

2019年8月23日

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

TV・ラジオ・WEB … 日本時間 2019年8月23日(金)午後6時

新聞 … 日本時間 2019年8月24日(土)朝刊

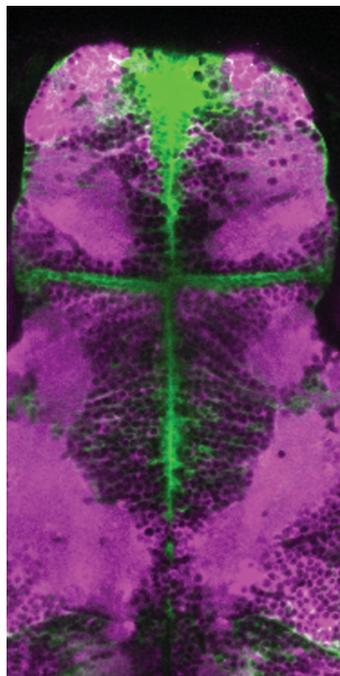
## ゼブラフィッシュ研究からわかった「てんかん発作」の新しい仕組み —てんかん発作へのグリア細胞ネットワークの関与—

### ■ 概要

重篤なてんかん発作が発生すると脳神経細胞のはたらきとつながりが大きく変化します。この変化を通して、脳神経細胞のネットワークはバランスのとれた安静状態から、きわめて活動的、同期的になります。しかしながら、この変化の根底にあるしくみはわかっていませんでした。

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の川上浩一教授らとノルウェー科学技術大学カヴリ統合神経科学研究所ほかの共同研究グループは、モデル生物のゼブラフィッシュにおいて、てんかん発作を人為的に発生させて、脳全体の神経細胞とグリア細胞の活動をカルシウムイメージング<sup>(1)</sup>によって調べました。その結果、てんかん発作直前に、神経細胞に先んじてグリア細胞<sup>(2)</sup>のネットワークが大きく活動することを見出しました。

これまでのてんかん治療薬は、神経細胞やその活動をターゲットにしたものが主流でしたが、この研究成果によってグリア細胞やその活動をターゲットにしたてんかん治療薬の開発が期待できます。



図：ゼブラフィッシュ脳のグリア細胞の活動のカルシウムイメージング

ゼブラフィッシュの稚魚で人為的にてんかんを発生させたときのグリア細胞の活動の様子をカルシウムイメージングで記録した。紫色の部分グリア細胞ネットワークを示す。

## ■ 成果掲載誌

本研究成果は、英国科学雑誌「Nature Communications」に2019年8月23日午前10時(英国夏時間)に掲載されます。

論文タイトル: Glia–neuron interactions underlie state transitions to generalized seizures

(グリアとニューロンの相互作用は、全般てんかん発作への状態遷移の根底をなす)

著者: Carmen Diaz–Verdugo, Sverre Myren–Svelstad, Ecem Aydin, Evelien van Hoeymissen, Celine Deneubourg, Silke Vanderhaeghe, Julie Vancraeynest, Robbrecht Pelgrims, Mehmet Llyas Cosacak, Akira Muto, Caghan Kizil, Koichi Kawakami<sup>6</sup>, Nathalie Jurisch–Yaksi & Emre Yaksi

## ■ 研究の詳細

### ● 研究の背景

意識がなくなるような重いてんかん発作は、部分発作から始まり全般発作<sup>(3)</sup>に移行して発症します。この場合、脳内で神経細胞の活動と接続が大きく変化し、部分発作時の局所的な過剰な神経活動が脳の残りの部分に広く伝播します。てんかん発作の開始と伝播は、多くの場合、脳の状態の移行と考えることができ、神経の接続が大きく変化します。しかしながら、部分発作が全般発作に移行する際に、神経細胞の活動や接続、脳の状態の変化がどのように生じるかは不明でした。

一方で、神経細胞の興奮と神経細胞のシナプスの接続の調節において、グリア細胞が重要な役割をはたすことがわかってきました。グリア細胞の最大のグループである星状膠細胞が関わるグリアシグナル伝達は、運動から睡眠、記憶形成まで、非常に多様な脳機能に関与していることがわかっています。さらに、星状膠細胞はギャップジャンクション<sup>(4)</sup>を介して接続されており、機能的なシンシウム(合胞体)<sup>(5)</sup>を形成しています。これにより、脳内の広範囲にわたってイオンと神経伝達物質を効果的に再分配することが示されました。しかしながら、てんかん発作の全般発作への移行におけるグリア細胞と神経細胞の相互作用の正確な役割は、未解決のままです。

### ● 本研究の成果

本研究では、モデル生物のゼブラフィッシュを用いて人為的にてんかん発作を誘発し、神経細胞とグリア細胞の活動の様子を観察しました。脳が正常状態から発作前状態への移行中、神経細胞の活動の同期性は局所的にのみ増加するが、グリア細胞の活動の同期性は、神経細胞とは無関係に広範囲にわたって増加することが明らかになりました。興味深いことに、発作前状態から全般発作への移行時に、神経細胞に先んじてグリア細胞<sup>(2)</sup>のネットワークが大きく活動し、その後グリア細胞と神経細胞の瞬間的な激しい活動が発生し、神経細胞ネットワークの機能的結合の急激な変化が観察されました。そして、最後に、グリア細胞のネットワークの人為的活性化が神経活動の強力な増加をもたらすことを明らかにしました。すなわち、グリア細胞と神経細胞の相互作用の変化が、てんかんの全般発作への移行の根底にあることがわかったのです。

本研究では、ゼブラフィッシュの稚魚において、神経に作用する化学物質のペンチレンテトラゾールでてんかん発作を誘発するモデルを用いました。また、2光子レーザー顕微鏡を用いたカルシウムイメージングによって、ゼブラフィッシュの稚魚が透明であることを生かし、高解像度で稚魚の脳を解析し、数千個の神経細胞とグリア細胞の活動と機能的結合を、これまでにはない時空間分解能で捉えることができました。

### ● 今後の期待

本成果により、てんかん発作が生じる新しいメカニズムを発見しました。いままでは神経細胞やその活動をターゲットにした薬剤が主流でしたが、この研究成果によってグリア細胞やその活動をターゲットにした薬剤の開発が期待できます。

## ■ 用語解説

### (1) カルシウムイメージング

神経細胞は興奮状態が変化する際に、カルシウムイオンの濃度が変化します。カルシウムイメージングでは、カルシウムイオンと結合すると蛍光の強さが変化するようなタンパク質を神経細胞に導入し、カルシウムの濃度変化を蛍光強度の変化として観察することによって、間接的に神経興奮を測定します。

### (2) グリア細胞

神経系を構成する細胞の中で神経以外の細胞の総称。ミクログリア、星状膠細胞(アストロサイト)など複数あります。星状膠細胞は、構造的に神経ネットワークを支えるだけでなく、物質輸送を介した細胞外イオン濃度の調節や神経細胞が消費するエネルギー(グリコーゲン)の貯蔵などを担うことで、神経ネットワークの活動面にも重要な機能をもつ。

### (3) 部分発作、全般発作

局所的な電氣的興奮が生じる部分発作から、電氣的興奮が脳全体に広がって全身のけいれんにつながる全般発作になる。

### (4) ギャップジャンクション

ギャップ結合とも呼ばれる。隣り合う細胞の細胞膜を貫通した筒状のタンパク質の集合体で、小分子物質やイオンが通過することができる。

### (5) シンチウム、合胞体

一つの細胞が複数の核をもつ細胞のこと。

## ■ 研究体制と支援

本研究は国立遺伝学研究所とノルウェー科学技術大学カヴリ統合神経科学研究所ほかの共同研究グループによって遂行されました。

## ■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 国立遺伝学研究所 発生遺伝学研究室  
教授 川上 浩一 (かわかみ こういち)

<報道担当>

- 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室 広報チーム