

脳の奥底へ

既存のイメージング技術を用いた現在進行中の研究により、アルツハイマー病などの神経疾患と、それによる脳への影響について、これまで以上に深く理解できるようになるかもしれない。より有用な治療法への道を切り開く可能性もある。

米ボストン大 (Boston University, BU) ニューロフォトンクスセンターのチームは国立衛生研究所 (National Institutes of Health) のBRAINイニシアチブの助成金を受け、カリフォルニア大サンディエゴ校 (University of California San Diego) とマサチューセッツ総合病院 (Massachusetts General Hospital, MGH) とイリノイ大シカゴ校 (University of Illinois at Chicago) の研究者とともに、ニューロフォトンクスを活用している。その目的は、脳活動を測定・マッピングする非侵襲的イメージング法である機能的MRI (fMRI) を用いて、神経回路と神経活動に関する情報収集手法を開発することである。この手法により、脳がどのように機能しているか、特に正常な脳機能が疾患によってどのように阻害されるのか、より深く理解できると期待される。

「動物では、あらゆる種類の侵襲的な方法が利用でき、どの方法も非常に特異的である」と、生物医学工学者 (BME) でBU准教授のアンナ・デヴォー医師 (Anna Devor) は述べる。同氏は、BRAINイニシアチブの支援を受けた研究を主導している。「その一例が、二光子リン光寿命顕微鏡 (2PLM) と酸素感受性ナノプローブを組み合わせた脳内酸素マッピングである」(図1)。

この技術の開発は、MGHのA.A.マ

ルティノスセンター生体医学イメージング所属で、BRAINチームのメンバーであるサヴァ・サカディック医師 (Sava Sakadzic) が主導した。「2PLMは、われわれが脳組織や血管の酸素化を観察する能力に革命をもたらしている」とデヴォー氏は話す。「これにより、活動ニューロンの酸素消費率を計算できる。活動ニューロンの酸素消費率は、fMRI信号のモデル化に必要なパラメータである。ただ、2PLMでは、酸素感受性ナノプローブを脳に送達するためには、頭蓋骨を開けなければならない」。

これらは侵襲的な手技であり、ヒトには適応できないことは明らかだと、同氏は補足する。そこでチームはマウスを用いている。マウスに対しては、デヴォー氏のチームメンバーが開発した2PLMを含む「豊富なニューロフォトンクスツールキットを自由に使える」という。

蛍光・リン光イメージング法の利点は、関与する脳細胞と分子に対する「絶妙な特異性」であるとデヴォー氏は述べる。「自分が見ているものが正確

にわかるということだ」。ニューロンは電気パルスを発生させて神経伝達物質を放出し、酸素を消費して血流を調節する。ニューロフォトンクスツールを使用すると、これらの各パラメータに対応できる。

これらの光学的な測定とは対照的に、fMRIシグナルはさらに複雑である。fMRIシグナルは、血流のダイナミクスや、酸素の供給と消費のバランスを反映している。そこで、2PLMの登場である。デヴォー氏のチームは、ニューロン活性が血流と酸素化に及ぼす影響を調べることで、巨視的なfMRI測定から神経回路に関する詳細な情報を導き出す限界を検証しようとしている。

fMRIはニューロン活性を間接的に測定するのだが、非侵襲的であることから、この技術についてデヴォー氏は「ヒトの研究において非常に多く使われている素晴らしいツールの1つ」と指摘する。fMRIが脳活脳の計測とマッピングに有用であることは、約20年前に発見された。活動ニューロンが要求する新鮮な血液が流入することで脱酸素化ヘモグロビン量が減少し、磁気

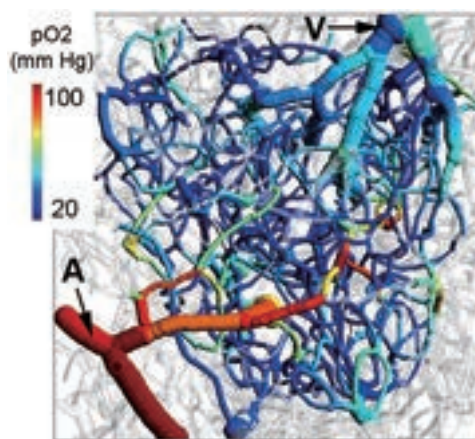


図1 2PLMによってマッピングされた脳内微小血管の酸素レベル。

共鳴シグナルが増加することを、科学者が観察したのである。

「この技術が臨床現場において疾患の診断を後押ししたのは大変興味深いのだが、特定の神経細胞の種類と特定のシグナル伝達分子の放出、そして血流の関係が完全に理解されているわけではないので、非常に困難を伴う」とデヴォー氏は述べる。「もし、いつかfMRI測定に基づいて薬や治療を評価したいのであれば、同レベルの細胞や分子の特異性をもって何らかの情報をもたらす必要がある」。

BRAIN イニシアチブの支援を受けてデヴォー氏らは、大脳皮質全体で時間的に変動するfMRIシグナルと、脳深部の局所的な神経回路の再構成から皮質に投射される神経調節入力の間を研究している。

脳活性のトラッキング

神経調節系は、注意力、覚醒、認知能力などの行動状態を制御している。行動や認知能力に強い影響を与えるため、脳疾患において神経調節系の破綻は認知機能の低下につながる。

デヴォー氏は、「自然な脳の活動は局所的な回路の活動から構成される。チップ上に個々の電気部品があると例えられる」と話す。「それぞれの部品はその場所で一定の機能を果たすために存在するが、チップを連動させることで、例えばバイアス電圧をかけたりゲインを設定したりと、外部から何らかの信号を送ることができる。これと同じことが、脳内の神経調節系でも可能である」。

その中でもコリン作動系では、前脳基底部とよばれる皮質下の深い領域に存在するコリン作動性ニューロンが、神経伝達物質であるアセチルコリンを放出する大脳皮質全体を投射する。ア

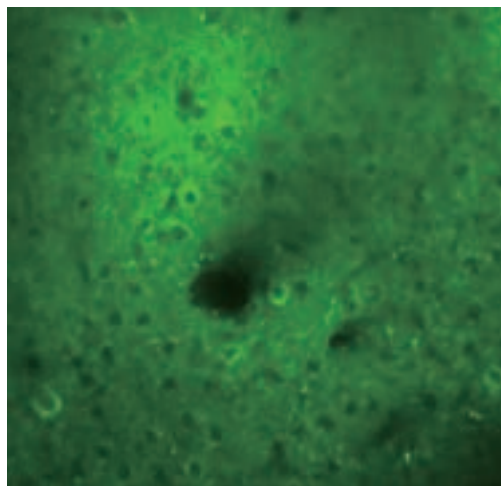


図2 2Pアセチルコリンに対する緑の蛍光センサを発現する遺伝子改変マウスの脳ニューロン。中央の黒い影は、像平面に垂直な脳の細動脈である。

セチルコリンは、脳の領域をまたいで活性を調節し、全体の認知機能の変動を調節させるシグナル分子である。コリン作動系は、「アルツハイマー病やその他の認知症の発症初期に機能不全に陥り、アセチルコリンの不足をもたらす」と同氏は述べる。「こうしたことを非侵襲的イメージングで診断することには、大きな価値があるだろう。脳内のコリン作動活性に何らかの変化がわかれば、その知見によって医師があなたにあった治療法をもたらすかもしれない」。

それらの神経伝達物質特異的システムにおいて、より詳細な情報を得るため、最終的にfMRIを使用することをチームは目標としている。並行して、ヒトと動物を対象にした研究も行う予定としている。アセチルコリン放出を活性化させるような集中力が必要な作業をマウスに行わせ、最先端の生体内多光子光学顕微鏡を用いて観察する(図2)。これにより、神経回路の活動と血流の関係を調べる。これらの光学機器の一部は、マルティノスセンターの高磁場動物用MRIスキャナを用いてfMRIと同時に使用する。

動物では二光子顕微鏡を用いて、アセチルコリンなどの神経伝達物質の放

出や血管拡張、酸素消費を直接観察できる。デヴォー氏は、「これらをもとに、非侵襲的なfMRIシグナルがどうなるかを予測できる」と話す。「それから光学的な測定とfMRIを組み合わせ、われわれのモデルがうまく機能するか確認できる」。

チームは、モデルが規模をまたいでマウスからヒトへの変換を確実にするため、ヒトに対するfMRI測定も並行して行う予定である。ヒトのデータを得るため、fMRIと脳波記録(EEG)を組み合わせ、目の瞳孔径や皮膚の伝導度などヒトの覚醒に関する他の指標も追跡するという。

デヴォー氏は、「これは基礎科学という点で非常に重要であり、臨床的なインパクトが期待できる」と述べ、アルツハイマー病におけるコリン作動系の変性にも言及する。「これは、ヒトの脳を全体的に解明することだ。ヒトの非侵襲的なデータを、この200年間で主に動物実験から得られた神経科学の言葉で解釈できるようにする必要がある。脳活動の顕微鏡的な画像と、非侵襲的な技術から得られた脳活動の間にかかる橋がまだ存在しない。われわれは、このギャップを埋めようとしている」。(Justin Murphy)

LPWJ