井広 東北大学大学院生命科学研究科超回路脳機能分野・教授

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

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

## 【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

超回路脳機能分野

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](mailto: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](mailto:lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp)