

頭痛メカニズム解明に向けた 神経細胞間隙の分子動態イメージング

Imaging dynamics of biological molecules in inter-cellular spaces of the brain

- ▶ 頭痛時、脳組織の細胞外イオン濃度が変化することが知られている
- ▶ 神経活動に伴う細胞外分子の動態を可視化する手法を確立した
- ▶ 脳スライス標本にて神経伝達物質やイオンの動態を捉えることに成功した

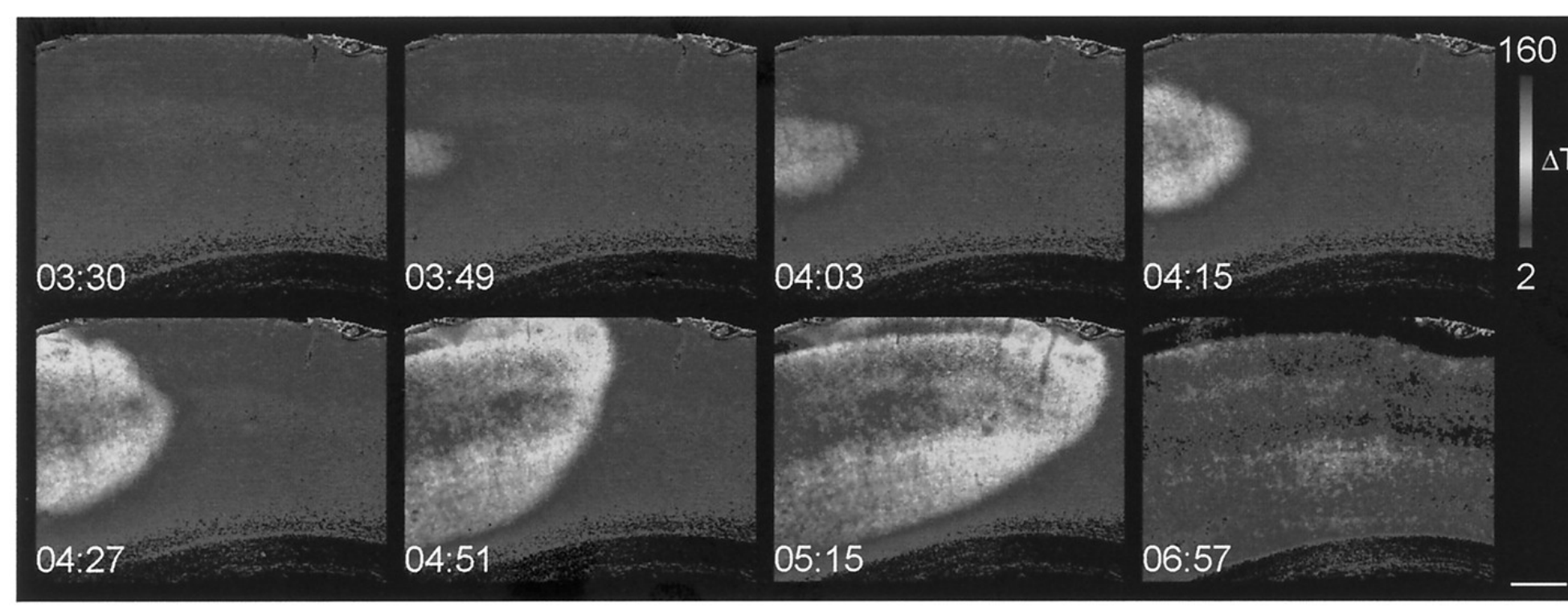
頭痛をどうやって解析する？

拡散性脱分極という現象に着目し、痛みが起こる前に脳内で起こる変動の理解を目指しています。



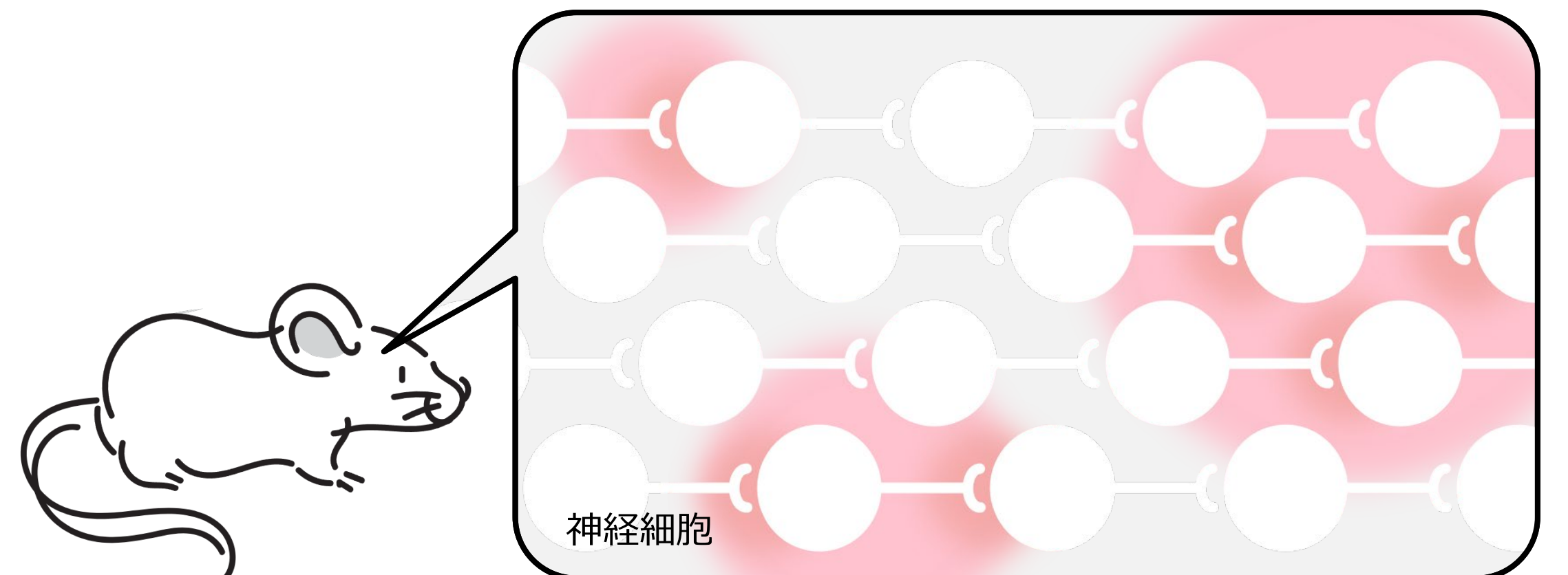
拡散性脱分極とは？

拡散性脱分極 (spreading depolarization; SD) は、神経細胞やグリア細胞の一過性興奮の後、活動抑制が持続的に広がる現象です。片頭痛をはじめ、てんかんや脳梗塞などの病態にも関与すると推測されています (Leao, 1944; Major et al., 2020)。アストロサイトによる神経細胞外環境の制御に関わっていると報告されています (Seidel et al., 2017)。



細胞外環境を捉える意義？

細胞の正常な機能には、細胞外分子 (伝達物質・イオンなど) の濃度が保たれることが重要です。しかし、細胞外分子のモニタリングは、細胞内分子の可視化に比べて報告例が少なく、その手法は確立されていません。神経活動の場をモニタリングし、その変動を捉えることが、頭痛やてんかんの分子メカニズム理解につながると考えています。



細胞外分子の動態を可視化解析するための手法を確立しました

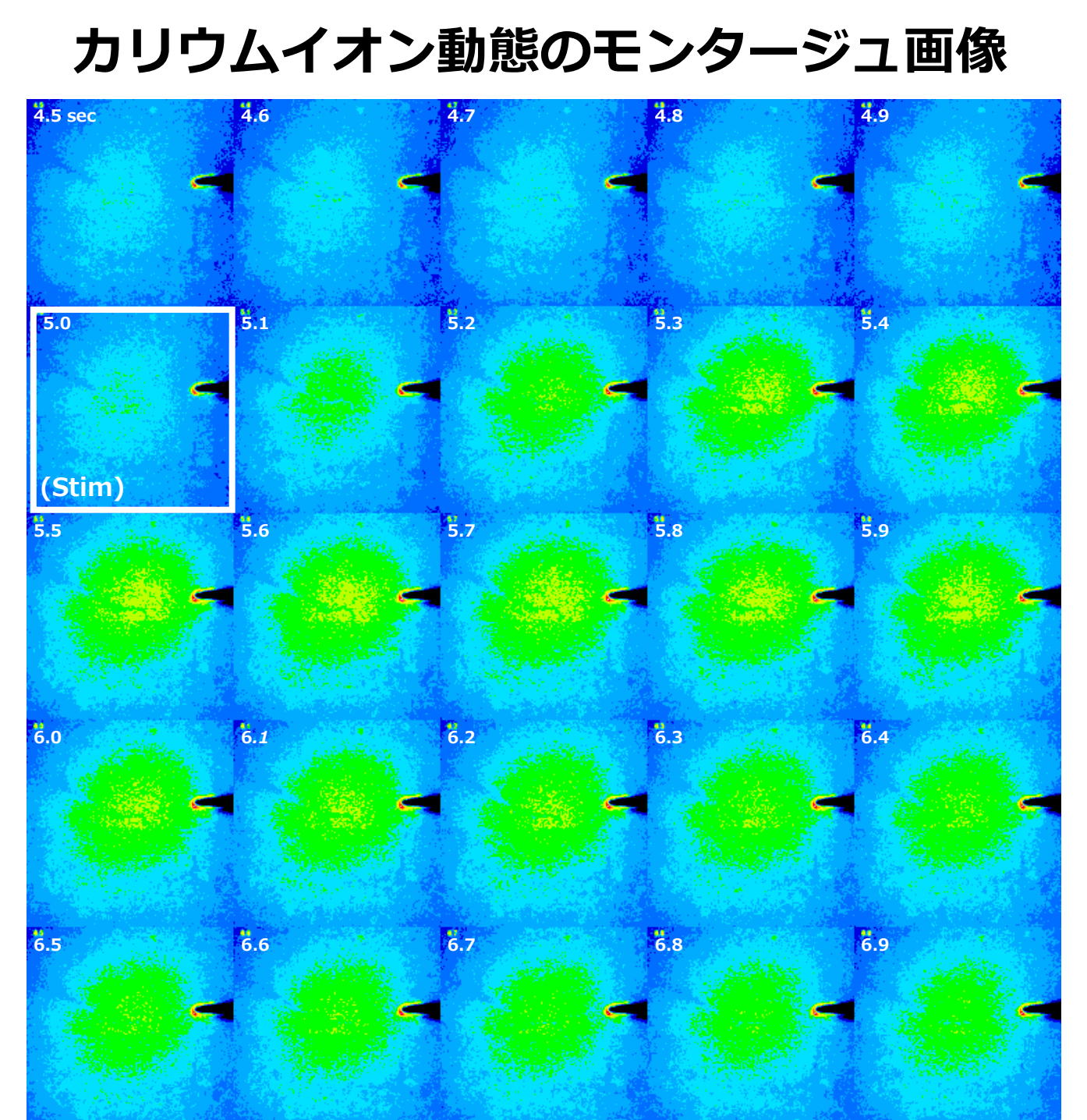
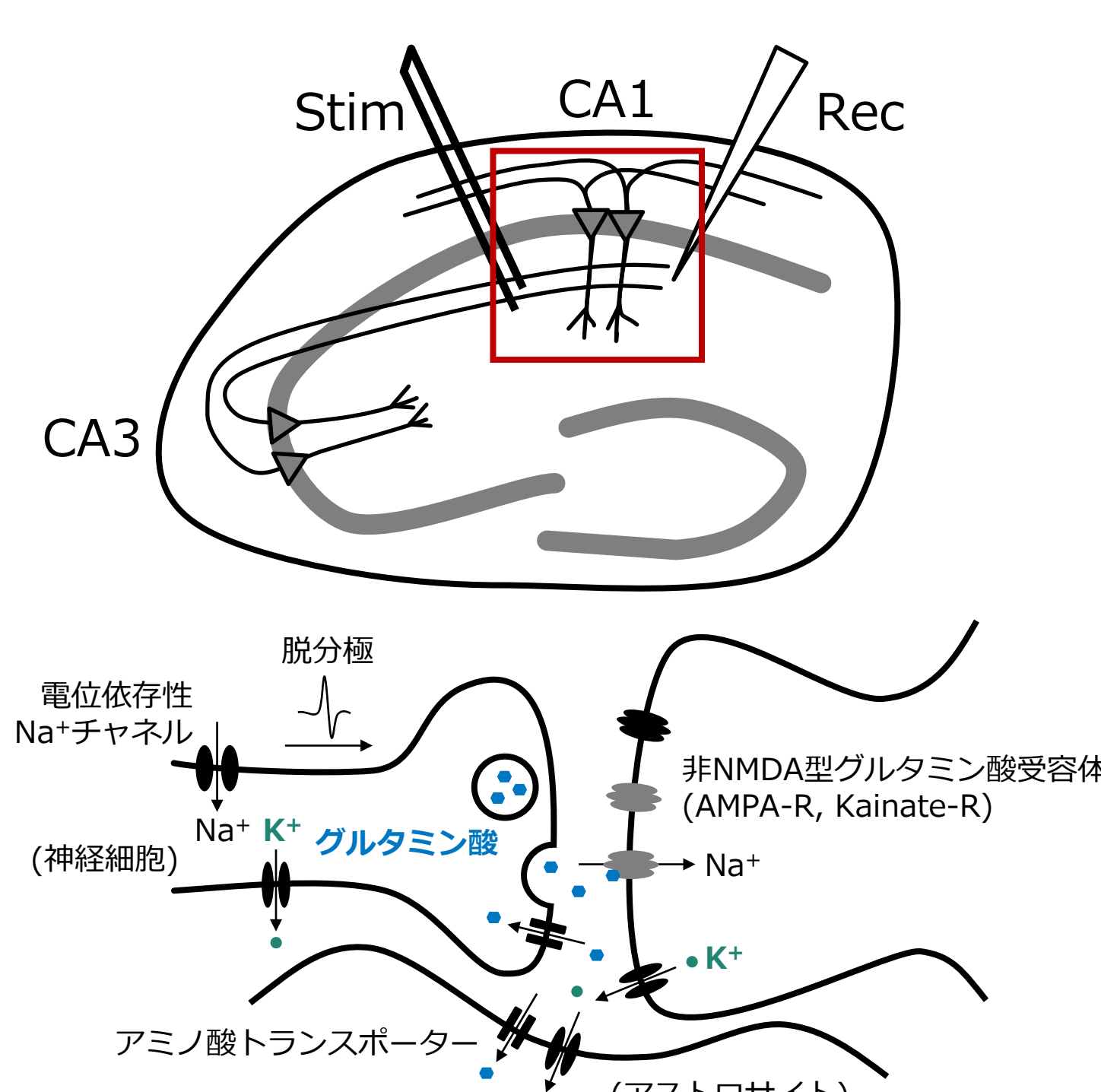
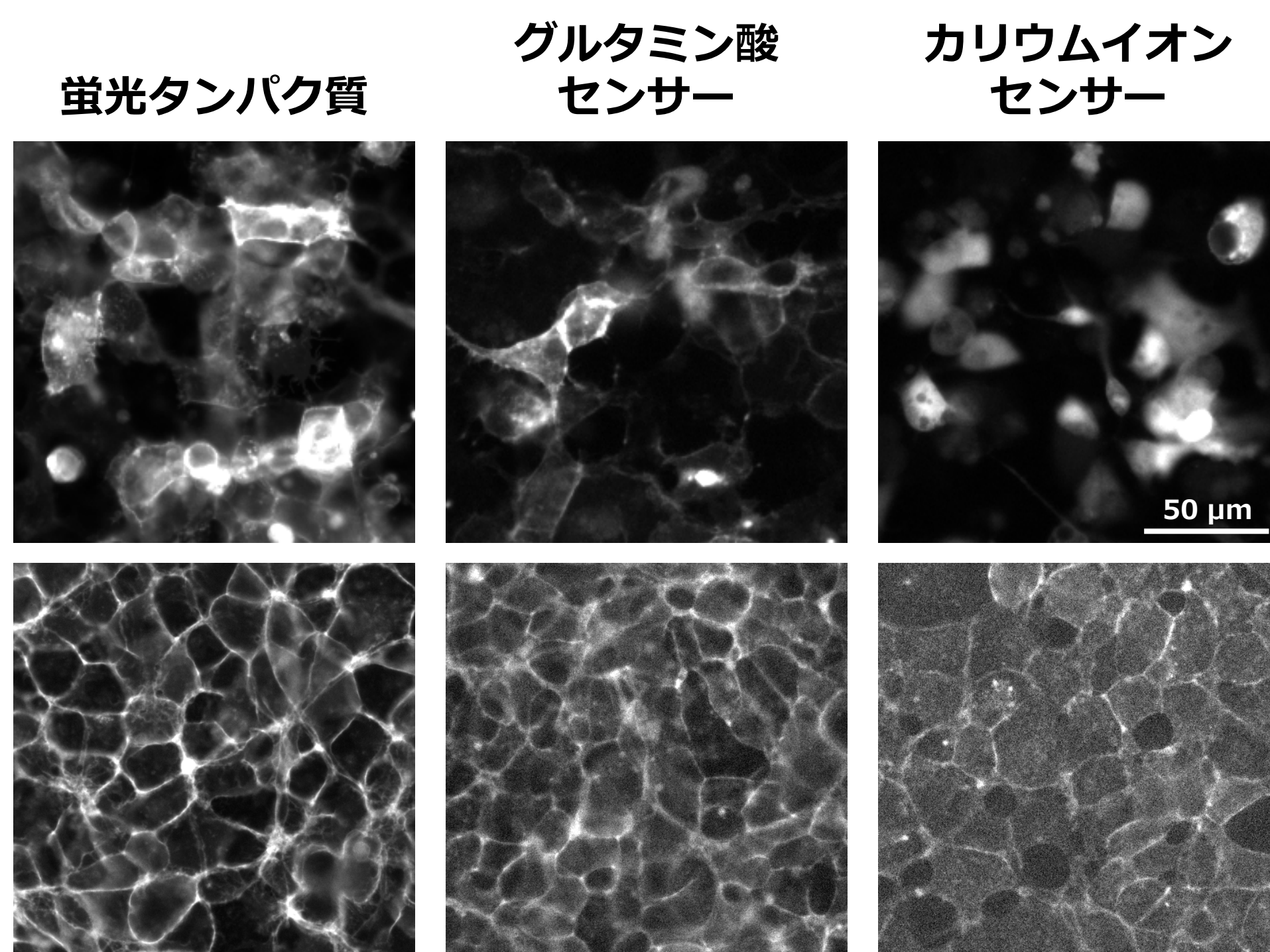
HEK293細胞における分子センサーの細胞外誘導様式ごとの蛍光観察結果

マウス脳スライスにおける実験系

ライブイメージングに適用した様子

従来の技術
(遺伝子導入あり)

確立した技術
(遺伝子導入なし)

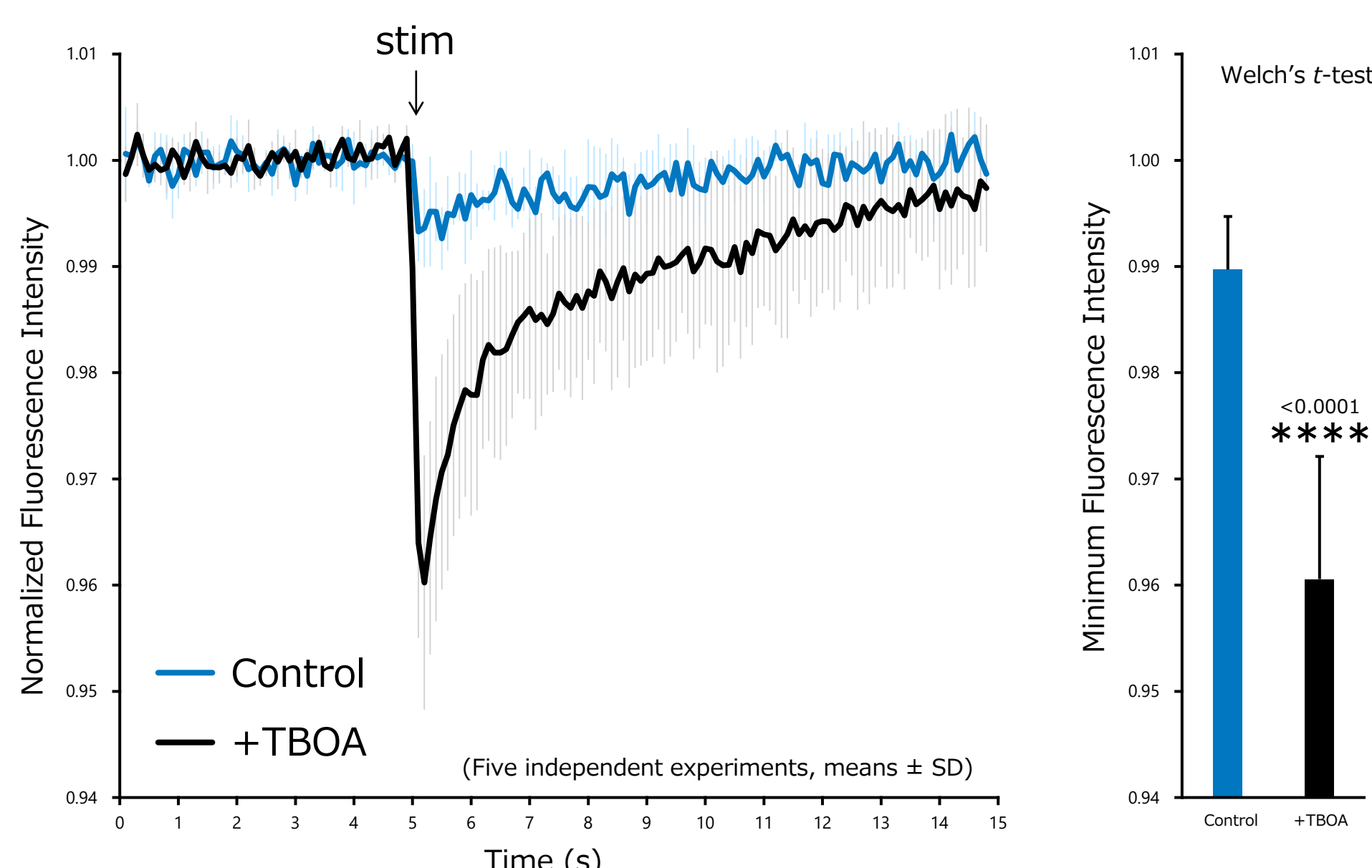


マウス脳スライス標本にて神経活動に応じた細胞外分子の変動を捉えました

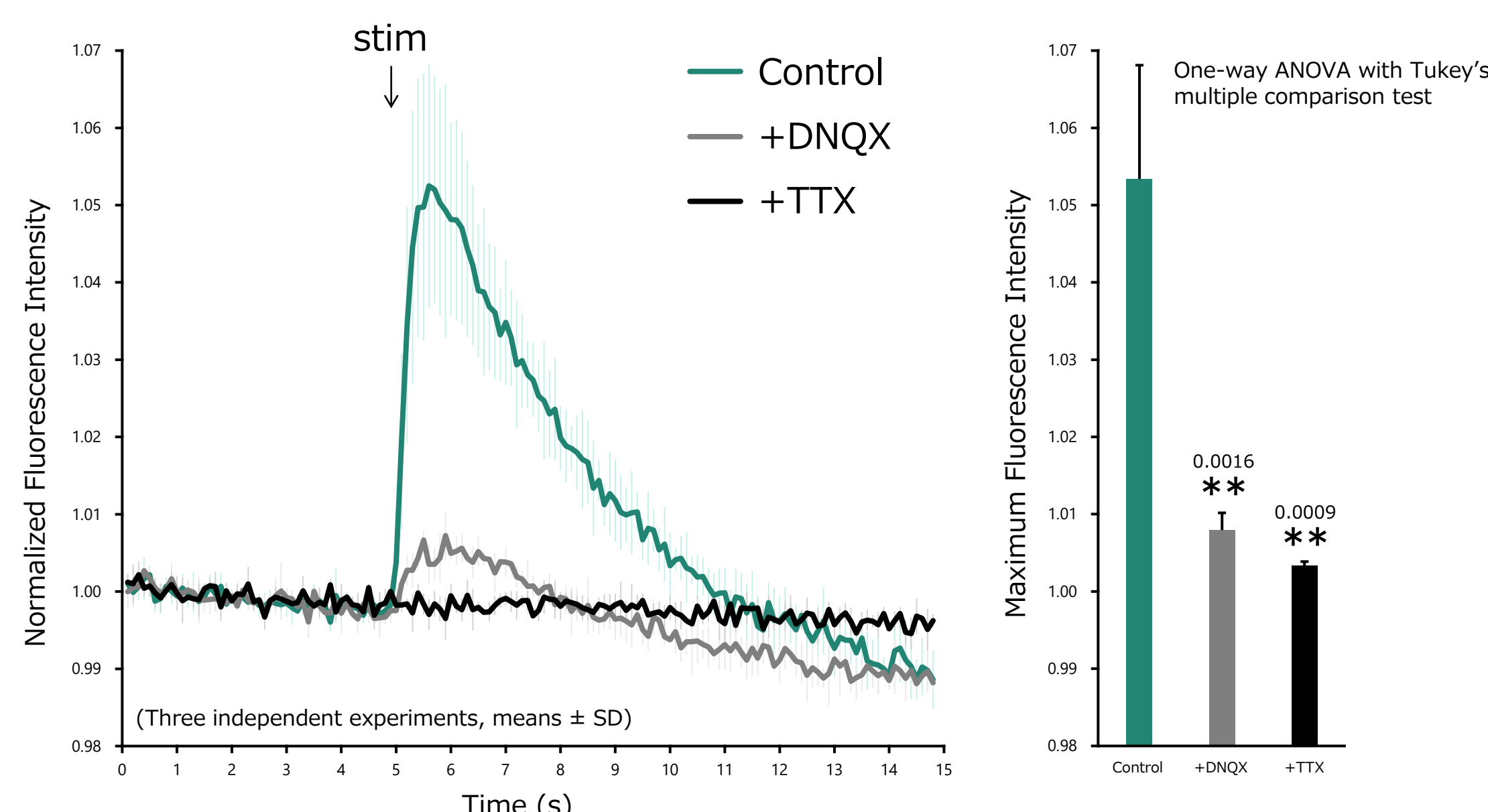
海馬スライスCA領域の電気刺激に伴う 細胞外グルタミン酸の濃度変化

海馬スライスCA領域の電気刺激に伴う 細胞外カリウムイオンの濃度変化

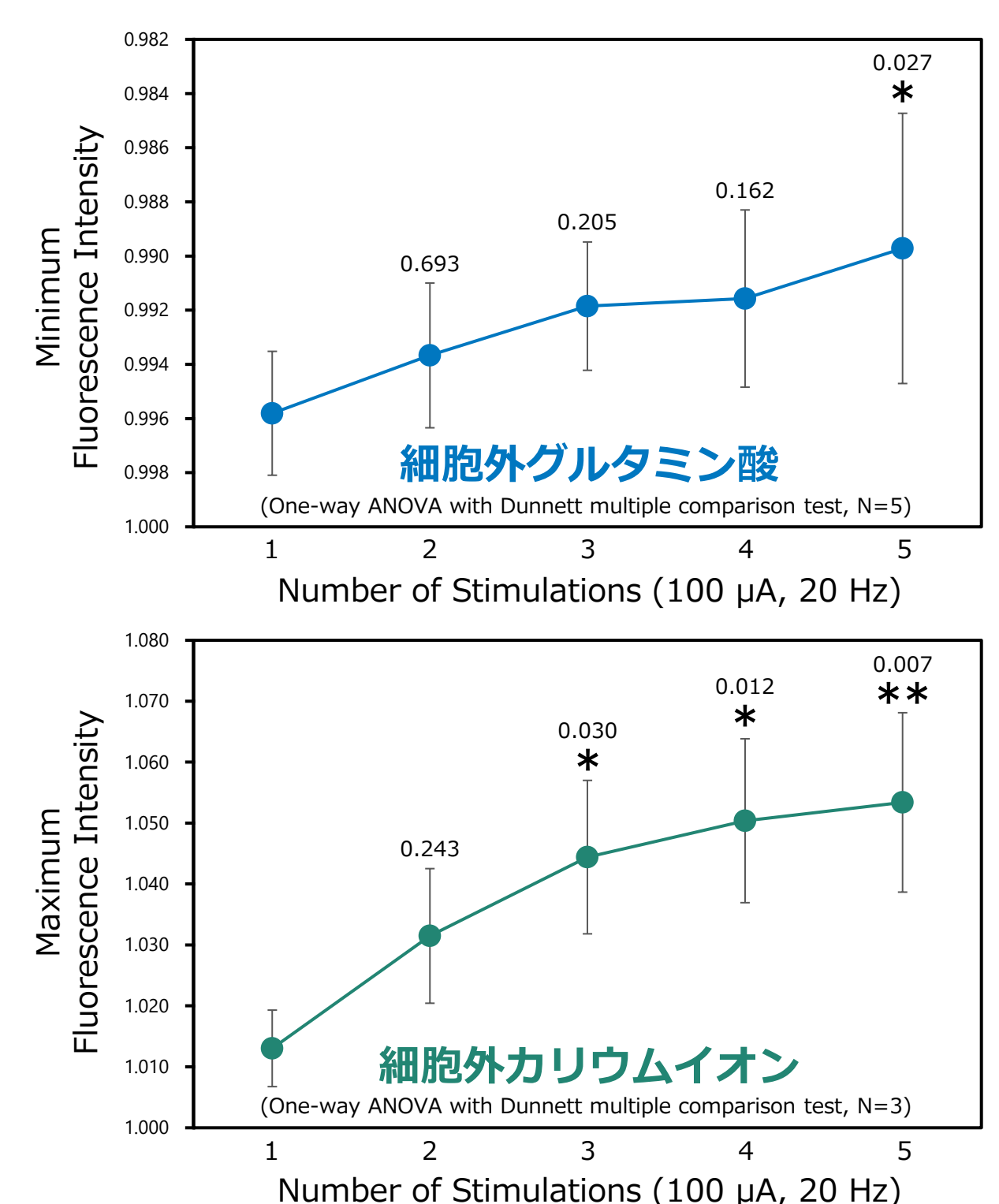
細胞外グルタミン酸・カリウムイオン濃度の 電気刺激頻度依存性



※ グルタミン酸センサーは輝度減少 (Turn-OFF) 型：濃度上昇で暗くなる
※ TBOA：アミノ酸トランスポーター阻害



※ カリウムイオンセンサーは輝度増加 (Turn-ON) 型：濃度上昇で明るくなる
※ DNQX：非NMDA型グルタミン酸受容体阻害, TTX：電位依存性Na⁺チャネル阻害



頭痛解析のほか、細胞外環境がカギとなる病態解析や健康評価技術への展開を目指しています