ボリューム電子顕微鏡が解き明かす神経系のミトコンドリア機能制御機構とその役割

大野伸彦

自治医科大学医学部解剖学講座組織学部門
自然科学研究機構生理学研究所超微形態研究部門

生体の微細構造を捉えるうえで、電子顕微鏡は古くから欠かせない観察手法として多くの研究に寄与してきた。近年、生体分子の機能状態を高精度で可視化するクライオ電子顕微鏡や、他のイメージング技法と併用する相関顕微鏡法といった新たなアプローチが注目を集めている。その中で、多数の連続電子顕微鏡画像を取得し、広範囲の組織や細胞をナノメートルスケールで解析できる「ボリューム電子顕微鏡」は、神経科学のコンネクトミクスをはじめとする多様な分野で活用が広がっており、モデル動物やヒト由来の組織・細胞に応用することで、これまで以上に詳細な生命現象の観察が可能となってきた。

電子染色を施した樹脂包埋試料を用いるボリューム電子顕微鏡では、一般的な透過型電子顕微鏡で採用される電子染色とは異なる、膜コントラストを強調する染色法が広く利用されている。また、樹脂は従来の透過型電子顕微鏡で用いられるものに加え、導電性を付与した特殊な樹脂が用いられる場合もある。さらに、人工プローブや標識技術が次々と開発され、発現遺伝子や蛋白分布との統合的な解析や相関観察の面でも、応用範囲が広がっている。同時に、人工知能を活用した自動画像解析技術の進歩もあり、大容量データセットの解析が行いやすくなってきている。

こうした技術を応用することで、有髄軸索のミトコンドリアが神経の興奮に伴ってランビエ絞輪部で増加することや、脱髄に伴って軸索のミトコンドリアの数と体積が増加すること、この脱髄軸索のミトコンドリアの増加が軸索の生存に重要であることを示す研究につながった。また免疫染色との併用によるマウス炎症性脱髄モデルの解析から、脱髄病変に存在する異なる種類のマクロファージの核やミトコンドリアの形態学的特性、その一部の細胞集団による脱髄の進展や細胞障害への寄与の可能性なども明らかになった。さらに、ミトコンドリアと他のオルガネラの間、あるいは神経細胞とグリア細胞の間の相互作用を詳細に解析することによって、新たな知見が得られてきている。

本公演では、ボリューム電子顕微鏡の基礎知識から最新の進歩までを概説するとともに、ミトコンドリア研究を中心とした応用事例を紹介し、これらの技術を今後どのように活用していくかについて、議論を深めたいと考えている。