



東北大学



2013年4月11日
東北大学大学院医学系研究科

オプトジェネティクスによるてんかん発作モデルの開発 —てんかん発作のメカニズムに光をあてる—

東北大学大学院医学系研究科生体システム生理学分野の虫明元教授、神経外科学分野の冨永悌二教授、てんかん学分野の中里信和教授らのグループは、光感受性イオンチャネルであるチャンネルロドプシンをラットの脳神経細胞に導入し、海馬*1に間欠的な光刺激を与えることで、極めて再現性の高いてんかん発作モデルを作成することに成功しました。光を利用しているため、てんかん発作が発生する過程の電気生理現象を直接観察し、てんかん発作の発生や伝播の様子を観察できます。この発作モデルを用いて、海馬におけるてんかん発作の発生に海馬長軸方向の情報伝達が重要であることを明らかにしました。このように光学と遺伝学を融合したオプトジェネティクス*2の方法を用いたてんかん発作の研究は、今後てんかんという病気の生成のメカニズム解明や、さらには新しいてんかん治療法の開発につながる画期的な成果として期待されます。

本研究成果は、PLOS ONE 誌電子版に掲載されました。

【研究背景】

・てんかんについて

てんかんは有病率 0.5~0.8%の比較的頻度の高い疾患です。てんかんの根本的治療はいまだに無く、薬物治療が適切に行われていると考えられる患者においても約 3 割は発作が完全にコントロールされていません。てんかん発作は、脳内の多数の神経細胞が過剰に同期して発火することで生じる異常活動ですが、脳がそのような状態に移行するメカニズムは現在まで分かっていません。その理由の一つとして、効率良くてんかん発作を再現するモデル動物が無かったことが挙げられます。東北大学には、2010年に国内で初めててんかんを専門に研究する「てんかん学分野」が誕生しました。

・てんかんを研究する動物モデルの限界

てんかんの病態や治療法を研究するために様々な動物モデルが開発されてきました。ヒトに類似したてんかん発作を再現するが作成に数週間から数ヶ月要するモデル(キンドリングモデル)や、即時に発作を再現できるがヒトのてんかん発作とは類似しないモデル(音響けいれんモデル)など、てんかん発作を再現する効率(作成時間、死亡率、確実な発作の誘発)とヒトてんかん発作との類似という点において全てを満足するモデルはありませんでした。

・オプトジェネティクス(光遺伝学)

特定の波長の光に反応して活性化するタンパク質を遺伝的に特定の細胞に導入する技術です。そのうちのひとつであるチャンネルロドプシン 2 (ChR2) は、青色光をあけると開く陽イオンチャネルです。ChR2 を発現させた神経細胞に青色光をあけると、光を照射している間は神経細胞が脱分極し、興奮させることができます。この技術によって、特定の細胞の活動を時間的に正確に(ms 単位)コントロールすることができます。神経機能を調べる目的に神経科学領域で近年最も盛んに研究されている分野の一つで、オプトジェネティクスはネイチャーメソッドにより「メソッド・オブ・ザ・イヤー2010」に選ばれています。

【研究内容】

・オプトジェネティクスによるてんかん発作モデル

東北大学大学院医学系研究科生体システム生理学分野と神経外科学分野、てんかん学分野の共同グループは、ChR2 を導入したラットの海馬に間欠的な光刺激を与えることで、てんかん発作を誘発することに成功しました。周波数が 10Hz および 20Hz の光刺激条件において、ほぼ 100%の確率で発作を繰り返し誘発できることが分かりました。発作は四肢の運動症状を伴うことからヒトのてんかん発作と類似しており、また、繰り返しの発作誘発による死亡は観察されませんでした。この新しいてんかん発作モデルは、短時間に発作を繰り返し再現できることから、てんかん発作の新しい治療法を効率良く評価するモデルとして期待されます。

また、光を介して神経細胞に作用するために電氣的な雑音がなく、てんかん発作が生じる過程の電気生理現象を海馬内に刺入した多点電極による脳波で同時に観測することが可能でした。脳波を統計学的に解析したところ、てんかん発作が発生する時には海馬の背側から腹側への情報伝達が優位となり、発作の終わりに向けてこの情報の流れが反転することが明らかになりました。てんかん発作になる脳回路の病的な状態遷移^{*3}の機構を理解することで、逆にてんかん発作を正常な脳活動に戻す状態遷移の機構、すなわち治療方法の開発にもつながる研究に今後発展することが期待されます。また、海馬が記憶に関わることから、海馬回路の特性を調べる新たな研究ツールとしても優れたモデルです。

本研究は、科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業(CREST)「中枢神経系局所回路の状態遷移としての動的情報変換の解明」(研究代表者:虫明元)、てんかん治療研究振興財団研究助成(平成 22 年度, 研究代表者:岩崎真樹)によってサポートされました。

【論文題目】

Optogenetically Induced Seizure and the Longitudinal Hippocampal Network Dynamics.

掲載雑誌: PLOS ONE (<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0060928>)

「光遺伝学的に誘発されるてんかん発作と海馬長軸方向の神経ネットワーク動態」

【用語説明】

*1 海馬: 記憶や空間学習に関わり、最も研究が進んでいる脳領域の一つ。神経新生が起こる場所としても知られる。しばしば、てんかん発作の原因となる。

*2 オプトジェネティクス: 光学と遺伝学を融合した分野で光遺伝学と呼ばれる。光によって活性化するタンパク質を遺伝的に導入し、ある特定の波長の光を照射することで標的とする神経細胞の活動をミリ秒単位の時間精度で制御できる技術である。チャンネルロドプシン 2 は、波長 450nm 付近の青色光によって開口する光感受性の陽イオンチャンネルである。チャンネルロドプシン 2 を導入した神経細胞に青色光を照射すると、その神経細胞を興奮させることができる。オプトジェネティクスは、神経活動を正確にコントロールする新しい技術として大きな注目をあびている分野である。

*3 状態遷移: 何らかの対象(物)が、ある状態から別の状態へ飛び移ること。脳回路は通常ある範囲で興奮性、抑制性のバランスが保たれているが、刺激やその他の外乱でそのバランスが崩れ状態が突然移り変わることを脳回路の状態遷移と呼ぶ。

【関連リンク】

東北大学大学院医学系研究科 生体システム生理学分野

<http://www.neurophysiology.med.tohoku.ac.jp/index.html>

東北大学大学院医学系研究科 てんかん学分野

<http://www.epilepsy.med.tohoku.ac.jp/>

戦略的想像研究推進事業 CREST「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」

<http://www.crest-bnn.jst.go.jp/researcher/21/07.html>

【問い合わせ先】

東北大学大学院医学系研究科生体システム生理学分野

教授 虫明 元(むしあけ はじめ)

電話番号: 022-717-8073

Eメール: hmushiak@med.tohoku.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野

助教 岩崎 真樹(いわさき まさき)

電話番号: 022-717-7230

Eメール: epinetmi@gmail.com

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

長神 風二(ながみ ふうじ)

電話番号: 022-717-7908

ファックス: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp

図1. オプトジェネティクスによるてんかん発作モデル

チャンネルロドプシン2は青色光をあてることによって開口する陽イオンチャネルである。チャンネルロドプシン2を発現した神経細胞に青色光をあてて神経細胞を駆動し、てんかん発作を誘発させることができる。

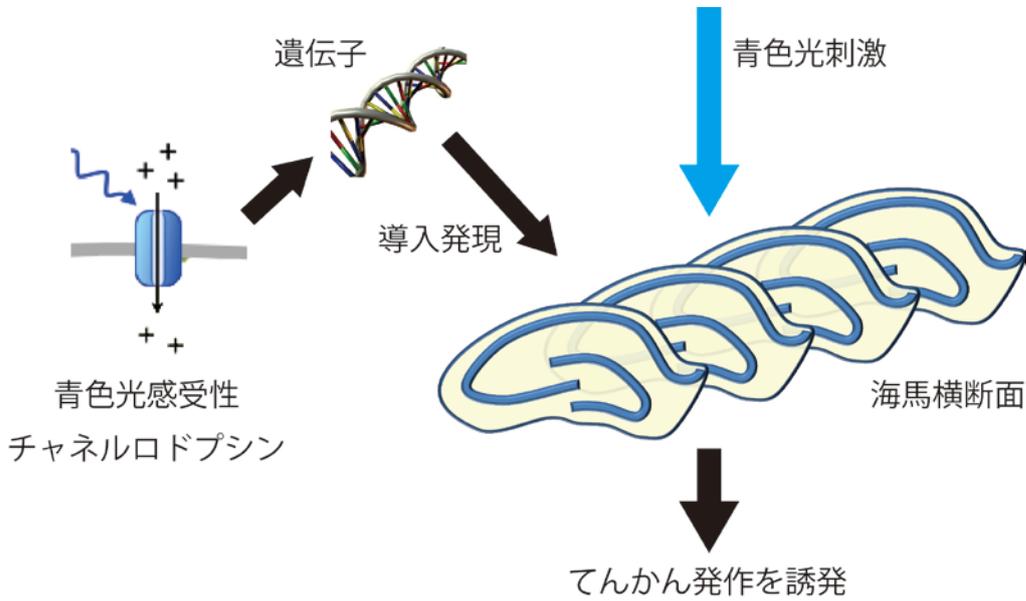


図2. 光刺激によるてんかん発作モデル

チャンネルロドプシン2を海馬に導入したラット脳に光ファイバーを挿入し、間欠的に青色光をあてることによっててんかん発作を誘発できる。下の波形は実際の脳波を示しており、光刺激中に始まり光刺激終了後も持続する、振幅の高い律動的な活動が観測されている。

