

令和3年1月29日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

## 脳内グリアによるてんかん重篤化メカニズムの解明 グリア細胞を標的とした新規てんかん治療戦略の開発へ

### 【発表のポイント】

- ・ 脳内グリア細胞<sup>\*1</sup> の一種であるアストロサイトの細胞機能は、まわりの神経活動に応じて可塑的に変化することが示されました。
- ・ アストロサイト細胞機能の可塑性が、てんかんの重篤化につながることを発見しました。
- ・ これまでの抗てんかん薬は、神経細胞を標的としたものがほとんどでしたが、アストロサイトの機能変化を抑制する治療戦略によって、てんかんの重篤化の予防に繋がることが期待されます。

### 【概要】

脳は、神経細胞とグリア細胞の2種類の細胞で成り立っています。グリア細胞の一種であるアストロサイトは、脳内イオン環境を制御しており、健全な興奮と抑制バランスの維持に重要です。東北大学大学院生命科学研究科の小野寺麻理子(博士後期課程学生・日本学術振興会特別研究員)・松井広教授らのグループは、神経細胞の過剰な興奮によってアストロサイトの機能に可塑的な変化が誘導され、脳内イオンバランス機構が乱れることで、てんかんの重篤化が進むことを明らかにしました。また、実験動物のマウスを用いた研究では、アストロサイトの機能的な変化のきっかけはアストロサイトの細胞内がアルカリ化することであることが示され、この機構を薬理的に阻害すると、てんかん発作の重篤化を防止できることを解明しました。本研究成果は、将来的には、アストロサイトを標的とした、新規抗てんかん治療戦略の開発に繋がることが期待されます。

本研究成果は、2021年1月21日付で *Journal of Neuroscience* 誌に Early Release として掲載されました。

## 【詳細な説明】

てんかんとは、脳の神経細胞が過剰に興奮し、発作をおこす病気です。てんかん発作を繰り返すことで、より重篤なてんかんに発展することも知られています。全人口の約1%がてんかんを患い、患者の約30%は、神経細胞を標的とする既存の薬が効かない難治性てんかんに苦しんでいます。そのため、新しい作用標的を持つてんかん薬の開発は喫緊の課題となっています。脳の中には、神経細胞の他にグリア細胞があります。東北大学大学院生命科学研究科の小野寺麻理子大学院生・松井広教授らのグループは、独 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf の Christine Rose 教授らと共に、神経細胞の過剰な興奮によって脳内グリア細胞の一種であるアストロサイトの機能に可塑的な変化が誘導され、脳内イオンバランス機構が乱れることで、てんかんの重篤化が進むことを明らかにしました。また、アストロサイトの機能的な変化を薬理的に抑制することにより、てんかん発作の重篤化を阻止できることが示されました。本研究結果は、将来的には、アストロサイトを標的とした、新規抗てんかん治療戦略の開発に繋がること期待されます。

神経細胞が興奮すると、神経細胞の細胞内から細胞外にカリウムイオンが排出されることが知られています。このカリウムイオンは、神経細胞に興奮性の作用を及ぼすので、カリウムイオンがいつまでも細胞外に停留したままだと、神経細胞の過度な興奮状態が持続します。脳内アストロサイトには、細胞外カリウムイオンを除去する機能( $K^+$ クリアランス<sup>\*2</sup>)が備わっており、健常な脳内環境を保持するのに役立っています。この $K^+$ クリアランス機構により、増加した細胞外のカリウムイオンは、まずはアストロサイトに取り込まれます。隣り合うアストロサイト同士の細胞質はギャップ結合<sup>\*3</sup>で繋がっています。アストロサイトに取り込まれたカリウムイオンは、アストロサイト同士のネットワーク内部を濃度勾配に従って移動して除去されます。 $K^+$ クリアランス機構が破綻した状態で、神経細胞がいったん過度に興奮すると、この興奮を止めることができなくなると考えられます。てんかん病態が増悪する要因のひとつとして、 $K^+$ クリアランス機構の破綻が想定されていましたが、アストロサイトの何がどのように変化して $K^+$ クリアランス機構が破綻するのか、そのメカニズムは不明でした。

本研究では、実験動物のマウスの脳の細胞内外のイオン動態を、電気生理学的手法やイメージング法を用いて計測しました。実験的に、てんかん様の過剰興奮を誘導すると、(1)アストロサイトに発現する  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  共輸送体 (NBC<sup>\*4</sup>) が働いて、細胞内にアルカリ性のイオンの  $\text{HCO}_3^-$  が取り込まれることで、細胞内の pH がアルカリ化することが示されました。また、(2)この細胞内のアルカリ化に伴って、アストロサイト同士を結ぶギャップ結合が閉鎖され、それにより、(3)  $\text{K}^+$  クリアランスが障害されることが明らかになりました。さらに、細胞内がアルカリ化するメカニズム(1)を薬理的に阻止すると、(4)てんかん様の神経過剰興奮を防ぐことができることが細胞・組織レベルの研究で明らかにすることができ、また、生きたマウスの脳内に薬物を投与する実験においてはてんかん発作の重篤化を防止できることも確認されました。本研究では、NBC を特異的に阻害する薬物を用いることで、てんかんの重篤化における NBC とアルカリ化の役割を探りました。しかしながら、同様の作用を持つ薬物をヒト臨床で使う上には、血管脳関門を通過できる薬物の開発、安全性の確認、標的分子特異性を高めるなど詳細な検討が必要となります。将来的には、アストロサイトを標的とした新規てんかん治療戦略が確立されることが期待されます。

本研究は、日本学術振興会(19J12139)、文部科学省研究費補助金 JSPS KAKENHI(16H01325, 18H04932, 20H05046, 19H03338, 18K19368)、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。また、ドイツとの国際共同研究に当たって、東北大学国際共同大学院プログラム Neuro Global Program、及び、国際グリアコンソーシアム Young Glia の支援を受けました。

## 【用語説明】

### \*1 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。K<sup>+</sup>クリアランス(下記\*2)も、グリア細胞の担う重要な機能のひとつであり、今回、この K<sup>+</sup>クリアランス機能が可塑的に変化することが示されました。今回、捉えたのは、てんかん病態時における変化ですが、生理的な条件でもギャップ結合が変化することで、脳内情報処理の特性が変化する可能性も考えられます。

### \*2 K<sup>+</sup>クリアランス:

K<sup>+</sup>クリアランスは、細胞外 K<sup>+</sup>濃度を正常値に保ち、脳内の興奮性を制御するアストロサイトの機能です。神経活動後、細胞外 K<sup>+</sup>濃度が増加します。細胞外に増加した K<sup>+</sup>は、アストロサイトに取り込まれた後、ギャップ結合で繋がったアストロサイト同士のネットワーク内部を濃度勾配に従って移動することにより除去されます。

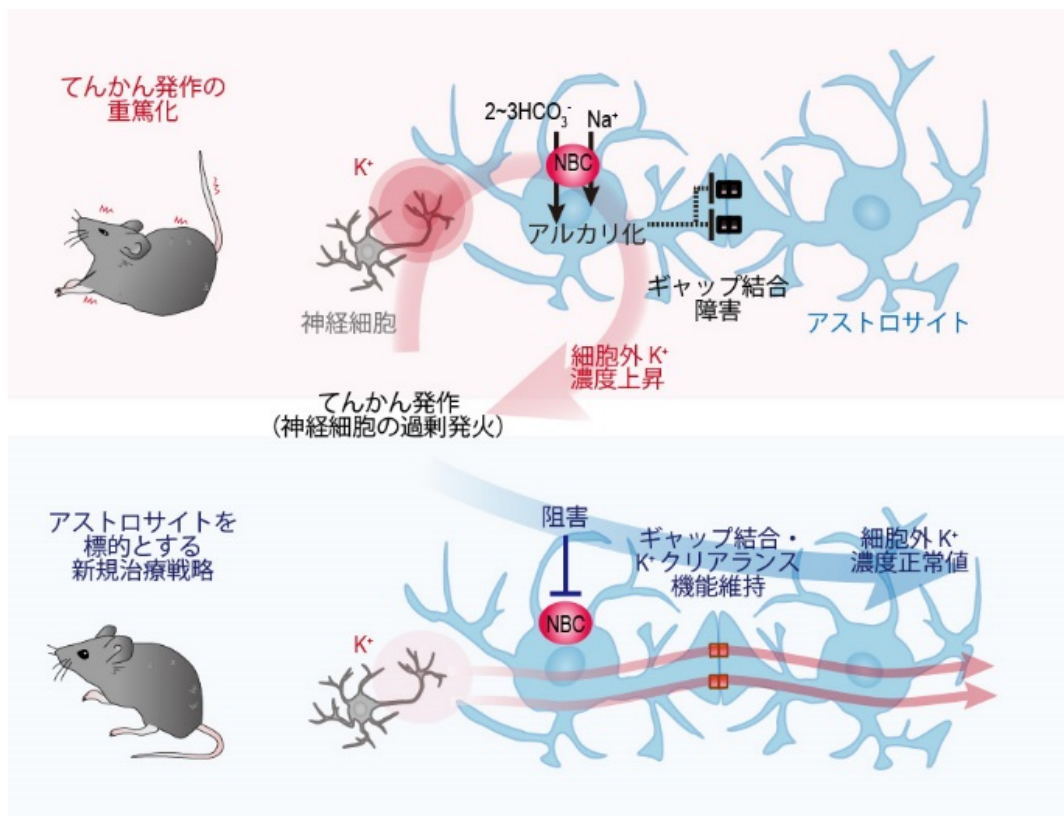
### \*3 ギャップ結合:

ギャップ結合は、隣接するアストロサイトの細胞質同士を繋ぐトンネル状の構造です。ギャップ結合による細胞間連絡により、アストロサイトは脳内に広大なネットワークを形成しています。ギャップ結合は、膜タンパク質コネキシン(connexin)が6個円状に並んだ構造体が互いに接することで形成されます。ギャップ結合を介して、イオンや代謝産物、神経伝達物質等、1 kD 以下の物質が行き来し、細胞間でのコミュニケーションが行われていることが知られています。

### \*4 NBC:

Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>共輸送体は、アストロサイト興奮時、内向きのイオン輸送により、Na<sup>+</sup>と2~3つのHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>を細胞内に取り込みます。HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の増加は、アルカリ化を引き起こすことから、細胞内のアルカリ化に関与することが知られています。

【図】



てんかん重篤化メカニズムとその治療戦略

神経細胞のてんかん様発火により、細胞内から細胞外へと  $K^+$  が排出されます。この細胞外  $K^+$  の蓄積により、アストロサイトが脱分極し、NBC が活性化され、 $HCO_3^-$  がアストロサイト細胞内へと流入します。 $HCO_3^-$  は細胞内をアルカリ化させます。ギャップ結合の透過性は、細胞内 pH の変動に反応し、大きく変化することが知られています。そのため、 $HCO_3^-$  流入による細胞内の pH 変化に伴いアストロサイト間を繋ぐギャップ結合透過性が減少します。ギャップ結合の閉塞によりアストロサイト間のイオン輸送は阻害されるため、細胞外  $K^+$  クリアランス機能が障害されます。細胞外  $K^+$  の蓄積は、細胞の脱分極による過興奮状態を作り出します。したがって、このようなアストロサイトの可塑的な変化はてんかん重篤化の要因であると考えられます。

一方、てんかん様発火に誘発される NBC の活動を阻害することにより、アストロサイト細胞内のアルカリ化、及びギャップ結合閉塞の防止に繋がります。アストロサイト間のイオン輸送が維持されることで、細胞外  $K^+$  クリアランス機能も保持されます。したがって、有害なアストロサイトの可塑的変化の抑制は、てんかんの発展と重篤化を未然に防ぐ新しい治療戦略に繋がると考えられます。

**【論文題目】**

題目： Exacerbation of epilepsy by astrocyte alkalization and gap junction uncoupling

著者： Mariko Onodera, Jan Meyer, Kota Furukawa, Yuichi Hiraoka, Tomomi Aida,  
Kohichi Tanaka, Kenji F. Tanaka, Christine R. Rose and Ko Matsui

筆頭著者情報

氏名： 小野寺 麻理子

所属： 東北大学 大学院生命科学研究科 脳生命統御科学専攻  
細胞ネットワーク講座 超回路脳機能分野

雑誌： Journal of Neuroscience

DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2365-20.2020>

**【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

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)